

ESC 2018

„Diamantová cesta“ – moderní přístup v léčbě anginy pectoris

E. Srbová

redakce Terapie

Jak personalizovat antianginózní léčbu, aby z ní pacient získal maximální benefit?

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) zaujímají v celosvětovém měřítku vedoucí místo mezi všemi chorobami v zátěži, kterou působí. Stále tak přetrvává naléhavá potřeba identifikování nových a komplementárních cílů pro její optimální management. Největší prevalenci ze všech forem KVO má ischemická choroba srdeční (IČS), jejímž nejčastěji vídaným symptomem je angina pectoris. Stoupá prevalence chronické anginy pectoris, která je hlavní příčinou invalidity a snížení kvality života. Z důvodu stárnutí populace narůstá důležitost problematiky anginy pectoris ve stáří, neboť tento symptom přispívá ke křehkosti pacientů a výskytu deprese v této populaci.

Management anginy pectoris s sebou stále nese mnoho výzev. Ačkoli je k dispozici řada možností léčby, které u anginy pectoris prokázaly svou účinnost, existuje značná „terapeutická netečnost“, jak upozornil Dr. C. Pepine z College of Medicine v Gainesvillu v USA v úvodu symposia věnovaného dnešnímu pohledu na farmakoterapii anginy pectoris. „Navzdory tomu, že přetrvávají symptomy a špatná kvalita života, antianginózní léčba často není eskalována,“ pokračoval. Částečně to podle jeho slov souvisí s nejistotou v oblasti léčebných postupů, obavou plynoucí napříkladem ze skutečnosti, že ačkoli revaskularizace je efektivní ve většině případů obstrukční nemoci, ve 20–40 % případů angina pectoris přetrvává nebo recidivuje. Také přibývají důkazy, že za značný počet případů jsou zodpovědné poruchy koronární reaktivity a/nebo mikrovaskulární dysfunkce. „V dnešní době je zřejmé, že je třeba optimalizovat léčbu podle individuálních charakteristik a komorbidit konkrétního pacienta, a to tak, aby z ní pacient získal maximální benefit,“ konstatoval Dr. Pepine.

Mnoho tváří anginy pectoris

Angina pectoris na celém světě postihuje kolem 112 milionů lidí. U více než poloviny pacientů, u nichž je přítomna, závažně zhoršuje kvalitu života a schopnost provádět každodenní aktivity a často vede k odchodu do penze ještě v produktivním věku, jak konstatoval Dr. P. Camici z Vita-Salute University a San Raffaele Hospital v italském Miláně.

Podle jeho slov má angina pectoris mnoho podob. Dnes je zřejmé, že v mechanismu ischemie myokardu hrají roli nejen ateroskleróza a vazospastické onemocnění koronárních arterií epikardu, ale i koronární mikrovaskulární dysfunkce (KMD). Mnozí z pacientů, kteří podstupují koronární angiografii kvůli bolesti na hrudi, která naznačuje obstrukční aterosklerózu epikardiálních koronárních arterií, mají normální angiogram. Řada studií již prokázala, že strukturální a funkční abnormality koronární mikrocirkulace se mohou objevit i u pacientů bez obstrukční aterosklerózy, ale s rizikovými faktory nebo s onemocněním myokardu. KMD tak může být důležitým ukazatelem rizika, případně přispívat k patogenezi KVO, proto se z ní stává terapeutický cíl.

Angina pectoris se navíc často vyskytuje i po úspěšné revaskularizaci, jak dokládají velké studie NHLBI, COURAGE, SYNTAX či BARI-2D, které porovnávaly procentuální zastoupení pacientů s anginou pectoris na začátku vs. po 1 roce od perkutánní koronární intervence (PCI). Rovněž je doloženo, že výskyt anginy pectoris se zvyšuje s přítomností komorbidit – ve studii BARI-2D, která zahrnovala pacienty s IČS a diabetes mellitus 2. typu, bylo procento pacientů s anginou pectoris po roce od provedení PCI významně větší než v ostatních třech jmenovaných studiích.

Na vzniku KMD se podle sdělení Dr. Camiciho podílejí vaskulární mechanismy strukturální i funkční, ale i faktory myokardu, např. hypertrofie levé komory, amyloidóza, zvýšený intramyokardiální tlak, zvýšený intrakavitární tlak, edém tkáně a jiné. Tyto poznatky byly letos publikovány v časopise Circulation. Symptomy KMD také připomínají symptomy ischemie myokardu.

