proLékaře.cz | 7.7.2024

Argumenty pro konzervativní léčbu chronické formy ischemické choroby srdeční přibývají

L. Kotík
Interní oddělení Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Invazivní metody léčby chronické formy ischemické choroby srdeční byly po dlouhou dobu považovány za kauzální terapii, která bezpochyby snižuje morbiditu a mortalitu nemocných. Na druhé straně životní styl a farmakologická terapie byla nahlížena jako spíše doplňující, ale nikoliv rozhodující léčba. V posledních letech je možno vidět změnu v pohledu na ischemickou chorobu srdeční. Je to mnohem difuznější proces v koronáním řečišti a není to tedy jen otázka kritických stenóz, ale stejně nemocného ohrožují i další úseky věnčitých tepen, kde se hovoří o vulnerabilních placích. Překvapením pro experty byly závěry řady studií potvrzujících neschopnost invazivch metod prodloužit život nemocným s chronickou formou ICHS. Na druhé straně přibývají důkazy o významném vlivu úpravy životního stylu a rozrůstajících se možnostech farmakolgoické terapie s pozitivním vlivem na morbiditu a mortalitu. Článek prezentuje současné názory na tyto otázky, které jsou nyní živě diskutovány.

Klíčová slova

chronická ischemická choroba srdeční – invazivní a konzervativní terapie – vulnerabilní plak – změny životního stylu – vzrůstající možnosti farmakologické terapie

More arguments for conservative treatment of coronary artery disease in chronic form

Abstract

Invasive methods for treatment of coronary artery disease in chronic form were, for a long time, believed to be causal treatment that definitely diminish patient morbidity and mortality. By contrast, lifestyle and pharmacological therapy were seen as valuable but not lifesaving. In the last few years a change can be seen in the view on coronary artery disease. It is a much more diffusive and complicated process in the coronary tree. It is not merely a question of the critical stenotic areas; the new idea of vulnerable plaque, which presents the same danger of complication as critically stenotic areas, is also important. A great surprise for experts was the result of various studies confirming the inability of invasive procedures to prolong life in patients with chronic coronary disease. On the other hand, there has been more evidence that lifestyle changes and expanding pharmacological possibilities can have a significant positive effect on morbidity and mortality. This article aims to present the problem as it is currently being discussed.

Keywords

chronic coronary artery disease – invasive and conservative therapy – vulnerable plaque – lifestyle changes – expanding pharmacological possibilities

Aktuální diskuze

V posledních několika letech pokračuje debata o tom, zda chronické formy ischemické choroby srdeční mají být léčeny revaskularizačními technikami nebo spíše primárně farmakologickou léčbou a revaskularizaci podrobit jen pacienty, kteří nemají při konzervativní terapii dostatečnou symptomatickou úlevu.

Ischemická choroba srdeční je onemocnění, jehož vývoj je obtížně předvídatelný. Velká část nemocných však stále umírá náhlou smrtí, přestože u nich předtím nebyly přítomny žádné nápadné varovné příznaky onemocnění. Není tedy udivující, že se lékaři snaží v rámci současných možností získat co nejlepší přehled o postižení koronárního řečiště nemocných. Za zlatý standard je stále považována angiografie věnčitých tepen, která má ukázat kritická místa koronárních arterií. Ukazuje se však, že kritických míst je v koronárním řečišti mnohem více, než je angiografie schopna detekovat. Další kritické úseky odhalil intravaskulární koronární ultrazvuk. Pokud je nemocný fyzicky omezen anginou pectoris nebo je po infarktu myokardu a v koronárním povodí jsou nalezeny kritické stenózy, jeví se jako velmi logické, že přemostění takových oblastí aortokoronárním bypassem nebo rozšíření stenotických oblastí pomocí angioplastiky s následným zavedením stentu bude mít příznivý vliv na incidenci následných koronárních příhod a sníží mortalitu těchto pacientů. Toto logické přesvědčení je posíleno zlepšením nebo vymizením anginózní symptomatologie po takových výkonech.

Nemocní jsou pak často přesvědčeni, že je výkon prakticky uzdravil, a lékaři jsou uspokojeni, že bylo učiněno všechno, co současná medicína umí, aby stav pacienta a jeho prognóza byly zlepšeny. Toto přesvědčení ovládalo medicínu po dvě desetiletí a pokud byly prováděny srovnávací studie, byly to většinou studie porovnávající chirurgickou revaskularizaci s angioplastikou, angioplastiku se stenty, metalické stenty proti stentům uvolňujícím antiproliferační farmaka apod. Jak se bouřlivě rozvíjely katetrizační technikou prováděné výkony na věnčitých tepnách, množily se i po-

proLékaře.cz | 7.7.2024

znatky a možnosti na straně farmakologické terapie. Do medikace vstoupily k podávaným beta-blokátorům dlouhodobě působící ACE inhibitory, vysoce účinné statiny, nová antiagregancia a léky modifikující metabolizmus myokardu. Nadešel čas nového srovnání výsledků obou typů terapie.

