

Niektoré intenzívne sledované témy súčasnej kardiológie – časť 1.

Kongres Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS), Amsterdam, Holandsko, 31. august – 4. september 2013

doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o.

Via pract., 2013, 10(6): 236–239

V dňoch 31. augusta – 4. septembra 2013 sa v Amsterdame, v priestoroch RAI konal ďalší výročný kongres Európskej kardiologickej spoločnosti. Tradičného podujatia sa zúčastnili tisíce odborníkov z celého sveta (29 990) najmä z Európy, ktorých spája súčasná rozsiahla problematika ochorení srdca a ciev. O kongres bol veľký záujem a mal tradične výbornú úroveň. Vedecká agenda dovolila intenzívne sa podeliť s účastníkmi z radov lekárov, výskumníkov a akademických pracovníkov rôznych oblastí kardiológie, ale aj endokrinológie, nefrológie, klinickej hypertenziológie, farmakológie, i ďalších odborov o dôležité poznatky. Bolo tu možné nájsť to najlepšie z výsledkov vedeckého výskumu, s mnohými príležitosťami pre vzájomnú výmenu informácií a štúdiom.

Uitmarkt, posledný augustový týždeň, je začiatkom novej sezóny, kedy tisíce domácich sa zúčastňujú bezplatných hudobných, divadelných, knižných predstavení a festivalov. Účastníkov kongresu tak privítala noblesná holandská metropola, jedno z najkrajších európskych miest so svojou jedinečnou históriou, architektonickými dominantami (a detailnou obnovou známeho areálu Rijksmusea), ako ozajstné európske i svetové centrum umenia so strediskami rozmanitej kultúry – najmä hudby, vedy, vzdelávania a obchodu, tradíciami, ale aj eleganciou, liahňou módnych trendov a šarmom, i spoločenským programom samotného kongresu. Bola tu výzva a možnosť aktívne dosiahnuť na métu jedinečnej esencie umenia, kultúry a vedeckého výskumu.

Z tohto renomovaného prostredia ponúka časť informácií z oblasti prevažne neinvazívnej kardiológie a klinickej hypertenziológie, ktoré sme tam získali.

Kontrola tlaku krvi a frekvencie srdca: príťažlivé duo pre kardioprotekciu?

Sympóziu bolo zamerané na dve intenzívne sledované témy: 1) úlohu zvýšenej frekvencie srdca (SF) ako rizikového faktora (RF) kardiovaskulárnych ochorení (KVO), vrátane artériovej hypertenzie, a 2) úlohu kombinovanej antihy-

pertenznej farmakologickej liečby v súčasnom manažmente artériovej hypertenzie (AH).

Pribúda dôkazov, že zvýšená sympatická aktivita, ktorá vedie k zvýšeniu SF nie je spojená len s rýchlejšim rozvojom AH a aterosklerózy, ale má negatívny vplyv pri vývoji metabolických stavov ako napr. syndrómu inzulínovej rezistencie a zhoršenie distenzibility veľkých artérií, ktoré zvyšujú kardiovaskulárnu (KV) morbiditu a mortalitu. Bolo potvrdené, že ambulantná SF nielenže zvyšuje riziko fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod pri artériovej hypertenzii, ale, na druhej strane, že farmakologicky indukovaná redukcia SF u pacientov s infarktom myokardu (IM) alebo zlyhávaním srdca (SZ) znižuje mortalitu. Napriek tomu je zvýšená frekvencia srdca stále ešte prehlíadaná ako rizikový činiteľ. Avšak nové smernice EHS/EKS z júna 2013 teraz odporúčajú, že SF by mala byť meraná počas vyšetrenia pre AH. Okrem monoterapie, ktorá môže efektívne redukovať hodnoty TK len v obmedzenom počte pacientov s AH, sme si stále viac vedomí v poslednom období, že kombinovaná liečba AH zvyšuje kontrolu TK. Kombinovaná liečba je efektívnejšia než zvyšovanie dávky lieku pri monoterapii a tiež súčasne zvyšuje compliance pacientov. Všetky veľké smernice manažmentu AH, vrátane posledných EHS/EKS z roku 2013, teraz favorizujú používanie jednej tabletky s kombináciou dvoch antihypertenzív pred jednotlivým používaním látok, pretože redukcia počtu používaných tabletiiek nielenže zvyšuje adhérenciu, ale tiež zvyšuje počet pacientov s kontrolovanými hodnotami TK (*H. A. J. Struijker-Boudier, Maastricht, Holandsko*). Možnosti kombinácie látok rozličných tried a kritériá na optimálne kombinácie látok s fixnými dávkami boli analyzované v ďalšej prezentácii sympózia.

