

Paweł Balsam

Intensyfikacja leczenia farmakologicznego u pacjenta z dławicą i zaawansowaną chorobą wieńcową (bez opcji rewaskularyzacyjnej)

Intensification of pharmacological therapy in a patient with angina pectoris and advanced coronary artery disease (without the possibility to conduct revascularisation)

Adres do korespondencji: Dr n. med. Paweł Balsam, I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, tel.: 22 599 29 58, e-mail: pawel@balsam.com.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wprowadzenie do leczenia statyn, korzyści ze stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, rewaskularyzacja wieńcowa czy programy profilaktyczne doprowadziły w ostatnich dekadach do przełomu w zakresie leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego, szczególnie w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Podstawę leczenia stabilnej choroby wieńcowej stanowi stosowanie leków: przeciwplateletowego, statyny, inhibitora konwertazy angiotensyny (szczególnie w przypadku wskazań współistniejących) jako leków poprawiających przeżycie oraz leków objawowych, szczególnie beta-adrenolityków, które u pacjentów po zawale serca także mają wpływ na ich rokowanie. Z drugiej strony objawowi pacjenci z zaawansowaną chorobą wieńcową bez opcji rewaskularyzacji lub bardzo wysokiego ryzyka zabiegu, osoby niewyrażające zgody na zabieg są dużym wyzwaniem terapeutycznym dla prowadzących lekarzy. W takich sytuacjach warto rozważyć dodatkowe opcje, na przykład zastosowanie leków metabolicznych, które są opisane w standardach jako leki dołączane do dotychczasowej terapii lub użyte jako zamiennik, w razie gdyby dotychczas stosowane leczenie było źle tolerowane. Opisanie w artykule postępowanie z pacjentem z chorobą wieńcową jest przykładem, który obrazuje trudny przypadek terapii choroby wieńcowej oraz miejsce na zastosowanie leków metabolicznych.

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, rewaskularyzacja, trimetazydyna, leki metaboliczne, zawał serca

Summary

In the last decades, the introduction of statins, benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors, coronary artery revascularisation or prophylactic programmes brought about the breakthrough in treating diseases of the circulatory system, in particular ischaemic heart disease. The basis for treating stable coronary artery disease is the administrations of drugs, such as: antiplatelet drugs, statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors (particularly in concomitant indications) as medicines that improve survival as well as symptomatic drugs, particularly beta blockers, which may additionally influence the prognosis of patients with the history of heart attack. On the other hand, symptomatic patients with advanced coronary artery disease in whom revascularisation is not possible or burdened with too great risk and patients who do not consent to the procedure constitute a major therapeutic challenge for attending physicians. In such situations, additional options are worth considering, such as the application of metabolic drugs which are described in the standards as drugs added to the therapy conducted so far or used as substitutes in case of intolerance of current treatment. The management of the patient with coronary artery disease presented in this paper constitutes an example that pictures a difficult case of coronary artery disease treatment and a situation in which metabolic drugs are used.

Key words: coronary artery disease, revascularisation, trimetazidine, metabolic drugs, myocardial infarction