Problématické výsledky invazivní terapie

První studií, která vnesla pochybnost o tom, že revaskularizace katetrizační technikou je cestou k lepší prognóze nemocných se stabilní formou anginy pectoris, byla studie Courage [1] publikovaná v roce 2007. Do studie bylo zařazeno 2 287 nemocných buď s více než 70% stenózou v proximálním úseku jednoho z hlavních kmenů věnčitých tepen + objektivně prokázanými známkami koronární ischemie, nebo se stenózou přesahující 80 % a typickou anginou pectoris. Do studie nemohli vstoupit nemocní s nejtěžším postižením – anginou pectoris IV. stupně, s ergometrickým průkazem rozsáhlé ischemie ve spojení s námahovou hypotenzí a také nemocní s vážným postižením funkce LK srdeční s ejekční frakcí menší než 30 %. Vhodní pacienti byli randomizovaně rozděleni na skupinu léčenou konzervativně, druhá polovina nemocných se podrobila angioplastice přidané k optimalizované medikamentózní terapii. Výsledky až sedmiletého sledování některých pacientů neprokázaly žádný rozdíl v kardiovaskulární ani celkové mortalitě, dokonce ani v incidenci recidiv akutních koronárních příhod. Je pravdou, že nemocní podrobení angioplastice měli v prvních třech letech výrazně zlepšenou anginózní symptomatologii. Nicméně zatímco v invazivně léčené skupině incidence anginy pectoris opět narůstala, v konzervativně léčeném souboru spíše klesala, takže po třech letech sledování byly na tom obě skupiny stejně i z hlediska incidence a intenzity anginy pectoris. Studie rozdělila kardiology na dva tábory. Kardiologové neprovádějící invazivní léčbu závěry částečně akceptovali, invazivní kardiologové však uspořádání studie kritizovali. Zejména poukazovali na skutečnost, že soubor byl významně preselektován a do studie byli zařazeni jen nemocní s málo významným nálezem, takže přínos invazivní revaskularizace se nemohl proti konzervativní léčbě projevit. Přesto došlo v USA v následujících letech k poklesu prováděných angioplastik u nemocných s chronickou formou anginy pectoris o 10 %.

V roce 2009 přinesla další pochybnost o účinnosti revaskularizačních technik studie BARI 2D [2], která zařadila 2 368 diabetiků s ischemickou chorobou srdeční. Podmínkou byla stenóza alespoň jedné věnčité tepny větší než 50 % společně s objektivními známkami ischemie na zátěžovém testu nebo stenóza převyšující 70 % + typická angina pectoris. Nebyli zařazeni nemocní se stenózou kmene levé věnčité tepny. Nemocní pak byli opět randomizovaně rozděleni k optimalizované medikamentózní terapii nebo stejné farmakoterapii v kombinaci s angioplastikou či chirurgickou revaskularizací aortokoronárním bypassem. Způsob revaskularizmace byl zvolen podle úvahy odborníků, který výkon považovali pro nemocného za vhodnější. Při pětiletém sledování nebyl zjištěn mezi pouhou konzervativní léčbou a farmakologickou léčbou spojenou s revaskularizací žádný rozdíl v celkové mortalitě ani výskytu akutního koronárního syndromu. Pokud byly obě revaskularizační metody rozděleny, výsledky angioplastiky se nadále od pouhé konzervativní léčby nelišily, jen chirurgická revaskularizace měla na konci pátého roku sledování mírně menší relativní riziko kumulovaného výskytu infarktu myokardu, mozkové cévní příhody a úmrtí (p = 0,01). Studie také potvrdila, že pro diabetiky se jeví jako lepší chirurgická než katetrizační revaskularizace.

V roce 2012 vyšla metaanalýza osmi studií porovnávajících angioplastiku se zavedením stentu s konzervativní léčbou [3] s celkovým počtem 7 229 pacientů. Tři studie z této metaanalýzy se týkaly nemocných po infarktu myokardu a pět studií zařazovalo nemocné se stabilní formou anginy pectoris nebo ischemií prokazovanou zátěžovými testy. Opět nebyl prokázán žádný rozdíl v mortalitě, výskytu dalších infarktů myokardu, nutnosti další revaskularizace ani symptomatologii. Tyto velké studie tedy nepotvrdily přínos velmi drahých výkonů, jakými jsou revaskularizace ve spojení s konzervativní léčbou oproti konzervativní léčbě samotné u nemocných s chronickou formou anginy pectoris.