Pochopení profilu pacientů s anginou pectoris pro lepší léčbu

Profil anginy pectoris vytvářejí komponenty ischemie myokardu – vazospasmus, endoteliální mikrovaskulární dysfunkce, tvorba trombů, metabolická dysfunkce, pokles kyslíku a glukózy v krvi a další faktory – přičemž jejich vzájemný podíl je neznámý. Při antiischemické farmakoterapii je tudíž snaha zasáhnout více cílů. Prof. J. L. López-Sendón z Hospital Universitario La Paz a Instituto de Investigación La Paz v Madridu ve Španělsku, přehledně připomněl, že pacienti užívají celou škálu přípravků. Podávají se nitráty a blokátory vápníkového kanálu (BVK) na vazospasmus, kyselina acetylsalicylová a inhibitory receptoru pro P2Y₁₂ (např. tikagrelor) při tvorbě trombů, statiny při ateroskleróze, ivabradin k prodloužení

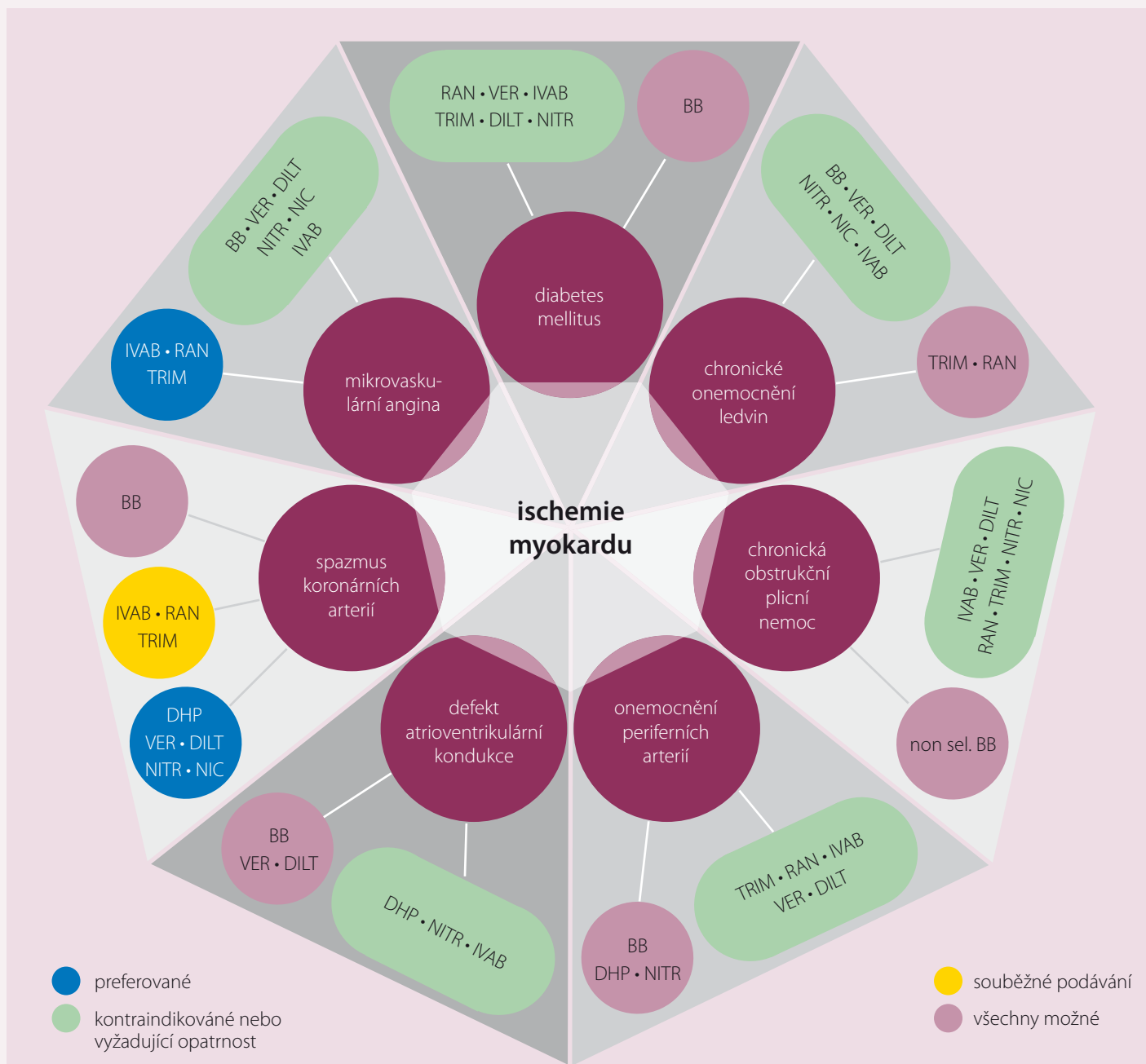


Schéma 1b. „Diamond approach“ - nový algoritmus pro farmakoterapii anginy pectoris.

