

Existují rezervy v léčbě ICHS?

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Autoři se v přehledu zabývají možnými rezervami v léčbě ischemické choroby srdeční (ICHS). Jako hlavní body zdůrazňují správnou indikaci ke korární revaskularizaci, na základě průkazu ischemie myokardu. Dalším důležitým bodem je poté správně volená hypolipidemická terapie, při které je nutno používat látky vedoucí k regresi koronární aterosklerózy. V současné době jsou hypolipidemika používána v nedostatečných dávkách, které nevedou k dosažení cílových hodnot v sekundární prevenci ICHS. Ovšem pouze dosažení těchto cílových hodnot vede k regresi koronární aterosklerózy, která následně vede ke snížení rizika vzniku ischemických koronárních příhod.

Klíčová slova: ischemická choroba srdeční, koronární ateroskleróza, revaskularizace, hypolipidemická léčba.

Are there caveats in a treatment of CAD?

Authors summarise possible caveats in a treatment of coronary artery disease (CAD). In the first line they underline proper indication for coronary revascularization based on a prove of myocardial ischemia. Further important point is adequate lipid-lowering therapy leading to atherosclerosis regression. Lipid-lowering therapy is frequently used in insufficient doses not leading to the required target levels for secondary prevention in the patients with CAD. But only those targets levels lead to regression of coronary atherosclerosis and then to decrease of the risk for ischemic coronary events.

Key words: coronary artery disease, coronary atherosclerosis, revascularization, lipid-lowering therapy.

Léčba ischemické choroby srdeční (ICHS) spočívá na dvou základních principech. Jednak je to odstranění ischemie myokardu způsobené zúžením koronárních tepen a druhým principem je zastavení progresu koronární aterosklerózy, tak aby nedocházelo ke vzniku dalších významných lézí.

Odstranění ischemie myokardu

Odstranění ischemie myokardu je nejdůležitější částí léčby ICHS, neboť rozsah ischemie je nejsilnějším prediktorem vzniku ischemických kardiálních příhod (1).

Terapeutické možnosti k odstranění ischemie jsou jednak farmakologická léčba spočívající ve snížení metabolických nároků myokardu (beta blokátory, ne-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu, ivabradin), zvýšení efektivity metabolismu ischemického myokardu (trimetazidin) a zejména koronární revaskularizace.

Ivabradin je blokátorem iontového kanálu If v buňkách sinusového uzlu, což vede ke zpo-

malení spontánní depolarizace a tím poklesu frekvence sinusového rytmu. Zvýšená tepová frekvence je spojena s horší prognózou, a proto je ivabradin indikován u nemocných, kteří netolerují léčbu betablokátory, či při ní nedosahují poklesu tepové frekvence pod 70 tepů za minutu.

Trimetazidin ovlivňuje přímo metabolismus myokardu na úrovni mitochondrií, kde částečně inhibuje klíčový enzym pro beta oxidaci mastných kyselin 3-ketoacyl CoA thiolázu (3-CAT) a tím přesunuje metabolismus zpět ke glykolýze, která je pro buňku energeticky výhodnější. Vede k účinnějšímu využívání zbytkového kyslíku, poklesu intracelulární acidózy a rovněž ke zvýšení odolnosti buněčné membrány daného snížením její degradace jakožto zdroje mastných kyselin pro beta oxidaci. Trimetazidin je metabolicky neutrální a velmi dobře snášen. Jediným vážnějším, avšak ojedinelým, nežádoucím účinkem jsou parkin-

sonské příznaky, syndrom neklidných nohou, tremor a nestabilní chůze. Vztah mezi těmito příznaky a léčbou trimetazidem nebyl stále ještě jednoznačně prokázán a je předmětem dalšího výzkumu. Nicméně podávání trimetazidinu je kontraindikováno u nemocných s Parkinsonovou chorobou.

Zásadní terapeutickou možností je ale koronární revaskularizace, ať už intervenční či chirurgická. Již mnoho let se vede spor, zda intervenční léčba vede ke zlepšení prognózy u nemocných se stabilními formami ICHS (SICHs). Na toto téma byla publikována řada studií, nejznámější z nich je studie COURAGE (2) a poslední z nich je studie ORBITA (3).