Je však ještě další spektrum pacientů, kde se používá revaskularizace. Je to u nemocných s těžší poruchou funkce LK srdeční, která je přičítána chronické ischemii při postižení koronárních tepen. Zlepšením prokrvení ještě viabilních segmentů myokardu se očekávalo zlepšení funkce levé komory i celkové prognózy srdečního selhání. Zde byla publikována řada menších studií s různými závěry. Velká studie STICH [4] si dala za cíl zhodnotit roli chirurgické revaskularizace, event. kombinované s resekčním výkonem na levé komoře, u nemocných s ischemickou kardiomyopatií a EF 35 % nebo nižší přidané ke standardní konzervativní terapii srdečního selhání. Byly tak vytvořeny tři skupiny: konzervativní léčba, konzervativní léčba spojená s revaskularizací a konzervativní léčba s revaskularizací + chirurgická rekonstrukce levé komory. V celkovém hodnocení nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v primárně sledovaném ukazateli, tedy úmrtí ze všech příčin mezi operovanými a neoperovanými pacienty, nicméně kumulovaný výsledek, úmrtí nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin byl lepší u nemocných randomizovaných k aortokoronárnímu bypassu.

Invazivisté vystavení tlaku neprůkazných studií s koronárními stenty z hlediska mortality přišli s novou koncepcí tzv. frakční průtokové rezervy. Jedná se o metodu, která má na základě naměřených hemodynamických parametrů stanovit, zda je stenóza skutečně funkčně významná, nebo není a tímto způsobem tedy určit, zda má být stenóza ošetřena angioplastikou se stentem nebo ponechána bez intervence. Pro koronarografii to vyžaduje přídatné specifické instrumentarium – vodič s tlakovým mikromanometrem na svém distálním konci. Tímto vodičem lze proniknout za stenotický úsek, změřit tlak za stenózou a porovnat s tlakovou hodnotou před koronárním zúžením. Jestliže je poměr těchto tlaků < 0,8, tedy tlakový pokles za stenózou větší než 20 %, je zúžení považováno za hemodynamicky významné a indikované k dilataci. Metoda byla zhodnocena ve studii FAME II [5] publikované v roce 2012. Celkem do ní bylo zařazeno 1 220 nemocných. Všechny stenózy vyhlížející při angiografii jako potenciálně významné byly poměřeny metodou stanovení frakční průtokové rezervy. Tím se soubor rozdělil na tři skupiny. U 332 nemocných (27 %) nebyla žádná na angiografii kriticky vyhlížející stenóza shledána jako hemodynamicky významná. Tato skupina byla označena jako „registr". Zbylých 888 nemocných, kde byla alespoň jedna stenóza s poměrem frakční průtokové rezervy < 0,8, bylo randomizovaně rozděleno na dvě skupiny. U první byla provedena angioplastika se zavedením lékového stentu s pokračováním farmakologické léčby a druhá byla léčena jen farmakologicky. Primárně byl sledován kumulovaný ukazatel – nutnost revaskularizace + výskyt infarktu myokardu + celková mortalita. Nábor pacientů do studie byl předčasně zastaven. Důvodem byl závěr, že nemocní s významnou stenózou, kteří byli léčeni jen farmakologicky, vykazovali významně vyšší incidenci výše uvedeného kumulovaného primárního ukazatele. Poměr rizika (HR – Hazard

