

Prevenencia a liečba končatinovocievnej ischemickej choroby

P. Gavorník, A. Dukát, Ľ. Gašpar, S. Oravec, M. Čaprnda, I. Vacula, D. Čelovská, A. Uhrinová, M. Kováčová, T. Pišková, K. Letková, A. Teren

Prvé angiologické pracovisko (PAP), vedúci lekár doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof. II. internej kliniky Lekárskej fakulty UK – FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

Súhrn: Končatinovocievna ischemická choroba („periférne artériové ochorenie“ končatín – PAO) je dôležitou manifestáciou systémovej aterosklerózy a iných artériových chorôb cievneho systému. Čím nižší je členkovo-ramenový tlakový index, tým väčšie je riziko vzniku závažných kardio-vaskulárnych príhod (napr. akútneho infarktu myokardu, náhlejšieho cievnej mozgovej príhody). V práci sa rozoberá prevencia a liečba končatinovocievnej ischemickej choroby.

Kľúčové slová: končatinovocievna ischemická choroba – periférne artériové ochorenie (PAO) – prevencia – liečba – nemedikamentová liečba – medikamentová liečba

Prevention and treatment of extremityvascular ischemic disease

Summary: Extremityvascular ischemic disease (peripheral arterial disease of extremities – PAD) is an important manifestation of systemic atherosclerosis and other arterial diseases of vascular system. The lower the anklebrachial pressure index, the greater the risk of serious cardiovascular events (e.g. acute myocardial infarction, stroke). Prevention and treatment of extremityvascular disease is discussed in this article.

Key words: extremityvascular ischemic disease – peripheral arterial disease – prevention – treatment – nondrug therapy – drug therapy

Úvod

Keďže etiopatogenéza artériových cievnych chorôb je multifaktoriálna a mimoriadne zložitá, aj prevencia a liečba týchto chorôb musí byť mimoriadne komplexná [1]. Cieľom prevencie cievnych chorôb je nielen predĺženie života (zníženie mortality) a zníženie morbidity, ale aj zlepšenie kvality života. V ostatných európskych odporúčaniach [2] sa rozlišujú 3 navzájom sa dopĺňajúce stratégie: populačná, vysokoriziková a sekundárna.

Globálna populačná stratégia má viesť k zmene životného štýlu a k zmene tých sociálnych a ekonomických determinantov životného prostredia, ktoré sú v príčinnej súvislosti s pandemickým výskytom cievnych chorôb (angiopandémia tretieho milénia) [3–7]. Populačná stratégia má v primárnej prevencii rozhodujúci význam. Je potrebné zmeniť myslenie a konanie nielen zdravotníkov, ale celej spoločnosti, vrátane všetkých štátnych a medzinárodných inštitúcií. Úspech primárnych preventívnych opatrení spočíva iba asi v 20 %

v rezorte zdravotníctva, ale až asi v 80 % v racionálnych aktivitách nezdravotníckych zložiek spoločnosti [2–7].

Vysokoriziková individuálna stratégia je preventívna starostlivosť zameraná na osoby, ktoré majú genetickú predispozíciu k cievnym chorobám a/alebo majú vaskulárne rizikové faktory (dyslipoproteínémia, artériová hypertenzia, fajčenie, diabetes mellitus atď.), ktorá má viesť k ich eliminácii. Jej podiel na kontrole týchto rizikových faktorov je z celkového hľadiska malý, ale pre jednotlivca je prvoradý. Značnú časť rizikových faktorov nevieme adekvátne eliminovať či aspoň redukovať nefarmakoprophylakticky, preto musíme použiť už v primárnej prevencii aj farmakoprophylaktické metódy [2–11].

Tri angioprotektívne imperatívy

Nefajčiť!; Menej a zdravo jesť!; Viac sa pohybovať! – sú tri základné piliere (imperatívy) zdravého životného štýlu a prevencie nielen končatinovocievnych chorôb, ale všetkých cievnych chorôb.

Nefajčenie má v prevencii končatinovocievnych chorôb rozhodujúci vý-

znam. Eliminácia fajčenia tabaku je u fajčiara najúčinnějšíou endotelovoprotektívnou liečebnou metódou. Pretrvávajúce fajčenie z dlhotrvajúceho hľadiska prakticky „anuluje“ ostatné liečebné postupy. Motivácia nefajčiť je procesom, ktorý vyžaduje opakované angiologické konzultácie. Spravidla sa rozdeľuje na 4 fázy, ktoré sa mnemotechnicky označujú anglicky písmenami „4 A“ alebo slovensky „4 P“ [2–4,7].

- **V prvej fáze (ask)** sa pýtame fajčiara čo najpodrobnejšie na fajčiarske zvyky (odkedy fajčí, čo fajčí – cigarety, fajka, cigáry, aké množstvo, kedy si zapaluje prvýkrát cez deň, či sa pokúšal prestať fajčiť, či chce prestať fajčiť atď.). Nefajčiara sa pýtame, či sa doma, v práci, vo voľnom čase nezdržuje v prostredí, kde sa fajčí.