Hlavním poselstvím studie COURAGE je, že intervenční léčba vede k u nemocných s SICHs pouze k symptomatické redukci anginózních obtíží, ale nijak neovlivňuje prognózu nemocných. Studie COURAGE má mnoho limitací, ze kterých je především třeba zdůraznit, že do studie byla

zahrnuta vysoce selektovaná skupina pacientů, neboť bylo považováno za neetické, aby nebyli intervenováni pacienti s vyšším rizikem:

- těžce symptomatické nemocní,
- nemocní se sníženou funkcí levé komory srdeční,
- pacienti se stenózou kmene levé koronární tepny,
- nemocní s přetrvávajícími obtížemi přes farmakoterapii,
- pacienti již po prodělané koronární revaskularizaci.

Proto z původně vybraných 35 539 pacientů bylo do studie zařazeno 2 289, tj. pouze 6,4 % z původně vybraných pacientů. Závěry studie COURAGE jsou správné a nelze je nijak zpochybnit, ovšem je si třeba stále připomínat, že platí jen pro tuto vybranou skupinu nemocných s nízkým rizikem a je zcela chybné tyto výsledky generalizovat na celkovou populaci nemocných s SICHS (4).

Studie ORBITA jako první srovnávala nemocné s SICHS, kteří podstoupili buď skutečnou koronární revaskularizaci nebo jen falešnou proceduru, kdy sice byli katetrizováni, ale nebyla jim provedena koronární intervence. Studie byla prováděna tři roky v pěti britských kardiocentrech. Za tuto dobu bylo ve studii randomizováno 200 nemocných. Hlavním cílem byl rozdíl mezi PCI a placebovou větví v délce tolerování zátěžového testu na běhátku za šest týdnů od intervence, poté co byla všem nemocným maximalizována antianginózní terapie. PCI vedla k prodloužení tolerance zátěže o 16,6 sekund více než placebová větev, což nebylo statisticky významné ($p = 0,2$), čas do vzniku ST depresí byl ve PCI skupině prodloužen jen o 2 sekundy ($p = 0,16$), výskyt anginy pectoris se v obou skupinách nelišil. Ve studii byla rovněž detailně hodnocena kinetika levé komory (*peak stress wall motion index score*), která se ve skupině PCI signifikantně zlepšila. Ve studii byli sledováni nemocní, kteří měli angiograficky významné stenózy (v průměru 84 %), jejichž hemodynamická významnost byla verifikována pomocí frakční průtokové rezervy (FFR), s mediánem 0,72 (0,57–0,82). Limitací studie je opět vysoká selekce nemocných (200 zařazených nemocných v pěti centrech za tři roky), velmi krátká doba sledování (šest týdnů) a zařazení nemocných i bez hemodynamicky významné stenózy (nereportovaná část nemocných měla FFR větší než 0,8).

Zatím největší studií, která srovnávala PCI a konzervativní léčbu u nemocných s hemodynamicky významnou stenózou (verifikovanou pomocí FFR) byla studie FAME 2. Tato studie byla předčasně ukončena po zařazení 1 220 nemocných pro staticky významnou redukci kombinovaného cíle (mortalita, nefatální infarkt myokardu, neplánovaná hospitalizace vedoucí k urgentní revaskularizaci myokardu) v PCI skupině (4,3 % vs. 12,7 %, $p < 0,001$). Hlavní rozdíl byl v nutnosti neplánované revaskularizace, z nichž 48 % bylo provedeno z důvodu infarktu myokardu (21,4 %) nebo akutního koronárního syndromu se signifikantními Ekg změnami (26,8 %). Zbylých 52 % intervencí bylo indikováno na základě klinických projevů akutního koronárního syndromu (5).

Vysvětlením tohoto výsledku může být subanalýza dat pacientů, kteří podstoupili zátěžovou scintigrafii myokardu (SPECT), ve studii COURAGE. Kombinace PCI s konzervativní léčbou vedla k vyšší redukci ischemie myokardu než samotná konzervativní léčba (6). V jiné práci bylo dále jednoznačně prokázáno, že čím je větší rozsah ischemie myokardu, tím pacienti více profitují z revaskularizační léčby, přičemž hranicí, od které je přínosnější revaskularizační léčba, je rozsah ischemického myokardu 12,5 % (7).