Do szpitala przyjęto pacjenta w wieku 71 lat z powodu nawracających dolegliwości bólowych w klatce piersiowej w klasie 3. wg CCS, które ustępowały po podaniu nitrogliceryny pod język (co najmniej dwa epizody dziennie). W wywiadach: choroba niedokrwienna serca, stan po dwóch zawałach serca leczonych zachowawczo w 1989 i 1992 roku, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca w klasie II według NYHA, przewlekła choroba nerek w III stadium, choroba tętnic obwodowych, dna moczniowa. Przy przyjęciu chory był w stanie ogólnym średnim, bez spoczynkowego bólu w klatce piersiowej oraz bez duszności. W badaniu przedmiotowym czynność serca miarowa 65/min, ciśnienie 140/80 mm Hg, bez cech zastojów w krążeniu płucnym oraz obwodowym. W zapisie EKG rytm zatokowy miarowy 80/min, bez nowych istotnych zmian niedokrwiennych, cechy przebytego zawału ściany bocznej serca. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyśleń, markery martwicy miokardium dwukrotnie oznaczone były w normie. Wynik badania echokardiograficznego był zbliżony do badania sprzed sześciu miesięcy: frakcja wyrzutowa wynosiła około 40%, wymiar późnorozkurczowy lewej komory 6 cm, akineza obejmująca ścianę przednią i boczną, bez istotnej wady zastawkowej. Test wysiłkowy, przeprowadzony w drugim dniu hospitalizacji na bieżni ruchomej według protokołu Bruce'a, zakończono po 3 min i 50 s przy ekwiwalencie metabolicznym 5,6 METs – badanie przerwano z powodu wystąpienia bólu dławicowego, któremu towarzyszyło obniżenie odcinka ST o 2 mm w odprowadzeniach znad ściany dolnej i bocznej. Pacjent był wcześniej wielokrotnie hospitalizowany z powodu zaostrzenia dolegliwości wieńcowych. Podczas poprzedniej hospitalizacji przed dwoma miesiącami wykonano kontrolną koronarografię, w której stwierdzono zaawansowaną chorobę trójnaczyńową z rozsianymi zmianami obejmującymi obwody tętnic wieńcowych: 20-procentowe zwężenie końcowego odcinka pnia lewej tętnicy wieńcowej, 60-procentowe zwężenie gałęzi przedniej zstępującej w segmencie 6. i 70-procentowe w segmencie 7. oraz ciągłe zmiany

w odcinku obwodowym maksymalnie do 75%, ponadto ujawniono niedrożność gałęzi okalającej ze słabym wstecznym wypełnieniem się obwodowego odcinka, długą zmianę zawężającą światło pierwszej gałęzi marginalnej do obwodu tętnicy do 70%, 70-procentowe zwężenie prawej tętnicy wieńcowej w segmencie 1. i 2. oraz 50-procentowe w segmencie 3., niedrożność gałęzi tylnobocznej w segmencie 4. i długie 60-procentowe zwężenie gałęzi tylnej zstępującej. Już w 2005 roku pacjenta zakwalifikowano do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, na który nie wyraził zgody. Przed dwoma miesiącami pacjent po raz kolejny został skonsultowany przez „kardiogrupę”. W chwili obecnej ze względu na rozsiany charakter zmian, ryzyko okolozabiegowe oraz niezdecydowanie pacjenta nie zakwalifikowano go do rewaskularyzacji (kardiochirurgicznej lub przezskórnej), a ewentualną ponowną konsultację przewidziano w przypadku braku poprawy po modyfikacji leczenia. Chorego wypisano do domu po zintensyfikowaniu farmakoterapii z następującymi zaleceniami: dodano mononitrat izosorbidu w dawce 100 mg na dobę, zwiększono dawkę bisoprololu z 5 do 10 mg na dobę, kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg na dobę, zwiększono atorwastatynę z 20 do 40 mg oraz kontynuowano ramipryl w dawce 10 mg i allopuryinol w dawce 300 mg na dobę. Po dwóch miesiącach terapii pacjent nadal uskarżał się z powodu powtarzających się epizodów bólu dławicowego, które występowały średnio 5–6 razy na tydzień. Podczas epizodów pacjent przyjmował podjęzykowo tabletkę nitrogliceryny. Epizody te występowały podczas aktywności fizycznej nieco wykraczającej poza siedzący tryb życia.

W związku z tym do zastosowanej terapii dołączono trimetazydynę w dawce 35 mg dwa razy na dobę. Po czterech tygodniach leczenia komfort życia pacjenta poprawił się, a po dwóch miesiącach średnia liczba bólów dławicowych (mierzona liczbą przyjmowanych tabletek nitrogliceryny) zmniejszyła się do 2–3 na tydzień. Kontrolny test wysiłkowy wykonany protokołem Bruce'a zakończono po 4 min i 30 s przy 6,4 METs z powodu wystąpienia bólu w klatce piersiowej.

