

Terapie chronických forem ICHS

Jaromír Hradec

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Seminář

„Vše, co potřebuji vědět o ICHS před kardiologickou
atestací“

22.2. 2014

Dělení ICHS

Chronické formy:

Asymptomatická ICHS

Námahová AP

Stav po IM

Srdeční selhání

Dysrytmická forma

ICHS

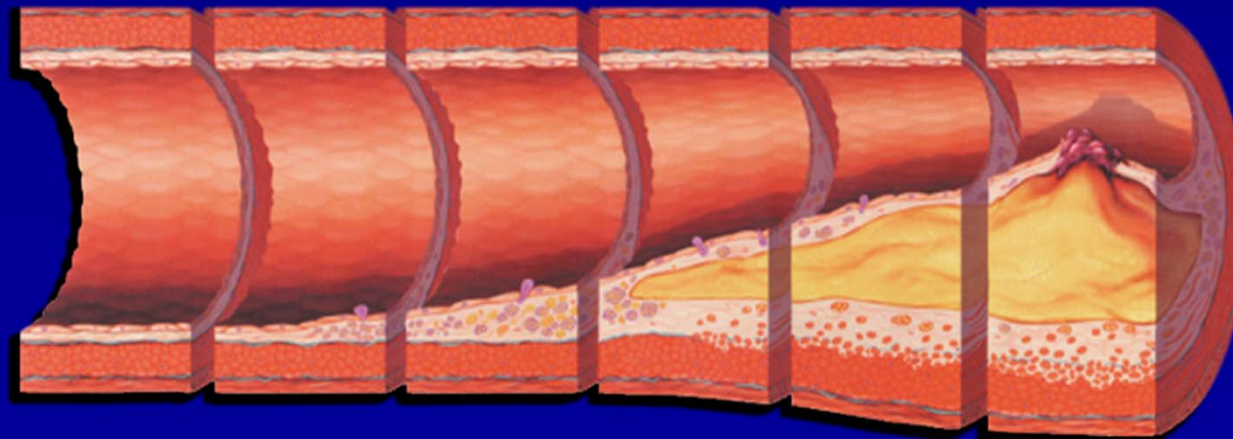
Akutní formy:

**Akutní koronární
syndromy**

• nestabilní AP

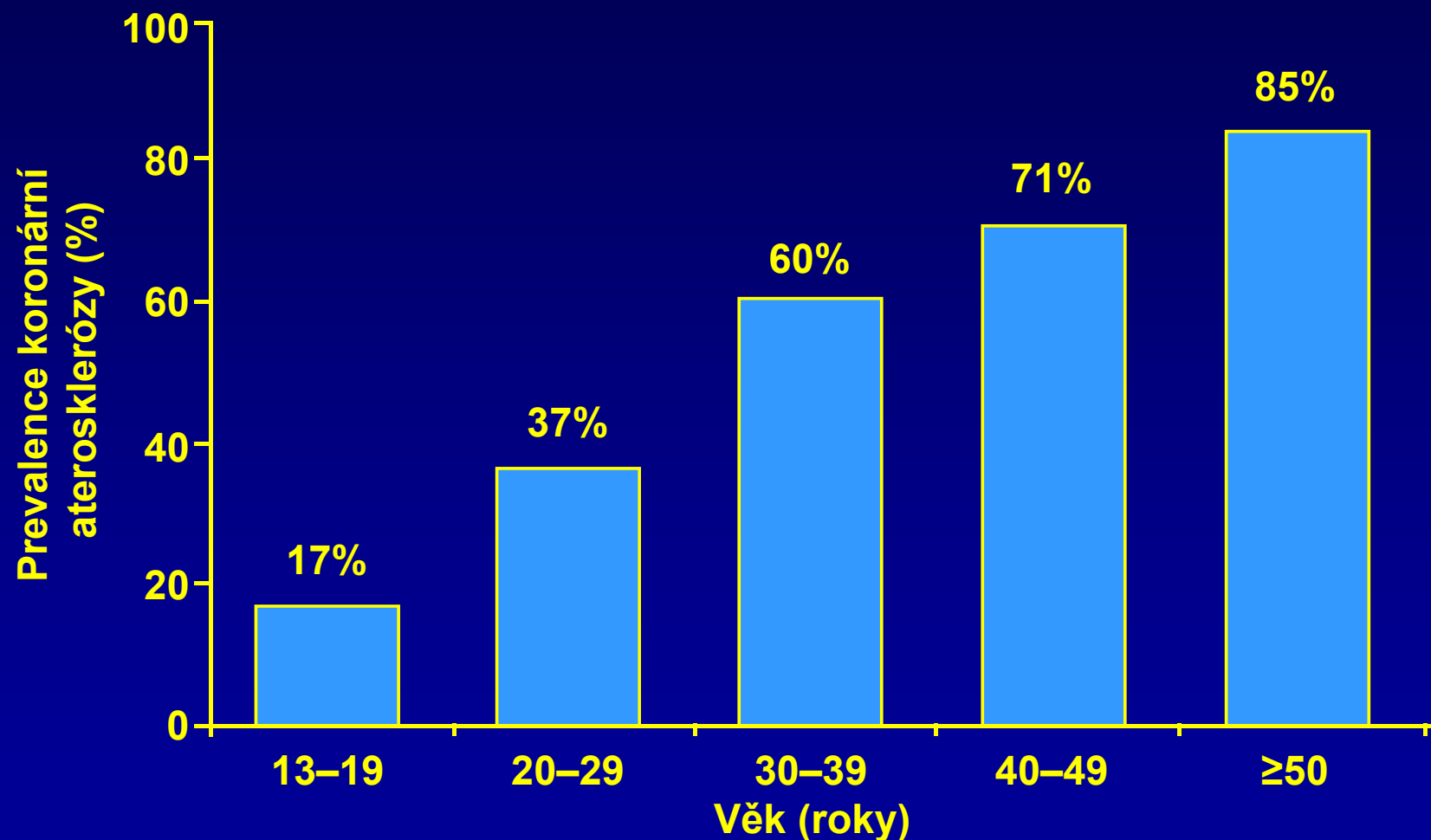
• akutní infarkt
myokardu

Náhlá smrt



ASYMPTOMATICKÁ ICHS

Ateroskleróza: kdy začíná?



Data od 262 dárců pro transplantaci srdce.

Místa s tloušťkou intimy $\geq 0,05$ mm byla definována jako aterosklerotická.

Tuzcu EM, et al. Circulation. 2001;103:2705-2710.



PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře.
2004

Autoři:

Svatopluk Býma
Jaromír Hradec
Otto Herber
Igor Karen

Oponenti:

Renata Cifková
Karel Horký
Milan Kvapil
Richard Češka
Karel Janík
Zdeněk Hamouz



Centrum doporučených postupů pro všeobecné praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

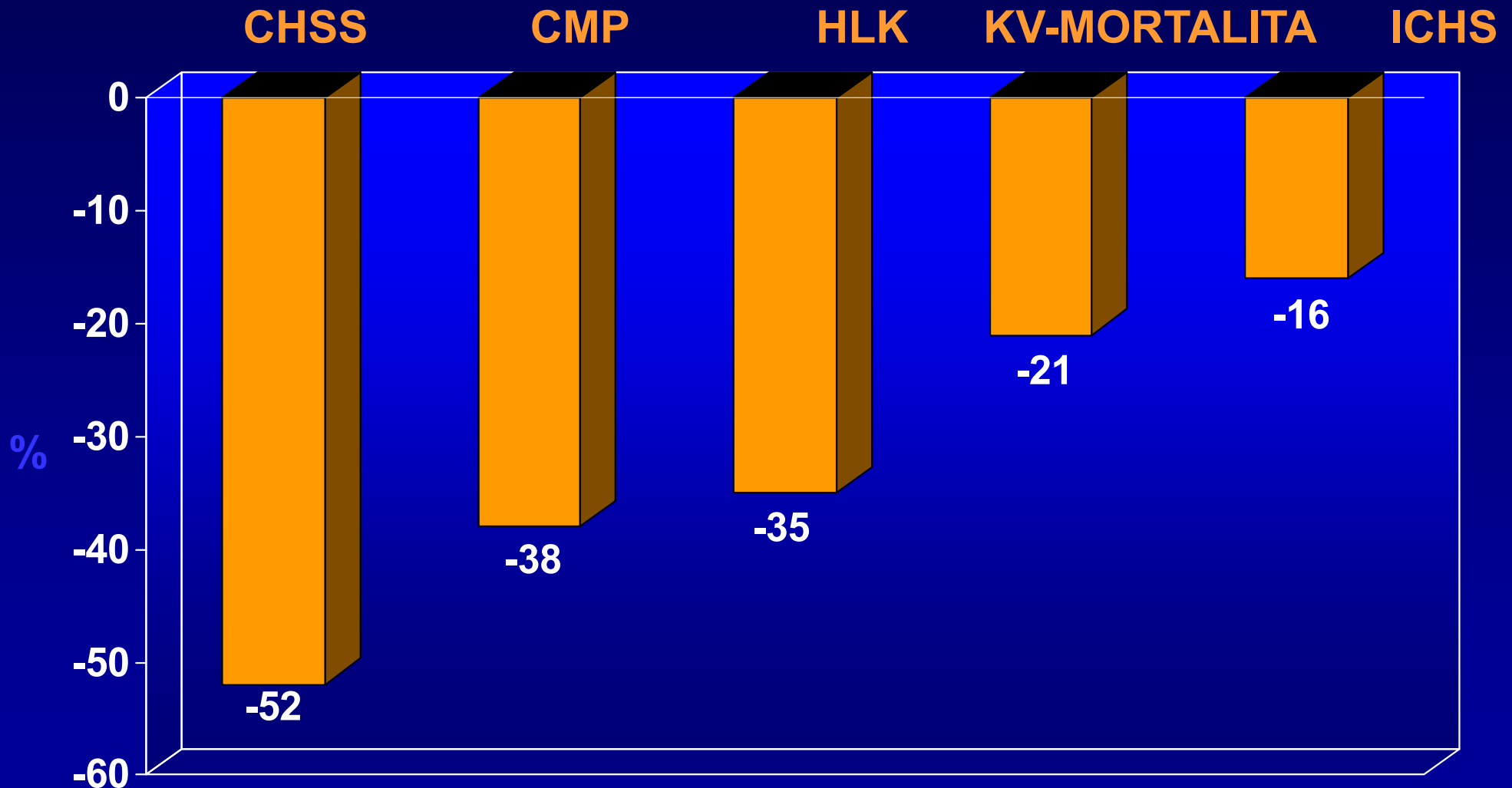
PREVENCE KV-ONEMOCNĚNÍ

- Edukace nemocného
- Přestat kouřit
- **Kontrola TK**
- **Léčba hyperlipidémie**
- Léčba DM
- Fyzická aktivita
- Kontrola nadváhy
- **Farmakoterapie:**
 - Protidestičková léčba (ASA, clopidogrel)
 - Inhibice RAAS (inhibitory ACE, sartany)
 - Beta-blokátory po IM
 - ~~Hormonální substituční léčba~~
 - ~~Antioxidancia (vitaminy E, C)~~
 - ~~Kyselina listová + vit. B₆~~

ANTIHYPERTENZIVA

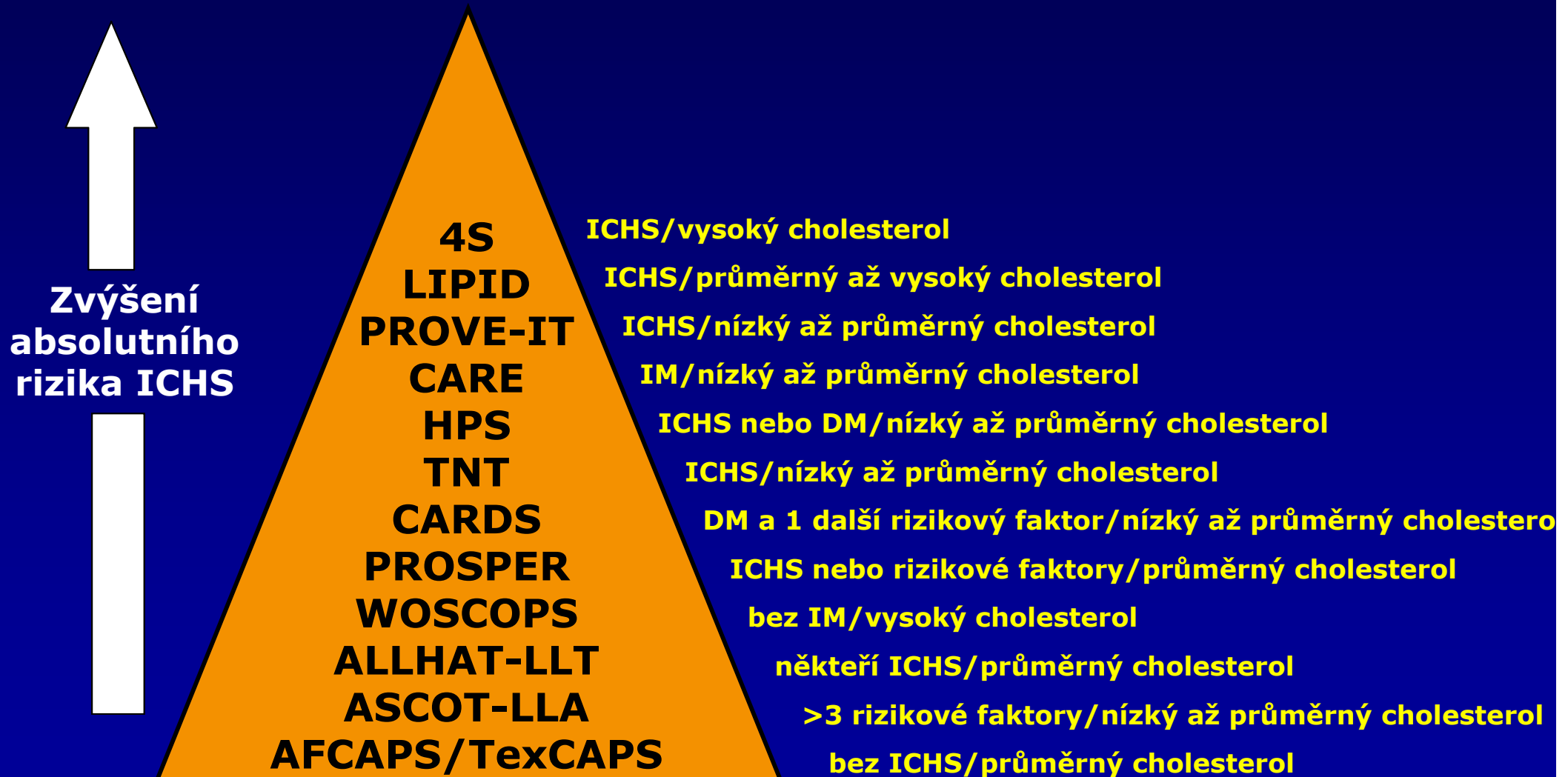
VLIV ANTIHYPERTENZNÍ LÉČBY NA KV-MORBIDITU A MORTALITU