- **V druhej fáze (advise)** poradíme ihneď prestať fajčiť a vysvetlíme všetky nielen zdravotné, ale aj sociálne a ekonomické vplyvy fajčenia (rizikový faktor aterosklerozy a onkogenézy, nezodpovednosť k sebe a k druhým, zlý príklad deťom, významné finančné náklady

atď.). Nejestvuje linearita medzi dávkou a škodlivými následkami, škodí aj jedna cigareta, škodí aj pasívne fajčenie rovnako ako aktívne fajčenie! Nejestvujú bezpečné „ľahké“ („light“) cigarety, nejstávajú účinné filtre. Fajčenie vytvára návyk centrálnym mechanizmom identickým s tvrdými drogami. Škodlivé a návykové je aj fajčenie cigár a fajky. Nie je pravdou, že bez inhalácie sa nikotín a vyše 4 000 ďalších chemických látok neresorbuje; v alkalickom dyme cigár a fajok sa resorbuje priamo z ústnej dutiny. Škodlivosť fajčenia pretrváva určitý čas aj po jeho zanechaní. Jedinou možnou alternatívou je úplné nefajčenie!

- V **tretej fáze (assist)** pomáhamo konkrétnymi praktickými radami, ako prestať a vydržať nefajčiť. Tu sa v plnej miere ukazuje umenie lekára, ktorý musí byť samozrejme osobným vzorom.
- V **štvrtnej fáze (arrange)** sa lekár podieľa na opakovanej motivácii nefajčiť, pri relapsoch na novej motivácii, neustále kontroluje a informuje o objektívne dokázateľných priaznivých vplyvoch nefajčenia. Pri antifajčiarskej liečbe môžeme použiť aj pomocnú farmakoterapiu, buď nikotínovú náhradnú terapiu (NNT), napr. nikotínové žuvačky, náplaste, inhalety; buď liečba bupropionom; alebo liečba vareniclinom.

Správna (zdraviu prospešná) výživa s angioprotektívnymi účinkami by sa mala opierať o najnovšie vedecké poznatky medicíny dôkazov (EBM). Ešte nedávno bola hlavným kritériom zdravotnej bezpečnosti potravín nulová koncentrácia cholesterolu v potravinách. Ukázalo sa, že cholesterol v potrave má najmenší vplyv na plazmatickú hladinu cholesterolu [2,12]. Hlavné princípy angioprotektívnej výživy možno zhrnúť do týchto 10 zásad („angioprotektívne výživové desatoro“) [7]:

1. **Celkový energetický príjem** musí byť rovnaký ako energetický výdaj. Dospelý, ťažko pracujúci muž potrebuje asi 3 500 kcal (14,6 MJ), ľahko pracujúci muž potrebuje asi 2 500 (10,5 MJ).

Pre ženy platia energetické hodnoty o 300–400 kcal nižšie. Pri obezite treba celkový energetický príjem znížiť. Jedlo konzumovať v malých porciách, minimálne päťkrát denne. Nenahraditeľnou zložkou správnej výživy je pitná voda, ktorá musí obsahovať isté množstvo minerálov (Ca a Mg) a musí mať mierne kyslé pH dané prítomnosťou malého množstva CO₂ (tvrdá voda). V oblastiach s mäkkou vodou sa zistil vyšší výskyt cievnych chorôb. Minimálny denný príjem vody má byť 1,5 litra, množstvo treba prispôbiť aktuálnym klimatickým, pracovným a iným podmienkam.

2. **Distribúcia energetického príjmu podľa základných živín** má byť vyrovnaná takto: 10–13 % bielkovín, 55–65 % sacharidov, 20–30 % tukov, teda obsah tukov v strave nemá presahovať 30 % celkového energetického príjmu.

3. Podstatne **redukovať** pod 2 % príjem (optimálne čo najbližšie k nule) **trans-foriem mastných kyselín (TFMK)**, ktoré majú najvyšší aterogénny potenciál. TFMK sú neprirodzené priestorové izoformy MK, ktoré vznikajú pri **hydrogenizácii** rastlinných olejov na stužené rastlinné tuky (margaríny). Niektoré margaríny na našom trhu obsahujú viac ako 30 % TFMK. Treba zdôrazniť, že v súčasnosti sa všetky druhy pekárskych výrobkov vyrábajú z hydrogenizovaných alebo čiastočne hydrogenizovaných margarínov (sladké i slané trvanlivé pečivo, koláče, sušienky, cukrárenské výrobky), ale aj sušené polievky, omáčky a iné hotové jedlá a polotovary. Druhým hlavným zdrojom TFMK sú potraviny pripravené **fritovaním**. Fritovanie je základný spôsob prípravy jedál v reťazcoch reštaurácií rýchleho občerstvenia. Bravčová masť neobsahuje žiadne TFMK, čerstvé maslo obsahuje len 2,6 % prirodzených TFMK, ktoré vznikajú fermentáciou u prežúvavcov.

4. Redukovať pod 10 % celkovej energetickej hodnoty príjem **nasýtených mastných kyselín (NMK)**, ktoré majú druhý najvyšší aterogénny potenciál. NMK nie sú len v živočíšnych tukoch

(maslo 62 %, bravčová masť 40 %), ale aj v niektorých rastlinných tukoch (kokosový a palmový olej). Zatiaľ stále chýba legislatíva určujúca povinnosť výrobcu jasne deklarovať množstvo TFMK a NMK v potravinách!

5. Namiesto škodlivých TFMK a NMK preferovať príjem **mononenasýtených mastných kyselín** (kyselina palmitoolejová a kyselina olejová), ktoré sú v takmer všetkých rastlinných tukoch, najmä v olivovom oleji, v ktorom je 75–85 % kyseliny olejovej, ktorá je podstatou jeho výnimočnej termostability.

6. Príjem **polynenasýtených mastných kyselín** má byť asi 10 % celkovej energetickej hodnoty (kyselina linolová s dvomi, kyselina linolénová s tromi, kyselina arachidónová so štyrmi nenasýtenými väzbami). Nachádzajú sa najmä v ľanovom, kukuricovom a sójovom oleji. Spôsobujú vysokú tepelnú labilitu a riziko vzniku TFMK a reaktívnych foriem kyslíka. Nepoužívať ich pri tepelnej kuchynskej príprave!