proLékaře.cz | 7.7.2024

Ratio) pacientů na kombinaci angioplastiky se stentem (dále PCI) + MT (MT – medikamentózní terapie) proti MT samotné byl 0,32 (95% interval spolehlivosti 0,19–0,53); p < 0,001. Nemocní v tzv. registru, tedy bez změřené hemodynamicky významné stenózy, měli zcela stejný osud jako pacienti s významnou stenózou léčení stentem. Znamená to, že pacienti, u kterých nebyla prokázána měřením frakční průtokové rezervy hemodynamicky významná stenóza, byli zcela oprávněně léčeni jen konzervativně. V interpretaci výsledků je však třeba si všimnout, že rozdíl v incidenci primárního ukazatele mezi medikamentózní léčbou s přídatným katetrizačním invazivním výkonem a jen farmakologickou léčbou u nemocných s hemodynamicky významnými stenózami jedné nebo více koronárních tepen byl zprostředkován jen nutností další akutní revaskularizace. V analýze jednotlivých složek primárního ukazatele byla totiž incidence dalšího infarktu mezi oběma skupinami stejná, HR 1,05 (0,51–2,19); p = 0,89, a z hlediska mortality také nebyl zjištěn žádný rozdíl. Autoři sice spekulují, že při delším trvání studie by se mohly v těchto ukazatelích rozdíly projevit, nicméně předčasné zastavení studie tuto možnost vyloučilo. I sami autoři připouštějí, že vědomí skutečnosti, že pacient má v koronárním řečišti hemodynamicky významnou stenózu, potencovalo rozhodnutí o revaskularizaci v období sledování.

Není bez zajímavosti, že studie byla financována firmou, která vyrábí techniku a katetry k měření frakční průtokové rezervy. Dá se tedy říci, že v tzv. tvrdých ukazatelích, jako je infarkt myokardu a mortalita, nepřinesla ani tato studie důkazy o tom, že angioplastika s farmakologicky aktivním stentem na tepnách s hemodynamicky významnou stenózou ověřenou vyšetřením frakční průtokové rezervy zlepší přežívání nemocných s chronickou formou ischemické choroby srdeční. Jednu zřetelnou výhodu oproti klasicky indikované angioplastice pouze podle „okulometrického" hodnocení stenózy na angiografii studie FAME 2 přinesla. Namísto průměrného počtu stentů 2,7 na jednoho pacienta bylo aplikováno po změření významnosti stenóz jen 1,9 stentu, a tím byla procedurální cena snížena z 6 007 na 5 532 dolarů na jednoho nemocného. Navíc 27 % pacientů nebylo revaskularizováno vůbec, protože žádná z jejich koronarografií prokazovaných kritických stenóz nebyla hemodynamicky významná. Nicméně se v současné době, bohužel, odhaduje, že měření frakční rezervy používá k indikaci ošetření, nebo neošetření stenóz stentem ve světě maximálně 5–10 % katetrizačních laboratoří.

Ve prospěch revaskularizačních metod je nutno přiznat, že většina studií nezařadila pacienty s nejtěžším postižením, např. tedy stenózu kmene levé věnčité tepny, rozsáhlou ischemií při zátěžových testech nebo medikamentózní terapií nezvládnutelnou těžkou formu anginou pectoris. V těchto případech byl raději volen rovnou invazivní přístup k léčbě. Ve většině studií i část pacientů z konzervativní větve nakonec přešla k léčbě invazivní, protože nebyla dostatečně pod kontrolou jejich symptomatologie. Je vhodné však také dodat, že i nemocní ošetření angioplastikou se ve značném procentu musejí podrobit dalšímu výkonu z podobných důvodů. Z uvedených faktů je tedy možno uzavřít, že nemocní bez nezvládnutelné symptomatologie a bez velmi kritických nálezů při zátěžovém testu nebo angiografii mohou být léčeni optimalizovanou medikamentózní léčbou se stejnou prognózou z hlediska mortality či dalších komplikací a v případě perzistující těžší symptomatologie je možno v druhé době doplnit ošetření katetrizační technikou.

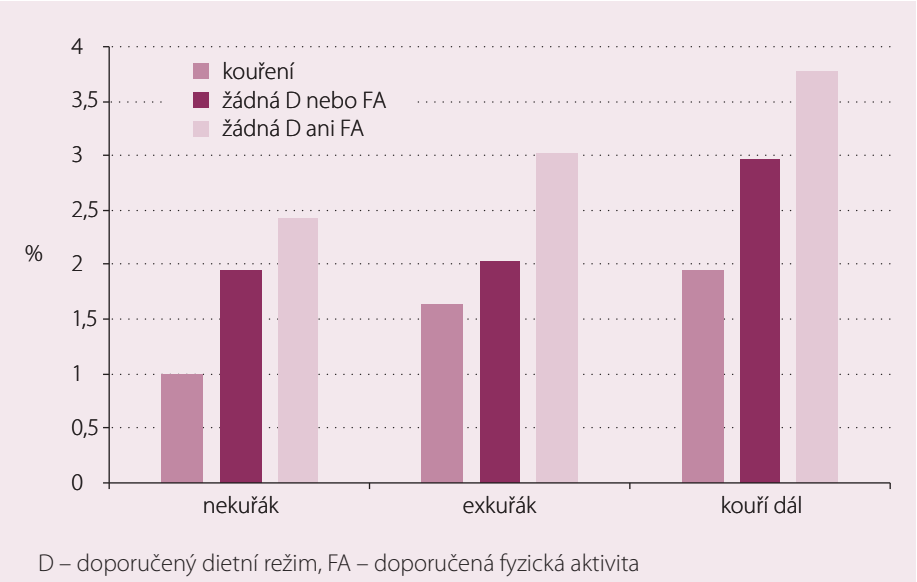
Důvody malé úspěšnosti revaskularizačních technik při snižování mortality