Kombinované výsledky 17 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií
(\bar{x} pokles STK o 10-12 a DTK o 5-6 mm Hg)

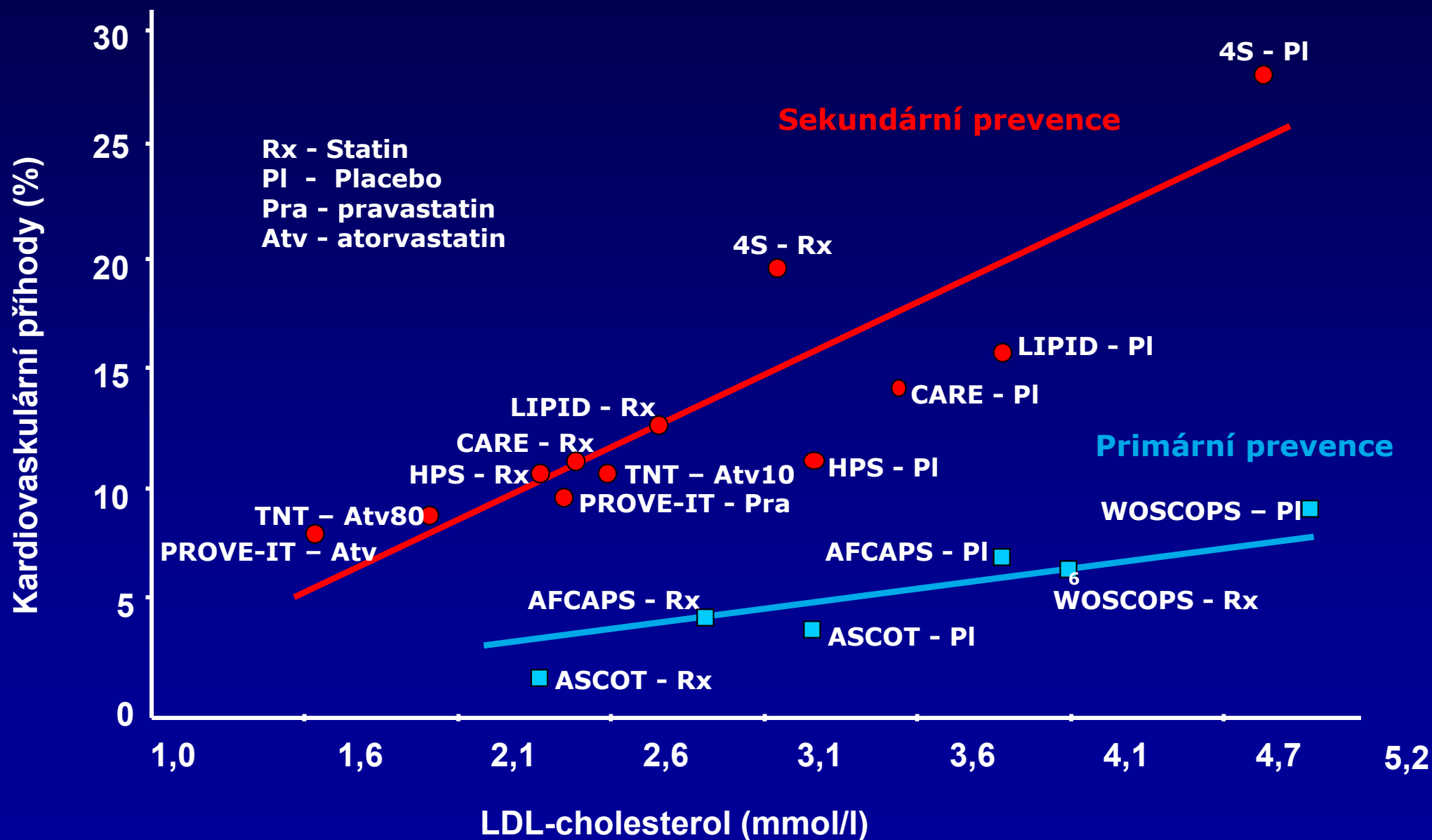


HYPOLIPIDEMIKA

Klíčové statinové studie a spektrum rizika



ÚČINEK HYPOLIPIDECKÉ LÉČBY NA KARDIOVASKULÁRNÍ PŘÍHODY VE STATINOVÝCH STUDIÍCH



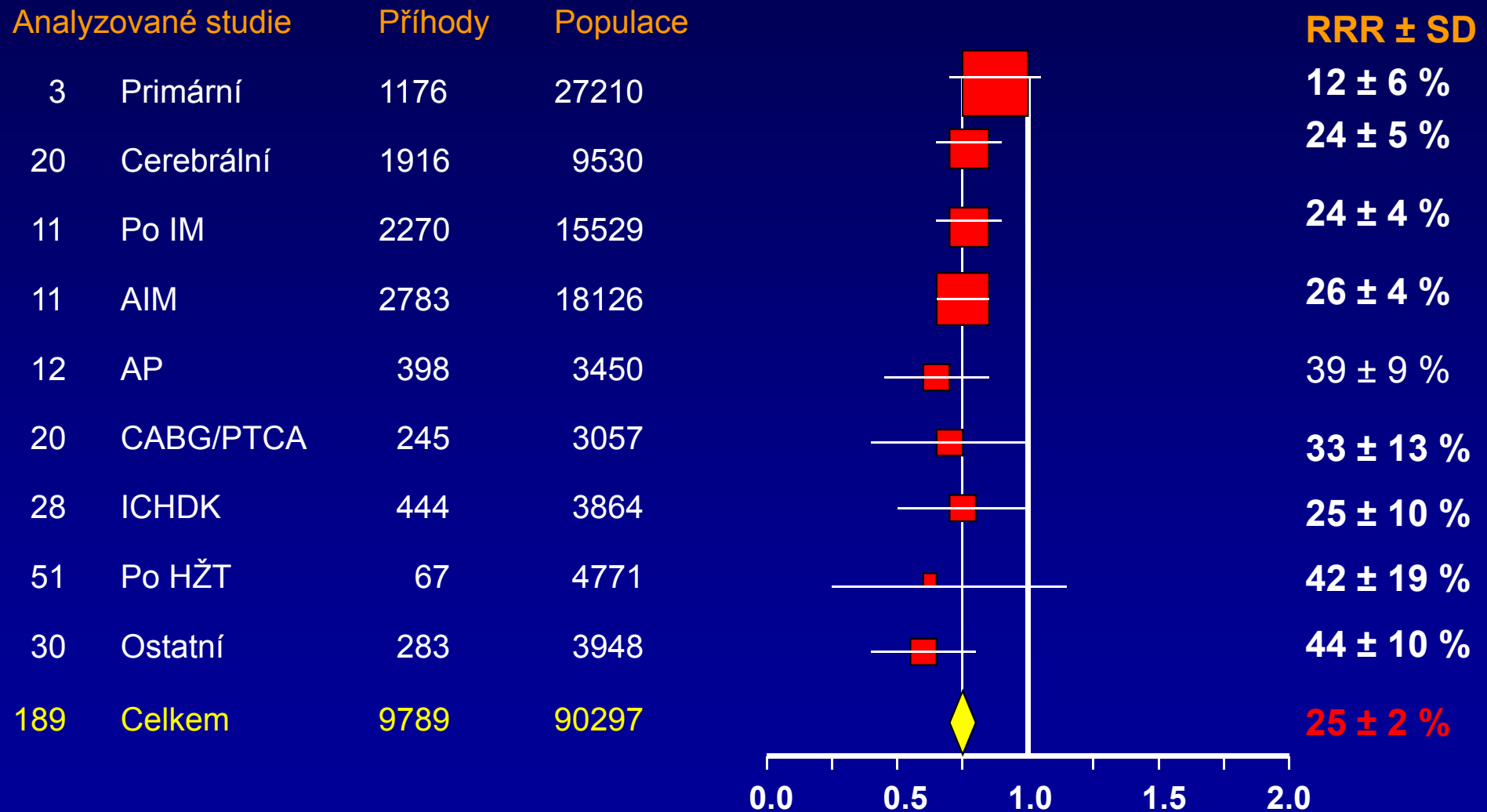
ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA

ACETYLSALICYLOVÁ KYSELINA,
TICLOPIDIN, CLOPIDOGREL

ANTIPLATELET TRIALIST COLLABORATION

KV-ÚMRTÍ, IM, CMP

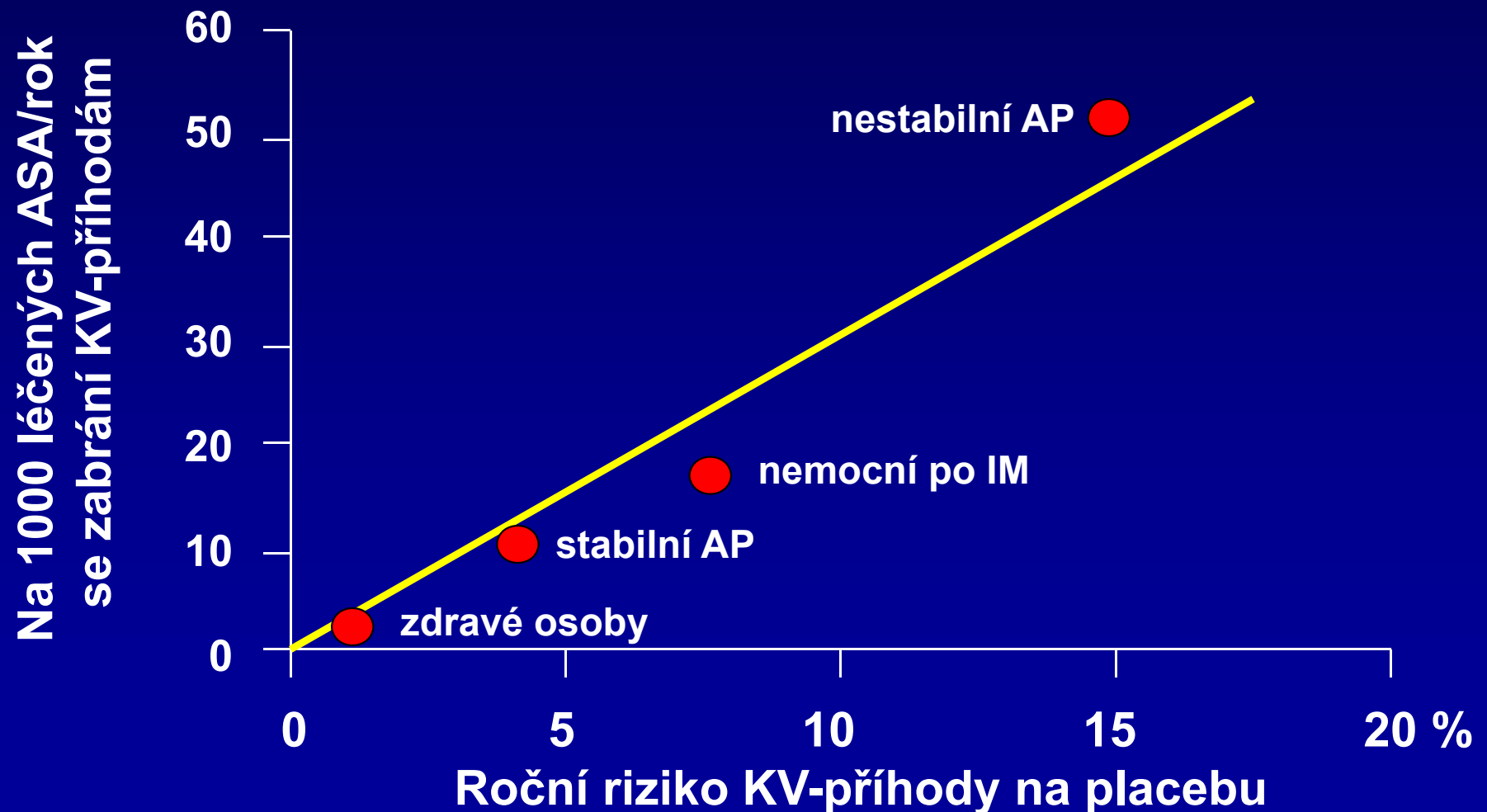
Protidestičková léčba vs kontrola



Br Med J 1994

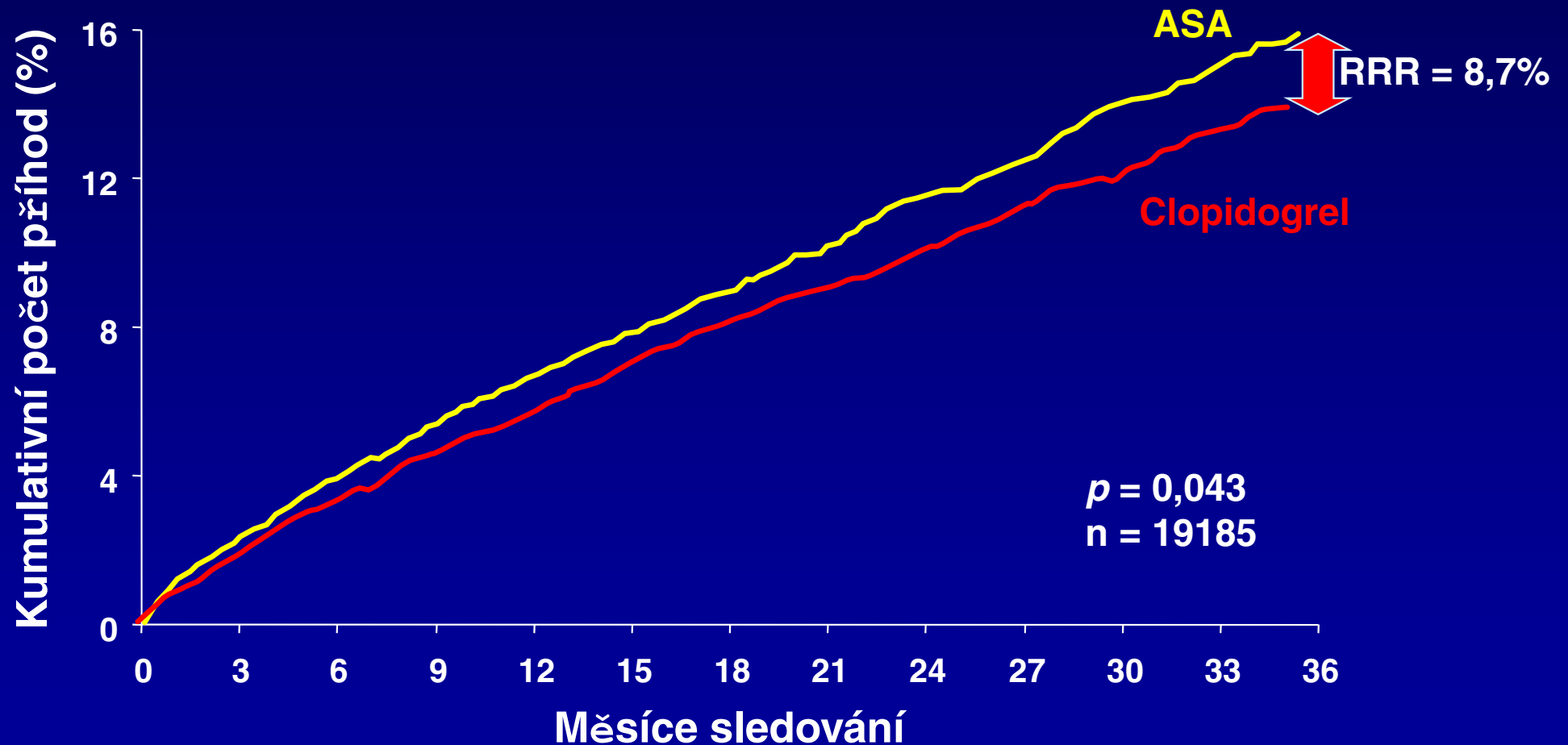
SNÍŽENÍ ABSOLUTNÍHO KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA KYSELINOU ACETYLSALICYLOVOU

*Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents
Eur Heart J 2004;25:166181*



Studie CAPRIE

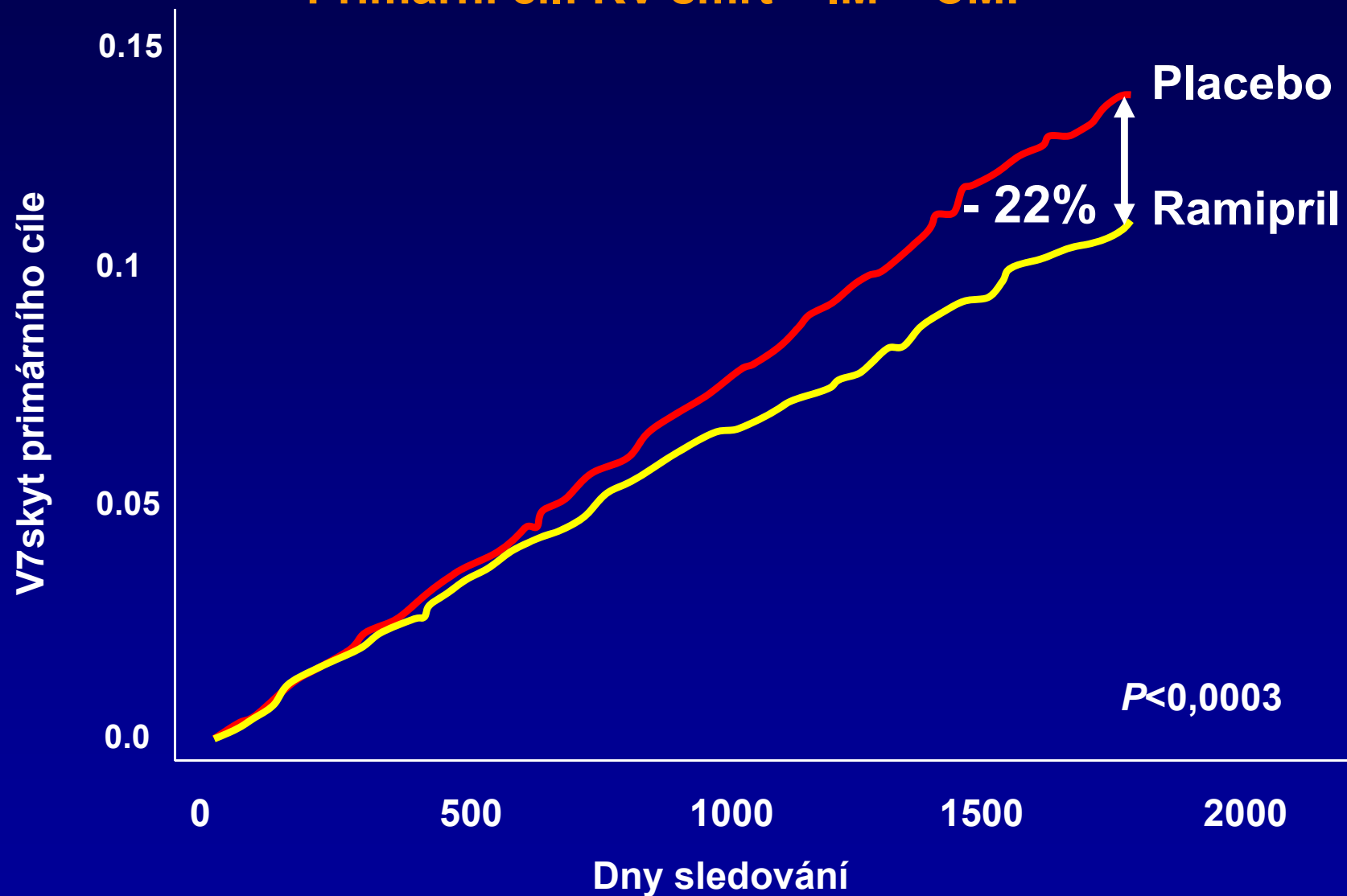
Primární end-point
(IM + ischemická CMP + cévní smrt)



INHIBITORY ACE

STUDIE HOPE

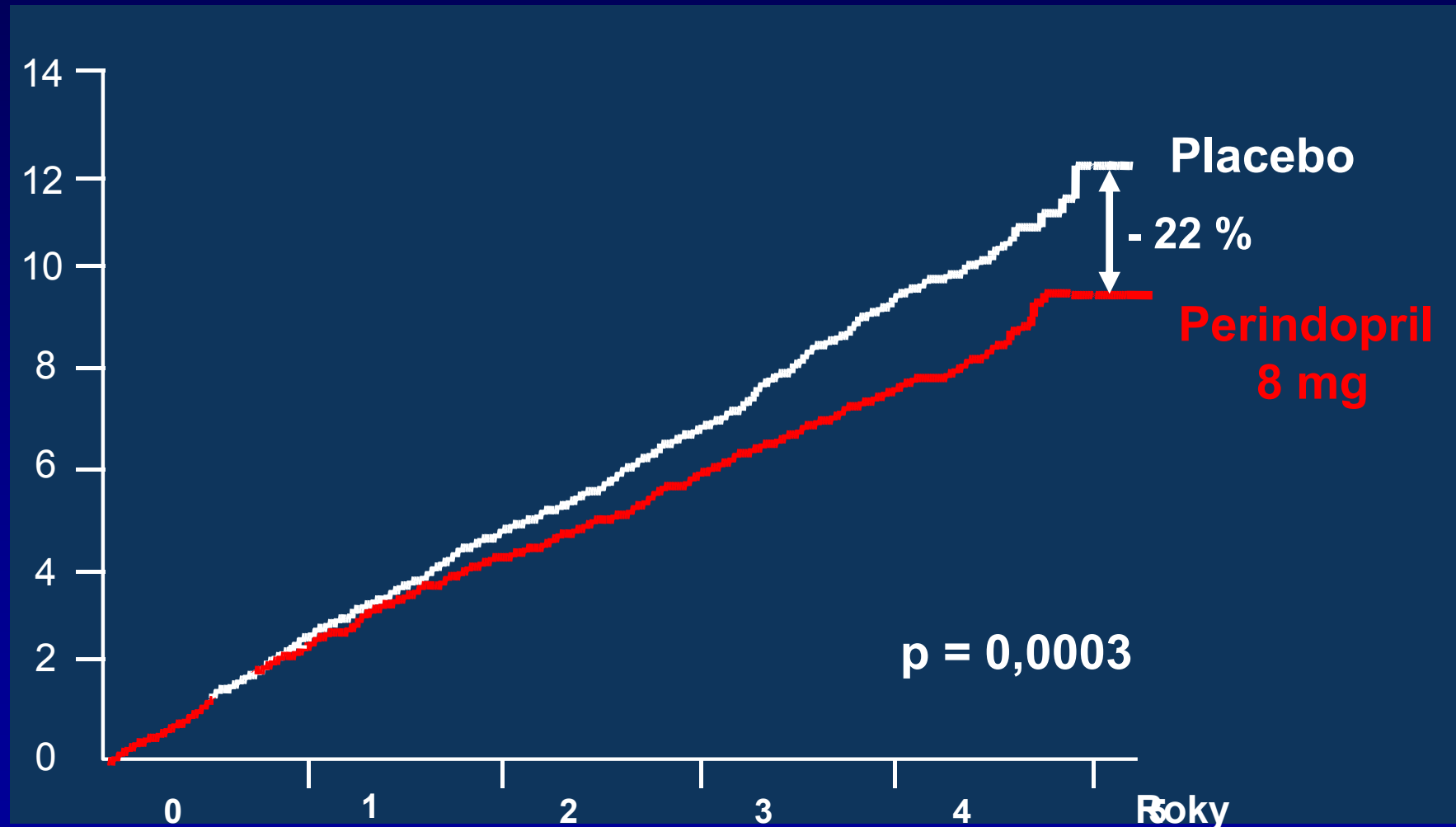
Primární cíl: KV-smrt + IM + CMP



Yusuf S et al. NEJM 2000;342:154-160.

