

INVAZIVNÍ VERSUS KONZERVATIVNÍ POSTUP U SYNDROMU NESTABILNÍ ANGINY PECTORIS

MUDr. Jana Gandalovičová

USA, New York

Z materiálů prezentovaných během přednáškového cyklu Controversies in Cardiology při Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Medical Center, NYU.

Představme si paní B., které je 59 let, kuřačku od 20 let, v menopauze. Jedná se o aktivní ženu, která byla dosud bez obtíží a bez jakékoliv terapie. Dnes ráno pocítila bolest na hrudi, která vznikla při námaze před 30 minutami. Bolest popisuje jako tlakovou, svíravou, doprovázenou palpitacemi. Dušnost a jiné celkové příznaky popírá. Paní B. dostala 2 tablety nitroglycerinu a aspirin s následným ústupem bolesti. V ambulanci při vyšetření byla srdeční akce (AS) pravidelná 86/min, TK 150/85, dýchání čisté. Rentgen (RTG) plic a srdce normální. Na EKG: sinus, atrioventrikulární blok (AVB) 1. st, inverze T ve V5–6, normální osa. Statin kreatinín (CK) je 140, troponin I 1,9.

Měla by být tato pacientka heparinizována, dostat inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa, měla by být přijata na kardiologickou jednotku intenzivní péče nebo intermediární oddělení, měla by přímo podstoupit katetrizaci, měla by mít zátěžový test, echokardiogram, nebo by měla zůstat na krátkodobé pozorování či propuštěna domů a sledována ambulantně?

Před takovým nelehkým rozhodnutím stojí nejeden lékař. Zde je přehled argumentů podporující konzervativní, respektive invazivní postup pro pacienty s akutními koronárními syndromy.

ARGUMENTY PRO KONZERVATIVNÍ (NEINVAZIVNÍ) POSTUP

A. Zvýšení rizika, žádný prospěch z intervenčního zásahu

Údaje z randomizovaných klinických studií **TIMI IIIB** (Thrombolysis in Myocardial Infarction) a **VANQWISH** (Veterans Affairs NonQ Wave Infarction Strategies in Hospital) nepodporují rutinní užití časného invazivního postupu ve srovnání s konzervativní terapií co se týče prevence úmrtí nebo infarktu myokardu (IM) u akutních koronárních syndromů. **TIMI IIIB** byla první studií, která přímo porovnávala výsledky konzervativního a invazivního postupu u pacientů s nestabilní anginou pectoris (AP) nebo s non Q IM (souhrnně akutní koronární syndromy). V této studii bylo 1 473 pacientů náhodně určeno buď 1. k terapii tkáňovým aktivátorem plasminogenu (tPA) nebo placebem s časně provedenou koronarografií následovanou revaskularizací, pokud byla indikována, a nebo 2. ke konzervativní terapii, pokud tato selhala, pacienti byli léčeni invazivně. Ve studii nebyly popsány žádné signifikantní rozdíly ve výsledcích (úmrtí, IM, selhání iniciační terapie v prvních 6 týdnech, během 1 roku). Celkově 29 % pacientů bylo opakovaně hospitalizováno během 1 roku, z čehož 26 % bylo léčeno invazivně a 33 % konzervativně (1).

Podobně **VANQWISH** studie, ve které bylo zahrnuto 920 vysoce rizikových pacientů s nonQ IM s pozitivním CK-MB (kreatinín-kináza-specifická myokardiální frakce), neprokázala výhodnost časného invazivního postupu. Dokonce během 1 roku sledování měli pacienti léčení invazivně častější výskyt anginózních symptomů. Na konci 2. roku sledování se ale výsledky signifikantně nelišily. Z invazivních postupů byla úspěšnější PTCA (perkutánní koronární angioplastika) než by pass (0% mortalita ve 30 dnech, resp. 7,7 %). V podskupinové analýze pacienti nad 60 let s prvním IM profitovali více z konzervativního postupu (2).

Další rozsáhlá studie **OASIS** (the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), která shromáždila informace z registrů několika zemí, popsala zvýšené riziko invazivního postupu. Studie zahrnuje asi 8 000 pacientů z 95 nemocnic a ze 6 zemí, porovnávala opět výsledky konzervativního a invazivního přístupu. Signifikantně zvýšené riziko centrální mozkové příhody bylo popsáno u pacientů léčených invazivně, i když výskyt následných anginózních bolestí a rehospitalizace byly nižší (3).

B. Přídatná terapie podporující konzervativní přístup

1. Antikoagulační látky

a) heparin a nízkomolekulární heparin

Studie jasně prokázaly, že heparin přidáný ke kyselině acetylsalicylové přináší lepší výsledky než kyselina acetylsalicylová sama v léčbě akutních koronárních syndromů. Metaanalýzy ukázaly, že heparin aplikovaný mezi 2.–7. dnem léčby snížil riziko úmrtí, IM nebo refrakterní angíny o 15–25 % (4).

