

Snížení morbidity a mortality nemocných s chronickými formami ischemické choroby srdeční je výsledkem konzervativní léčby

L. Kotík

I. interní klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice a IPVZ Praha, přednosta prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Souhrn: Práce přináší aktuální srovnání výsledků léčebných metod a jejich vlivu na snížení morbidity a mortality nemocných s chronickými formami ischemické choroby srdeční. Snaží se upozornit na zatím málo zdůrazňovanou skutečnost, že invazivní revaskularizační perkutánní ani chirurgické techniky přes velká očekávání zatím neprokázaly prakticky žádný vliv na morbiditu a mortalitu velkých randomizovaných souborů těchto pacientů. Naproti tomu, řada farmak svůj pozitivní vliv potvrdila opakovaně. Paradoxně nejlevnější intervence, úprava způsobu života, se zatím jeví jako nejúčinnější metoda pro zlepšení prognózy pacientů s tímto onemocněním.

Klíčová slova: chronická ischemická choroba srdeční – revaskularizace – konzervativní léčba – morbidita a mortalita

The decrease in morbidity and mortality of patients with chronic forms of ischemic heart disease is the result of conservative treatment

Summary: Article presents actual comparison of therapeutic methods for patients with chronic coronary artery disease and their influence on morbidity and mortality. It calls attention to the insufficiently presented fact, that invasive methods, like percutaneous and surgical revascularization, despite great expectations, have not proved to lower morbidity and mortality in large randomized studies. In contrary several groups of drugs proved their efficiency many times. Paradoxically, the cheapest approach, life style intervention, seems to be the most efficient method for prognosis improvement of patients with chronic coronary artery disease.

Key words: chronic coronary artery disease – invasive and conservative therapy – morbidity and mortality

Ischemická choroba srdeční (IHS) budí mezi lékaři oprávněné obavy. Vývoj tohoto onemocnění lze sice ve velkých souborech podle určitých rizikových parametrů předvídat, nicméně údaje ze statistik platí pro jednotlivé pacienty jen omezeně a komplikace u nemocného mohou být zcela odlišné od statistického očekávání. Onemocnění může v nejhorším případě skončit náhlou smrtí i několik hodin po poslední lékařské kontrole, která neshledala žádné varovné známky signalizující zhoršení stavu. Laická veřejnost pak těžko chápe takový nepříznivý vývoj a poměrně logicky má dojem, že bylo něco podstatného zanedbáno buď vinou nezodpovědnosti, nebo odborné nekompetence. Tyto důvody vedou lékaře v diagnostice k nejvyšší opatrnosti. Často se přistupuje rovnou ke „zlatému standardu“, tj. provedení koronární angiografie. Koronografie může přinést důležité údaje

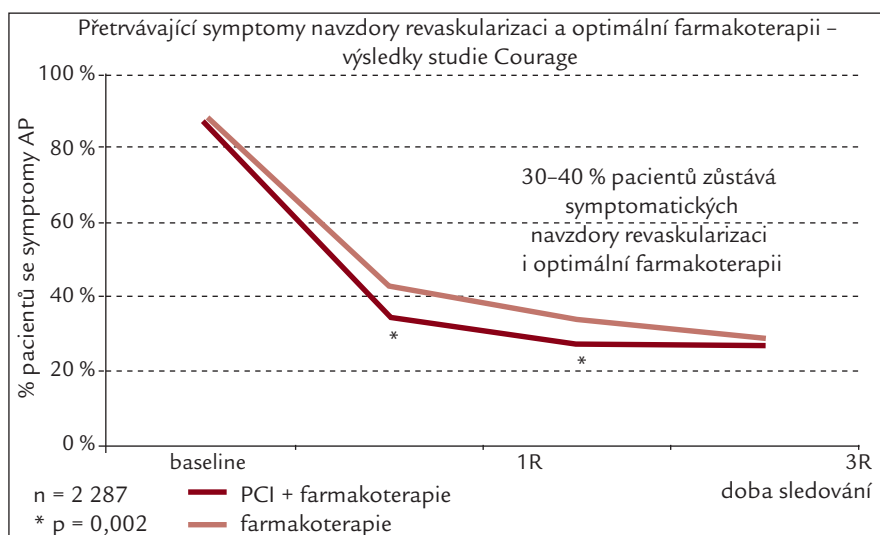
pro stratifikaci rizika dalšího průběhu onemocnění. Nález stenóz v koronárním řečišti, přesahujících 70% průsvitu tepen, je často motivací k výkonu, většinou koronární angioplastice se zavedením stentu. Často se tak děje i v případě, že nález na věnčitých tepnách nebyl jako celek prognosticky závažný a symptomatologie nemocného nebyla dramatická. Pokud měl nemocný před vyšetřením obtíže skutečně vyvolané ischemií myokardu, po výkonu jsou u významného množství pacientů podstatně zmírněny. Nemocný to často považuje za vyléčení svého onemocnění a lékař je spokojen s tím, že bylo učiněno maximum pro zdraví pacienta. Z hlediska medicíny založené na důkazech jsou oba dva předchozí optimistické závěry bohužel mylné.