STUDIE EUROPA

Primární cíl: KV mortalita + IM + resuscit. srdeční zástava



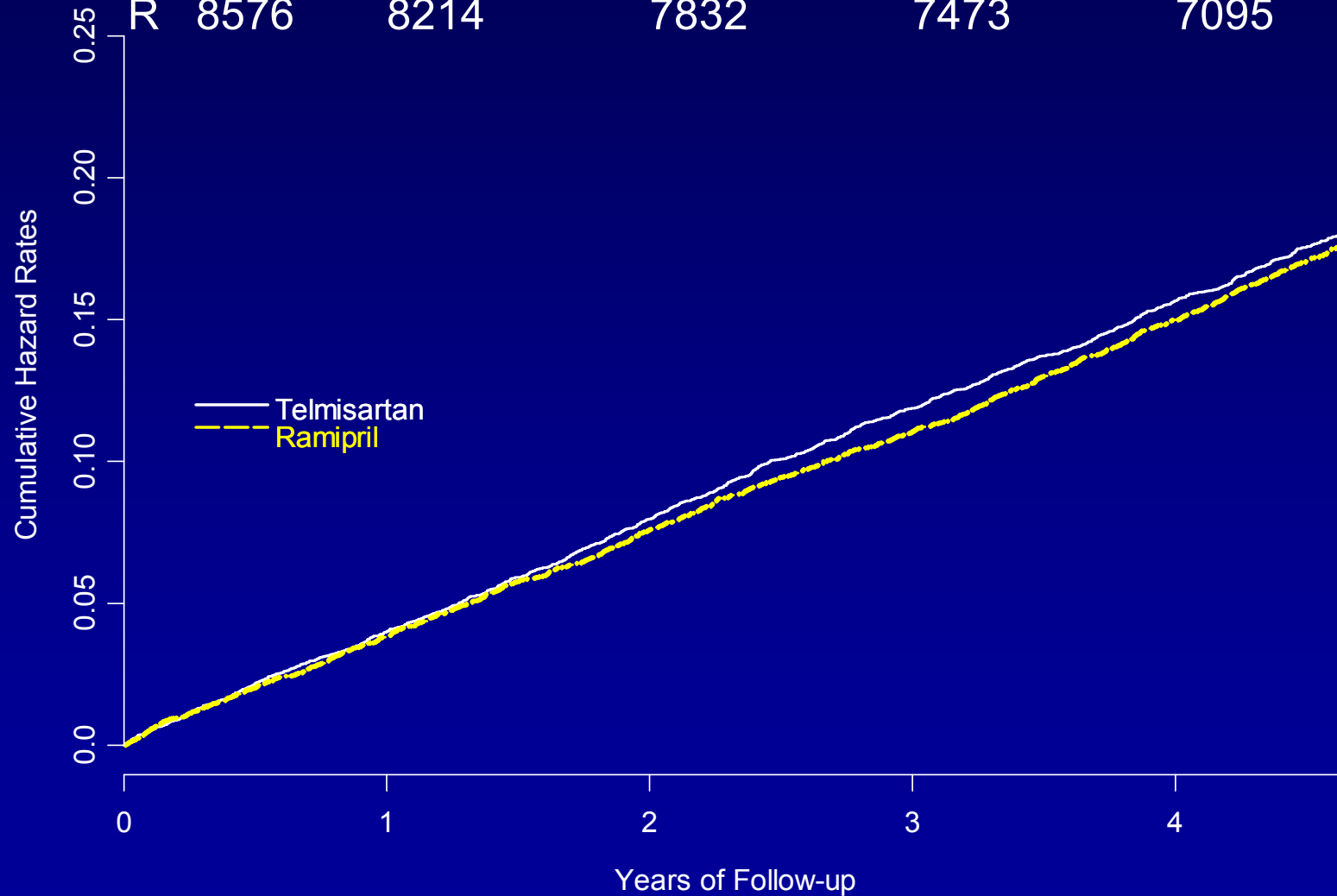
Roční výskyt příhod na placebo: 2,4 %

Remme P et al., NEJM 2003

Studie ONTARGET

Doba vzniku primární hodnocené příhody

| | # at Risk | Yr 1 | Yr 2 | Yr 3 | Yr 4 |
|---|-----------|------|------|------|------|
| T | 8542 | 8176 | 7778 | 7420 | 7051 |
| R | 8576 | 8214 | 7832 | 7473 | 7095 |



STABILNÍ ANGINA PECTORIS

CÍLE LÉČBY ANGINY PECTORIS

- Zlepšení prognózy prevencí KV-úmrťí a IM
- Úleva od symptomů, zlepšení kvality života

LÉČBA AP OVLIVŇUJÍCÍ PROGNÓZU

**Intervence
rizikových faktorů**

Snížení celk. rizika úmrtí o 16 % (hypertenze), 30 % (dyslipidémie), 40 % (kouření)

ASA

Snížení výskytu cévních příhod (KV-úmrtí, IM, CMP) o 23 %

Statiny

Snížení rizika KV-úmrtí, IM a potřeby revaskularizace o cca 30 %

Beta-blokátory

Snížení mortality (o 20 %) a výskytu reinfarktů (o 30 %) u nemocných po prodělaném IM

Inhibitory ACE

Snížení rizika KV-úmrtí a IM o 20 – 22 %

Bradiny

Ivabradin - studie BEAUTIFUL, ASSOCIATE

CABG

Zlepšení prognózy u selektovaných nemocných s těžkou ICHS s nebo bez dysfunkce LK

SYMPTOMATICKÁ LÉČBA AP

Beta-blokátory

např. atenolol, metoprolol

Blokátory kalciových kanálů

např. amlodipin, diltiazem

Nitráty

např. izosorbitmononitrát

Metabolické léky

trimetazidin, ranolazin

Bradiny

ivabradin

BETA-BLOKÁTORY

- **antianginózní léky první volby**, zejména:
- po akutním infarktu myokardu
- při vysokém tonusu sympatiku (sinusová tachykardie, hyperkinetický oběhový syndrom)
- hypertenzi
- tachyarytmiích (pozor na sick-sinus syndrom!)

Některé beta-blokátory a jejich obvyklé dávkování v léčbě AP

| Přípravek | Charakteristika | Obvyklá denní dávka |
|-----------------------------|---|-----------------------------|
| Metoprolol Metoprolol SR | kardioselektivní, vhodný i u srdečního selhání | 2 x 50-100 mg 1 x 200 mg |
| Atenolol | kardioselektivní | 1 x 50-100 mg |
| Betaxolol | kardioselektivní, dlouhý poločas | 1 x 10-20 mg |
| Bisoprolol | vysoce kardioselektivní, vhodný i u srdečního selhání | 1 x 5-10 mg |
| Celiprolol | kardioselektivní, vasodilatační účinek | 1 x 100-200 mg |
| Acebutolol | kardioselektivní, vasodilatační účinek | 1 x 100-200 mg |

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

ROZDÍLNÉ ÚČINKY BKK V LÉČBĚ AP

Dihydropyridiny

| Účinek | amlodipin, felodipin aj. | nifedipin, nicardipin | Nifedipin- XL | Diltiazem | Verapamil |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------|-----------|-----------|
| SF | 0 (↑) | ↑↑ | 0 (↑) | ↓ | ↓↓ |
| A-v vedení | 0 | 0 | 0 | ↓ | ↓↓ |
| Periferní vazodilatace | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ |
| Koronární vazodilatace | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ |
| Kontraktilita | 0 | 0 | 0 | ↓ | ↓↓ |

Blokátory kalciových kanálů registrované pro léčbu AP a jejich obvyklé dávkování

| Přípravek | Trvání účinku | Obvyklá denní dávka |
|--|---|-----------------------------------|
| Amlodipin | mimořádně dlouhé (cca 50 hod.) | 1 x 5-10 mg |
| Felodipin | dlouhé | 1 x 5-10 mg |
| Verapamil – jen v retardované formě | středně dlouhé až dlouhé | 2 x 120 mg nebo 1 x 240 mg |
| Diltiazem – jen v retardované formě | středně dlouhé až dlouhé | 2 x 120 mg nebo 1 x 240 mg |

NITRÁTY

NITRÁTY

Klinické účinky

- Snižují intenzitu i frekvenci anginózních záchvatů
- Zvyšují toleranci zátěže
- Neovlivňují morbiditu ani mortalitu

NITRÁTY

Výhody ISMN proti ISDN

| | ISDN | ISMN |
|-----------------------|-------------|-----------|
| nástup účinku | 30 min | 30 min |
| biologický poločas | 40 – 90 min | 5 – 6 hod |
| biologická dostupnost | 20 – 25 % | > 90 % |
| vznik tolerance | rychlejší | pomalejší |

KOMBINAČNÍ LÉČBA

KOMBINAČNÍ LÉČBA

STUDIE

(autor, rok)

SROVNÁVANÁ LÉČBA

VÝSLEDEK

IMAGE

(Savonitto et al.,
1996)

metoprolol vs nifedipin vs
kombinace

žádný aditivní účinek
při kombinaci

TIBET

(Dargie et al., 1996)

atenolol vs
nifedipin vs kombinace

žádný aditivní účinek
při kombinaci

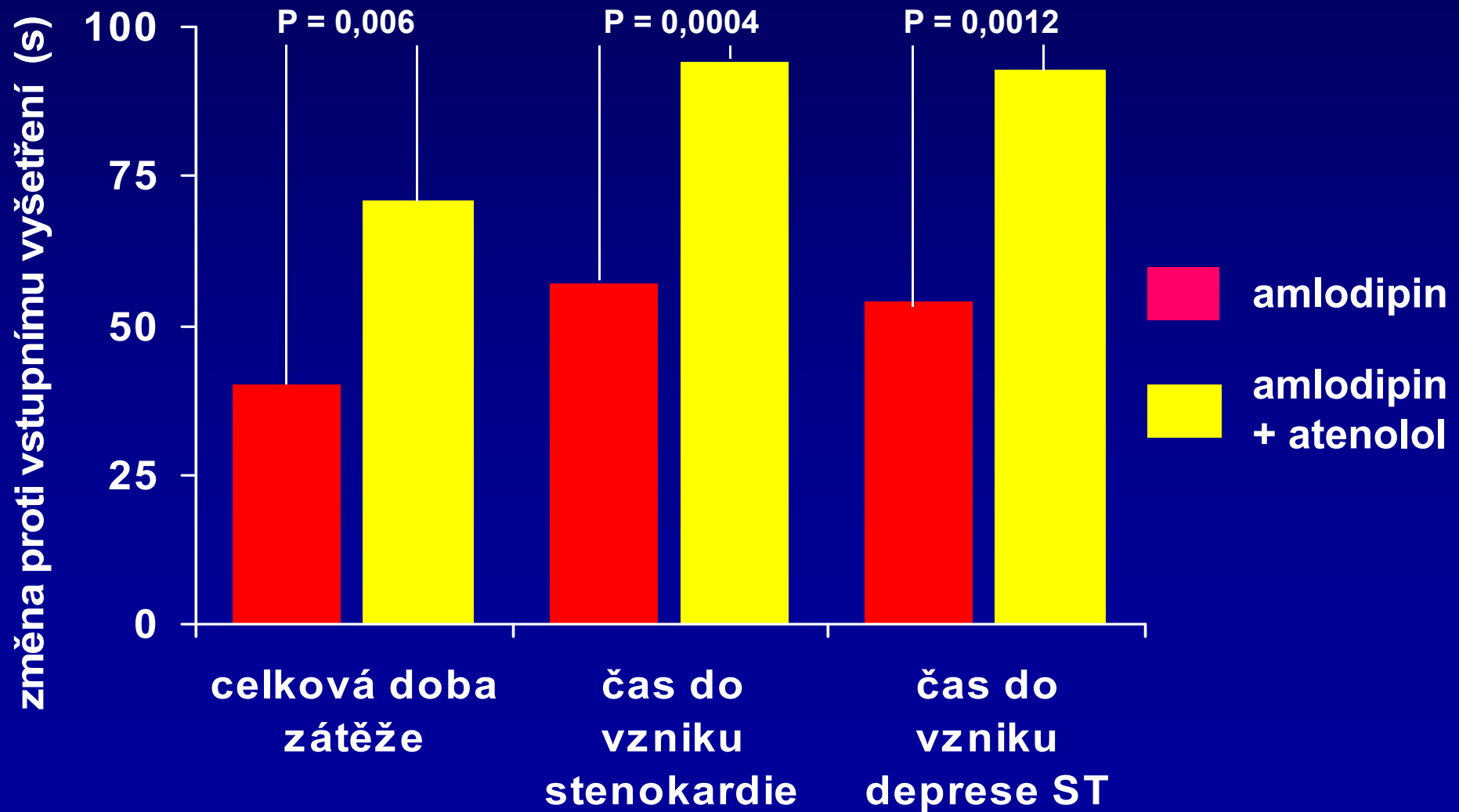
Akhras a Jackson,
1991

atenolol vs
atenolol + ret. nifedipin vs
atenolol + ISMN
vs atenolol + nifedipin +
ISMN

malý aditivní účinek při
kombinaci atenolol +
ISMN; žádný při
kombinaci atenolol +
ret. nifedipin a při
trojkombinaci

CAPE II - MONOTERAPIE vs KOMBINACE

potenciace účinku amlodipinu kombinací s BB



NOVÉ ANTIANGINÓZNÍ LÉKY

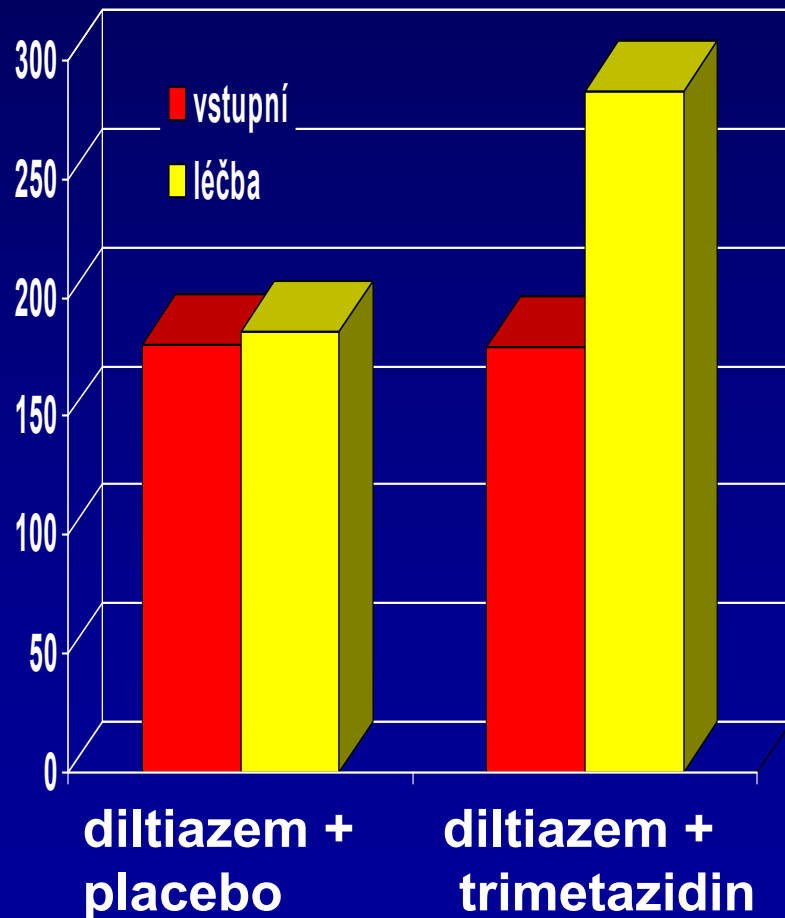
- **molsidomin** (Corvaton[®], Molsihexal[®])
- **trimetazidin** (Preductal MR[®])
- **ivabradin** (Procorolan[®])
- **nicorandil** (není u nás registrován)