7. Unikátne sú **ω-3 mastné kyseliny**, najmä kyselina timnodonová (eikosa-pentaenová – EPA) s piatimi a kyselina cervonová (dokosahexaenová – DHE) so šiestimi nenasýtenými väzbami, ktoré sú v morských rybách a iných morských živočíchoch. Jedlá z rýb by mali byť aspoň 2-krát týždenne.

8. Spotrebu **čerstvej zeleniny a ovocia** zvýšiť na 400 g na osobu a deň netto (vzhľadom na odpad 600 g na osobu a deň brutto), najmä pre protektívny obsah antioxidantov (flavonoidy, vitamíny E, C, A, selén, zinok atď.).

9. Zvýšiť príjem **vlákniny** (20–35 g denne). Zdrojom solubilnej vlákniny (gély, pektíny, pentozany, mucilaginózne látky a niektoré hemicelulózy) sú najmä strukoviny, huby a ovocie, zdrojom nesolubilnej vlákniny (celulóza, hemicelulóza, ligníny) sú hlavne nevymleté obilniny, najmä ovos.

10. Spotrebu **kuchynskej soli (NaCl)** znížiť minimálne na 6 g denne. Hlavným „skrytým“ zdrojom soli sú údeniny, syry a takmer všetky konzervované potraviny! Udržovať si optimálnu telesnú hmotnosť [2–12].

Pravidelný telesný pohyb je tretím angioprotektívnym pilierom. Pohyb podmieňuje existenciu živočíchov (človeka) a je jeho základným prejavom. Telesným pohybom organizmus človeka odpovedá na vonkajšie i vnútorné podnety. Súčasne sa telesný pohyb uplatňuje ako spúšťač faktor ďalších fyziologických reakcií v organizme, čo sa využíva v prevencii a liečbe [2,4,7].

- **Nedostatočná pohybová aktivita (telesná inaktivita)** je dostatočne (na úrovni dôkazov A) potvrdený rizikový vaskulárny faktor [2], ale aj rizikový faktor ďalších chorôb. Treba ho chápať nielen ako priamy rizikový faktor, ale aj ako nepriamy rizikový faktor, pôsobiaci ako predisponujúci faktor iných vaskulárnych rizikových faktorov – riziko rizík (artériová hypertenzia, obezita, diabetes mellitus atď.) [7].

Ostatné európske odporúčania [2] pri manažmente telesnej aktivity zdôrazňujú, že takmer každý druh zvýšenia pohybovej aktivity je zdravotne prospešný! Biologickú podstatu dnešného „sediaceho“ človeka, ktorá je identická s dobou kamennou, v ktorej hlavnou zložkou bola každodenná náročná fyzická námaha, nemožno ignorovať. Chôdza je najprirodzenejším druhom pohybu človeka, denne by sme mali prejsť minimálne 10 km, čo je viac ako 10 000 krokov denne. Namiesto pohyblivých schodov a výťahov používajme schody. Prevažná časť ľudí má v súčasnosti skrátené a málo výkonné flexory dolných končatín a práve chôdza po schodoch vyrovnáva silu flexorov kolena s extenzormi. Vo voľnom čase sa pokúšajme nájsť také pohybové aktivity, ktoré prinášajú príjemné pocity. 30 min stredne intenzívnej záťaže väčšinu dní v týždni ďalej zníži celkové vaskulárne riziko a zlepši fyzickú kondíciu. Aj malé dávky cvičenia majú aditívny účinok. Subjektívny pocit „**stredne ťažkej námahy**“ možno ľahko dosiahnuť širokou škálou aktivít, napr. rezkou chôdzou, rekreačným behom (jogging), bicyklovaním, plávaním, prácou

v záhrade, aeróbnym tancom, tenisom, golfom, bežeckým lyžovaním atď. Intenzitu telesnej aktivity možno definovať aj cieľovou srdcovou frekvenciou na vrchole zaťaženia vo výške 60–75% priemernej maximálnej srdcovej frekvencie pre daný vek. Cvičenie v rodine alebo s priateľmi (v skupine) má tendenciu zvýšiť motiváciu. Medzi pridané priaznivé účinky patria pocit pohody, redukcia telesnej hmotnosti a lepšie sebahodnotenie. Pokračujúce povzbudzovanie, poradenstvo a podpora udržiavania pohybovej aktivity je kľúčovou úlohou lekárov a iných zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa zaoberajú prevenciou a liečbou cievnych chorôb!

- **Kinezioprevenencia (kinezioterapia)** je jednou zo základných liečebných metód internej medicíny, angiológie a fyziatrie, ktorá na prevenciu, liečbu a rehabilitáciu využíva pohyb (pohybovú energiu). **Liečebná telesná výchova (LTV)** je metóda kinezioterapie zameraná na rozvoj funkčnej adaptácie organizmu. Využíva cieleňé telesné pohyby na posilnenie, udržanie alebo znovuzískanie funkcie telesných ústrojov. Pri liečbe končatinovocievnej ischemickej choroby ide o opakované telesné cvičenia (**intervalový tréning**), jednak kondičné cviky nepostihnutých častí tela, jednak cviky zamerané na zaťažovanie svalových skupín, nachádzajúcich sa distálne od obliterujúcej artériovej poruchy, vykonávané v intenzite do 75% individuálne zisťovanej maximálnej tolerancie námahy, ktorá sa musí testovať raz za týždeň. Je to v podstate účinná „revaskularizačná“ metóda, pri ktorej sa vytvára kolaterálny cievny systém a iné svalové metabolické kompenzačné zmeny [13–15].