Stále více se ukazuje, že ischemická choroba srdeční je onemocněním mnohem komplexnější a výkony řešící lokální zúžení věnčité tepny nemají pro

další vývoj choroby takový význam, jaký jim byl v minulosti přisuzován. Zdálo se totiž logické, že přemostění zúžení věnčité tepny chirurgickou revaskularizací nebo zmenšení stenózy pomocí angioplastiky, nyní i se stenty zmenšujícími procento restenóz, ve spojení se zlepšením symptomatologie musí vést i ke zlepšení prognózy. Již první studie z 80. let minulého století, které srovnávaly tehdy ještě dosti omezenou konzervativní léčbu s chirurgickou revaskularizací aortokoronárním bypassesem, ukázaly, že přínos rekonstrukce lze prokázat zejména u závažného, komplexního postižení koronárního řečiště [1]. Jedná se o významné zúžení kmene levé věnčité tepny nebo významné stenózy všech 3 hlavních kmenů (tedy ramus interventricularis – RIA, ramus circumflexus levé koronární tepny společně s pravou věnčitou tepnou) nebo zúžení dvou tepen, z nichž jedna je RIA. Přepokládanou úspěšnost chirurgické

léčby je však možno odvodit i z jednoduchých klinických ukazatelů [2]. Se zavedením angioplastiky do klinické praxe [3] se možnosti ošetřovat stenózy v koronárním řečišti v mnohém zjednodušily a indikace k těmto výkonům jsou v klinické praxi stále volnější. Srovnávat konzervativní léčbu s angioplastikou nebylo v trendu doby, spíše se spoléhalo na předpoklad, že perkutánní invazivní výkony jsou jednoznačným přínosem, a jejich výsledky se srovnávaly spíše s chirurgickými revaskularizacemi. Po těchto srovnáních se zjistilo, že nemocní s diabetem profitují přece jen lépe z chirurgické revaskularizace než z koronární angioplastiky, u ostatních pacientů byly výsledky obou metod srovnatelné [4]. Aniž se dále zkoumalo, jak angioplastiky ovlivňují tvrdá data, jako je morbidita a mortalita, byla tato metodika dále rozvíjena a její technická inovace – zavádění metalických stentů – byla porovnávána opět jen s prostou angioplastikou. Výsledkem bylo zjištění, že při zavedení metalického stentu vzniká nižší procento komplikací angioplastiky – restenózy [5]. V dalším vývoji byly do praxe uvedeny mnohokrát dražší stenty uvolňující farmaka, jejichž výsledky se porovnávaly s metalickými stenty [6]. To vedlo k zjištění, že s jejich použitím vzniká ještě méně restenóz, ale za cenu mnohem delší doby hrozby jiné závažné komplikace – trombózy stentu. Vznikl nový požadavek na výrazné prodloužení doby podávání duální protidestičkové terapie, tedy clopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou. To nevyhnutelně znamená prodloužení doby rizika závažného krvácení, zvláště pokud je třeba současně podávat ještě antikoagulancia, což není u kardiologických pacientů výjimečné. V současné době je trendem porovnávat mezi sebou stenty opatřené rozličnými farmaky, zvláště s paclitaxelem a sirolimem [7]. Motivace je spíše komerční.