MOLSIDOMIN

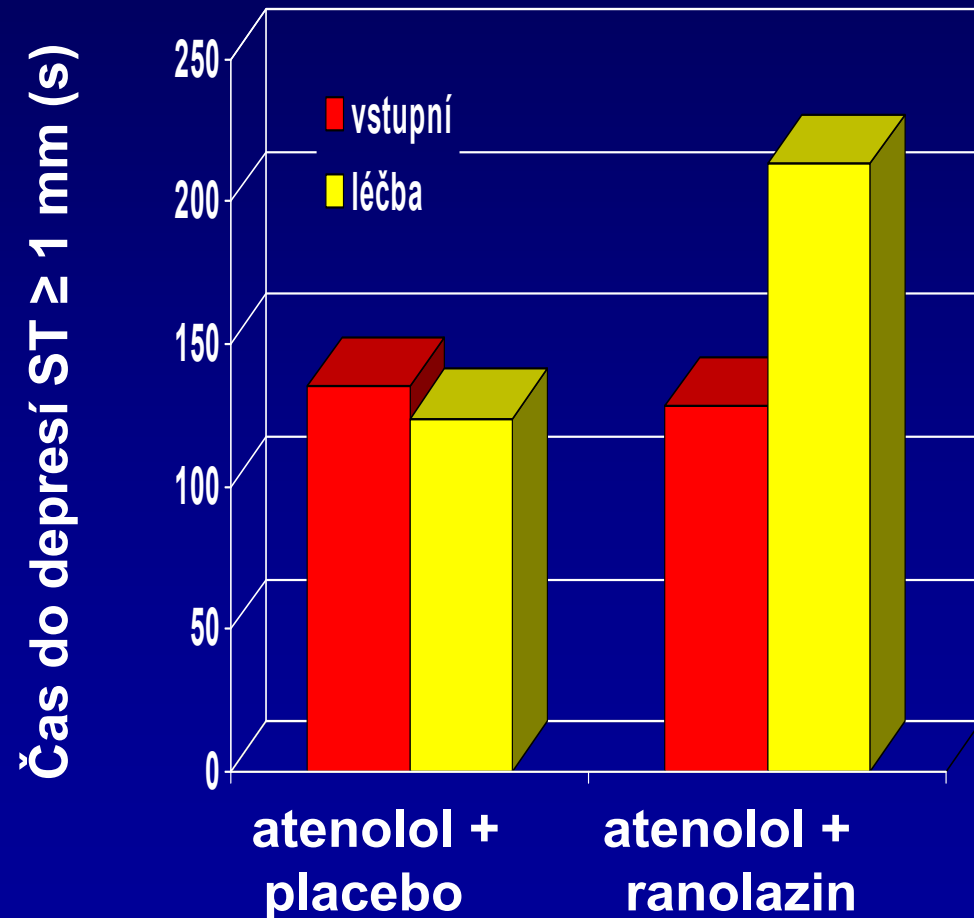
- patří do třídy syndoniminů – donorů NO
- nepotřebuje SH-skupiny, nevzniká na něj tolerance
- nástup účinku 20 – 40 min
- trvání účinku 4 – 6 hod
 8 – 12 hod u retardovaných přípravků
- **Indikace:** profylaxe AP
 nesnášenlivost nitrátů (cephalea)
 kombinace s nitráty k překrytí
 beznitrátového intervalu
- **Přípravky:** Corvaton[®], forte, retard (tbl. 2, 4, 8 mg)
 Molsihexal[®], forte, retard (tbl. 2, 4, 8 mg)

METABOLICKY PŮSOBÍCÍ LÉKY

Levy S., Am J Cardiol 1995



Studie CARISA



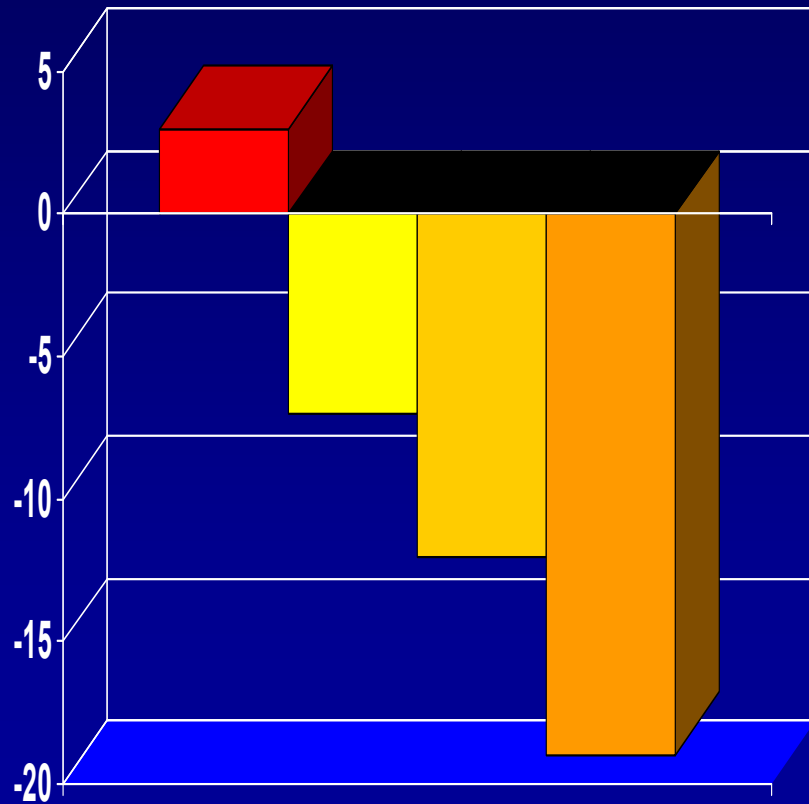
TRIMETAZIDIN

KLINICKÉ VYUŽITÍ

- možnost kombinace s beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů i nitráty
- Alternativa k BB nebo BKK při kontraindikacích či intoleranci
- **Indikační omezení:** Trimetazidin je indikován u nemocných s anginou pectoris, u kterých nevedla monoterapie nebo kombinace betablokátorů s blokátory kalciových kanálů či s nitráty k uspokojivé kontrole výskytu stenokardií nebo u nemocných, u kterých nelze betablokátory nebo vazodilatancia použít.
- Přípravek: **Preductal MR[®] tbl. 35 mg b.i.d.**

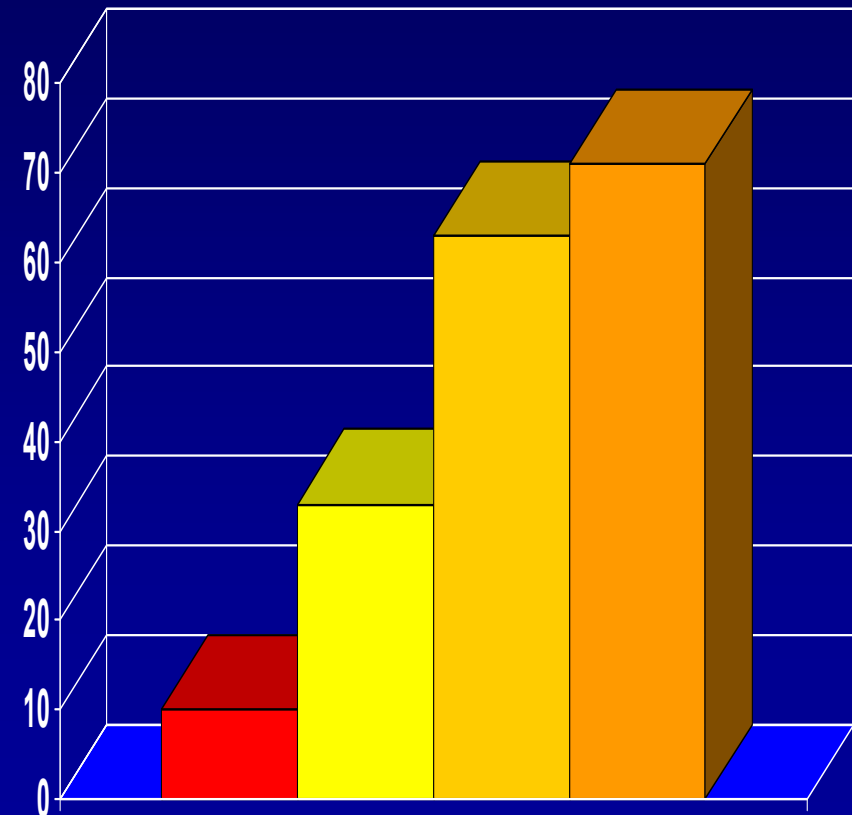
IVABRADIN (Procorolan®)

Δ SRDEČNÍ FREKVENCE
(min⁻¹)



N = 360

Δ TOLERANCE ZÁTĚŽE
(s)



Borer J.S. et al., Circulation 2003;107:817-23

Ivabradin

■ Stabilní angina pectoris

- **Preskripční omezení:** E/KAR,INT

- **Indikační omezení:**

- Ivabradin je předepisován k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris u pacientů s ICHS, užívajících adekvátní farmakoterapii, po revaskularizaci nebo pokud nebyla revaskularizace provedena, se sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 /min., u kterých jsou kontraindikovány nebo nejsou tolerovány betablokátory, nebo – v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří nejsou dostatečně kontrolováni maximální tolerovanou dávkou betablokátoru.

■ Chronické systolické srdeční selhání

DOPORUČENÉ KOMBINACE ANTIANGINÓZNÍCH LÉKŮ

1. beta-blokátory + dihydropyrid. BKK
2. beta-blokátory + ISMN
3. beta-blokátory + trimetazidin
4. BKK + trimetazidin
5. ISMN + molsidomin
6. trojkombinace BB + BKK (DHP) + trimetazidin
7. nebo BKK + ISMN + trimetazidin

INVAZIVNÍ LÉČBA

PCI a CABG

ANGINA PECTORIS

INDIKACE KE KORONAROGRAFII

- **Výrazně symptomatictí nemocní, kteří nedostatečně reagují na farmakologickou léčbu nebo ji špatně tolerují**
- **Nemocní s pozitivním výsledkem zátěžových testů při nízké toleranci zátěže**
- **Nemocní s netypickými potížemi a nekonkluzivními výsledky zátěžových testů**