Z těchto studií si tedy do klinické praxe musíme vzít, že u nemocných s vysokým podezřením na ICHS je třeba vždy znát koronografický nálezu, neboť všechny uvedené studie randomizovaly nemocné až se znalostí koronárního nálezu a závažné nálezy byly důvodem nezařazení pacienta do studie. Se znalostí koronární anatomie je třeba zhodnotit funkční dopad zjištěného poškození, a to buď neinvazivně (v dnešní době nejčastěji pomocí SPECT, a to ideálně ještě před provedením katetrizačního vyšetření), nebo invazivně (pomocí zhodnocení frakční průtokové rezervy). Na tomto místě autoři připomínají, že angiografické hodnocení hraničních lézí (t. j. stenózy v rozmezí 40–70 %) je velmi nespolehlivé v detekci myokardiální ischemie (8) a mělo by být kombinováno s výše uvedenými metodami (9). Používání těchto metod je stále nedostatečné a zde jsou jistě rezervy ve zlepšení léčby nemocných s ICHS, neboť jen intervence léze způsobující myokardiální ischemii vede ke zlepšení prognózy.

V letošním roce budou publikována nová guidelines pro revaskularizaci myokardu. Zatím

platí doporučení z roku 2014, která indikují revaskularizaci nemocných s SICHS při:

- stenóze kmene levé věnčité tepny > 50 % (třída evidence IA),
- stenóze proximální části *ramus interventricularis anterior* > 50 % (třída evidence IA)
- stenózách na dvou či třech koronárních tepnách nad 50 % spolu se sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční pod 40 % (třída evidence IA),
- rozsahu reverzibilní ischemie nad 10 % myokardu (třída evidence IB),
- stenóze > 50 % na poslední průchodné koronární tepně (třída evidence IC).

V těchto případech vede revaskularizace myokardu ke zlepšení prognózy pacientů, tedy nejen ke zlepšení symptomů.

Zastavení progresu koronární aterosklerózy

Ovlivnění progresu koronární aterosklerózy má zásadní vliv na prognózu pacientů s ICHS. Objem aterosklerotických plátů je totiž prediktorem výskytu ischemických příhod. Nicholls a spoluautoři (10) provedli retrospektivní analýzu 6 randomizovaných studií, do kterých bylo zařazeno celkem 4 137 pacientů. Procentuální objem plátu i celkový objem plátu korelovaly s výskytem kombinovaného cíle (úmrtí, infarkt myokardu a koronární revaskularizace), s nutností koronární revaskularizace. Proto je velmi žádoucí zmenšovat objem aterosklerotických plátů. Je známo, že hladinou LDL cholesterolu, od které dochází k regresi aterosklerotických plátů, je hladina 1,8 mmol/l, proto je tato hodnota cílovou hladinou LDL cholesterolu v sekundární prevenci ICHS.

Tuto hodnotu LDL cholesterolu však dosahuje jen malá část nemocných s ICHS. Důvodem je nejspíše obava z vyšších dávek statinů, kdy nejčastější dávkou neúčinnějších statinů – atorvastatinu a rosuvastatinu je 20 mg, resp. 10 mg. Naopak maximální dávky – atorvastatin 80 mg a rosuvastatin 40 mg jsou předepisovány jen velmi omezeně. Zde je třeba poznamenat, že jen tyto dávky mají data na navození regrese koronární aterosklerózy, a to bez ohledu na vstupní hladinu u LDL cholesterolu (11). Proto je v sekundární prevenci ICHS doporučeno netitrovat léčbu statiny podle hladiny LDL cholesterolu, ale rovnou začít terapii vysokými dávkami, které lze případně snížit při nežádoucích účincích.

Další možností, jak zvýšit účinnost hypolipidemické terapie, je kombinovaná léčba. Dnes se jedná nejčastěji o kombinaci statin a inhibitor vstřebávání cholesterolu – ezetimib. Největší zatím publikovanou studií, která hodnotí vliv duální hypolipidemické terapie na výskyt kardiovaskulárních příhod, je studie IMPROVE IT (12), do které bylo zařazeno přes 18 tisíc pacientů, kteří byli starší 50 let a byli zařazeni do 10 dnů od prodělaného akutního koronárního syndromu. Nemocní byli randomizováni k monoterapii simvastatinem v dávce 40 mg nebo kombinaci simvastatinu 40 mg denně a ezetimibu 10 mg denně. Při léčbě simvastatinem v monoterapii byla dosažena průměrná hodnota LDL cholesterolu 1,8 mmol/l, při kombinaci simvastatinu a ezetimibu to bylo 1,4 mmol/l. Kombinační léčba vedla ke snížení výskytu první kardiovaskulární příhody o 6,4 % se snížením relativního rizika na 0,91 a tento rozdíl byl vysoce významný ($p = 0,016$). Toto snížení bylo dáno zejména redukcí výskytu nefatálního infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. Tyto rozdíly byly statisticky vysoce významné. Při zakalkulování všech příhod kardiovaskulárních příhod (nejen prvních) došlo ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o 8,5 % se snížením relativního rizika na 0,88 (13).