Intensyfikacja leczenia farmakologicznego u pacjenta z dławicą i zaawansowaną chorobą wieńcową – komentarz

Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wdrożenie programów profilaktycznych, wprowadzenie statyn do leczenia, korzyści ze stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, rewaskularyzacja wieńcowa doprowadziły w ostatnich dekadach do

przełomu w zakresie leczenia schorzeń sercowo-naczyniowych, szczególnie w leczeniu choroby niedokrwiennej serca.

Podstawę leczenia stabilnej choroby wieńcowej stanowi stosowanie leków: przeciwplatek, statyny,

inhibitora konwertazy (szczególnie w przypadku wskazań współistniejących) jako leków poprawiających przeżycie oraz leków objawowych, szczególnie beta-adrenolityków, które u pacjentów po zawale serca także mają wpływ na ich rokowanie. Drugi w kolejności lek przeciwdławicowy to zazwyczaj antagonistą wapnia lub długo działający azotan; coraz więcej doświadczeń mamy z iwabradyną, której mechanizm wynika głównie ze zwolnienia akcji serca i zmniejszenia zapotrzebowania tlenowego. Są również opisane wskazania do rewaskularyzacji wieńcowej w celu poprawy rokowania, które obejmują między innymi zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50%, zwężenie > 50% w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej, chorobę dwu- lub trójnaczyńniową z upośledzoną czynnością lewej komory, duży obszar niedokrwienia czy pozostałe pojedyncze drożne naczynia ze zwężeniem > 50%. Co więcej, w celu zmniejszenia objawów zasadna jest na przykład rewaskularyzacja każdego zwężenia > 50% z ograniczającą dławicą przy braku reakcji na optymalną farmakoterapię⁽¹⁾.

Pomimo istotnego postępu, jaki dokonał się w zakresie leczenia choroby wieńcowej, niektóre sytuacje kliniczne pozostają wciąż dużym wyzwaniem terapeutycznym. Są to, na przykład, objawowi pacjenci z zaawansowaną chorobą wieńcową bez możliwości rewaskularyzacji lub bardzo wysokiego ryzyka zabiegu, osoby niewyrażające zgody na zabieg, pacjenci po licznych interwencjach wieńcowych z nawracającymi restenozami czy chorzy źle tolerujący podstawowe leki objawowe. W takich sytuacjach rozważamy dodatkowe opcje, na przykład zastosowanie leków metabolicznych, które zostały opisane już w standardach z 2006 roku jako leki dołączane do dotychczasowej terapii lub użyte jako zamiennik, w razie gdyby dotychczas stosowane leczenie było źle tolerowane (klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B)⁽²⁾. Obecnie w tej grupie farmakologicznej, dość różnorodnej od strony mechanizmu działania, który nie zawsze do końca jest poznany, na pierwszy plan wysuwają się: trimetazydyna, ranolazyna i nikorandil. Pierwszy – nie tylko ze względu na dotychczasowe dane kliniczne (np. badania TRIMPOL) i doświadczenia praktyczne, ale również z powodu ostatnich publikacji w postaci metaanaliz czy wyników badania METRO (ManagEment of angina: a reTROspective cOhort), które sugerują pewną skuteczność i korzyści stosowania w niewydolności serca czy u pacjentów wypisywanych po zawale serca⁽³⁻⁵⁾. Do wyników tych powinniśmy odnosić się jednak z ostrożnością wymaganą w przypadku interpretacji metaanaliz, tym bardziej kohortowych badań retrospektywnych. Duże nadzieje pokładamy w ranolazynie, której przypisuje się nie tylko efekt przeciwniedokrwienno, ale także potencjalny efekt antyarytmiczny. Z udziałem tego leku toczą się obecnie nowe badania kliniczne (np. HARMONY i SMILE-5)

i prawdopodobnie w najbliższym czasie będziemy mieli możliwość zdobywania doświadczeń ze stosowania go w naszym kraju.

Kiedy zastanawialiśmy się nad rolą leków objawowych, wyczekiwaliśmy aktualizacji wytycznych dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej. W pierwszej kolejności pojawiły się wytyczne amerykańskie (2012 rok), w których leki metaboliczne umieszczono w klasie IIa (zwiększona rola leków), co oznacza, że mogą być stosowane u pacjentów objawowych jako opcja dodatkowa do beta-adrenolityku lub zamiast niego w przypadku nietolerancji⁽⁶⁾. W dokumencie, w miejscu tego zalecenia, wymienia się z nazwy jednak tylko ranolazynę. Mechanizm działania i skuteczność kliniczną trimetazydyny, iwabradyny i nikorandilu opisano w dokumencie osobno, gdyż leki te obecnie nie są dostępne w Stanach Zjednoczonych.