ANGINA PECTORIS

CHIRURGICKÁ REVASKULARIZACE JE INDIKOVÁNA

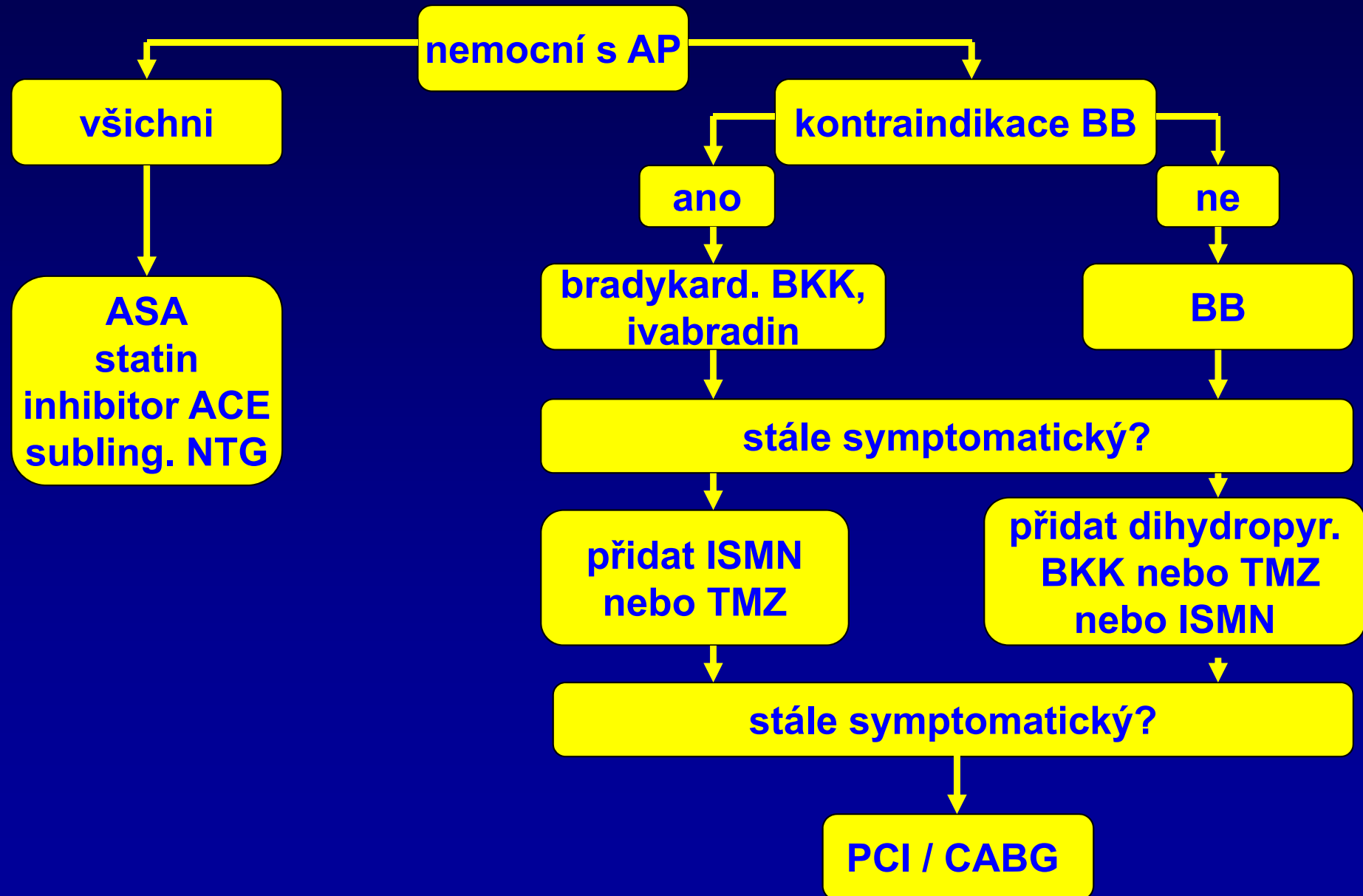
- **U nemocných, kterým zlepší prognózu:**
 - významná stenóza kmene levé věnčité tepny nebo její ekvivalent
 - postižení 3 tepen
 - systolická dysfunkce LK
- **U nemocných, u kterých nejsou symptomy dostatečně kontrolovány farmakologicky**

ANGINA PECTORIS

KATETRIZAČNÍ REVASKULARIZACE (PCI)

- **Nezlepšuje prognózu - nesnižuje riziko úmrtí, vzniku IM nebo jiných závažných KV-příhod (viz např. studie COURAGE)**
- **Přechodně přináší symptomatickou úlevu (menší incidence AP, menší potřeba antianginózních léků)**
- **Vyšší náklady proti farmakoterapii**
- **PCI nese větší riziko nutnosti následných revaskularizačních výkonů (re-PTCA, CABG)**
- **Proto je indikována pouze u nemocných, u kterých nejsou symptomy dostatečně kontrolovány farmakologicky**

ALGORITMUS LÉČBY ANGINY PECTORIS



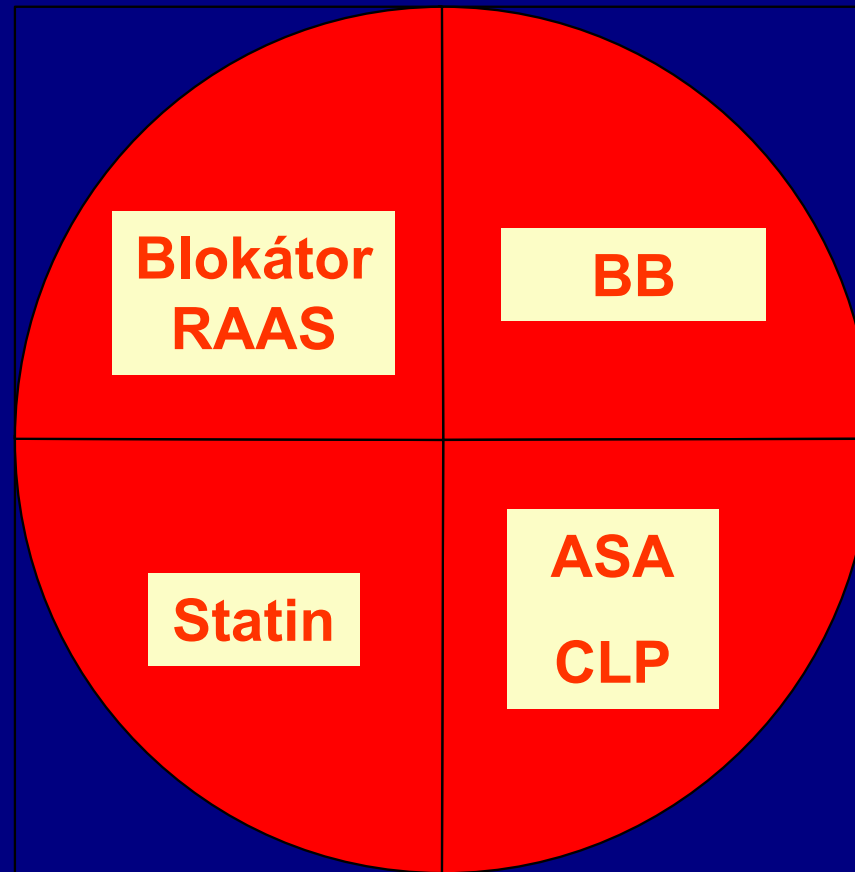
STAV PO PRODĚLANÉM INFARKTU MYOKARDU

Co chceme u pacienta po IM dosáhnout a čím?

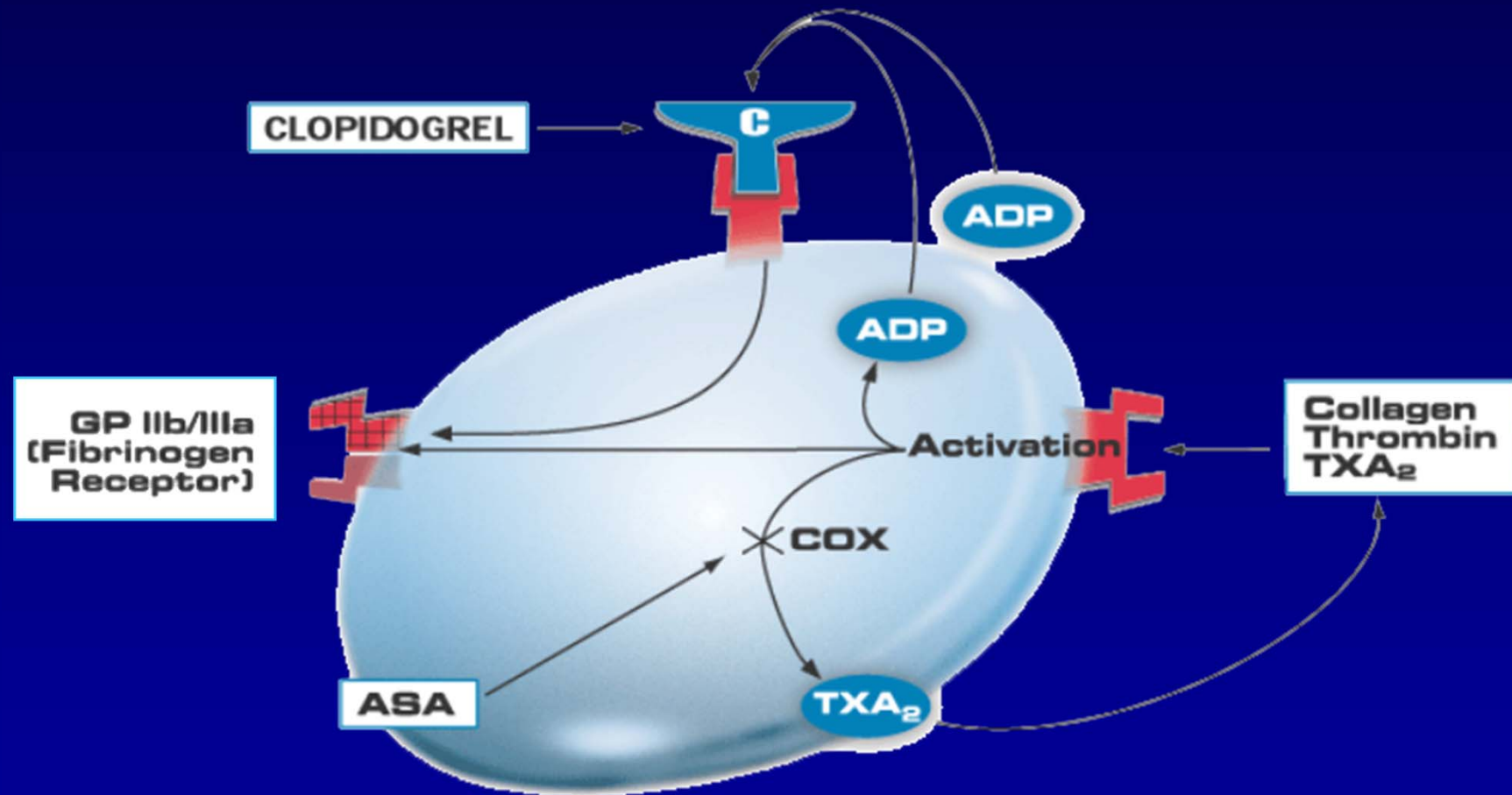
| Cíle léčby | Možnosti farmakologické léčby |
|--|--|
| Omezit rozsah infarktové jizvy | BB |
| Zabránit remodelaci myokardu | Inhibitory ACE, |
| Zabránit syst. dysfunkci LK a srdečnímu selhání | Inhibitory ACE, BB |
| Zpomalit další progresi aterosklerózy | Statiny, inhibitory ACE |
| Snížit riziko trombózy v místě aterosklerotického plátu | Antiagregancia |
| Předejít opakování příhody (IM) | Inhibitory ACE, BB, statiny |
| Oddálit úmrtí | Inhibitory ACE, BB, statiny, antiagregancia |

Sekundární prevence po IM

Léky snižující mortalitu



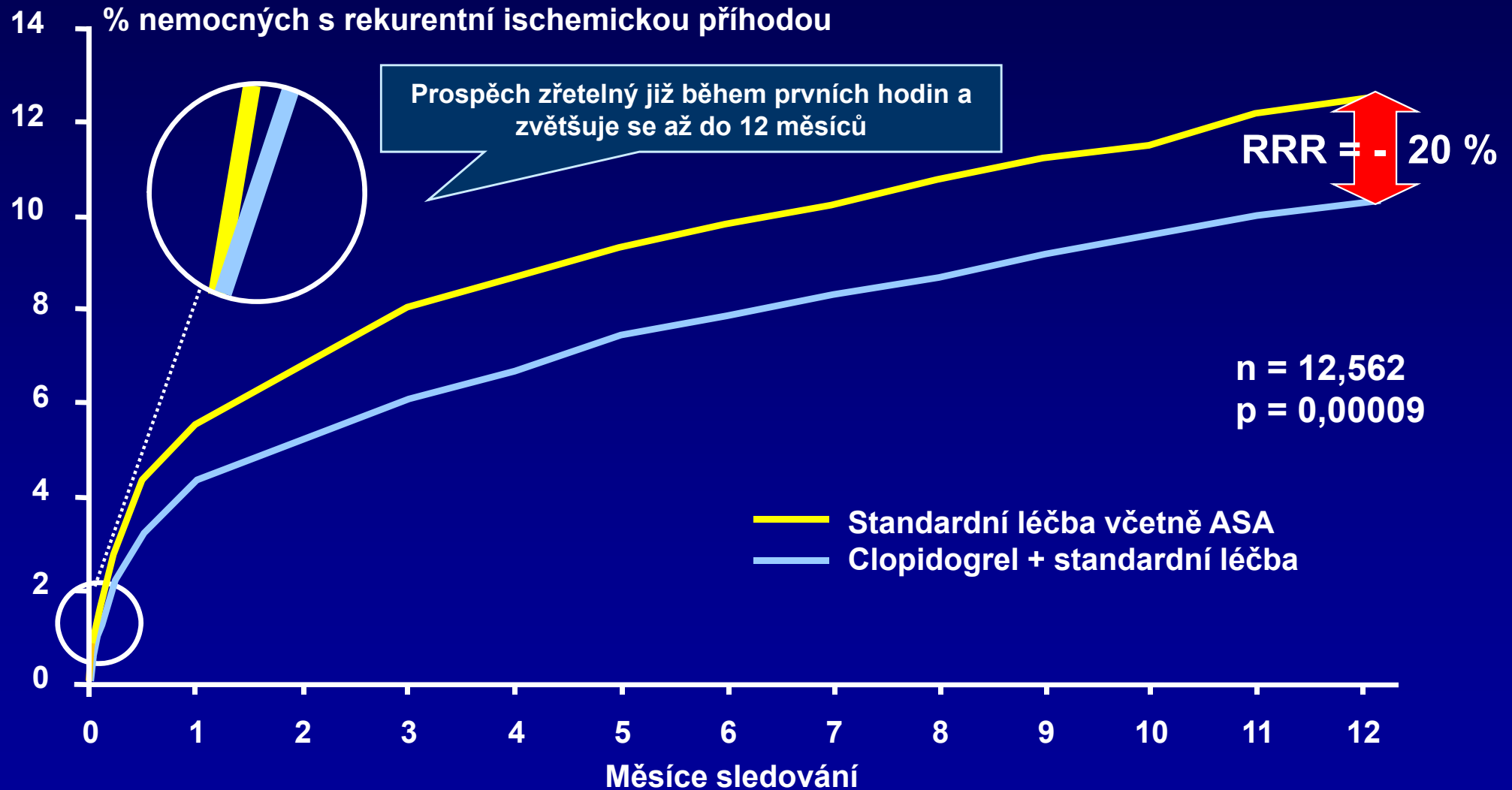
Komplementární mechanismus účinku clopidogrelu a ASA