Proč nejsou revaskularizační metody v koronárním řečišti příliš úspěšné, vysvětlila z velké části studie Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis [6] publikovaná v roce 2011. Zařadila 697 nemocných s akutním infarktem myokardu, kteří byli na základě angiografických nálezů kompletně revaskularizováni pomocí PCI s farmakologicky aktivním stentem a sledováni 3,4 roku. Kromě angiografie bylo koronární řečiště ještě vyšetřeno intravaskulárním ultrazvukem. Zatímco na angiografii bylo patrno průměrně 2,6 dalších úseků stenóz přesahujících 30 % průsvitu tepny na jednoho pacienta, při ultrazvukovém vyšetření to bylo 4,5 takových míst. Ultrazvuk mohl ještě navíc zhodnotit povrch těchto hemodynamicky nevýznamných ateromů a posoudit, zda se jedná o ateromy s tenkým krytem, které hrozí rupturou. Dále bylo možno přesněji určit rozsah postiženého obvodu tepny, tedy procento vnitřního obvodu tepny, který aterom zaujímá. Přesněji se dala také určit nejmenší vnitřní area tepny. Primárním cílem studie bylo najít rizikové faktory charakterizující místa v koronárním řečišti hrozící vznikem následné další koronární příhody. Zájem byl soustředěn zejména na úseky koronárních tepen, které se na angiografii nejevily jako hemodynamicky významné a byly přesněji charakterizovány ultrazvukem. Předpokládaným potenciálním rizikem byl aterom s tenkým krytem, velké procento obvodu tepny zaujaté aterosklerotickým plátem > 70 % a minimální světlost průsvitu < 4 mm^2. Medián doby sledování byl 3,4 roku. Tříletý kumulovaný výskyt dalších koronárních příhod byl na původně ošetřených lézích (tedy v oblasti stentu) ve 12,9 % a na ostatních neošetřených kritických místech v 11,6 %. Tyto neošetřené léze, kde došlo k další koronární příhodě, se na původní angiografii jevily jako nevýznamné stenózy – v průměru 32 % průsvitu tepny. Multivariantní analýzou bylo prokázáno, že největším rizikem pro vznik další příhody na těchto místech byl velký rozsah ateromu po obvodu cévy, tedy pokud zaujímal více než 70 % jejího vnitřního obvodu (HR 5,03; 95% CI, konfidenční interval 2,51–10,11; p < 0,001). Na druhém místě to bylo lumen < 4,0 mm^2 (HR 3,21; 95% CI, 1,61–6,42; p = 0,001) a třetím závažných rizikem byly fibroateromy s tenkým krytem (HR 3,35; 95% CI, 1,77–6,36; p < 0,001). Tyto výsledky nám říkají, že přibližně polovina následných koronárních příhod vzniká na místech ošetřených stentem a druhá polovina na dalších, hemodynamicky nevýznamných ateromech, kde je rizikem velká plocha obvodu tepny postižená ateromem, relativně užší lumen a tenký kryt nad lipidovou části ateromu. Pokud se tato rizika na jednom místně tepny kombinují, riziko koronární příhody prudce stoupá.

Tento výzkum změnil náhled na prevenci koronárních příhod. Rizikem není jen kritická stenóza, ale také vulnerabilní plát. Tato riziková místa jsou v koronárním řečišti četnější, než je patrno z angiografie, a není možno je nijak mechanicky řešit. Intrakoronární ultrazvuk, který může odhalit více rizikových míst v koronárním řečišti, není však metodou vhodnou pro klinické použití, protože je zatížen poměrně velkým počtem komplikací, přináší jen prognostickou informaci bez významu pro změnu postupu léčby a také jeho cena je pro kliniku limitující. Je tedy patrné, že metody, které jsou schopny ovlivnit vývoj v celém rozsahu koronárního řečiště, jsou postupy konzervativní léčby.