Jeszcze „świeższe” standardy europejskie, ogłoszone w sierpniu 2013 roku podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie, traktują zagadnienie leków objawowych nieznacznie szerzej. W pierwszej kolejności w leczeniu objawowym wymieniają beta-adrenolityki i/lub antagonistów wapnia w celu osiągnięcia kontroli rytmu serca i objawów (klasa I, poziom A) oraz, stosowane doraźnie, krótko działające azotany (klasa I, poziom B). Jako leczenie w drugiej kolejności zaleca się dołączenie długo działającego azotanu, iwabradyny, nikorandilu lub ranolazyny (w zależności od częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego i tolerancji leku; klasa IIa, poziom B) oraz rozważenie podania trimetazydyny (klasa IIb, poziom B). Eksperti podkreślają też, że u wybranych pacjentów, ze względu na choroby współistniejące i różną tolerancję leków, może być wskazane stosowanie leków drugiego rzutu jako terapii pierwszego wyboru (klasa I, poziom C). Ważnym praktycznym elementem, który pojawił się we wspomnianym dokumencie, jest podsumowanie w tabeli możliwych działań niepożądanych, przeciwwskazań, potencjalnych interakcji oraz grup wymagających ostrożności dla dziewięciu grup terapeutycznych/preparatów przeciwdławicowych. O samej trimetazydynie autorzy piszą jako o leku o podobnej skuteczności przeciwdławicowej do propranololu, z „niemechanicznym” efektem działania, czyli niemającym wpływu na tętno i ciśnienie oraz na szczytowy wysiłek. Przytaczane są dowody na poprawę niedokrwienia wysiłkowego po dodaniu do beta-adrenolityku oraz poprawę hemoglobiny glikowanej i glikemii u pacjentów z cukrzycą. Jednocześnie przypomniano stanowisko Europejskiego Urzędu Rejestracyjnego (EMA) z 2012 roku zakazujące stosowania leku u pacjentów z chorobą Parkinsona i zaburzeniami ruchu oraz zwrócono uwagę, że nadal brakuje dużych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność tego leku u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową⁽⁷⁾.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS): Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego. *Kardiolog. Pol.* 2010; 68 supl. VIII: 569–638.
2. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej: Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. *Kardiolog. Pol.* 2006; 64: 823–880.
3. Gao D., Ning N., Niu X. i wsp.: Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–286.
4. Zhang L., Lu Y., Jiang H. i wsp.: Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 913–922.
5. Iyengar S.S., Rosano G.M.: Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2009; 9: 293–297.
6. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. i wsp.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: e44–e164.
7. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.



16–17 maja 2014 r.

Toruń • Hotel Filmar



Konferencja odbywa się pod patronatem
Polskiego Towarzystwa
Neonatologicznego

Szczegółowy program oraz informacje organizacyjne
znajdą Państwo na stronie: www.grupamedica.pl
w zakładce **Bieżące konferencje**

MULTIDYSCYPLINARNA
KONFERENCJA
NEONATOLOGICZNA

Krwawienia w neonatologii

TEMATY WIODĄCE KONFERENCJI:

Krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego u noworodków
Krwawienia podokostnowe
Zakrzepica zatok żylnych u noworodków
Krwawienia z przewodu pokarmowego u noworodków
Krwawienia z dróg oddechowych u noworodków
Wodogłowie pokrwotoczne
Krwawienia do nadnerczy
Hematuria u noworodków
Witamina K, metabolizm, rekomendacje
Ocena układu krzepnięcia u noworodków: kiedy? I dlaczego?
Mikrometody diagnostyczne w neonatologii
Prezentacje przypadków klinicznych

Konferencja organizowana w ramach cyklu
RADIOLOGIA W NEONATOLOGII