

Nová paradigma v liečbe stabilnej koronárnej choroby srdca. Optimalizácia liečby akútnych koronárnych syndrémov a kardiovaskulárnej prevencie

World Congress of Cardiology 2014, Melbourne, Austrália, 4. – 7. máj 2014 (1. časť)

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

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ, Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša, Košice

Via pract., 2014, 11(3-4): 143–146

Nedávny Svetový kardiologický kongres v Austrálii v dňoch 4. – 7. mája 2014 organizovaný Svetovou kardiologickou federáciou (World Heart Federation) sa uskutočnil v Melbourne Convention and Exhibition Centre (MCEC), v jeho 64-ročnej histórii len druhýkrát v Austrálii. V celej oblasti kardiológie v posledných niekoľkých dekádach pribúdajú mnohé zaujímavé vedecké poznatky. Stále však zostáva urobiť na tomto poli mnoho práce. Artériová hypertenzia sa stala číslom 1 v príčinách úmrtí na svete. Napriek všetkým snahám o redukciu výskytu koronárnej choroby srdca, cievnych mozgových príhod, zlyhávania srdca a kardiovaskulárnych komplikácií, výskyt diabetu a obezity kontinuálne narastá na celom svete. Primárna a sekundárna prevencia kardiovaskulárnych ochorení vyžaduje globálny prístup ku kardiovaskulárnemu riziku a hlboké porozumenie vzájomným mechanizmom vzťahov. Kongres ponúkol bohaté príležitosti na výmenu myšlienok, stanovísk, debatu práce, informácie a edukáciu, ktoré budú v konečnom dôsledku viesť k akcelerácii úsilia proti predčasnej mortalite a morbidite kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Boli tu prezentované závery početných klinických štúdií, prebehli mnohé diskusie, klinické semináre, plenárne sympóziá, stretnutia s expertmi, a zaujali nielen kardiológov-špecialistov, ale i veľmi početne prítomných odborníkov verejného zdravotníctva. Celkom sa uskutočnilo vyše 150 podujatí a posledné vedecké poznatky prezentovalo vyše 1 460 nových abstraktov o prevencii, diagnostike, liečbe a manažmente početných KVO vrátane akútnych koronárnych syndrémov (AKS), arytmií, artériovej hypertenzie, dyslipidemií, srdcového zlyhávania, periférnych vaskulárnych chorôb, chlopňových chýb a kongenitálnych ochorení srdca. Kongres tak ponúkol program s poslednými výsledkami na tomto vitálnom poli experimentálnej a klinickej medicíny v rozvinutom, a tiež i v rozvíjajúcich sa krajinách

v tomto svetovom regióne (Austrália, Indonézia, Indočína, Ázia, Nový Zéland). Novinkou bol celodenný program nazvaný „Wear day – this is not a red dress, it's a red alert“ a „Go red for Women campaign: wear red!“. Ochorenia srdca a cievne mozgové príhody sú príčinou úmrtí žien číslo 1 v celosvetovom meradle – 8,6 milióna žien zomiera ročne na KVO a mozgové príhody, ktoré sú rozšírené na celom svete a sú pritom preventabilné. Prekvapujúco veľké množstvo kolegyň v tento deň prišlo na kongres v červenom oblečení. Medzinárodný kongres bol pohľadom i na rozsiahly regionálny výskum, prehľadom miestnych medicínskych úspechov, najmä tentokrát cielene na prevenciu reumatických ochorení srdca a zneužívania tabaku. Ambicióznym je i program, pod patronátom WHO, zvýšiť úsilie v intervencii, prevencii, diagnostike a liečbe tzv. 25 x 25 (redukcia predčasnej KV mortality v roku 2025 o 25 %). Predstavil i potenciál, dôležitosť a príspevok Austrálie a juhovýchodného teritória Ázie k svetovej ekonomike a zdravotníckym technikám, liečivám a technológiám (95 vystavovateľov, 12 satelitných sympózií sponzorovaných industriálnymi spoločnosťami), ale aj potenciál regiónu v racionálnom stravovaní, potravinovej edukácii, nutricii a zdravom životnom štýle.

Najbližším celosvetovým podujatím World Heart Federation bude WCC 2016 v Mexiku (www.worldcardiocongress.org).

Z rozsiahleho programu melbournského kongresu ponúkame niektoré informácie z navštevovaných sympózií, tentokrát na tému ischemickej choroby srdca – formy chronickej, stabilnej – i akútnej koronárnej choroby srdca.