Sekundárna prevencia

Sekundárna prevencia obliterujúcich organických artériových chorôb by sa mala začať v čase manifestácie cievnej choroby (C1), v klinickej praxi sa začína obvykle až v kladikačnom štádiu (C2) [1]. Cieľom včasnej a racionálnej

nej liečby je zvládnuť vývoj chorobného artériového cievneho procesu, zastaviť ho pokiaľ možno ešte v reverzibilnom štádiu, zamedziť vzniku komplikácií, zabrániť vzniku trvalých následkov, vzniku práceneschopnosti, invalidity a predčasnej smrti [2,8–10]. Pamätajme, že čím vyššie je klinické štádium (C0–C4) jednotlivých artériových chorôb (E1–E18) a čím periférnejšie je lokalizácia artériovej oklúzie (AP, AD, AMV) a čím vyššie je patofyziologické štádium (P1–P3) končatinovocievnej choroby, tým väčšia je pravdepodobnosť náhlych cievnych príhod v oblasti vitálnych orgánov (srdce, mozog) [1,7]. V praxi je možné prognózu odhadnúť jednoducho podľa členkovo-ramenového indexu [8–11].

Liečba

V liečbe končatinovocievnej ischemickej choroby sa uplatňujú predovšetkým **internisticko-angiológické („konzervatívne“)** liečebné postupy (psychoterapia, diétoterapia, fyzioterapia – najmä kinezioterapia, termoterapia, elektroterapia; a farmakoterapia) [4,7–11]. Táto liečba by mala byť zásadne **etiopatogenetická (kauzálna)** s hlavným cieľom: zastaviť progresiu či dosiahnuť regresiu základnej artériovej cievnej choroby [1]. Zásada eliminácie vaskulárnych rizikových faktorov je podobná ako v primárnej prevencii, musí však mať oveľa vyššiu mieru individualizácie [2]. Vo farmakoterapii všetkých (!) rizikových vaskulárnych faktorov uprednostňujeme tie liekové skupiny, ktoré majú dokázané endoteloprotektívne a orgánovoprotektívne účinky.

Do druhej skupiny patria tzv. **invasívne, radikálne** liečebné postupy, a to jednak metódy **intervenčnej (angio) rádiológie** (selektívna katéetrová trombolýza, translúmenová angioplastika, stentovanie) a/alebo metódy **(angio) chirurgické** (endarterektómie, rekonštrukčné operácie, amputácie končatín) [7–11,16]. Výber vhodnej liečebnej metódy je prísne individuálny a závisí od všetkých aspektov komplexnej „CEAP“ diagnózy. Kým kauzálna in-

ternisticko-angiologická liečba je indikovaná vo všetkých štádiách choroby (C0–C4b), v štádiu C3–C4 sa treba vždy pokúsiť o radikálnu liečbu [1]. Napriek tomu, že pri úspešnom radikálnom (revaskularizačnom, reperfúznom) postupe sa okamžite zvýši prietok krvi a tlak v ischemických tkanivách, je to v istom zmysle iba liečba **symptomatická**, ktorá neovplyvňuje základnú artériovú cievnú chorobu ani jej rizikové cievné faktory. Takže aj po radikálnej liečbe musí kontinuálne pokračovať kauzálna internisticko-angiologická liečba, vždy s dôslednou elimináciou všetkých rizikových vaskulárnych faktorov.

Antilipidogénna prevencia a liečba

Pod antilipidogénnou terapiou, ktorá je významnou súčasťou antiaterogénnej a komplexnej angioprotektívnej liečby, rozumieme zníženie influxu lipidov do cievej steny a/alebo zvýšenie efluxu lipidov z cievej steny artérií [4,7]. Nemala by sa celkom stotožňovať s **anti-hyperlipidemickou (hypolipemickou) liečbou**, pri ktorej sa stanovujú cieľové hodnoty vybraných lipidových parametrov v krvi, ktoré už podľa najnovších poznatkov nepredstavujú zvýšené riziko vzniku a progresie aterosklerózy a iných artériových chorôb. Odporúčané cieľové hodnoty lipidov nie sú jednotné, neustále sa aktualizujú s novými poznatkami medicíny dôkazov. Na angioprotektívnom účinku hypolipidemík sa podieľajú aj ich tzv. **pleiotropné (nelipidové) účinky**, ktoré sú pri jednotlivých liekoch v 5 hlavných skupinách veľmi rozdielne [2,7–10,17].

Statíny sú inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A reduktázy (rosuvastatín, atorvastatín, simvastatín, lovastatín, pravastatín, fluvastatín), čo znižuje endogénnu syntézu cholesterolu, najmä LDL-C, mierne znižujú aj TAG a mierne zvyšujú HDL-C. Pleiotropné účinky sú pri jednotlivých statínoch kvalitatívne i kvantitatívne rozdielne. Modulujú funkciu endotelu, trombogénezu, zápalové, oxidačné a proliferáčne procesy. Významne prispievajú k stabili-

zácii aterosklerotickej lézie a k prevencii instabilnej ischemie orgánov. Statíny sa podávajú raz denne, najlepšie po hlavnom jedle alebo počas neho. Metabolizujú sa v pečeni. Pri správne vedenej kontrolovanej liečbe statínmi sú nežiaduce účinky zriedkavé. Sem patrí liekové poškodenie pečene, ktoré monitorujeme sledovaním hepatálnych enzýmov. Ich 2-3-násobné zvýšenie je dôvodom k prerušeniu liečby. Najzávažnejšou komplikáciou je poškodenie priečne pruhovaného svalstva (od myalgie, cez myopatiu až po život ohrozujúcu rabdomyolýzu), pri ktorej je viac ako 10-násobné zvýšenie kreatínfosfokinázy.