Možné kombinace skupin antianginózních léků pro zlepšení personalizované léčby. Upraveno dle Ferrari et al, Nature Rev Cardiol 2018.

BB – betablokátory; DHP – dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu; DILT – diltiazem; IVAB – ivabradin; NIC – nikorandil; NITR – nitráty; RAN – ranolazin; TRIM – trimetazidin; VER – verapamil

cíny. Vodítko poskytuje i řada studií a publikovaných prací: studie CLARIFY (Ford I. et al., ESC 2018) nabídla jednoduchý model rizik pro predikci KV úmrtí nebo infarktu myokardu u pacientů se stabilní ICHS, studie EUROASPIRE II, III, IV a V doložily význam nekontrolovaných rizikových faktorů (zvýšeného TK, zvýšeného LDL cholesterolu, diabetu) v sekundární prevenci KV příhod a jiná práce (Vera M et al, Br J Clin Pharmacol 2014) pro změnu ukázala souvislost mezi mortalitou a nonadherencí ke statinům. Prof. López-Sendón zdůraznil nutnost uvědomovat si, jaké léky se u jakého symptomu nebo komorbiditě či rizikového faktoru mohou užívat souběžně a které jsou dokonce preferovány a které se naopak souběžně podávat nemají nebo jsou dokonce kontraindikovány. Důležitým nástrojem k tomuto účelu je „diamantová koncepce“ nebo „diamantová cesta“ (z angl. diamond approach) (Ferrari et al, Nature Rev Cardiol 2018), která byla podrobněji přiblížena posléze, v závěrečné přednášce symposia.

Jako zásadní prof. López-Sendón vyzdvihl dosažení compliance pacienta, přičemž stěžejní úlohu připsal edukaci nemocného a jeho rodiny, ale i lékaře. Nápomocny by měly být nové nástroje, například nejrůznější elektronické aplikace. Z této potřeby vychází strategie „digitálního zdraví“ (z angl. digital health), kterou ESC na svém mnichovském kongresu představila.

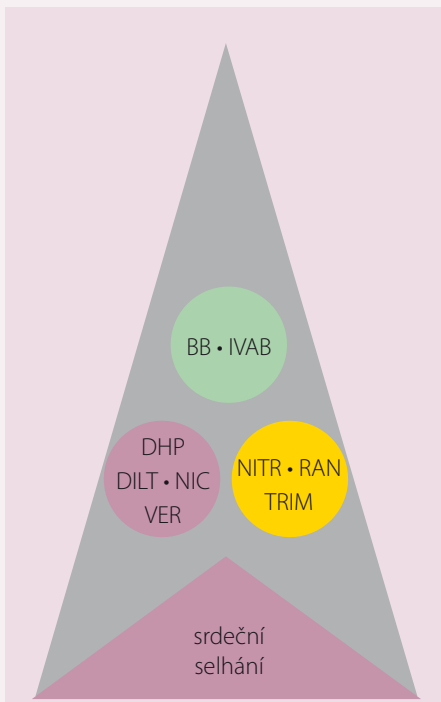


Schéma 2. „Diamond approach“ – nový algoritmus pro farmakoterapii anginy pectoris – srdeční selhání. Upraveno dle Ferrari et al, Nature Rev Cardiol 2018.

BB – betablokátor; DHP – dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu; DILT – diltiazem; IVAB – ivabradin; NIC – nikorandil; NITR – nitráty; RAN – ranolazin; TRIM – trimetazidin; VER – verapamil

kanálu (DHP BVK) – nabízí podobný antiischemický efekt, přičemž ivabradin a trimetazidin oproti BB a BVK přidávají i prognostický benefit stran LVD a srdečního selhání a jsou efektivní a bezpečné i u širokého spektra komorbidit.