COX = cyklooxygenáza; ADP = adenosin difosfát; TxA₂, tromboxan A₂

Studie CURE

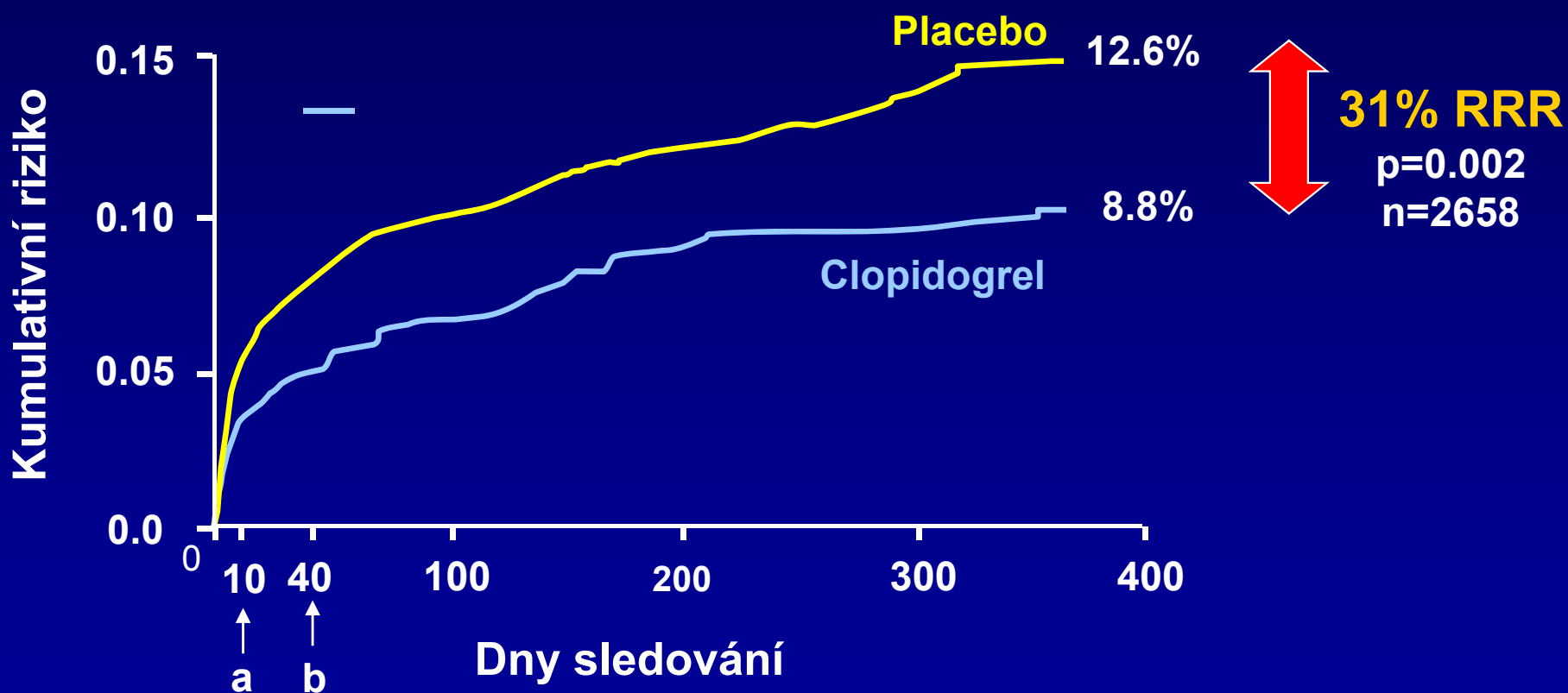
Primární cíl: KV-úmrtní + IM + CMP



Podstudie PCI-CURE

Výsledky:

Součet KV-úmrtní a IM



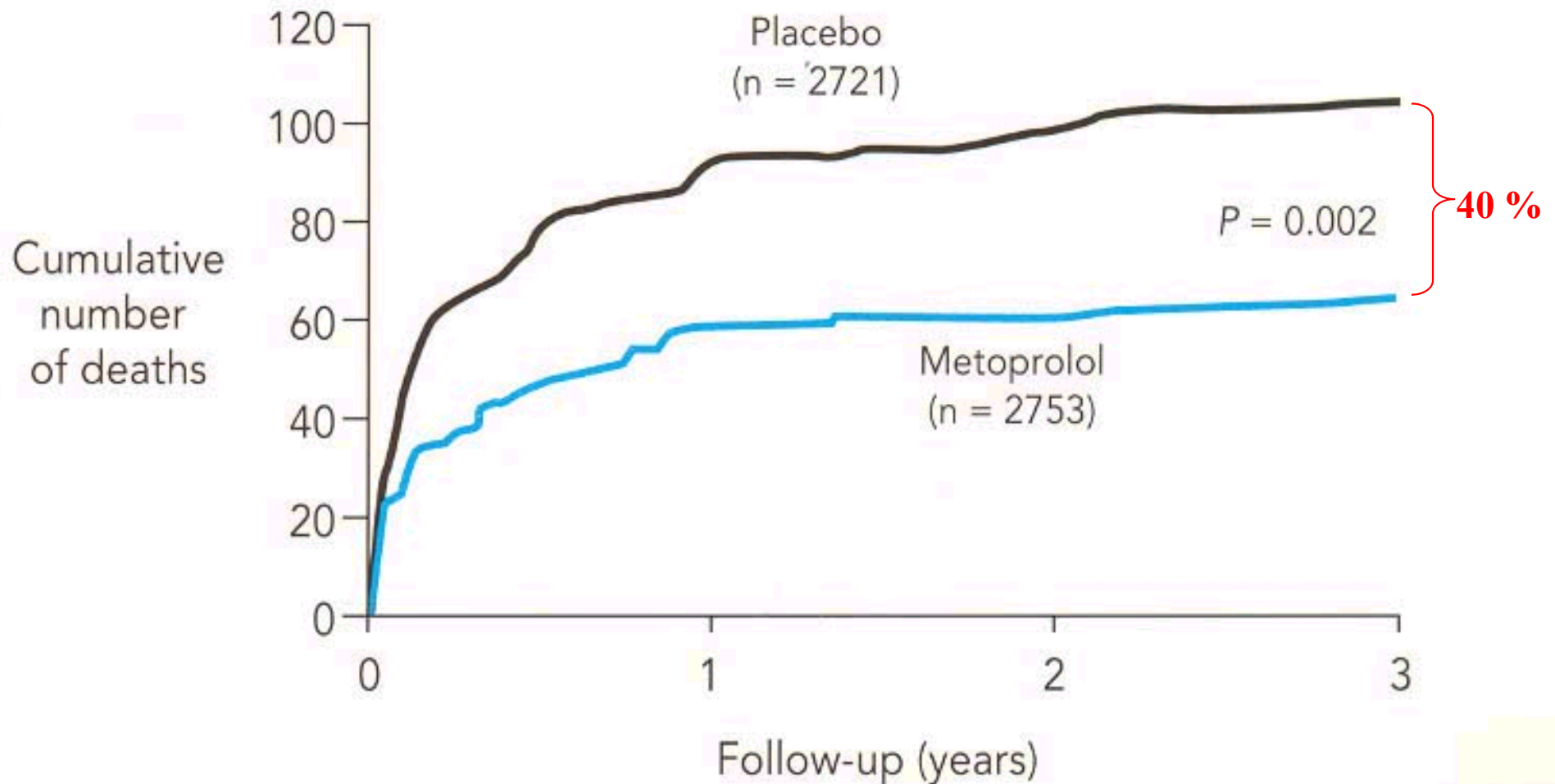
a = medián času od randomizace do PCI (10 dnů)

b = 30 dnů po mediánu času PCI

STUDIE S BETABOLOKÁTORÝ PO IM

- cca 29.000 pacientů v 32 studiích
- **Norwegian Multicenter Study on Timolol (1981):** timolol vs. placebo, n = 1884, pokles celk. mortality o **39,3 %/3 roky**
- **Göteborg Study (1981):** metoprolol vs. placebo, n = 5474, pokles celk. mortality o **19,3 %**
- **BHAT (1982):** propranolol vs. placebo, n = 3837, pokles celk. mortality o **25 %**
- **APSI (1990):** acebutolol vs. placebo, n = 609 s vysokým rizikem, ukončena předčasně, pokles celk. mortality o **50 %** a KV-mortality o **48 %**

REDUKCE NÁHLÉ SMRTI PO IM BETA-BLOKÁTORŮ (metaanalýza)



Olsson et al. *Eur Heart J.* 1992;13:28-32.

KTERÝ BETABLOKÁTOR ?

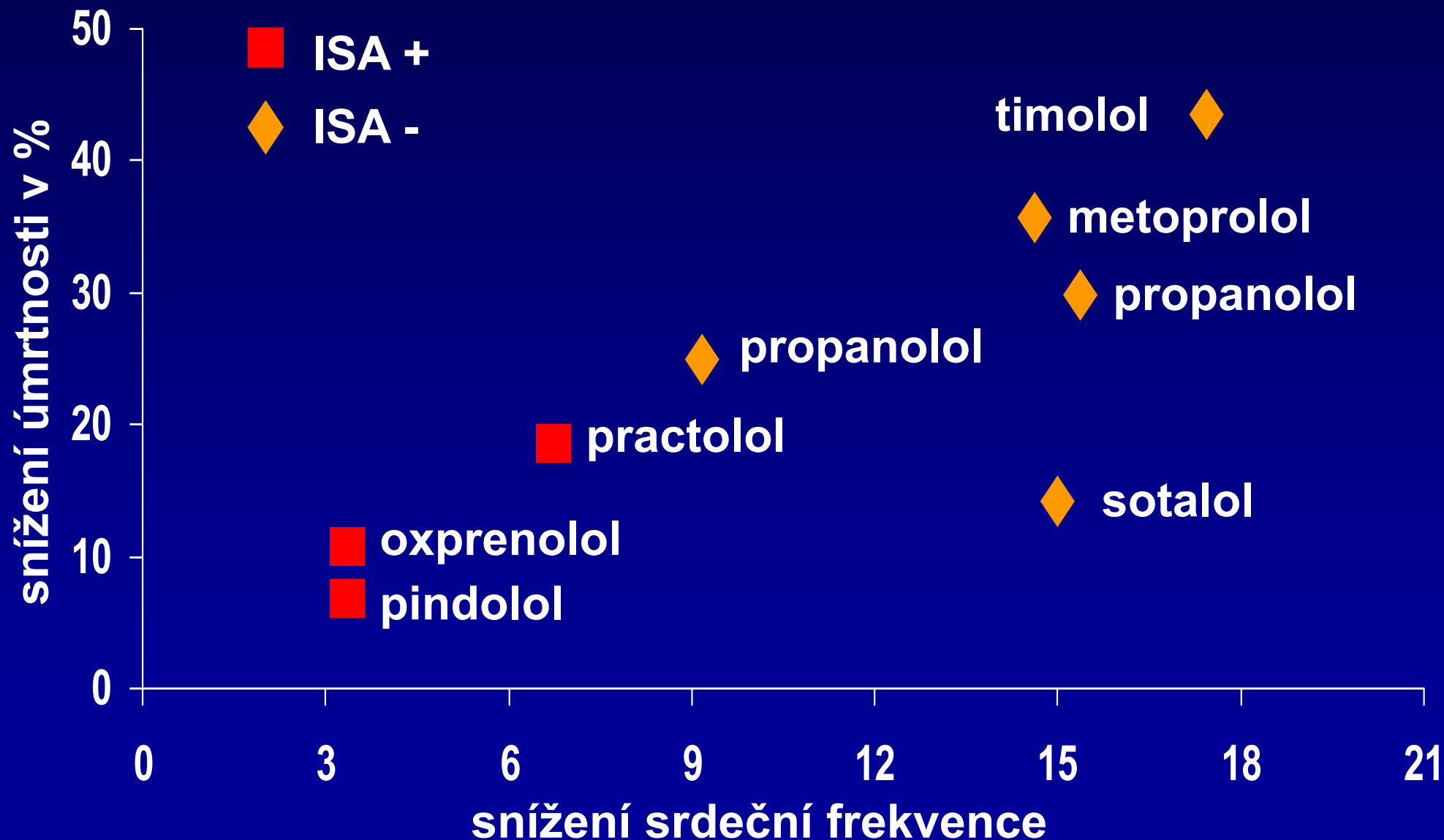
selektivní

Hydro / lipofilní

bez ISA

24 hod

ZÁVISLOST ÚČINKU BETA-BLOKÁTORŮ V SEKUNDÁRNÍ PREVENCI NA POKLESU SF



Remodelace LK po IM

Akutní IM,
hodiny



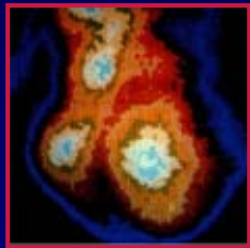
Rozvoj
infarktového
ložiska, hodiny
až dny