Globálny manažment artériovej hypertenzie a kardiovaskulárnych ochorení: úloha redukcie frekvencie srdca

Pribúdajúce dôkazy potvrdzujú, že zvýšená sympatická aktivita je spojená s vyšším rizikom

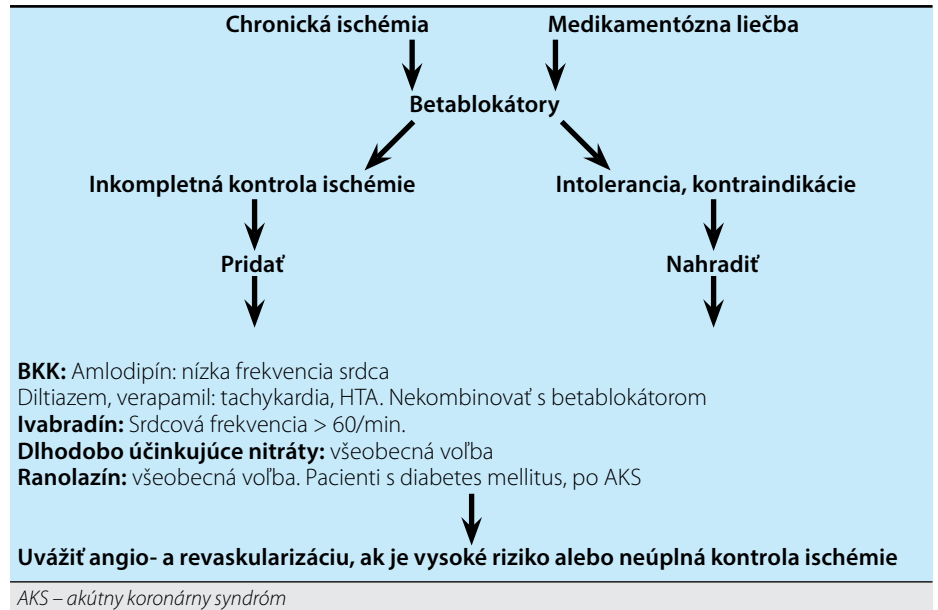
rozvoja AH a aterosklerózy a preto je aj silným prediktorom KV morbidity a mortality. Tieto vzťahy boli potvrdené nielen vo všeobecnej populácii, ale tiež medzi hypertenznými jedincami, s dôležitým dôsledkom a významom pre liečbu AH. Nedávne dôkazy potvrdili, že prediktívna hodnota pokojovej srdcovej frekvencie KV mortality je dokonca vyššia než ukazujú výstupy z analýzy variability SF. Výsledky štúdie HARVEST a ďalších štúdií ukázali, že popri pokojovej SF, tiež jej zmeny v čase, majú prediktívny vplyv na výsledky. Distribúcia SF v danej populácii je často vysvetľovaná zmesou dvoch homogénnych subpopulácií. Ich identifikáciu môžeme získať „analýzou zmesi“, štatistickým testom používaným v biologických disciplínach na skúmanie, či mixtúra dvoch normálnych distribúcií lepšie vysvetľuje variáciu vlastnosti, než jednoduchá distribúcia. V populácii Tecumseh, Harvest a belgickej populácii by sme mohli identifikovať analýzou zmesi prahové úrovne medzi normálnou a vysokou SF, ktorá varíovala od 80 – 85/min. v súlade s epidemiologickými údajmi. Osoby s tachykardiou vykazujú rysy syndrómu inzulínovej rezistencie. V najnovších analýzach štúdie HARVEST osoby s vysokou sympatickou aktivitou (zistených analýzou variability SF) potvrdili horší metabolický vývoj, rýchlejšiu progresiu k artériovej hypertenzii a zhoršeniu distenzibility veľkých artérií v porovnaní s osobami s normálnou aktivitou autonómnej sympatickej nervovej aktivity. Hromadenie viacerých rizikových faktorov koronárnej choroby srdca u osôb so zvýšenou SF tiež nachádzali početné epidemiologické štúdie. Potvrdili, že sympatická nervová hyperaktivita je zodpovedná zvlášť za zvýšenie KV morbidity u jedincov s tachykardiou. Zaujímavé výsledky o SF boli nedávno získané tiež z 24-hodinového ambulantného monitorovania. V rámci štúdie ABP-International sa potvrdilo, že ambulantná SF zhoršuje rizikovú stratifikáciu pre fatálne a nefatálne príhody pacientov s artériovou hypertenziou. Napriek tomuto dôkazu je SF stále prehlíadaná ako rizikový faktor. Avšak skutočnosť, že vo väčšine štúdií riziko vzťahované k zrýchlenej SF zostáva vysoko významné aj po kontrole veľkých RF aterosklerózy naznačuje, že zohráva