Zajímavou skutečností je zjištění, že výrazně více z této léčby profitovali pacienti s diabetem. Při jejich léčbě došlo ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o 14 % s redukcí relativního rizika na 0,86 (14). Naopak ve skupině nemocných bez diabetu nevedla duální hypolipidemická léčba k významnému snížení výskytu příhod (rozdíl výskytu ischemických příhod je 2%). Diabetiků bylo ve studii 27 %. Pacienti s diabetem měli nižší vstupní hladinu LDL cholesterolu a vyšší hladinu triglyceridů, což je projevem jejich diabetické dyslipidemie. Výraznější benefit diabetiků z duální hypolipidemické léčby prokazuje i rozsáhlá meta-analýza, na které se autoři sdělení podíleli. V meta-analýze bylo hodnoceno sedm studií sledujících celkem 28 191 nemocných. Duální terapie vedla u diabetiků výraznější redukcí kardiovaskulárních příhod než u nediabetiků (relativní riziko 0,84 % vs. 0,93, $p = 0,012$) (15).

Studie využívající intravaskulární ultrazvuk k hodnocení změn objemu aterosklerotických plátů prokázaly, že duální hypolipidemická terapie ve složení statin a ezetimib vede k navození regrese koronární aterosklerózy výrazně lépe než statinová léčba v monoterapii. Masuda et al. (16) ve své studii sledující 51 nemocných s SICHS randomizovaných k rosuvastatinu v dávce 5 mg a rosuvastatinu v dávce 5 mg v kombinaci s ezetimibem 10 mg prokázaly, že duální hypolipidemická terapie vedla k zmenšení plátů (percent athroma volume PAV) o 5,6 % vs. 0,6 % při monoterapii, $p = 0,029$. Autoři článku sami publikovali studii hodnotící rutinní statinovou terapii pod vedením praktických lékařů a duální hypolipidemickou terapii ve složení atorvastatin v dávce 80 mg a ezetimib 10 mg u 89 nemocných s SICHS. Kombinovaná léčba vedla k navození regrese koronární aterosklerózy (změna PAV – 0,4 %) ve srovnání s pokračující progresí koronární aterosklerózy při monoterapii statiny (změna PAV + 1,4 %). Tento rozdíl byl statisticky významný, $p = 0,014$ (17).

Další možností, která je ovšem zatím pro pacienty s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod a nedostatečnou kompenzací hyperlipidemie přes statinovou terapii nedostupná, je léčba PCSK-9 inhibitory. Protein PCSK9 (proprotein convertáza subtilisin/kexin typu 9) se váže na buněčné membráně na receptor pro LDL cholesterol. Vazba proteinu PCSK-9 na LDL receptor vede po internalizaci komplexu LDL cholesterol-LDL receptor-protein PCSK-9 k degradaci LDL receptoru, který se tak nevrací zpět na buněčnou membránu. Tento děj tak vede ke zmenšenému vychytání LDL cholesterolu periferními tkáněmi a k následně k jeho zvýšené plazmatické hladině. V současné době je vyvíjena řada metod inhibice PCSK-9. Nejdále ve vývoji jsou protilátky proti tomuto proteinu, které se již dostaly do klinické praxe. Jedná se o alirocumab (společnost Sanofi-Aventis) a evolocumab (společnost Amgen). Klinická data s těmito molekulami zahrnují regresi koronární aterosklerózy ve studii GLAGOV (evolocumab) (18) a snížení klinických příhod ve

studii FOURIER (evolocumab) (19) a ODDYSEY OUTCOME (20).

Tato skupina léčiv nabízí další redukcí kardiovaskulárního rizika, zejména pro pacienty, u kterých ani při maximální terapii není možno dosáhnout požadované hladiny LDL cholesterolu. Limitací této léčby je její vysoká cena.