Fibráty sú deriváty kyseliny fibrovej (ciprofibrát, fenofibrát, gemfibrozil, bezafibrát). Výrazne modulujú expresiu jadrových receptorov (perixome proliferator activated receptors α – PPAR α) s následnou kvantitatívnou i kvalitatívnou úpravou takmer všetkých aterogénnych lipidov. Pleiotropné účinky fibrátov spočívajú najmä antitrombotickom a protizápalovom pôsobení, čím prispievajú k stabilizácii aterosklerotickej lézie. V súčasnosti sa používajú fibráty s vlastnosťami, ktoré umožňujú ich dávkovanie raz denne.

Sekvestranty žľových kyselín (rezíny; živice) sú aniónové iónomeniče, ktoré v tenkom čreve viažu žľové kyseliny a tým znižujú ich reabsorpciu (colestipol, cholestyramín). Prerušujú zároveň ich enterohepatálny obeh a žľové kyseliny sa vo zvýšenej miere vylučujú stolicou. Znižujú len koncentráciu T-C a LDL-C, naopak TAG sa môžu zvýšiť. Keďže sa nevstrebávajú a nemajú závažnejšie nežiaduce účinky, sú vhodné na liečbu u detí, u gravidných žien a u pacientov s hepatopatiami. Môžu sa kombinovať so všetkými ostatnými hypolipemikami. Užívajú sa pol hodinu pred jedlom.

Kyselina nikotínová a jej deriváty (acipimox) znižujú syntézu VLDL-C v pečeni, čo sekundárne znižuje tvorbu LDL-C. Okrem toho zvyšujú HDL-C a znižujú TAG. Efektívne sú však len veľmi vysoké dávky (okolo 2 g), čo však aj u novších liekových formách s postupným uvoľ-

ňovaním, spôsobuje nepríjemné sčervenanie (flush) a palpitácie. Nedávno registrovaný kombinovaný liek (1 000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg larpiprantu) má redukovať príznaky návalov ešte viac ako čisté liekové formy kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním.

Selektívne inhibítory intestinálnej absorpcie cholesterolu (SIAC) blokujú prechod cholesterolu črevnou stenou. Ezetimib sa používa v kombinovanej liečbe so statínmi, len výnimočne v monoterapii pri kontraindikácii iných hypolipidemík.

V ostatnom čase je intenzívne sledovaný **fenomén reziduálneho vaskulárneho rizika**, ktorý podnietil vznik nezávislej akademickej nadácie **R²i** (Residual Risk Reduction Initiative), a ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy [18–21].

Antitrombogénna (antitrombotická) prevencia a liečba

Pod antitrombotickou liečbou rozumieme všetky liečebné opatrenia, ktoré majú zabrániť vzniku trombózy, zamedziť progresii trombu a jeho embolizácii, a ktoré majú zlikvidovať už vzniknutý trombus [7].

Artériové antitrombotiká (artériotromboprotektiká) sa delia na 2 základné skupiny: klasické a nové antitrombocytové lieky (antiagreganciá).

Klasické antitrombocytové lieky (klasické artériové antitrombotiká)

Podľa mechanizmu účinku sa klasické antitrombocytové lieky (antiagreganciá), používané v prevencii artériovej trombózy, obvykle delia na 4 skupiny [22–26]:

- **Inhibítory cyklooxygenázy** sú lieky, ktorí inhibujú enzým cyklooxygenázu (COX1) a tým tvorbu tromboxanu A₂ (TXA₂). **Acetylsalicylová kyselina (ASK)** je najpoužívanejším antitrombocytovým liekom v klinickej medicíne. Účinok ASK je ireverzibilný a kompletný, už pri pomerne malej dávke (30 mg) zasiahne celú populáciu cirkulujúcich trombocytov

a účinok trvá počas celého ich života (7–10 dní). Pri dlhotrvajúcej liečbe je účinná dávka 75–160 (325) mg denne. Pri tejto dávke nie je ovplyvnená cyklooxygenáza (COX2) v monocytoch a makrofágoch, nedochádza k potlačeniu tvorby prostacyklínu v endotelových bunkách, navyše pri vyšších dávkach stúpa aj riziko nežiaducich účinkov, predovšetkým gastrointestinálnych erózií a krvácania. Veľký počet štúdií potvrdil asi 25% redukciu relatívneho rizika vaskulárneho úmrtia, čo viedlo k zavedeniu ASK ako štandardného lieku pri primárnej i sekundárnej prevencii artériových stenotizujúcich (obliterujúcich) chorôb a orgánových ischemických chorôb (syndrómov). Dávno diskutovaným problémom je **aspirínová rezistencia**, fenomén klinickej neúčinnosti (zlyhania ASK v prevencii artériovej trombózy) a/alebo fenomén laboratórnej neúčinnosti ASK (neschopnosť laboratórne dokázať inhibíciu trombocytových funkcií). Vyskytuje sa v rozmedzí 5–45 %, etiopatogenéza je multifaktoriálna. Okrem menšieho podielu farmakokinetických a farmakodynamických príčin sa všeobecne zdôrazňuje faktor nonkompliance. V skutočnosti sa za fenoménom zlyhania akejkolvek vaskulárnej prevencie skrýva s veľkou pravdepodobnosťou komplexný problém endotelovej dysfunkcie, ktorú zatiaľ štandardne ani kvantitatívne, ani kvalitatívne neurčujeme [24].