bezprostrednú úlohu v indukcii rizika. Signifikantná asociácia medzi zvýšenou SF a KV mortalitou bola skutočne potvrdená tiež u starších osôb v štúdiách CASTEL a v SYST-EUR. V štúdií CASTEL, VALUE a ABP-International sa potvrdil signifikantný vzťah medzi SF a mortalitou, keď boli pacienti, ktorí zomreli v prvých niekoľkých rokoch po základnom posúdení, vyradení z analýzy. Potvrdilo sa, že vzťah SF – mortalita nebol patričný u osôb s tachykardiou, ktorí mali chronické ochorenie. Údaje získané v experimentálnych zvieracích modeloch a údaje z intervenčných štúdií u pacientov s infarktom myokardu alebo kongestívnym zlyhávaním srdca upozornili, že farmakologicky indukovaná redukcia SF môže byť priaznivá vo viacerých klinických situáciách. Tachykardia (SF \geq 80/min.) bola nájdená u viac než 30 % hypertenzných pacientov, a tak redukcia SF otvára príťažlivý pridaný liečebný cieľ pre veľkú časť hypertenznej populácie. Ako a na ktorú úroveň by mala byť znížená SF u pacientov s artériovou hypertenziou je stále predmetom diskusie. Avšak posledné smernice EHS/EKS publikované v júni 2013 odporúčajú, že „meranie tlaku krvi by malo byť vždy spojené s meraním frekvencie srdca, pretože hodnoty SF v pokoji nezávisle predikujú KV morbiditu alebo fatálne príhody pri viacerých klinických stavov, vrátane artériovej hypertenzie (P. Palatini, Padova, Taliansko).

Manažment artériovej hypertenzie 2013: úloha kombinovanej liečby vo fixnej dávke vo svetle posledných odporúčaní

Artérová hypertenzia je primárnou príčinou predčasných úmrtí na celom svete; vyše 1 miliarda obyvateľov na Zemi má artérovú hypertenziu s 80 % nárastom hypertenzie v ekonomicky rozvinutých regiónoch. Úroveň ochrany proti kardiovaskulárnym ochoreniam je vzťahovaná k stupňu redukcie tlaku krvi. Avšak len jedna štvrtina z liečených pacientov dosahuje a udržiava medzinárodne uznávané ciele normálneho tlaku krvi. Najčastejšími príčinami nedostatočnej kontroly tlaku krvi sú: nedostatočná compliance k liečbe, nesprávna diagnostika artériovej hypertenzie a zotrvačnosť (nečinnosť) k liečbe artériovej hypertenzie. V posledných rokoch narastalo povedomie, že kombinovaná liečba môže zlepšiť liečbu artériovej hypertenzie. Viac než 75 % pacientov vyžaduje viacero látok na dosiahnutie cieľa. Kombinovaná liečba zlepšuje stupeň kontroly TK, ale tiež zlepšuje compliance pacientov a redukuje výskyt nežiaducich vedľajších účinkov. Kombinovaná liečba je oveľa efektívnejšia ako zvyšovanie dávky monoterapie v každej triede antihypertenzív. Všetky rozhodujúce guidelines o liečbe artériovej