Je také zajímavé zmínit, že The Joint Commission and the American Medical Association

proLékaře.cz | 7.7.2024



D – doporučený dietní režim, FA – doporučená fyzická aktivita

Graf 1. Životní styl a prognóza v prvních šesti měsících po akutním koronárním syndromu, n = 18 809. Kumulovaný sledovaný cíl IM, MCP úmrtí [8].

vydala v roce 2013 materiály z jednání Národního summitu ze srpna 2012 [7] o nadužívání postupů v medicíně, které zbytečně prodražují léčebnou péči. Mezi pěti hlavními tématy se objevila také elektivně prováděná angioplastika. Bylo konstatováno, že 11 % výkonů je v rozporu s aktuálními doporučeními odborných společností. Nevýznamná symptomatologie, malé objektivní známky ischemie při zátěžových vyšetřeních a suboptimální farmakologická léčba byly hlavními důvody zařazení části angioplastik mezi nadužívané výkony.

Význam úpravy životního stylu a optimalizované farmakologické léčby

Na druhém pólu jsou nedostatečně doceňovány a používány metody, které prokazatelně snižují mortalitu i morbiditu nemocných s chronickými formami ischemické choroby srdeční. Je to především úprava životosprávy a farmakologická terapie.

Graf 1 volně vytvořený podle práce [8] jasně demonstruje, že pokud je nemocný celoživotní nekuřák, dodržuje dietu a doporučenou fyzickou aktivitu, je kumulovaný výskyt další koronární mozkové příhody nebo úmrtí v prvních šesti měsících po akutním koronárním infarktu kolem 1 %. Riziko stoupá, pokud nedodržuje dietu nebo doporučenou fyzickou aktivitu. Pokud porušuje všechny zásady životosprávy a dále kouří, je incidence výše uvedených komplikací téměř 4× větší. Z toho je vidět, že možný prospěch z úpravy životosprávy naprosto převyšuje všechna léčebná opatření.

Narozdíl od velmi rozpačitých výsledků invazivní terapie byl opakovně prokázán pozitivní vliv skupiny farmak na prognózu pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Důkazy jsou tak hojné, že prezentovat je zde není účelné. Zajímavá z tohoto pohledu je však práce publikovaná v roce 2008 týkající se zhoršení prognózy, pokud není podávána optimální farmakoterapie [9]. U celkem 15 767 nemocných po infarktu bylo sledováno podle preskripcí, zda užívají tři základní farmaka, a to beta-blokátory, ACE inhibitory a statiny. Ukázalo se, že farmakoterapie není často optimálně stanovena nebo optimálně dodržována. Celková mortalita pacientů, kteří neužívali některý z těchto tří léků, byla porovnána s celkovou mortalitou osob na optimalizované terapii. Ukázalo se, že beta-blokátory neužívalo 28,8 % pacientů, a tím bylo jejich relativní riziko úmrtí zvýšeno (HR l,5, 95 % CI, IS 1,33–1,71), inhibitory konvertujícího enzymu nemělo v terapii 21,6 % a následkem toho vzrostlo jejich RR na 1,74 (l,51–1,98), absence statinů v léčbě byla u 26 % se zvýšením RR na 1,85 (l,63–2,09). Antiagregační léčba v této studii zkoumána nebyla.

V poslední době narůstá počet pozitivních zpráv o lécích modifikujících metabolizmus myokardu. Mezi léky této skupiny patří na našem trhu dostupný trimetazidin (Preductal MR®). Trimetazidin (dále TMZ) inhibuje oxidaci mastných kyselin v myokardu blokádou dlouhého řetězce 3-ketoacyl konenzym A thiolázy a naproti tomu dochází ke zvýšení využití glukózy k produkci energie. Metabolizmus mastných kyselin je výrazně náročný na spotřebu kyslíku. Oxidace glukózy naopak při stejné spotřebě kyslíku generuje více molekul ATP, a tím je zachována produkce energie i v období ischemie. TMZ také ochraňuje mitochondrie kardiomyocytů před toxicitou kyslíkových radikálů.