Medzi lieky, ktoré reverzibilne inhibujú cyklooxygenázu (COX1), a tým aj tvorbu tromboxanu TXA2 (pri ukončení liečby sa obnovuje funkcia trombocytov do 24 hod), patrí **indobufen** a **sulfinpyrazón** (ktorý má navyše aj urikozurický efekt).

- **Blokátory ADP receptorov; antagonizujú receptory P2Y12 pre ADP (tienopyridíny).** Tienopyridínové deriváty selektívne inhibujú trombocytový ADP receptor P2Y12, kľúčový pre signálnu aktiváciu, adhéziu a agregáciu trombocytov. Patrí sem **tiklopidín**; a jeho 6-krát účinnejší ako

novší následník **klopidogrel** zároveň s menším rizikom nežiaducich účinkov, najmä neutropénie a trombocytickej trombocytopenickej purpury (TTP). Inhibícia trombocytov závisí od dávky, pričom účinné potlačenie funkcií sa dosiahne po 2–3 dňoch užívania 500 mg tiklopidínu alebo 75 mg klopidogrelu. Blokáda je ireverzibilná, nie je ovplyvniteľná trombocytovým koncentrátom, funkcia sa upravuje 5–7 dní po vynechaní klopidogrelu. Postupy pre použitie klopidogrelu sa neustále prehodnocujú a inovujú, keďže ostatné štúdie prinášajú nové výsledky i prekvapenia pri **duálnej antitrombotickej liečbe** (kombinácia kyseliny acetylsalicylovej a klopidogrelu). **Klopidogrelová rezistencia** sa opisuje u 10–33 % pacientov. Príčinou „slabej odpovede“ na klopidogrel môže byť okrem nedostatočnej dávky, nedostatočnej absorpcie, nonkompliance, variabilnej transformácie lieku na aktívny metabolit (závislej od aktivity cytochrómu P-450-3A4) aj multifaktoriálna patogenéza artériovej endotelovej dysfunkcie a artériovej tromboembólie.

- **Antagonizujú receptory GPIIb/IIIa; blokátory trombocytových fibrinogénových receptorov** sú tretou skupinou klasických antitrombotických liekov (tzv. skutočné antiagreganciá), ktorej vývoj bol inšpirovaný Glanzmanovou trombasténiou, pri ktorej tento receptor chýba. V súčasnosti sa používajú tri lieky na parenterálne intravenózne použitie. **Abciximab** je Fab fragment monoklonálnych myších protilátok proti ľudskému glykoproteínu IIb/IIIa. **Eptifibatid** je cyklický heptapeptid, obsahujúci sekvenciu Lys-Gly-Asp. **Tirofiban** je nepeptidický tyrozínový derivát s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorého štruktúra napodobňuje sekvenciu Arg-Gly-Asp na molekule fibrinogénu, ktorá zodpovedá za jeho väzbu na receptor GPIIb/IIIa. Spolu s nárazovou liečbou klopidogrelom majú svoje miesto v neinvazívnej liečbe akútnych cievnych trombotických príhod,

najmä v koronárnej oblasti cirkulácie u vysokorizikových osôb. K hlavným nežiaducim účinkom patrí krvácanie a trombocytopenia.

- **Inhibítory fosfodiesterázy a akcelératory zvyšovania cAMP v trombocytoch blokádou konverzie cAMP na neaktívny AMP** sú štvrtou skupinou klasických artériových antitrombotík. **Dipyridamol** nemá samotne podávaný lepšie výsledky ako ASK a klopidogrel. Kombinovaný liek dipyridamol 200 mg v kombinácii s 25 mg acetylsalicylovej kyseliny sa uprednostňuje pri sekundárnej prevencii náhlých cievnych mozgových ischemických príhod. **Cilostazol** je chinolínový derivát, inhibujúci fosfodiesterázu a pôsobiaci ako vazodilatátor, má aj účinok na plazmatické lipidy (znižuje triacylglyceroly a zvyšuje HDL-cholesterol). Je schválený americkým FDA už od roku 1999 pre liečbu končatinovocievnej ischemickej choroby. Porovnávacia štúdia cilostazolu a pentofylínu, ktoré sú v USA schválené na liečbu ischemickej choroby končatín, preukázala vyššiu účinnosť cilostazolu. Okrem Veľkej Británie nie je v Európe cilostazol registrovaný. **Trifusal** má napriek štruktúrnej i funkčnej podobnosti s acetylsalicylovou kyselinou, vrátane ireverzibilnej blokády cyklooxygenázy (preferenčne COX2), viacero odlišností. Jeho hlavný metabolit – kyselina hydroxytrifluorometylbenzoová (HTB) inhibuje fosfodiesterázu a zvyšuje obsah cAMP v trombocytoch. Slabšie antitrombotické účinky majú aj niektoré vazoaktívne lieky, napr. **naftidrofuryl**, ktorý blokuje serotonínové receptory typu 5-HT₂; **molsidomín** zvyšuje cGMP v trombocytoch, obdobne ako niektoré vazodilatačné prostanoidey – **alprostadil**, **iloprost** a iné [24].

Nové antitrombotické lieky (nové artériové antitrombotiká)

Vývoj nových protidoštičkových liekov (nových artériových antitrombotík)

dnes smeruje ku komplexnejšiemu potlačeniu funkcií trombocytov. Podľa mechanizmu účinku sa rozdeľujú do minimálne 6 skupín [22–24].