Obrázok 1. Medikamentózna liečba chronickej stabilnej anginy pectoris



hypertenzie odporúčajú dosiahnuť efektívnu kontrolu pre úplnú väčšinu hypertenzných pacientov kombináciou najmenej dvoch antihypertenzných látok. Posledné vydanie odporúčaní EHS/EKS, 2013 „favorizujú použitie kombinácie dvoch antihypertenzných látok vo fixných dávkach v jednej tabletke, pretože zníženie počtu tabletiiek zvyšuje adhérenciu a zvyšuje počet jedincov s kontrolovaným TK“. Početné rozličné kombinácie antihypertenzív v liečbe artériovej hypertenzie sú efektívne. Kritériá pre optimálnu fixnú dávku kombinácie zahŕňajú niekoľko poznatkov: 1) látky by mali účinkovať rozličnými a komplementárnymi mechanizmami, 2) zníženie TK kombináciou by malo byť väčšie než jednotlivými samotnými komponentmi, a 3) incidencia nežiaducich liekových účinkov by mala byť redukovaná alebo prinajmenej nie zvýšená (H. A. J. Struijker-Boudier, Maastricht, Holandsko).

Ischemická choroba srdca: byť či nebyť. Ideme po správnej ceste?

Vieme dosť o pacientoch so stabilnou anginou? Zabúdame na niečo v manažmente?

Stabilná angina pectoris (AP) je hrotom ľadovca koronárnej choroby srdca, systémovým, multifaktoriálnym klinickým stavom, ktorý vyžaduje holistický prístup, z korektnéj diagnózy k revaskularizácii selektovanej koronárnej artérie. U všetkých pacientov so suspektnou alebo potvrdenou AP zahŕňa zoznam faktov:

1. Správna diagnóza ischémie. Kvantifikácia ischémie. Vyžaduje to výber vhodných testov na ischémiu a/alebo zobrazovaciu metódu koronárnych artérií v každom klinickom usporiadaní.

2. Identifikácia a liečba prispievajúcich faktorov (anémie, hypertenzie, dysrytmie, a pod.).
3. Identifikácia a liečba rizikových faktorov, najmä fajčenia, hypercholesterolémie, diabetes mellitus a hypertenzie.
4. Hodnotenie a poradenstvo vztahu k životnému štýlu a diéte, vrátane zaradenia pacienta do rehabilitačného programu, ak je to nevyhnutné.
5. Optimálna medikamentózna liečba je kľúčová u pacientov s anginou pectoris. Liečba statínmi a prinajmenej antiagregačnými látkami je odporúčaná u všetkých pacientov pre sekundárnu prevenciu. Antiischemická liečba by mala byť cieleňá na úplnú kontrolu ischemických príznakov s použitím pravej kombinácie antiischemických látok (betablokátory, blokátory vstupu kalcia do bunky, nitráty, ranolazín, nicorandil, ivabradín alebo trimetazidín) (obrázok 1).
6. Identifikácia komorbidít a „liečby ušitej na mieru“. Komorbidity sú často prítomné u pacientov s ischémiou. „Krajčírka liečba“ je nevyhnutná vo všetkých prípadoch (tabuľka 1).
7. Zvážiť revaskularizáciu vo vybraných prípadoch, hlavne u vysokorizikových pacientov a u tých osôb s perzistujúcou ischémiou, ktorá bráni normálnej dennej aktivite.
8. Úloha by mala byť pacientovi zdôraznená a vysvetlená.
9. Spojenie s pacientom, lekár primárnej zdravotníckej starostlivosti a kardiológ sú veľmi potrební.
10. Multidisciplinárne rozhodnutie: „Srdcová zostava (tím)“. Stabilná angina pectoris je komplexné ochorenie. Pracovný tím je nevyhnutný, zvlášť pri rozhodovaní o revaskularizácii (José L. Sendón, Madrid, Španielsko).

Tabuľka 1. Komorbidity, ktoré môžu vplývať na výber antiischemickej liečby u pacientov s AP

Komorbidity	Vplyv liečebného prístupu
Ochorenie priedušiek	Kl: BB
Diabetes mellitus, hypercholesterolémia	Prognóza, cieľ liečby
Zlyhávanie srdca	Kl: verapamil, diltiazem
Fibrilácia predsiení	Antitrombotiká, krvácanie, srdcová frekvencia
Zlyhávanie obličiek	Farmakokinetika
Artériová hypertenzia	Odozva J-krivky
Hypotenzia	Kl: väčšina antiischemických liekov
Bradykardia	Kl: BB, verapamil, diltiazem
Anémia	Antitrombotiká, krvácanie
Cievna mozgová príhoda	Antitrombotiká
Infekcie	Patofyziológia
Neoplazma	Compliance, kardiotoxicita antitumorálnej liečby
Demencia, kognitívne poruchy	Compliance k liečbe
Genotyp	Individuálna odozva k liečbe
Zápcha	Kl: BKK
Depresia	Antidepresíva môžu zvýšiť mortalitu