Nové paradigmy v liečbe chronickej stabilnej koronárnej choroby srdca

Manažment koronárnej choroby srdca: medikamentózne a intervenčné pokroky. V priebehu posledných dvoch dekád bola väč-

šina klinického a výskumného záujmu v oblasti koronárnej choroby srdca venovaná rozličným aspektom akútnej koronárnej choroby srdca (AKS). Súčasne široké využitie techník perkutánnej koronárnej intervencie (PCI) ďalej prispelo k poklesu záujmu o novšie modality v liečbe chronickej stabilnej koronárnej choroby srdca. Avšak v súčasnosti sa stále viac oceňuje, že pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca reprezentujú veľkú časť populácie s koronárnou chorobou srdca (KCHS), že – hoci vysoko úspešne – PCI neposkytuje definitívne liečbu koronárnej aterosklerózy, a že, po tretie, úspešne revaskularizovaný pacient má naďalej svoju symptomatológiu. Potvrdila to rozsiahla metaanalýza 14 randomizovaných kontrolovaných štúdií, $n = 8\,818$ pacientov (Wijeysundera, *Ann Intern Med.* 2010), ktorá porovnávala efekt PCI verus medikamentózne liečba s anginóznym reliéfom (do 1 roka od výkonu malo anginózne ťažkosti 29 % pacientov po PCI verus 36 % * pacientov s medikamentóznou liečbou, od 1 – 5 rokov 29 % verus 38 % a po 5 rokoch 30 % verus 38 %; * $p < 0,001$; $p = 0,002$). 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 napríklad u žien (Zuchi, 2013) alebo pacientov s diabetes mellitus. Tento koncept sa tiež odvolával na vysvetlenie „perzistencie“ alebo „rekurencie“ anginózných symptémov napriek, podľa všetkého, úspešnej revaskularizácii. Stabilná koronárna choroba srdca ostáva veľkou príčinou morbidity a mortality. Viedlo to k opätovnému zvýšeniu záujmu

o toto ochorenie, a tak po mnohých rokoch majú teraz kardiológovia nové látky, ktoré boli prísne testované v početných veľkých randomizovaných štúdiách, a tiež nové odporúčania pre manažment stabilnej anginy pectoris. Súčasným prístupom je: a) odhadnúť revaskularizáciu tiež vo svetle jej efektu na prognózu a rozsah myokardu potenciálne ohrozeného ischemiou, b) zabezpečiť dostupnosť „optimálnej medikamentózne liečby“ definovanej ako jedna alebo dve antianginózne látky (vrátane novších látok), c) intenzívna kontrola rizikových faktorov a používanie statínov, protidoštičkových látok a eventuálne inhibítorov renín-angiotenzínového systému. Veľká paradigma zmenila pozíciu. Manažment stabilnej koronárnej choroby srdca bol dlho postavený čisto na kontrole symptómov; teraz sa dôraz presunul smerom k zahrnutiu efektívneho zlepšenia symptomatológie (prof. G. Ambrosio, Perugia, Taliansko).

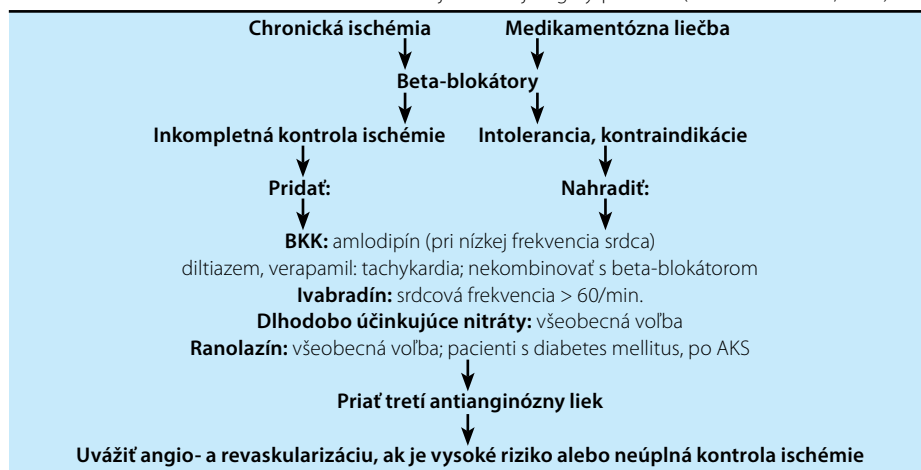
Od klinickej štúdie ku klinickej praxi.