Během vývoje perkutánních revaskularizačních technik však možnosti konzervativní léčby také významně narůstaly. Do praxe přicházely stále účinnější



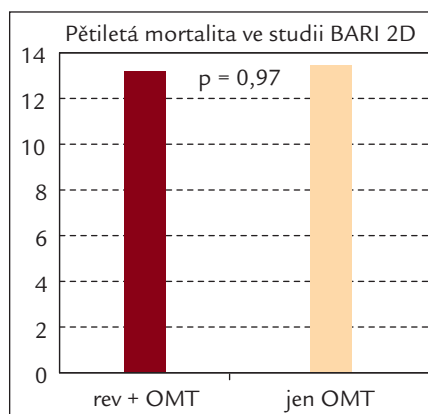
Graf 1. Srovnání symptomatologie anginy pectoris u pacientů léčených farmakoterapií v porovnání s pacienty léčenými farmakoterapií a PCI [8].

hypolipidemika, beta-blokátory a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu s prodlouženým účinkem, protidestičkové léky – zejména clopidogrel, v poslední době také metabolicky působící farmaka, jako je trimetazidin. Vznikl požadavek znovu konfrontovat současné možnosti konzervativní terapie s invazivními přístupy. Odvahu přesunout nemocné s rizikově vyhlížejícími stenózami na věnčitých tepnách do skupiny s konzervativní léčbou měli organizátoři rozsáhlé studie, příznačně označené akronymem COURAGE, zahrnující 2 287 nemocných. Studie ukázala, že angioplastika přidaná na pozadí optimální konzervativní terapie nesnižuje 5letou morbiditu a mortalitu na ischemickou chorobu srdeční a jen po dobu 3 let má symptomaticky lepší výsledky než konzervativní léčba [8]. Nemá smysl prezentovat mortalitní data ze studie COURAGE, protože křivky úmrtnosti ve sledovaných 5 letech leží prakticky na sobě. Zajímavé je jenom srovnání vývoje symptomatologie, které prezentuje graf 1.

Je nutné vyzdvihnout skutečnost, že zpočátku vysoké procento symptomatických pacientů na konzervativní terapii své obtíže postupně taktéž ztrácelo. Protiargumentem je fakt, že v průběhu téměř 5letého sledování podstoupilo 32,6 % pacientů z konzervativně léčené skupiny angioplastiku, nicméně ze sku-

piny primárně intervenované za stejné období podstoupilo druhou angioplastiku 21,1 % osob. Celkem 77 pacientů s primárně provedenou angioplastikou a 81 nemocných léčených konzervativně podstoupilo chirurgickou revaskularizaci, v tom tedy rozdíl nebyl. Časový medián k další revaskularizaci byl 10 měsíců u skupiny primárně intervenované a 10,8 měsíců u skupiny léčené konzervativně, nešlo tedy o žádný významný časový posun. Studie COURAGE byla podrobena drtivé kritice zastánců invazivních přístupů. Jejich hlavním argumentem bylo tvrzení, že randomizovaní pacienti neměli dostatečně závažné nálezy na věnčitých tepnách. Kritika byla spíše účelová než oprávněná, a tak byla touto studií zahájena debata o přínosu revaskularizačních metod. Po jejím zveřejnění klesl počet angioplastik v USA o 10 %.

V roce 2009 byla publikována další velká studie, Bari 2 D. Obsáhla 2 368 pacientů s diabetem 2. typu a současně projevy ICHS, tedy nejrizikovější skupinu nemocných z hlediska kardiovaskulárních komplikací. Byla to zčásti analogie první BARI studie, která v minulosti prokázala, že chirurgická revaskularizace je u diabetiků lepší než angioplastika. Studie BARI 2 D však srovnávala nejen chirurgickou a perkutánní revaskularizaci mezi sebou,



Graf 2. Porovnání pětileté mortality u pacientů léčených farmakoterapií v porovnání s pacienty léčených farmakoterapií a revaskularizací [9].

rev – revaskularizace, OMT – optimalizovaná medikamentózní léčba

ale i obě metody s konzervativní terapií [9]. Kromě toho také sledovala, zda bude mít terapie inzulinem lepší výsledky než léčba diabetu ostatními léčebnými metodami. Revaskularizační techniky posuzované dohromady, tedy sečtené výsledky chirurgické revaskularizace a angioplastiky, přidané k optimalizované farmakologické léčbě v konfrontaci s pouze stejně vedenou farmakoterapií se z hlediska prognózy neukázaly jako přínosné (graf 2).