Právě ivabradinu a trimetazidinu Dr. Rosano věnoval závěr svého vystoupení. Nejprve připomněl, že jak prokázala již studie CESAR (Knight et Fox, Am J Cardiol 1998), u jedinců se stabilní anginou pectoris nemusí být kombinace BB + BVK (atenolol + amlodipin) nutně efektivnější než každý z těchto léků podávaný samostatně. Naproti tomu studie provedené s ivabradinem dokládají, že pacienti přece jenom mohou mít prospěch z kombinované léčby, a to z kombinace BB + inhibitor If kanálu (ivabradin) – studie ASSOCIATE doložila aditivní antiischemický efekt ivabradinu po 4 měsících u pacientů, kteří již užívali betablokátor (atenolol). O prospěšnosti podávání ivabradinu hovoří již i data z „reálného světa“. Německá multicentrická prospektivní otevřená studie REDUCTION prokazuje na souboru 4 954 osob antianginózní účinnost ivabradinu v rutinní praxi – během 4měsíčního sledování klesl týdenní počet atak anginy pectoris o 80 % a týdenní počet akutních užití nitrátů o 82 % a u 97 % pacientů bylo podle lékařů dosaženo „výborného nebo velmi dobrého“ stavu. Efekt ivabradinu na snižování počtu atak anginy pectoris dokládá také registr italské lékové agentury na datech 14 256 pacientů s ICHS léčených ivabradinem.

Účinnost trimetazidinu u pacientů s anginou pectoris léčených atenolem 50 mg prokázala například studie VASCO. Důkaz z „reálného světa“ o tom, že trimetazidin po přidání k jakékoli léčbě „první volby“ rychle snižuje počet atak anginy pectoris i nutnost užití nitrátů, přináší např. observační studie CHOICE-2 (Glezer M, Adv Ther 2017).

Pokrok v paradigmatu léčby anginy pectoris

Jak již bylo zmíněno výše, poslední prezentace sympozia patřila (mimo jiné) vysvětlení principu nové pomůcky při farmakoterapii pacientů s anginou pectoris. Dr. G. Rosano ze St. George's NHS Trust University of London ve Velké Británii uvedl další důkazy její naléhavé potřeby. Zmínil například zjištění vyplývající z údajů 38 602 pacientů zahrnutých do registru REACH, podle něž navzdory současným režimům terapie u pacientů se stabilní ICHS přetrvává riziko KV příhod. Upozornil, že scénář ICHS se mění s její narůstající prevalencí ve skupině starších pacientů, diabetiků, osob se srdečním selháním a pacientů, u nichž není možné provést revaskularizaci, a s narůstající prevalencí komorbidit.

Současná koncepce léčby ICHS, potažmo anginy pectoris, stojí na optimální farmakoterapii. Vychází přitom ze tří předpokladů:

- u většiny pacientů s anginou pectoris je optimální farmakoterapie schopná kontrolovat symptomy a zlepšuje kvalitu života při velmi nízkých nákladech oproti PCI,
- podle současných důkazů je optimální farmakoterapie rovnocenná PCI při kontrole symptomů a je vůči ní superiorní při redukci výskytu KV příhod,
- navíc PCI není metodou, která se u pacienta provede „jednou provždy“, ale často musí být opakována, což zvyšuje náklady, které dále rostou při potřebě duální protidestickové terapie.

Nový algoritmus pro management anginy pectoris, který následně Dr. Rosano přiblížil, nese označení „diamond approach“ a přehledně shrnuje vhodné a nevhodné kombinace farmakoterapie při nejrůznějších symptomech ISCH, resp. anginy pectoris, přičemž zároveň zohledňuje řadu komorbidit (schéma 1a,b, 2).

Dr. Rosano připojil, že podle současných poznatků není důvod pro to, aby u pacientů se symptomy anginy pectoris byly nadále indikovány nitráty, BB a BVK jako léky první volby a ivabradin, nikorandil, ranolazin či trimetazidin jako léky volby druhé (jak to uvádějí klinické guidelines s doporučením ponechat léky druhé volby pro pacienty s kontraindikacemi k lékům první volby nebo jejich netolerancí případně přetrváváním symptomů na léčích první volby). Jelikož všechny antianginózní léky demonstrovaly podobnou účinnost podloženou obdobnou úrovní důkazů a podle metaanalýzy nepřinášejí benefit stran přežití, rozhodnutí, že právě tyto přípravky a nikoli jiné by měly být „první volbou“, je těžké (Ferrari et al, Nature Rev Cardiol 2017, 2018). Řada léků – BB, ivabradin, trimetazidin, nikorandil, ranolazin, dihydropyridinové blokátory kalciového

Eva Srbová
www.terapie.digital
eva.srbova@ambitmedia.cz