Tradičná liečba chronickej anginy pectoris zahŕňa reliéf epizódy hrudnej bolesti, zlepšenie rekurentnej morbidity, ako je napríklad anémia, zlyhávanie srdca a fibrilácie predsiení, prevencia pacientov pred infarktomyokardu (IM), recidívou IM alebo náhlejšou smrťou. Anginóznym reliéfom je najlepšie ovplyvnené používaním krátkoúčinných nitrátov. Redukcia rekurencie angíny je obvykle dosahovaná betablokátormi, alebo menej často blokátormi vstupu kalcia do bunky (BKK), alebo kombináciou oboch. Avšak mnohí pacienti nemôžu tolerovať niektoré z týchto liekov alebo nedosahujú uspokojivú kontrolu symptómov (redukcia anginózných paroxysmov a zlepšenie tolerance námahy). V takýchto prípadoch musí byť zvažovaná ďalšia liečba (obrázok 1).

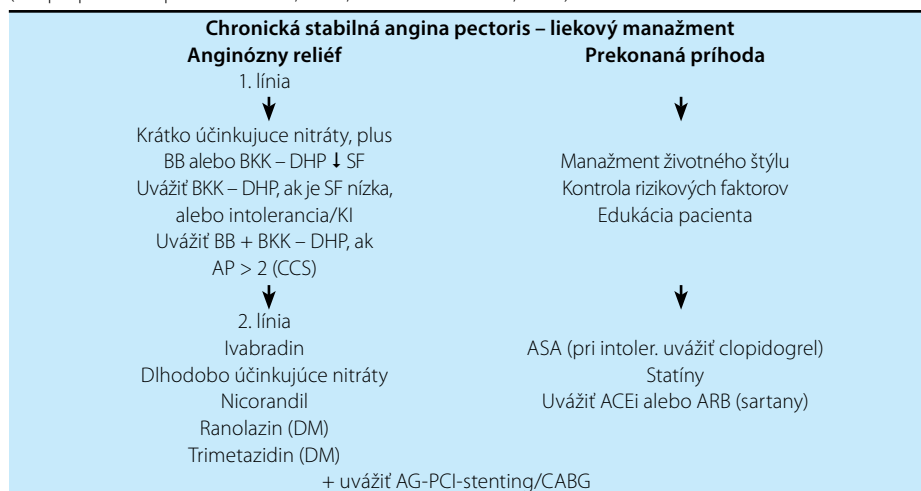
Chirurgická revaskularizácia alebo angioplastika plus stent sú dve veľmi dôležité možnosti, ktoré musia byť zvažované pri viacievnom postihnutí, alebo ak je prítomné kritické zúženie ľavej hlavnej koronárnej artérie – „left anterior disease“. Avšak pre mnohých pacientov sú vhodné ďalšie medikamentózne možnosti.

Možnosťou, ktorá môže byť použitá, sú samotné dihydropyridíny (neznížujúce frekvenciu srdca, SF), lebo v kombinácii s betablokátormi sú ako efektívna voľba. Ale teraz je dostupných päť ďalších skupín antianginózných látok, ktoré boli predtým známe ako liečba „add-on“ (betablokátory alebo BKK). V súčasnosti sú opísané ako „sekundárna línia“ liečby: dlhodobé účinné nitráty, ranolazin (pomaly účinný blokátor sodíkových kanálov), ivabradin (blokátor I_f kanálov), nicorandil (nitrát plus $I_{K_{ACh}}$ otvárač) a trimetazidin

Obrázok 1. Medikamentózna liečba chronickej stabilnej anginy pectoris (NICE Guidelines, 2011)



Obrázok 2. Medikamentóznym manažmentom pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca (adapt. podľa Odporúčania EKS, 2013, Montalesco et al., 2013)



ACEi – inhibitor enzýmu konvertujúci angiotenzín; BB – betablokátor; CABG – coronary artery bypass graft; BKK – blokátor vstupu kalcia do bunky; CCS – Canadian Cardiovascular Society; DHP – dihydropyridín; PCI – percutaneous coronary intervention

(častočný inhibitor oxidázy mastných kyselín), obrázok 2.

Z nich ivabradin a ranolazin sú aktívne skúmané. Ranolazin potvrdil efektívnu antianginóznou účinnosť (so zvýšením tolerance záťaže a redukciiu frekvencie paroxysmov anginy pectoris a spotreby nitrátov), ak sa používa samostatne (MARISA), alebo v kombinácii s ďalšími antianginóznymi kúrami (CARIS a ERICA) (prof. A. J. Camm, Londýn, Veľká Británia).