Pokud byly obě metody posuzovány odděleně, angioplastika připojená ke konzervativní léčbě nevykázala žádný prognostický významný výsledek z hlediska další morbidity a mortality. Lepší výsledky než samotná konzervativní terapie měla však aortokoronární chirurgická revaskularizace, samozřejmě podporovaná současně optimální medikamentózní terapií. Kumulovaný výskyt infarktu myokardu společně s výskytem mozkové cévní příhody a úmrtím se vyskytl ve skupině s provedenou chirurgickou revaskularizací ve 22,4% a ve skupině léčené jen medikamentózně ve 30,5% případů, což již bylo statisticky významné.

Intervenční kardiologové se opět pokoušeli zpochybnit i výsledky této studie, a to podle obvyklého scénáře. Studie údajně opět reprezentuje, podobně jako studie COURAGE, podskupinu pacientů s malým rizikem, a tak nemohla

angioplastika prokázat svoji účinnost. Invazivisté také poukazují na skutečnost, že v době zahájení náboru do studie nebyly k dispozici stenty uvolňující farmaka, které mají být vhodnější pro aplikaci u diabetiků. Konzervativně orientovaní kardiologové kontrují tvrzením, že stenty uvolňující farmaka nepřinášejí žádné přesvědčivé důkazy o tom, že jsou lepší než metalické stenty, a to z pohledu „tvrdých dat“, tedy mortality a morbidity. Argument o malém riziku u zařazených nemocných vyvracejí poukazem na 5letou mortalitu ve studii BARI 2 D, která byla přes 13%, což je slučitelné s nejméně středním rizikem a mnohem vyšší než např. ve studii COURAGE, v níž byla mortalita ve srovnatelném období 8%. Podle konzervativně smýšlejících kardiologů lze diskuzi uzavřít následovně: „*Intenzivní farmakologická léčba bez iniciální revaskularizace (zejména pomocí angioplastiky) může být bezpečně zavedena u většiny diabetických pacientů se stabilní formou ICHS bez zvýšení rizika úmrtí nebo vzniku významné akutní kardiovaskulární příhody.*“ Nicméně střídavé odhady praktického dopadu BARI 2 D studie v USA jsou skeptické. Zatímco publikace studie COURAGE vedla k poklesu počtu angioplastik v USA o 10%, odhaduje se nyní pokles počtu angioplastik jen o další 3%.

Prakticky všechny metaanalýzy spojující publikované výsledky posledních 2 desetiletí končí konstatováním, že koronární angioplastiky mají velmi dobrý, ale jen dočasný symptomatický efekt. Nic na tom nezměnilo ani používání lékových stentů [10]. Je nutné si uvědomit, že všechny studie s použitím invazivních technik byly naplánovány za účasti invazivních kardiologů, kteří je rozhodně neorganizovali s úmyslem zkreslit výsledky primárním výběrem pacientů, a neprokázat tak prognostický efekt angioplastiky. Kritika studií je tedy vedena až post factum, poté co se příznivý výsledek nedostavil.

Závěrem se dá říci, že revaskularizační techniky v oblasti chronických forem ischemické choroby srdeční zatím nesplnily to, co se od nich očeká-

valo – zlepšení prognózy nemocného. Co je nutné uznat, je jejich okamžitý symptomatický efekt, který se však časem ztrácí. Odvahu léčit nemocného s ICHS od počátku konzervativně, pokud nemá významně omezující symptomatologii, zpochybňují invazivní kardiologové argumentací, že bez koronární angiografie nemůžeme bezpečně vyloučit prognosticky významný nálezný, který je třeba ošetřit. Co je prognosticky významný nálezný, je odvozeno z prvních studií s chirurgickými revaskularizacemi, které ještě měly kontrolní neintervenovanou skupinu. Od této doby již prakticky nelze podobné srovnání realizovat, a tak zůstáváme u poznatků z 80. let minulého století s tím, že se jedná o významné zúžení:

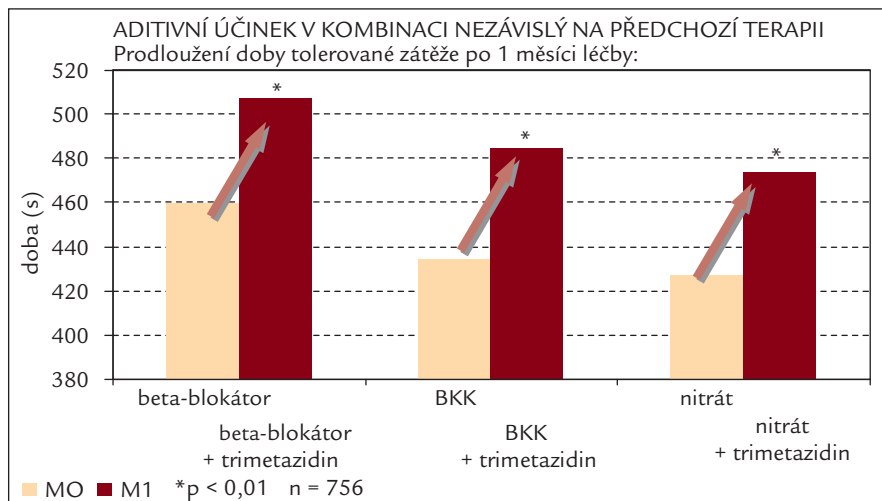
1. kmene levé věnčité tepny,
2. ramus interventricularis (RIA) a ramus circumflexus levé koronární tepny společně s pravou věnčitou tepnou nebo
3. dvou tepen, z nichž jedna je RIA.

Jde o zjištění z dob, kdy konzervativní léčba současnými možnostmi nedisponovala, a platí jen pro chirurgickou revaskularizaci. Příznivý prognostický efekt perkutánních intervencí u těchto významných nálezů nebyl tvrdými daty prokázán.

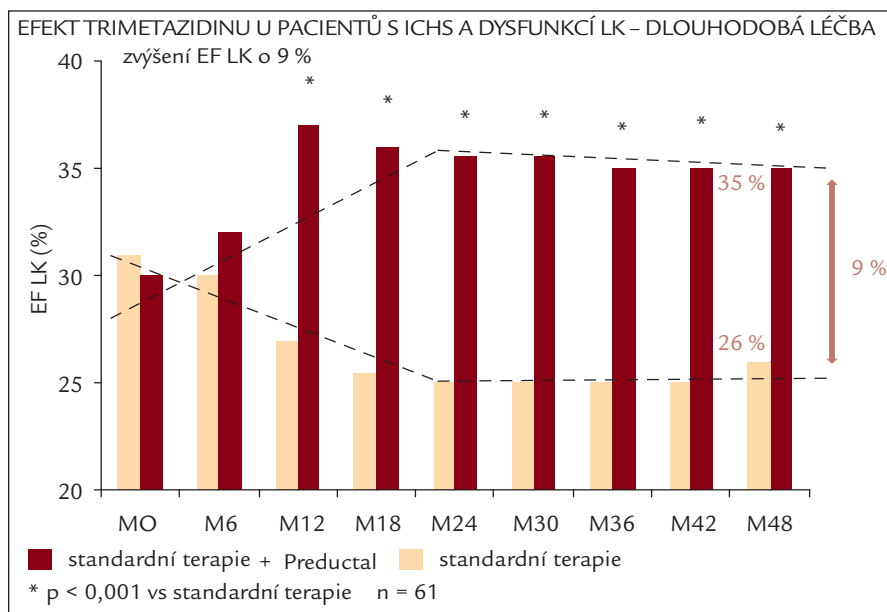
Zatímco ve studiích s použitím invazivních technik je výsledek s příznivým dopadem na prognózu pacienta spíše výjimečný, máme u jednotlivých komponent komplexní farmakologické léčby jednoznačné důkazy o snížení morbidity a mortality. Ty se týkají nesčetných studií s beta-blokátory, hypolipidemiky, antiagregancii, hypotenzivy, inhibitory ACE, kdy je při 2–5letém sledování většinou prokázován rozdíl v morbiditě i mortalitě mezi intervenovanou skupinou a kontrolami 20–30%. Literaturu k tomuto tématu nerekapituluji, protože je internistům i kardiologům dobře známá. Souhrnné orientační zhodnocení je obsaženo v tab. 1. Beta-blokátory, kromě prognózy, ovlivňují příznivě i symptomatologii anginosních obtíží

Tab. 1. Léčebné přístupy ovlivňující prognózu nemocných s ICHS.