Nedávné studie (**FRISC**, **FRIC**, **FRAXIS**, **ESSENCE**, **TIMI IIIB**) zkoumaly problém, zda hepariny o nízké molekulární váze (LMWH) přinášejí výhody oproti dosud užívanému nefrakcionovanému heparinu (UFH). LMWH mají řadu výhod: předvídatelnější antikoagulační odpověď, delší poločas, snižují nároky na laboratorní kontroly. Během posledních 5 let byly LMWH uvedeny do klinického užití na základě těchto velkých klinických studií pacientů s akutními koronárními syndromy. Mezi studovanými LMWH byly nadroparin (Fraxiparin), dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Lovenox).

Např. u studie **ESSENCE** a **TIMI II B** s enoxaparinem byl popsán signifikantní profit z užití LMWH nad UFH. Studie **ESSENCE** zahrnuje 3171 pacientů, průměrná doba terapie byla 2,6 dny. Po 14 dnech bylo popsáno 20% snížení výskytu sledovaných parametrů (úmrtí, IM, rekurentní AP) u skupiny léčené LMWH, navíc potřeba revaskularizace v této skupině byla po 1 roce sledování podstatně nižší.

Studie FRISC, FRIC, FRAXIS neprokázaly signifikantní rozdíl mezi užitím LMWH a UFH, tyto studie zkoumaly nadroparin a dalteparin (5–9).

b) hirudin

Podobně jako LMWH má hirudin lehce předvídatelnou odpověď. Hirudin je přímý inhibitor trombinu a nepotřebuje pro svůj účinek antitrombin III. Dvě velké studie (**GUSTO IIb**, **OASIS-2**) porovnávaly účinek hirudinu a UFH, shodně popsaly snížení úmrtí a IM u pacientů léčených hirudinem, ale vyskytl se rebound fenomen, pokud byla aplikace hirudinu ukončena (10–11).

2. Antiagregancia

a) kyselina acetylosalicylová

Mnohé klinické studie z poloviny 80. let jasně prokázaly až dvoutřetinovou redukci rizika (IM, úmrtí) při použití kyseliny acetylosalicylové v léčbě nestabilní AP (4).

b) thienopyridiny

Účinnější antiagregancia jako ticlopidin (Ticlid) nebo clopidogrel (Plavix) byly vyvinuty pro situace, kde kyselina acetylosalicylová byla neúčinná nebo způsobovala nežádoucí účinky. Studie **CAPRIE** (19 185 pacientů) zkoumala účinek clopidogrelu versus aspirin v sekundární prevenci aterosklerózy (IM, cévní mozková příhoda, ischemická nemoc dolních končetin), po 2 letech bylo 9% snížení rizika ve skupině užívající clopidogrel. Stále probíhá **CURE** studie, která by měla vyhodnotit, zda společné užití kyseliny acetylosalicylové s clopidogrelem je výhodnější (12, 13).

c) inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa

Inhibují agregaci trombocytů navázáním na glykoproteinové receptory na povrchu destiček. Jsou velmi účinné, zabráňují tvorbě trombu a tím odvracejí hrozící IM (abciximab – preparát ReoPro, eptifibatid – Integrilin, tirofiban – Aggrastat). Jejich účinky byly zkoumány ve 3 velkých studiích (**CAPTURE**, **PRISM-PLUS**, **PURSUIT**), potvrdily předpokládané snížení redukce rizika. Jejich užití je hlavně během intervenční perkutánní koronární angioplastiky (14–16).

3. Statiny

Zvažuje se, zda pacienti s akutním koronárním syndromem by profitovali užitím statinů, inhibitorů HMG CoA reductázy. Nedávno publikovaná studie **L-CAD** se zabývala užitím pravastinu u těchto nemocných, při sledování po 2 roky léčená skupina měla signifikantně lepší výsledky. Současně probíhá dvojité slepá studie **MIRACL**, atorvastatin versus placebo (17, 18).

ARGUMENTY PRO OKAMŽITÝ INVAZIVNÍ POSTUP

A. Ušetřit čas a peníze, obdržet přesné informace

Je shoda, že ve všech pacientech jsou vhodnými kandidáty k invazivnímu postupu. Navrhuje se, aby středně a

vysoce riziková pacienta podstoupili okamžitou intervenci. Zdá se logické, že časná angiografie u pacientů s EKG změnami a vyššími enzymy by měla snížit progresi k fatálnímu IM a zároveň zkrátit dobu hospitalizace. Někteří argumentují, že konzervativní postup s potentní anti-koagulací s sebou nese riziko závažných krvácivých komplikací. Pro argumentaci byly designovány dvě velké studie.