Optimalizácia trvania protidoštičkovej liečby u pacientov v medikamentóznom manažmente. Mortalita a morbidita spojená s akútnymi koronárnymi syndrómami ostáva vysoká, napriek všetkým posledným pokrokom v liečbe týchto stavov. Akútne koronárne syndrómy (AKS) zahŕňajú heterogénnu skupinu pacientov. Optimálna liečba varíruje podľa typu AKS a rizika ischemickej príhody a je riadená podľa klinických odporúčaní. Hoci koronárna revaskularizácia je odporúčaná pre väčšinu pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami, hlavne

mnohí jedinci s vysokým rizikom sú manažovaní konzervatívne. Na tomto edukačnom programe boli posudzované stratégie na optimalizáciu liečby v medikamentóznom manažmente pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (prof. D. Brieger, Sydney, Austrália).

Prehľad problémov v liečbe pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami. Prvá prezentácia na tomto sympóziu bola prehľadom skutočných celosvetových dokladov, ktoré potvrdzujú, že implementácia liečby AKS založenej na smerniciach je suboptimálna u mnohých vysokorizikových pacientov s AKS, ktorí boli liečení konzervatívne. Pacienti s vysokým ischemickým rizikom, ktorý vyplýva z akútneho koronárneho syndrómu, môžu získať vyšší benefit z agresívnej liečby v porovnaní so skupinou pacientov s nižším rizikom. A následne najlepšie guidelines odporúčajú skorý invazívny manažment pre pacientov so STEMI (ST-elevation myocardial infarction) a pre stredne- až vysokorizikových pacientov s AKS bez ST-elevácie (NSTEMI-ACS)

a konzervatívny manažment pre nízkorizikových jedincov (Steg et al., 2012; Hamm et al., 2011 (ESC); Jneid et al., 2012 ACCF – AHA guidelines; O'Gara et al., ACCF – AHA, 2013). Regionálne rozdiely v strategickom manažmente sú známe. V mnohých krajinách nie je dostatok možností pre PCI (perkutánna koronárna intervencia), vysoké náklady na liečbu a geografické bariéry môžu obmedzovať používanie invazívnych procedúr. Dokonca i v oblastiach s prístupom k PCI, mnohí pacienti so stredne vysokým a vysokým rizikom NSTEMI-AKS sú liečení medikamentózne bez revascularizácie (Bueno et al., 2013; Bajaj et al., GRACE, CANRACE 2013; Roe et al., EARLY ACS, 2012) a používanie protidoštičkovej liečby kolíše podľa stratégie manažmentu (Bueno et al., EPICOR, 2013). Konzervatívnejší prístup k liečbe je spojený s horšími dlhodobými výsledkami (Bueno et al. 2013; Bajaj et al., 2013; Roe et al., 2013). Existujú paradoxy liečebného rizika v manažmente AKS v reálnom svete, ako napríklad, že vzácnejšie nízko než vysokorizikovní pacienti sú pravdepodobne častejšie podrobení inervenčnými procedúram a dostávajú agresívnejšiu farmakologickú liečbu (Chew et al., SNASHOT ACS, 2013; Jedrzekiewicz et al., 2009). Určité skupiny pacientov pravdepodobne dostávajú menej agresívnu liečbu, napríklad starší, a tiež pacienti s atypickou prezentáciou (Jokhadar, Wenger, 2009). Nedostatok, chýbanie rutinného hodnotenia rizika je veľkou príčinou, prečo mnohí vysokorizikovní pacienti sú manažovaní konzervatívne. Guidelines odporúčajú používanie kvantitatívneho skóre rizika na zhodnotenie rizika ischemickej príhody u pacientov s AKS. V praxi zhodnotenie rizika je často založené na vyhodnotení ukazovateľa individuálneho rizika alebo podľa samotného klinického nároku a dôkazy naznačujú, že stratifikácia rizika podľa tejto metódy je nedostatočná (Chew et al., 2013). Compliance s odporúčaniami ostáva nízka z viacerých ďalších aspektov manažmentu AKS. Napríklad, menej než 1/2 pacientov s AKS dostáva predhospitalizačnú starostlivosť a menej než polovica ma registrovaný EKG záznam pred prijatím na hospitalizáciu (Sinnaeve et al., EPICOR, 2012). Dokonca u pacientov, ktorí ho majú urobený, predhospitalizačná iniciácia protidoštičkových látok ostáva zriedkavá. Okrem toho mnohí pacienti po prepustení z liečby po prekonaní AKS, najmä tí, ktorí boli manažovaní medikamentózne, nedostávajú liečbu založenú na odporúčaníach (Bueno et al., 2013; Roe et al., 2012). Úroveň morbidita a mortality ostáva po prekonaní AKS vysoká a dnešné nízke hodnoty compliance s odporúčaniami môžu