úprava režimu	pokles mortality i KV příhod o 50–300%
ASA	snížení výskytu cévních příhod (KV úmrtí, IM, CMP) o 23%
statiny	snížení rizika KV úmrtí, IM a potřeby revaskularizace o asi 30%
beta-blokátory	snížení mortality (o 20%) a výskytu infarktů (o 30%) u nemocných po prodělaném IM
inhibitory ACE	snížení rizika KV úmrtí a IM o 20–22%
CABG	zlepšení prognózy u selektovaných nemocných s těžkou ICHS s nebo bez dysfunkce LK



Graf 3. Účinnost trimetazidinu na prodloužení doby tolerované zátěže během ergometrického zátěžového testu. Podle [13].



Graf 4. Vliv trimetazidinu na funkci levé komory srdeční během 4letého sledování. Podle [14].

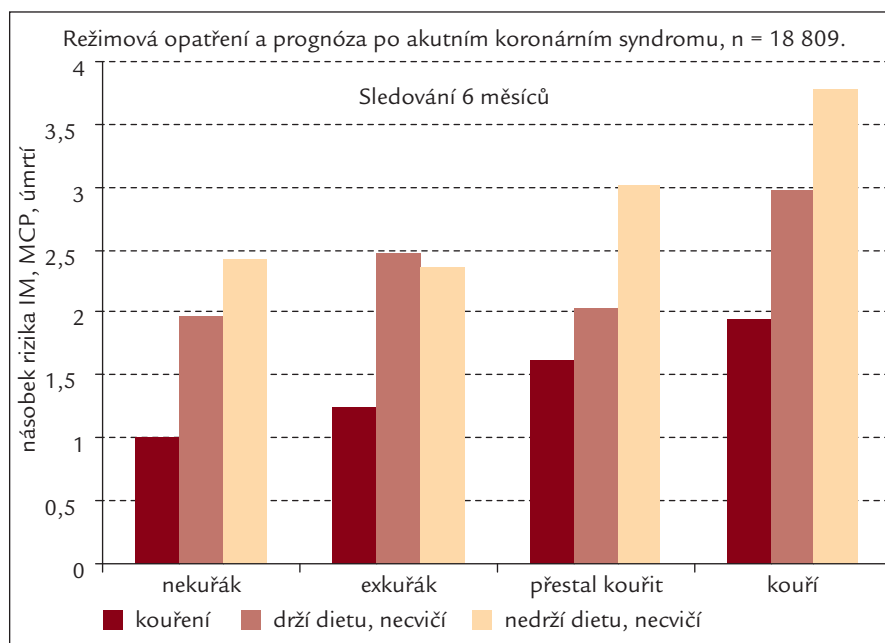
a v upraveném dávkování působí i na ústup dušnosti. Zejména na zlepšení mortality i symptomů srdečního selhání mají vliv inhibitory ACE.

Také farmakologická léčba musela projít kritikou svých tradičních metod,

kterým se v terapeutické praxi tradičně věřilo. Týká se to zejména nitrátů, které jsou v akutním podání dosud nejuznávanějším způsobem zvládnutí záchvatu kardiální ischemické bolesti – anginy pectoris. Nicméně jejich chronické po-

dávání, které je též symptomaticky úspěšné, se neukázalo prognosticky přínosné, a v některých studiích dokonce škodlivé [11]. Jsou také zatíženy horší snášenlivostí, v popředí jejichž projevů jsou bolesti hlavy a možnost vzniku ortostatické hypotenze. Ačkoli se nedá bezpečně říci, že zhoršují prognózu nemocných, rozhodně nejsou v tomto ohledu přínosem. Jejich podávání asymptomatickým nebo málo symptomatickým pacientům není indikováno. V poslední době jsou spíše nahrazovány preparáty účinnějšími a prostými nežádoucích účinků. Jsou to léky zlepšující metabolismus myokardu, zejména v období ischemie. Z této skupiny léků je u nás dobře dostupný a nejrozšířenější trimetazidin, který má aditivní antianginózní účinek k jakékoli předchozí terapii (graf 3). V oblasti srdečního selhání existují první zprávy o tom, že by mohl zlepšovat funkci levé komory, a mít tedy i prognosticky příznivý efekt (graf 4).