V první referované práci publikované v roce 2013 byla v retrospektivní studii porovnána prognóza 13 733 nemocných po akutním infarktu myokardu v závislosti na tom, zda během hospitalizace pro akutní koronární příhodu užívali, nebo neužívali trimetazidin. [10]. Primárně sledovaným ukazatelem bylo úmrtí ze všech příčin a kumulovaný ukazatel – rekurence infarktu myokardu, opakovaná perkutánní koronární intervence nebo nutnost chirurgické revaskularizace. V prvním roce po koronární příhodě kleslo relativní riziko úmrtí ze všech příčin u skupiny užívající v období akutního infarktu trimetazidin o 59 % (2,3 vs 6,4 %), poměr rizika HR 0,41, 95% CI, IS 0,18–0,97; p = 0,042) a relativní riziko výše specifikovaného kumulovaného ukazatele o 76 % (2,3 vs 9,5 %); (HR 0,24, 95% CI, IS 0,10–0,56; p = 0,001). Vysvětlení je opět třeba hledat v jeho kardioprotektivním efektu. TMZ může omezit reperfuzní poškození inhibicí mitochondriální permeability, což je klíčový mechanizmus smrti kardiomyocytů při reperfuzi po kritické ischemii. Experimentální výzkumy také ukazují, že TMZ omezuje intracelulární acidózu, udržuje vysokou úroveň ATP a inhibuje infiltraci leukocytů do místa poškození.

Další studie z roku 2013 referuje o vlivu podávaného trimetazidinu na funkci levé komory po perkutánní intervenci prováděné pro nestabilní anginu pectoris [11]. Celkem 106 nemocných s nestabilní anginou pectoris bylo randomizovaně rozděleno k podávání trimetazidinu (n = 51) nebo standardní terapii (n = 55). Nemocní ve skupině s aktivní léčbou dostali ke standardní terapii navíc 60 mg TMZ půl až jednu hodinu před angioplastikou a následně TMZ ve standardním dávkování. Troponin I (TnI) byl měřen před výkonem a za 16–18 hodin po angioplastice. Funkce levé komory byla měřena echokardiografií a dále byl sledován kumulativní ukazatel – úmrtí, incidence reinfarktů a nutnost další revaskularizace v období 12 měsíců po výkonu. Postprocedurální TnI stoupl z hodnoty 0,02 před výkonem pouze na 0,11 µg/l u pacientů s přidaným TMZ, zatímco u druhé skupiny byl vzestup výrazně větší, tedy na 1,31 µg/l (p < 0,05). Ejekční frakce za 12 měsíců po výkonu byla 65 % vs 62 % ve prospěch skupiny s TMZ (p < 0,01). Incidence kumulovaného ukaza-

proLékaře.cz | 7.7.2024

tele byla stejná v obou skupinách. Výsledky této studie potvrzují ochranný účinek TMZ na poškození myokardu ischemickým inzultem v období angioplastiky, což v dalším období sledování vedlo k lepší funkci levé komory.

Třetí studie, z roku 2012, si v retrospektivní analýze všímá efektu dlouhodobého podávání TMZ (TMZ v dávce 3 × 20 mg 3× denně nebo 2 × 35 mg/den ve formě originálního preparátu s modifikovaným uvolňováním, podávání se lišilo v různých zemích zúčastněných na studii) na mortalitu a morbiditu nemocných průměrného věku 65 let s chronickým srdečním selháním, převážně ischemické etiologie [12]. Celkem byla analyzována data 669 nemocných, z toho 322 užívalo TMZ, zatímco druhá skupina měla jen konvenční terapii srdečního selhání. Průměrná doba sledování nemocných na TMZ byla 39 měsíců a 40 měsíců u skupiny kontrolní, maximální doba sledování byla pět let. Na konci studie přežívalo 82,6 % nemocných ve skupině s TMZ a 71,3 % ve skupině kontrolní ($p = 0,015$), Tedy pokles o 11,4 absolutních procent. Velmi podobný pokles byl i při sledování kardiovaskulární morbidity, 11,4% rozdíl ve frekvenci hospitalizací z jakékoli kardiovaskulární příčiny ($p < 0,0005$). Metabolická modulace vzniklá podáváním TMZ je tedy užitečná nejen u akutních ischemických stavů, ale mohou z ní profitovat i nemocní s chronickým onemocněním, jako je srdeční selhání při ischemické chorobě srdeční. Autoři této poslední italské studie konstatují, že lék, který má tak málo vedlejších účinků, by nemusel pro uznání své indikace u srdeční insuficience procházet dlouholetou randomizovanou studií, která je extrémně drahá. Domnívají se, že praxe vyžadující pro rozšíření indikace léčiv tento nákladný přístup zabraňuje řadě užitečných léků v jejich zařazení do terapie. Všechny výše uvedené studie byly provedeny s originálním preparátem Preductal nebo Preductal MR. Je však také vhodné připomenout, že kontraindikací k podávání trimetazidinu je Parkinsonova choroba a další stavy, kde je vedoucím příznakem tremor.