- **Inhibítory adhézie trombocytov** sa zatiaľ u ľudí neskúšali. Mohli by sa uplatniť monoklonálne protilátky proti GP1b/IX, proti GPVI a proti vWF.
- **Inhibítory TP (tromboxán A₂/prostaglandín H₂) receptorov.** Klinické skúšanie vapirostopu sa zastavilo pre neúčinnosť v prevencii artériovej restenózy, novší **terutroban** (S-18886) je derivát 2-aminotetralínu s prolongovaným účinkom, ktorý v predklinických skúškach ukázal trojaký (antitrombotický, vazodilatačný a antisklerotický) účinok. V súčasnosti prebieha už III. fáza klinického skúšania v sekundárnej prevencii artériovej trombózy.
- **Kombinované inhibítory tromboxán-syntetázy a TP receptorov.** Takúto kombinovanú inhibíciu spôsobujú dva prípravky. **Terbogrel** je orálne účinná látka, ktorej klinické skúšanie bolo zastavené v II. fáze pre nežiaduce účinky (bolesti v dolných končatinách). **Ridogrel** je aminooxypentanová kyselina, používaná aj v liečbe zápalových črevných chorôb. V ostatných odporúčaniach nie je spomínaný.
- **Inhibítory trombínových (PAR-1, PAR-4) receptorov.** Okrem inhibície „proteázami aktivovaných receptorov“ a následnej inhibície agregácie trombocytov, potláčajú aj uvoľnenie a expresiu zápalových mediátorov, čím blokujú účasť zápalu na aterogenéze. Dve látky sú na perorálne použitie (TRA SCH 530348; E-5555), jedna na parenterálne podanie (RWJ-58259).
- **Nové inhibítory ADP receptorov P2Y₁₂.** Snáď najviac v súčasnosti sledovaná skupina. **Cangrelor** (AR-C69931MX) je analóg ATP. Je to selektívny priamy a reverzibilný inhibítor P2Y₁₂ receptora na intravenózu aplikáciu s rýchlym nástupom účinku a biologickým polčasom 3–5 min. Účinok trvá asi 30 min, čo

môže byť výhodou pri perkutánných koronárnych intervenciách, vyžadujúcich urgentný chirurgický výkon. **Prasugrel** 60 mg tbl. je ostatný tienopyridínový derivát, účinnejší než klopidoogrel, ktorý je určený zatiaľ na sekundárnu prevenciu akútnych trombotických príhod u pacientov, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu (PKI) pre akútny koronárny syndróm. Súhlas Európskej liekovej agentúry (EMA) vzišiel 18. 12. 2008, v SR je registrovaný od 23. 2. 2009. **Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidín, CPTP (AZD6140)** je prvé reverzibilné perorálne artériové antitrombotikum, ktoré pôsobí na rozdiel od ireverzibilných tienopyridínov priamo (bez metabolickej aktivácie cytochrómom P-450) a jeho biologický polčas je 12 hod. **PRT060128** je jediný perorálny aj intravenózy reverzibilný antagonist P2Y₁₂ receptora na sekundárnu prevenciu akútnych trombotických príhod.

- **Nové perorálne inhibítory GPIIb/IIIa receptorov.** Na rozdiel od vysokoúčinných intravenózných antagonistov GPIIb/IIIa, štúdie s perorálnymi prípravkami (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lotrafiban), ktoré zahŕňali asi 40 000 pacientov, neukázali vyššiu účinnosť oproti ASK, ani v kombinácii s ASK nemali vyššiu účinnosť ako placebo. Celkovo sa pozoroval aj vyšší výskyt krvácania [24].

Trombolytiká (fibrinolytiká) sú lieky, ktoré podstatne zlepšili systémovú alebo selektívnu (regionálnu) trombolytickú liečbu artériovej tromboembólie. Trombolytiká prvej generácie (**streptokináza** a **urokináza**) sa už prakticky nepoužívajú. K trombolytikám druhej generácie patrí **altepláza**, **anistrepláza**, **prourokináza**, k trombolytikám tretej generácie patrí **ratepláza**, **lanotepláza** a ďalšie. Trombolytická liečba sa monitoruje obvykle trombínovým časom. Po trombolytickej liečbe vždy musí nasledovať antikoagulačná liečba [7,22,23].

Antikoagulačné lieky (antikoagulanty) sú treťou skupinou antitrombotík, ktoré sa delia na minimálne dve podskupiny: priame a nepriame antikoagulanty [22,23].

- **Priame antikoagulanty** sú látky, ktoré znižujú zrážavosť krvi cez antitrombín III. Patrí sem klasický nefrakcionovaný **heparín (UH)**, alebo heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparins – **LMWH**), ako napr. nadroparín, dalteparín, enoxaparín a ďalšie. Druhou podskupinou priamych antikoagulantov sú priame inhibítory trombínu, ako napr. **hirudín**, **hirugén**, **hirulóg** a ďalšie.
- **Nepriame antikoagulanty** sú látky, ktoré znižujú zrážavosť krvi nepriamo interferenciou so syntézou hemokoagulačných faktorov v pečeni závislých od vitamínu K (II, VII, IX a X) s nástupom účinku až po určitej latencii. Z kumarínov je to **warfarín**, ktorý sa v monopreprofilaxii artériovej tromboembólie používa dnes už zriedka, napr. pri rezistencii na antitrombocytové lieky.

Pri **kombinovanej antitrombotickej liečbe** sa súčasne podávajú dva antitrombotické lieky s rozdielnymi mechanizmami účinku, napr. nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej s warfarínom.