I pro konzervativní léčbu platí pravidlo, že čím větší postižení, tím větší léčebný úspěch. To bylo jasně doloženo zejména pro beta-blokátory a inhibitory ACE. Je to logické, účinná léčba prokáže svůj efekt u těžšího postižení při kratší době sledování. Primárně sledovaných příhod nastává v určitém časovém intervalu mnohem více a při účinnosti léčby je statisticky významný efekt prokazatelný po uplynutí kratší doby. Zde je nutné ještě zdůraznit, že nejvážněji postižení nemocní jsou často ze studií vyřazeni, protože z hlediska symptomatologie nebo koronarografického nálezu jsou podrobeni invazivním léčebným technikám. Konzervativní léčba tak musí svoji efektivitu prokázat i na relativně méně závažně postiženém souboru nemocných. Zde je opět na místě uvést paralelu ke kritice studií srovnávajících invazivní terapii připojenou ke konzervativní léčbě a konzervativní léčbu samotnou. Hlavním argumentem pro selhání invazivních technik ve zlepšení prognózy je proponovaná nízká rizikovost léčené skupiny. Nicméně by měl být v těchto případech prokazatelný zlatelný efekt



Graf 5. Vliv režimových opatření na prognózu pacientů po akutním koronárním syndromu. Podle [12].

revaskularizačních technik i u částečně preselektovaného souboru pacientů s méně závažným onemocněním, což se v největších studiích neprokázalo.

Překvapivě nejúčinnějším opatřením ke snížení morbidity a mortality při kardiovaskulárních onemocněních je slovo lékaře, tedy jeho schopnost přesvědčit pacienta o nutné změně životy. V sekundární prevenci dramaticky snižuje morbiditu a mortalitu [12] (graf 5).

Nemocný, který nikdy nekouřil, drží dietu a doporučený pohybový režim, má v dalších 6 měsících po prodělaném akutním koronárním syndromu riziko úmrtí nebo další kardiovaskulární příhody stanoveno jako jedna. Naproti tomu pacient, který dále kouří, nedrží dietu ani necvičí, má toto riziko 3,7krát větší. To jsou výsledky ověřené na obrovském souboru 18 809 nemocných, čerstvě publikované v roce 2010. Podobným léčebným efektem se nemůže pochlubit zatím žádné jiné terapeutické opatření. V našich podmínkách je to také metoda jednoznačně nejlevnější. Přesvědčivá argumentace lékaře podložená citací zmíněných faktů je v prevenci komplikací i úmrtí nejefektivnější, nicméně nejméně propagovaná. V účinnosti následuje farmakologická léčba

a paradoxně nejméně efektivní je, nejvíce oceňovaná a také nejdražší, invazivní terapie. Je ovšem třeba uvést, že se zde jedná o invazivní léčbu chronických forem ICHS. Akutní angioplastiku provedenou u akutního infarktu myokardu s cílem otevřít tepenný uzávěr, a tak zachránit viabilní myokard za místem uzávěru tento přehled nijak nezpochybnuje. V tomto případě se jedná o jasně kauzální terapeutický výsledek. Kauzální léčbou chronických forem ICHS jsou však především režimová opatření a farmakologická léčba. Invazivní terapie je vhodným doplňkem v případech, kdy je klinická symptomatologie omezující a nereaguje na konzervativní léčbu nebo v případech podezření na prognosticky významné postižení věnčitých tepen, zejména ve spojení s poruchou funkce levé komory. Tehdy se zdá být lepším řešením aortokoronární chirurgická rekonstrukce, zejména u diabetiků.

Literatura

1. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988; 319: 332–337.
2. Detre K, Peduzzi P, Murphy M et al. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation* 1981; 63: 1329–1338.

3. Aschermann M, Aschermann O. Perkutánní transluminální koronární angioplastika – 30. výročí prvního výkonu. *Cor Vasa* 2007; 49: 241–242.
4. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217–225.
5. Agostoni P, Biondi-Zoccai GL, Abbate A et al. Is bare-metal stenting superior to balloon angioplasty for small vessel coronary artery disease? Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2005; 26: 881–889.
6. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
7. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663–670.
8. 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.
9. Frye RL, August P, Brooks MM et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515.
10. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 911–918.
11. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW et al. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: a study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999; 138: 577–585.
12. 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.
13. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenka M et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with one of the antianginal drugs in patients with stable effort angina. *Diagnostyka Leczenie Kardiologii* 1997; 4: 237–247.
14. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 585–589.

prim. MUDr. Luboš Kotík, CSc.

www.ftn.cz

e-mail: lubos.kotik@ftn.cz

Doručeno do redakce: 24. 10. 2010

Přijato po recenzi: 18. 1. 2011