byť významným prispievajúcim faktorom (Dr. H. Bueno, Madrid, Španielsko).

Najlepšie praktické odporúčania na identifikáciu pacientov s vysokým rizikom po prekonaní AKS. Používanie objektívnej rizikovej stratifikácie rizika na vedenie klinického rozhodnutia v manažmente AKS bolo diskutované v tejto nasledujúcej prednáške súčasne s predstavením bariér pri používaní rizikových skóre. Stratégie na manažment AKS sa líšia podľa rizika ischemických príhod u pacientov. Zatiaľ čo pacienti so STEMI (ST-elevation myocardial infarction) majú vysoké riziko komplikácií, u pacientov bez ST-elevácie s AKS (NSTEMI-ACS) riziko kolíše. Guidelines odporúčajú kvantitatívne zhodnotenie rizika s použitím skóre rizika pre klinické vedenie rozhodnutia u pacientov s NSTEMI-ACS (Hamm et al., ESC, 2011; Jneid et al., ACCF – AHA, 2012). Boli pripravené viaceré skóre rizika; avšak skóre GRACE (Fox et al., 2006) je najviac rozšírené a odporúčané a poskytuje precíznejšie zhodnotenie rizika, hoci skóre rizika TIMI (Antman et al., 2000) je jednoduchšie na používanie. Skóre GRACE je odvodené z údajov zozbieraných od 26 267 originálnych pacientov s AKS v registri GRACE, ktoré zhodnocuje riziko založené na viacerých nezávislých prediktorech príhod: deviacii ST-segmentu, veku, frekvencii srdca, systolickom tlaku krvi, kreatinínii, triedy (Killip), zástave srdca pri prijatí a zvýšených úrovniach biomarkerov nekrózy (Fox et al., 2006). Rizikové skóre podľa $GRACE \leq 108$, $109 - 140$ a respektíve > 140 sú spojené s nízkym, intermedijným a vysokým rizikom hospitalizačnej mortality (Fox et al., 2006). Napriek odporúčaniam v guidelines, systematická objektívna stratifikácia rizika nie je široko vykonávaná. Liečebné rozhodnutia sú vo všeobecnosti založené na klinickom zhodnotení lekárov; agresívnejšej medikamentózne liečbe sa obvykle u vysokorizikových pacientov vyhýba, pretože sa dotýkajú s potenciálom vedľajších účinkov liečby. Vysokorizikovní pacienti však môžu profitovať z agresívnejšieho manažmentu (Fox et al., 2007). Viaceré faktory môžu vytvárať bariéry pri používaní rizikového skóre v reálnej klinickej praxi. Po prvé, klinické zhodnotenie alebo používanie jednoduchých indikátorov rizika môže byť domnelé a zlyhať pri vedení liečebného rozhodnutia; po druhé, skóre rizika sú ťažkopádne pri kalkuláciách; a nakoniec, k dispozícii nemusia byť dostupné všetky údaje potrebné na výpočet rizikového skóre v potrebujú chvíľu pri predstavení pacienta. K dispozícii je aktualizované skóre GRACE, ktoré má potvrdenú lepšiu rozlišovaciu hodnotu, je ľahšie na používanie a dovoľuje náhradu kreatinémie a triedu

podľa Killipa (Fox et al., 2014). Jej využívanie môže zlepšiť rizikovú stratifikáciu a umožniť lepšie riadenie manažmentu pacientov s AKS v súlade s najlepšimi praktickými odporúčaniami (prof. N. Danchin, Paríž, Francúzsko).