BKK – blokátory vstupu kalcia do bunky; BB – betablokátory; Kl – kontraindikácia

Optimálna medikamentózna liečba

Manažment stabilnej ischemickej choroby srdca je cieleň na redukcii progresie koronárnej aterosklerózy, prevenciu vzniku infarktu myokardu (IM) a kardiálnej mortality, zlepšenie symptómov a kvality života. Okrem toho je potrebná rada o primeranom životnom štýle, rozhodnutie o preventívnej liečbe kyselinou acetylosalicylou (ASA) ako aj o liekoch na liečbu ochorení a stavov, ktoré zvyšujú riziko/progresiu aterosklerózy (napr. artériovej hypertenzie, diabetes mellitus). Manažment symptómov je tiež veľmi dôležitý aspekt liečby u pacientov so stabilnou AP. Medikamentózna liečba je založená na používaní BB, BKK a dlhodobou účinných nitrátov. Tieto látky už boli používané desaťročia a sú odporúčané ako základná liečba v medzinárodných smerniciach. Mali by sme však vedieť, že ich účinnosť je menej než optimálna, a to z viacerých príčin. Po prvé, tieto lieky boli uvedené do klinickej praxe už dávno, v čase, keď dnešné prísne kritériá veľkých randomizovaných štúdií neboli štandardnou súčasťou hodnotenia liekov: následne, chýbajú nám solídne údaje ohľadom dlhodobých výsledkov, efektivity, bezpečnosti a nepriaznivých účinkov. Pacienti často nie sú titrovaní na najefektívnejšiu dávku. Nové látky, ako napr. ranolazín a ivabradín boli nedávno uvedené do klinickej praxe a preukázali antianginózne účinky v oveľa prísnejších testovaniach v randomizovaných klinických štúdiách. Okrem toho, len nedávno začal byť kladený dôraz na fakt, že symptómy stabilnej ischemickej choroby

srdca nie vždy adekvátne odrážajú prítomnosť stenózy obmedzujúcej prúdenie vo veľkých koronárnych tepnách. U mnohých pacientov môže byť zhoršenie distálnej koronárnej mikrocirkulácie, ktoré prispieva k symptomatológii redukovanej perfúzie myokardu mechanizmom, ktorý neodpovedá na liečbu „klasickými“ antianginóznymi látkami. Zvlášť je to nepochybné u niektorých skupín populácie pacientov, ako napr. u žien alebo pacientov s diabetes mellitus. Tento koncept sa tiež odvolával na vysvetlenie „perzistencie“ alebo „rekurencie“ anginózných symptómov napriek podľa všetkého úspešnej revaskularizácii. Je zaujímavé, že ranolazín sa zdá byť zvlášť efektívny u týchto pacientov (štúdie CARISA, RAN080, ERICA), (Zuchi et al., 2013). Záverom, antianginózna liečba a revaskularizačné procedúry by nemali stáť v opozícii, ale skôr (pozďĺž zmien životného štýlu a liečbe rizikových faktorov) by sa mali považovať ako nevyhnutné doplnkové prístupy k úspešnej liečbe pacientov so stabilnou anginou pectoris (G. Ambrosio, Perugia, Taliansko).

Zpráva o PCI

Existuje nespochybniteľná istota podporovaná dôkazom klinického benefitu revaskularizácie u pacientov s koronárnou chorobou srdca u vysokorizikových skupín, ako napr. STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu) alebo vysokorizikových akútnych koronárnych syndrómov s non ST eleváciou. Ischémiá je zrejme a páchatelom je lézia, vždy jasne identifikovaná. Uvažujeme nad tým, že pacienti so stabilnou ischemickou chorobou