Jedním z dalších významných rizik progresu koronární aterosklerózy je arteriální hypertenze. U pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční nebo se zvýšených rizikem kardiovaskulárních příhod je doporučovaný krevní tlak 130/80 mm Hg. Lékem první volby u těchto nemocných jsou beta blokátory a inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron. U nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu by nemocní měli beta blokátory užívat alespoň tři roky (21).

Závěr

Jednou z hlavních rezerv u léčby nemocných s ICHS je nedostatečné využívání moderních metod v diagnostice ischemie myokardu, neboť pouze odstranění lézí způsobujících ischemii myokardu vede ke zlepšení prognózy nemocných. Intervence lézí, které ischemii nezpůsobují, je spojena pouze s rizikem periprocedurálních komplikací, rizikem vzniku restenózy ve stentu či trombózy ve stentu a rizikem vzniku krvácení při antiagregační terapii a tato rizika nejsou vyvážena benefitem redukce ischemických příhod. Je třeba zdůraznit, že čím větší je rozsah ischemie, tím více převažuje benefit revaskularizace nad samotnou konzervativní terapií.

Další limitací je nedostatečné dodržování zásad sekundární prevence, a to zejména zanechání kouření, redukce obezity, zvýšení fyzické aktivity, dobrá kompenzace diabetu a hyperlipidemie. Ve snaze o dosahování cílových hodnot LDL cholesterolu je třeba používat dávky statinů, které mají data jak pro dosažení regrese koronární aterosklerózy, tak pro snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Všechna tato opatření vedou ke zlepšení prognózy pacientů s ICHS a je úkolem všech zdravotnických pracovníků opakovaně edukovat nemocné a dosáhnout zlepšení tohoto stavu.

LITERATURA

1. Piccini JP, Horton JR, Shaw LK, Al-Khatib SM, Lee KL, Iskandrian AE, Borges-Neto S. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion defects are associated with an increased risk of all-cause death, cardiovascular

death, and sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 3: 180–188.

2. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan P, Maron D, Kostuk W, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for

Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–1516.

3. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lan-*

cet 2018; 391: 31–40.

4. Varvařovský I. Léčba stabilních forem ICHS- medikamentózní léčba nebo PCI: studie COURAGE a SWISS II. Interv Akut Kardiolog 2007; 6: 115–116.

5. De Bruyne B, Pijls N, Kalesan B, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2012; 367: 991–1001.

6. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008; 117: 1283–1291.

7. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw L, Stone G, Thomson L, Friedman J, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. European Heart Journal 2011; 32: 1012–1024.

8. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Coronary anatomy to predict physiology: fundamental limits. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6: 817–832.

9. Kovárník T, Červinka P, Mates M, Bernát I, Branny M, Horák D, et al. Používání invazivních zobrazovacích (optická kohe-

renční tomografie, intravaskulární ultrazvuk) a funkčních (frakční průtoková rezerva) metod v intervenční kardiologii. Odborné stanovisko České asociace intervenční kardiologie a České kardiologické společnosti. Cor et Vasa 2017; 749–751.

10. Nicholls S, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular Ultrasound-Derived Measures of Coronary Atherosclerotic Plaque Burden and Clinical Outcome. J Am Coll Cardiol, 2010; 55: 2399–407.

11. Nissen S, Tuzescu M, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. JAMA 2004; 291: 1071–1080.

12. Cannon CH, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. NEJM 2015; 372: 2378–2397.

13. Murphy S, Cannon CH, Blazing M, Giugliano R, White J, Likhnygina Y, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 353–61.

14. Hegele R. Lipid management in diabetes with a focus on emerging therapies. Canadian Journal of Diabetes. 2015; 39: 2183–2190.

15. Lee Y, Tsujita K, Gonzalez J, Kramer CH, Kovarnik T, et al. Comparison of the Effects of Ezetimibe-Statin Combination Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with and without Diabetes: A Meta-Analysis. Hong Kong. Endocrinology and metabolism (Seoul) 2018 in press.

16. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Coronary Artery Disease. Int Heart J 2015; 56: 278–285.

17. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, et al. Virtual Histology Evaluation of Atherosclerosis Regression During Atorvastatin and Ezetimibe Administration. Circ J. 2012; 76: 176–183.

18. Nicholls S, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 316: 2373–2384.

19. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017; 376: 1713–1722.

20. Steg P. Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ODYSSEY OUTCOMES. Prezentace na kongresu ACC 2018, Orlando, USA

21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC 2018; 71: e121–e248.