Pri **substitučnej antitrombotickej liečbe** sa podáva chýbajúci antitrombotický faktor, napr. antitrombín III [22,23].

Vazoaktívne lieky

Vazoaktívne lieky predstavujú heterogénnu, pomerne veľkú skupinu liekov s komplexnými mechanizmami účinku, pri ktorých sa rôzne kombinuje endotelovoprotektívny účinok, antiproliferatívny účinok, vazodilatačný účinok, priaznivé ovplyvnenie hemoreológie, antitrombotický účinok, priaznivé ovplyvnenie celulárnych krvných elementov (erytrocytov, leukocytov, trombocytov), antioxidačný účinok, protizápalový účinok atď. Okrem už spomenutých liekov sem patrí **pentoxifylín**, **sulode-**

xid, buflomedil, dextran, kalciové antagonisty, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), sartany, prostaglandíny (pri kritickej končatinovej ischémii), **imunosupresíva a imuno-modulanciá** (pri vaskulitídach), niektoré **antiuratiká, antidiabetiká, modulátory angiogenézy** a ďalšie. Väčšina týchto liekov čaká na objektívne klinické hodnotenie [2,4,7,11,27].

Záver

Doterajšie medzinárodné a národné odporúčania manažmentu končatinovocievnej ischemickej choroby vychádzali predovšetkým z klinickej diagnózy a klasifikácie. Základným predpokladom kauzálnej racionálnej liečby je rýchla a správna komplexná klinická, etiologická, anatomická a patofyziologická (CEAP) diagnóza nielen končatinovocievnej ischemickej choroby, ale aj ďalších artériových a iných vnútorných orgánových chorôb. Interná medicína je dobrým príkladom i dôkazom toho, že efektívny manažment cievnych chorôb, ktoré sa vyznačujú polymorbiditou, sa nezaobíde bez jej významných generalizačných, integračných a koordinačných funkcií. V klinickej praxi nesmie byť stredobodom liečby len určitý systém, orgán či tkanivo, ale celý človek. Pacient s končatinovocievnu chorobou je nositeľom vysokého globálneho multiorgánového vaskulárneho rizika. Nelieči sa klinický nález, ani sa nelieči akýkoľvek prístrojový či laboratórny výsledok alebo diagnóza, ale človek – pacient.

Literatúra

- Gavorník P. Etiopatogenéza a nová klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia končatinovocievnej ischemickej choroby. *Interná Med* 2010; 10: 115–123.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.
- Gavorník P. Angiológia. Bratislava: Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK 1998.
- Gavorník P. Ateroskleróza a iné choroby tepien. Bratislava: Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK 1999.
- Gavorník P. Cievne choroby. 382–400. In: Klimo F et al (eds). *Praktické a rodinné lekárstvo*. Senica: Prognóza 1999.
- Gavorník P. Choroby tepien. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M (eds). *Princípy internej medicíny*. Bratislava: Slovak Academic Press 2001: 784–797.
- Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. Bratislava: Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK 2001.
- TASC – Management of peripheral arterial disease. TransAtlantic Inter – Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000; 19: (Suppl. 1): 1–310.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463–e654.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl 1): S1–S75.
- Štvrtinová V, Šefránek V, Murín J et al. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu periférneho artériového ochorenia končatín. Odporúčania Slovenskej angiologickej spoločnosti, Slovenskej kardiologickej spoločnosti, Slovenskej internistickej spoločnosti a Slovenskej rádiologickej spoločnosti. *Cardiol* 2006; 15: 317–323.
- Bada V. Výživa ako prevencia kardiovaskulárnych chorôb. *Kardiológia pre Prax* 2009; 7: 91–96.
- Gavorník P, Kolesár P, Hudec I et al. Význam kinezioterapie ischemickej choroby dolných končatín u chorých s rodinnými hyperlipoproteínémiami. *Vnitř Lék* 1981; 27: 72–79.
- Gavorník P, Kolesár J, Dukát A. Pohybová liečba (kinezioterapia) ischemickej choroby dolných končatín III. štádia. *Vnitř Lék* 1986; 32: 597–604.
- Gavorník P, Holomáň M, Kolesár J et al. Kinezioterapia ischemickej choroby dolných končatín u chorých po rekonštrukčnej operácii tepien. *Čas Lék Čes* 1986; 125: 1000–1003.
- Šefránek V. Ochorenia končatinových tepien a ich chirurgická liečba. Bratislava: SAP 2001.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Am J Cardiol* 2008; 102 (Suppl 10): 1K–34K.
- Residual Risk Reduction Initiative. Available from: www.r3i.org.
- ACCORD Lipid Study brings new hope to people with type 2 diabetes and atherogenic dyslipidemia says international academic foundation. Available from: <http://multivu.prnewswire.com/mnr/r3i/42622/>.
- Dukát A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008; 17: 229–233.
- The seventh American College of Chest Physicians (ACCP) conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. From evidence to application. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 172S–696S.
- Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 67S–968S.
- Gavorník P. Artériotromboprofylaxia v klinickej praxi. *Cardiol* 2010; 19: 155–158.
- Remková A. Aktuálne otázky antidoštičkovvej liečby kyselinou acetylsalicylovou v primárnej a sekundárnej prevencii cievnych ochorení u diabetikov. *Interná Med* 2007; 7: 36–39.
- Pecka M, Malý J. Metabolické a aktivačné dje v krevních destičkách a možnosti jejich inhibice. *Vnitř Lék* 2009; 55: 263–266.
- Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–1620.

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.
www.faneba.sk
e-mail: gavornik@faneba.sk

Doručeno do redakce: 30. 5. 2010