srdca (Stable Ischemic Heart Disease, SIHD) môžu tiež prosperovať z revaskularizácie, ak je dôkaz extenzívnej 3-cievnej koronárnej choroby srdca, zvlášť ak je zahrnutý RIVA, alebo ak je dokázaná extenzívna myokardiálna ischémiá, kde len tieto lézie spôsobujúce ischémiu sú liečené selektívne katetrizačne alebo chirurgickou revaskularizáciou. Zostáva to ale dokázané, najmä ak patobiológia AKS (pri ktorých ruptúra mierne stenozujúcich plakov je dominantná) sa podstatne odlišuje od tých so SIHD, u ktorých zohrávajú dominantnú rolu závažné stenotické lézie. Pri absencii definitívneho dôkazu z randomizovaných kontrolovaných štúdií *The Joint European Society of Cardiology and European Association for Cardiothoracic Surgery*, ako aj *American College of Cardiology a American Heart Association*, „*Revascularization Guidelines*“ v súčasnosti odporúčajú revaskularizáciu u pacientov s Class I (Indication) a Level B (of Evidence) u osôb s dokázanou ischémiou zahŕňajúcou >10 % ľavej komory na základe the Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot (ACIP), the COURAGE nuclear sub-study a observačných štúdií (Odporúčanie myokardiálnej revaskularizácie). Je založené na prísnom dôkaze, že revaskularizácia neischemických lézií je nevhodná. A tak hoci limitovane, dostupné dôkazy podporujú benefit revaskularizácie pri SIHD, zatiaľ čo veľké randomizované štúdie zlyhali pri demonštrovaní benefitu redukcie mortality alebo IM invazívnym prístupom oproti samotnej medikamentózne liečbe (ktorý môže byť najväčší u vysokorizikových pacientov) možno preto, že výber bol skreslený výberom z nízkorizikových pacientov a dôkaz ischémiu myokardu chýbal. Existujú pochybnosti, v akej proporcii pacientov so SIHD budú títo kvalifikovaní ako „nie nízke riziko“ a snáď derivovať potenciálny benefit revaskularizácie. Aj z viacerých ďalších dôvodov sú preto urgentne potrebné ďalšie dôkazy na definovanie pravej úlohy revaskularizácie pri SIHD. Štúdia „*The International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA)*“ bude prospektívne randomizovať 8 000 pacientov v 400 centrách na celom svete na invazívnu stratégiu s doplnením na optimálnu medikamentóznou liečbu (OML) vs. konzervatívna stratégia OML a kardiálna katetrizácia a revaskularizácia rezervovaná pre refraktérnu anginu pectoris alebo klinické príhody u pacientov so SIHD a objektívne miernou až ťažkou ischémiou (>10 % myokardu). Štúdia ISCHEMIA by tak mala poskytnúť silný dôkaz ohľadom optimálneho manažmentu pacientov so SIHD a rolu invazívnej stratégie v modernej ére. Dôležité je, že rekurentná angina pectoris pri stavoch po PCI nie je neobvyklá a môže byť zachytená v 25 – 30 % pacientov do jedného roka,

dokonca po iniciálne úspešnej PCI. Angina pectoris sa vyskytuje približne pri 75 % veľkých nepriaznivých kardiálnych príhodách (major adverse cardiac events, MACE) po PCI. Terapeutické stratégie sa tak zameriavajú na angínóznú úľavu u pacientov po PCI s rekurentnou angínou ako dôležitú výzvu. U pacientov s predchádzajúcou anamnézou angina pectoris, ktorí sa podrobili PCI 30 dní po AKS v štúdiu MERLIN-TIMI 36 trial, antiangínózna látka ranolazín signifikantne redukoval primárny kompozitný cieľ (KV úmrtie, IM alebo rekurentná

ischémia) a každý zaradený end-point, okrem IM. Úloha ranolazínu pri stavoch po PCI bude ďalej výskumne sledovaná v štúdiu RIVER-PCI Study (the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization po-PCI), ktorá sa usiluje demonštrovať, či ranolazín (ktorý redukuje záchvaty angina pectoris) zníži výskyt hospitalizácií a opakovaných revaskularizácií.

Záver: Na optimálnu medikamentóznú liečbu a revaskularizáciu by sme sa nemali pozeráť ako na súťaž (konkurencie), ale skôr ako pridané a doplnujúce formy manažmentu pre pacientov so sta-

bilnou ischemickou chorobou srdca. Pokračujúci vývoj „heart team approach“ individualizuje liečbu, ktorá je najlepšie vhodná pre pacientov a je dôležitým riadiacim princípom klinického manažmentu (W. Boden, Albany, USA).

doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VOÚG sv.
Lukáša v Košiciach, n.o.
Strojárska 13, 040 01 Košice-Staré Mesto
marian.snincak@upjs.sk