Optimalizovanie liečby – optimalizovanie starostlivosti o pacienta. Posledná prezentácia sa sústredila na optimalizáciu manažmentu medikamentózne liečby založenej na súčasných dôkazoch. V prehľade boli pripomenuté všetky známe poznatky, súčasné a prebiehajúce štúdie o stratégii a manažmente AKS. Posledné pokroky v našom porozumení manažmentu akútneho koronárneho syndrómu pomohli redukovať mortalitu spojenú s týmito stavmi. Zaistenie používania liečby založenej na dôkazoch a adresovanie zostávajúcej skupine v „medzerách“ je našim poznaním, ktoré bude prispievať k ďalšej optimalizácii liečby. Invazívny postup je nadradenejší medikamentóznemu v manažmente stredne a vysokorizikových pacientov s AKS bez elevácie ST segmentu (NSTEMI-ACS) (Cannon et al., 2001; Fox et al., 2002). Optimálny čas na angiografické vyšetrenie pre pacienta u tejto skupiny pacientov je nedostatočne definovaný. Omeškanie katetrizácie dovoľuje „pred-liečbu“ intenzívnou antitrombotickou medikáciou na stabilizáciu plakov a môže zlepšiť bezpečnosť nasledujúcej intervencie. Nedávne štúdie však porovnávali skorú a oneskorenú katetrizáciu u pacientov s NSTEMI-ACS a podporujú skorý intervenčný zákrok, najmä u vysokorizikových pacientov (Katritsis et al., 2011; Mehta et al., 2009; Montalescot et al., 2009). Mnohí pacienti s NSTEMI-ACS vrátane niektorých so stredným a vysokým rizikom sa nedostanú k intervenčnému invazívnemu spôsobu liečby a sú manažovaní medikamentózne, farmakoterapiou. Guidelines odporúčajú skorú iniciáciu duálnej antitrombotickej liečby (DAPT) u všetkých pacientov s AKS, ktorých sa dotýka iniciálna liečebná stratégia (Hamm et al., 2001; Steg et al., 2012; Jneid et al., 2012; O'Gara et al., 2013), avšak v porovnaní s pacientmi liečenými invazívne, väčšia časť medikamentózne manažovaných pacientov dostáva len jednu protidoštičkovú látku (Bueno et al., 2012). Napriek odporúčaniam o používaní novších inhibítorov P2Y₁₂, klopidogrel je stále najpredpisovanejšou látkou pri AKS (Bueno et al., 2012). Existuje významná variabilita v používaní ďalších antitrombotických terapií, ktorá je čiastočne vysvetľovaná typom AKS a stratégiou manažmentu. Optimalizovanie liečby v línii s odporúčaniami by malo prispieť k redukcii nežiaducich príhod po akútnom koronárnom syndróme. Odporúčané trvanie protidoštičkovej

liečby (DAPT) je 6 – 12 mesiacov po stente a 12 mesiacov po akútnom koronárnom syndróme nezávisle od revaskularizačnej stratégie (O'Gara et al., 2013; Wijns et al., 2010), ale optimálne trvanie DAPT nie je dobre definované. Niekoľko štúdií posudzovalo, či rozšírenie DAPT po 12 mesiacoch bude u týchto pacientov spojené s benefitom (Lee et al., 2014; Chen et al., 2014; Valgimigli et al., 2012). Prebiehajú ďalšie štúdie sledujúce efekt DAPT podávaných viac než 12 mesiacov po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI) (Mauri et al., 2010; GLOBAL LEADERS, 2014; Helft et al., 2013) a u pacientov s anamnézou infarktu myokardu (Bonaca et al., 2013).

Klopidogrel ostáva voľbou u pacientov neschopných používať liečbu s ticagrelorom alebo prasugrelom (inhibítory rec. P2Y12), ale časť pacientov preukazuje nízku odozvu na klopidogrel, a je to spojené s horšími výsledkami. Doštičkové funkčné testy a genotypizácia môžu byť využité na identifikáciu nedostatočných respondérov na klopidogrel, ktorí sú schopní zvýšiť dávku na dosiahnutie požadovanej doštičkovej odozvy, avšak tieto testy nie sú v súčasnom období odporúčané, pretože ich klinická užitočnosť pre liečebné rozhodnutie nie je ešte dostatočne ustanovená (prof. H. White, Auckland, Nový Zéland).

Tento edukačný program bol zameraný na poskytnutie najaktuálnejších informácií o kľúčových momentoch dotýkajúcich sa manažmentu pacientov s AKS a ponúkol potenciálne stratégie na optimalizáciu starostlivosti o pacientov.

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

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie

Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv.

Lukáša v Košiciach, n. o.

Strojárska 13, 040 01 Košice-Staré Mesto

marian.snincak@upjs.sk