Další údaje o efektu TMZ u pacientů s významnou formou ischemické choroby srdeční bychom měli získat z právě probíhající morbi-mortalitní studie s názvem ATPCI. Jedná se o prospektivní dvojitě slepou randomizovanou placebem kontrolovanou studii, která sleduje pacienty po PCI s výjimkou PCI provedené pro infarkt myokardu s ST elevacemi. Do studie by mělo vstoupit 10 300 nemocných randomizovaně rozdělených k podávání Preductalu MR v dávce 35 mg 2× denně, event. 70 mg 2× denně ve srovnání s placebem, a to do 1 měsíce po provedené PCI. Primárně sledovaným kompozitním ukazatelem je úmrtí nebo hospitalizace s kardiovaskulárních příčin, včetně nutnosti další revaskularizace, rekurentní nebo perzistující angina pectoris vedoucí k nutnosti navyšování základní antianginózní medikace. Doba sledování bude 24–48 měsíců. V ČR je v této studii zařazeno 19 center a je zde plánováno zařazení přibližně 400 pacientů. Na výsledky studie si budeme muset ještě počkat, nicméně u pacientů s anginou pectoris již delší dobu novější podobná data hodnotící vliv farmakoterapie v morbiditně-mortalitní studii nebyla publikována.

Závěr

Shrnutím výsledků publikovaných prací z posledních let lze uzavřít, že veřejností i lékaři obecně přijímaná teze o velmi významném přínosu revaskularizačních technik ke snížení mortality i morbidity u chronických forem ischemické choroby srdeční není založena na pevných základech. Ani současná tendence kvantifikovat hemodynamický význam stenózy s intervencí jen skutečně významných zúžení nevytvořila podskupinu nemocných, jejíž mortalita by byla oproti stejnému souboru nemocných léčenému konzervativně snížená. Studie zabývající se detailní koronární morfologií pomocí intravaskulárního ultrazvuku dokládají, že postižení koronárního řečiště je mnohem rozsáhlejší, než se na angiografii jeví, a v koronárních tepnách je řada dalších míst, která jsou riziková pro vznik infarktu myokardu. Je třeba přijmou tezi, že ateroskleróza postihuje koronární řečiště jako celek a jsou to i tzv. vulnerabilní pláty, které ohrožují nemocného dalšími komplikacemi. Invazivní výkon řeší jen významné stenózy, a to nikoli definitivně, ale v mnoha případech jen dočasně, protože polovina dalších koronárních příhod má svůj původ v ošetřením místě. Další progrese aterosklerózy v celém koronárním řečišti, a tím i počet následných komplikací a úmrtí, je nejvýznamněji závislý na parametrech životního stylu, optimalizaci farmakologické terapie zahrnující antiagregační preparáty, inhibitory konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II, statiny a beta-blokátory. Léky modifikující metabolizmus myokardu, které jsme dosud považovali za dobrá symptomatika, nověji prokazují, že dokážou příznivě ovlivnit taktéž mortalitu a morbiditu pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Tato data si budou postupně razit cestu do klinických doporučení, protože konsenzuální stanovisko mezi invazivními a neinvazivními kardiology se vytváří jen pomalu a velmi obtížně.

Literatura

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503–1516.
2. BARI 2D Study Group. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 2503–2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796.
3. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172: 312–319. doi: 10.1001/archinternmed.2011.1484.
4. Rouleau JL, Michler RE, Velazquez EJ et al. The STICH trial: evidence-based conclusions. Eur J Heart Fail 2010; 12: 1028–1030. doi: 10.1093/eurjhf/hfq140.
5. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012; 367: 991–1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361.
6. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011; 364: 226–235. doi: 10.1056/NEJMoa1002358.
7. The Joint Commission and the American Medical Association. Proceedings from the National Summit on Overuse, 2012, Elective Percutaneous Coronary Intervention (PCI), Released, 2013; 23–27.
8. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 2010; 121: 750–758. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523.
9. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. Am Heart J 2008; 155: 772–779. doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.011.
10. Kim JS, Kim CH, Chun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. Clin Res Cardiol 2013; 102: 915–922. doi: 10.1007/s00392–013–0611–0.
11. Xu XH, Zhang WJ, Zhjou YJ et al. Effects of trimetazidine therapy on left ventricular function after percutaneous coronary intervention. Chin J Cardiol 2013, 41: 205–209.
12. Frasgasso G, Rosano G., Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: result from an international multicentre retrospective cohort study. Int J Cardiol 2013; 63: 320–325. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.123.

Doručeno do redakce 14. 2. 2014
Přijato po recenzi 20. 2. 2014

MUDr. Luboš Kotík, CSc.
www.ftn.cz
lubos.kotik@ftn.cz