Celková
remodelace
LK, dny až
měsíce

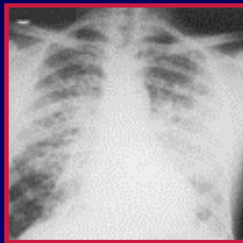


Inhibitory ACE u pacientů po IM s dysfunkcí LK nebo srdečním selháním



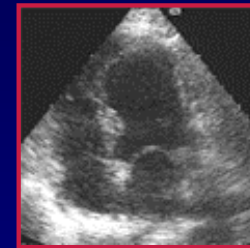
SAVE

Radionuklidy
EF ≤ 40%



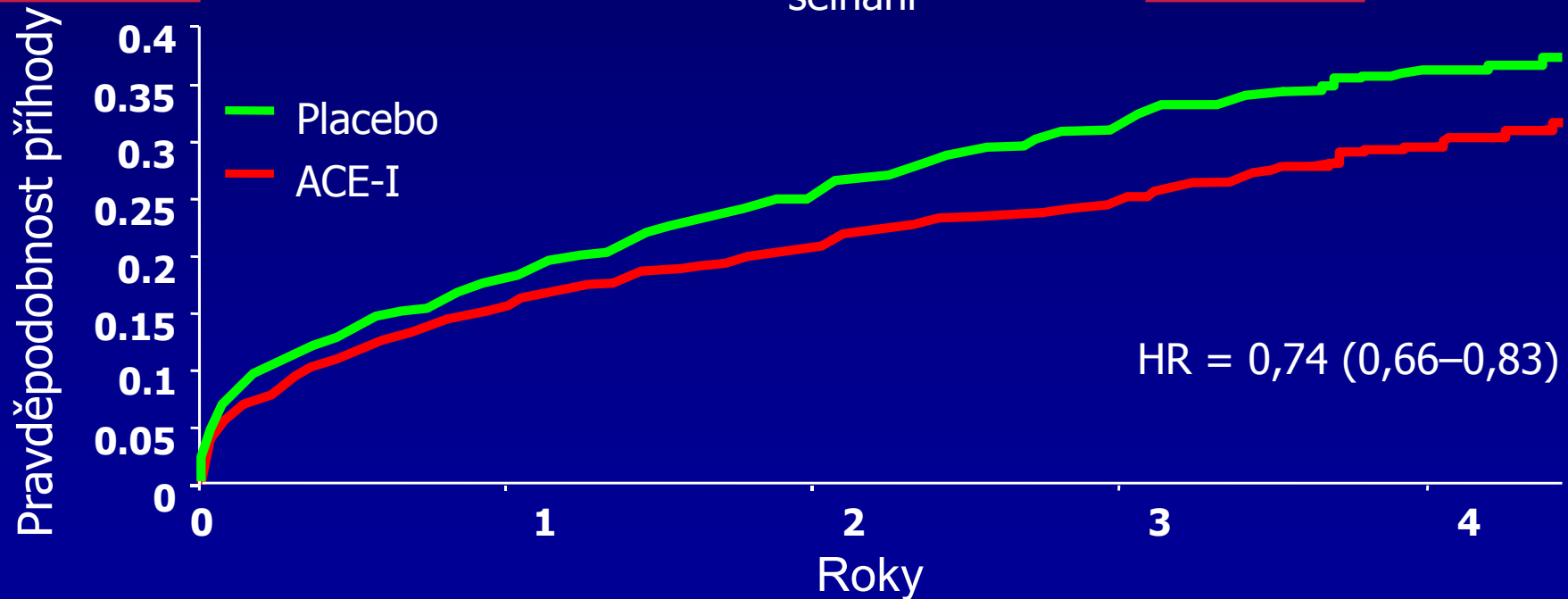
AIRE

Klinické a/nebo
RTG známky srd.
selhání



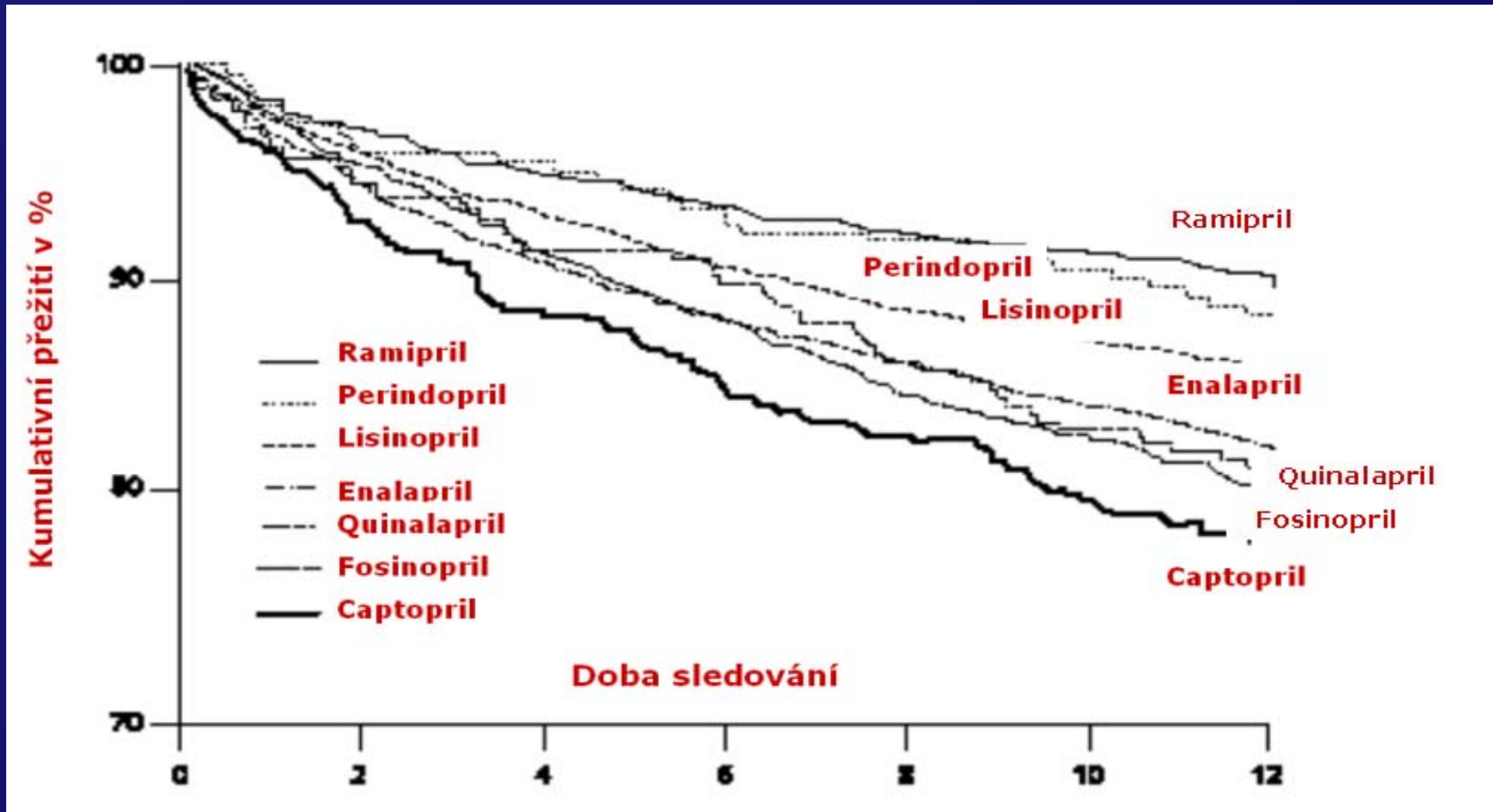
TRACE

Echokardiogram
EF ≤ 35%



Studie Quebec

- Retrospektivní sledování 18 453 pacientů s IM starších 65 let v letech 1996 až 2000 ve 109 nemocnicích v Quebecu
- 7 512 užívalo ACE inhibitor minimálně po dobu 1 roku
- Srovnáno bylo všech 7 ACE inhibitorů v té době v Kanadě používaných



**U osob s vysokým
kardiovaskulárním rizikem
platí pro celkový i LDL-cholesterol**

„čím níže, tím lépe“

LDL-cholesterol v mmol/l

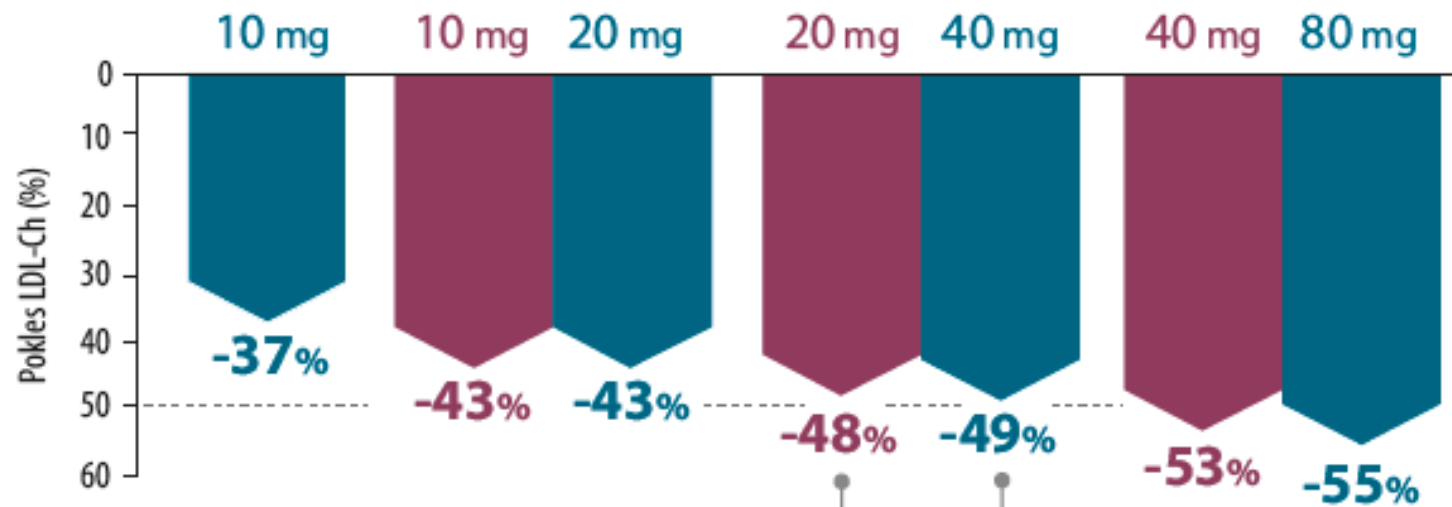
- **Sběrači a lovci** • **1,3-1,9**
- **Novorozenec** • **0,8-1,8**
- **Primáti** • **1,0-2,1**
- **Domestikovaná zvířata** • **> 2,1**

- **Člověk moderní doby
pravděpodobná fyziol.
hladina** • **1,3-1,8**

Cílové hodnoty celk. a LDL-cholesterolu podle evropských i českých doporučení (2012)

| | Populace obecně | Vysoké riziko: SCORE \geq 5%, DM2, DM1s MAU | Mimořádně vysoké riziko: přítomnost KVO, DM + další RF |
|------------------------------|----------------------------|---|---|
| Celk. cholesterol | <5 mmol/l | <4,5 mmol/l | <4,0 mmol/l |
| LDL- cholesterol | <3 mmol/l | <2,5 mmol/l | <1,8 mmol/l nebo snížení o minim. 50 % |

EFEKT SNÍŽENÍ HODNOT LDL-CHOLESTEROLU (%) U ATORVASTATINU A ROSUVASTATINU⁵



Upraveno dle ref. 5 - metaanalýza 164 studií

40 mg
atorvastatinu

20 mg
rosuvastatinu

atorvastatin
rosuvastatin

Atorvastatin – metabolizace přes: CYP 450 3A4¹

Rosuvastatin – metabolizace přes: CYP 2C9, 2C19, 3A4 a 2D6⁶

Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke. BMJ. 2003 Jun 28;326(7404):1423.

SCP Sortis, SPC Crestor

ESC Guidelines 2012 - STEMI

- Léčba statiny by měla být zahájena časně po přijetí, protože to zvyšuje adherenci nemocného po propuštění, a podávána ve vysokých dávkách, protože ty jsou spojeny s časným a dlouhodobým klinickým prospěchem.
- **Léčebným cílem je plazmatická koncentrace LDL-cholesterolu 1,8 mmol/l (70 mg%).**
- Lipidogram by měl být znovu vyšetřen za 4 - 6 týdnů po AKS, aby se zkontrolovalo, zda bylo dosaženo cílové hodnoty, a také z bezpečnostních důvodů
- **Nejpřesvědčivější důkazy existují pro atorvastatin v denní dávce 80 mg**, pokud nebyla v minulosti u nemocného vysoká dávka statinu špatně tolerována.

ESC Guidelines 2012 – prevence KVO

Pacienti s akutním koronárním syndromem:

- **U všech nemocných s AKS musí být zahájena léčba statinem ve vysoké dávce co nejdříve během hospitalizace, s cílem dosáhnout plazmatickou koncentraci LDL-cholesterolu 1,8 mmol/l (70 mg%).**
- Časná farmakoterapie by měla být kombinována s účinnými změnami životního stylu a zejména s dietním poradenstvím po propuštění z nemocnice.
- **Lipidogram by měl být zkontrolován za 4 - 6 týdnů po AKS**, aby se zkontrolovalo, zda byla dosažena cílová hodnota a léčba musí pokračovat ve stejné dávce nebo by dávka měla být patřičně upravena

Děkuji Vám za pozornost