MATE (Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion) studie randomizovala pacienty s akutním koronárním syndromem, kteří byli kontraindikováni k trombolýze, buď k angiografii nebo ke konzervativní terapii. Pacienti podstoupili katetrizaci do 7 hodin od přijetí nebo do 16 hodin od vzniku bolesti. Prospěch ve smyslu redukce rekurentních anginózních bolestí a smrti byl signifikantní ve skupině pacientů léčených invazivně. Rozdíl ale nebyl při sledování po 21 měsících (19).

Nedávno dokončená studie **TACTICS-TIMI 18** silně preferuje časný invazivní postup nad konzervativním. Všem pacientům byla aplikována kyselina acetylosalicylová, heparin a inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa. Poté byli randomizováni buď k invazivnímu postupu (katetrizace od 4 do 48 hod) nebo ke konzervativní léčbě. Výsledky upřednostnily invazivní postup při kontrole po 6 měsících (redukce 19,4 % v počtu úmrtí, IM, rehospitalizace oproti redukci 15,9 % u konzervativní léčby). Hlavně pacienti s pozitivním troponinem profitovali z invazivního postupu (20).

B. Užití inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) při invazivním postupu

Na nedávném zasedání Evropské kardiologické společnosti byly prezentovány výsledky studie **GUSTO IV**, které podpořily užití GP IIb/IIIa inhibitorů ve spojení s invazivním postupem. Studie zahrnuje 7 800 pacientů majících buď pozitivní troponin nebo změny na EKG a randomizovala je do dvou skupin. Jedna obdržela abciximabum (GP IIb/IIIa inhibitor) po 24 až 48 hodinách, druhá placebo. Výsledky byly neočekávané. Ti pacienti, kteří obdrželi GP IIb/IIIa inhibitor bez časné intervence, neprokázali žádný profit ve srovnání s těmi, u kterých bylo použito jen placebo. Tudíž všeobecně převládá názor, že užití GP IIb/IIIa inhibitorů by mělo být rezervováno pro invazivní způsob léčby akutních koronárních syndromů. Tento názor byl dále potvrzen studií **TARGET** (21).

C. Většina pacientů stejně skončí u invazivní léčby

Shodným nálezem v mnoha rozsáhlých studiích (**TIMI IIIB**, **OASIS**, **VANQWISH**, **FRISC II**) byl fakt, že mnoho pacientů z konzervativního postupu bylo nuceno podstoupit invazivní léčbu časně během studie v důsledku symptomů rekurentní ischemie, velmi patologických zátěžových testů nebo perfuzní scintigrafie. Navíc stav pacientů vyžadoval opakované hospitalizace s opakovanou léčbou. Argumentem je, že časná intervenční terapie tímto může přinést finanční úsporu.

ARGUMENTY PRO „OPOŽDĚNÝ“ INVAZIVNÍ POSTUP

A. Stabilizovat plát GP IIb/IIIa inhibitory

GP IIb/IIIa inhibitory jsou schopné poskytnout bezproblémový přesun od konzervativního postupu k invazivnímu. Data ze studií (CAPTURE, PURSUIT, PRISM-PLUS) ukázala jasný zisk z užití těchto léků. Souhrnně bylo studováno přes 24 000 pacientů. Redukce relativního rizika (úmrť či IM ve 30 dnech) se pohybovala mezi 31–42 %, když se intervence uskutečnila v době optimální inhibice trombocytů, tj. v časně fázi léčby.

B. Stabilizovat plát hepariny o nízké molekulární váze (LMWH)

Úlohu LMWH zkoumala studie **FRISC II**. Porovnávala invazivní přístup s konzervativním a optimální antikoagulační léčbu (prolongovanou versus krátkodobou) u 3 489 pacientů se změnami na EKG či pozitivními markery. Výsledky preferují invazivní přístup s redukcí rizika v 6 i 12 měsících (22 %, resp. 26 %). V podstudiích byly výsledky lepší u pacientů s pozitivním troponinem a depresemi ST na EKG. U pacientů s negativním troponinem a neg T na EKG závěry nebyly signifikantní.

Tato studie prokázala, že časná, ale ne okamžitá, intervence během 7 dnů za současné aplikace LMWH přináší

snížení rizika IM a úmrť u středně a vysoce rizikových pacientů, rychlejší úlevu pacientům a snižuje nutnost počtu rehospitalisací oproti konzervativnímu postupu (22).

ZÁVĚR

Pacienti s akutním koronárním syndromem (syndrom nestabilní AP, non Q IM) představují terapeuticky složitou skupinu nemocných. Jejich prognóza se může značně lišit nejen v závislosti na charakteristice případu, ale i v rozdílech přístupu jednotlivých nemocničních zařízení, v intenzitě terapie a možnosti poskytnout invazivní léčbu. Dostupnost nových antikoagulačních látek jako jsou LMWH a antiagregancie typu GP IIb/IIIa antagonistů poskytují nové terapeutické možnosti, stejně tak jako nové intervenční technologie, jako jsou radioaktivní stenty nebo stenty potažené rapamycinem k zabránění restenózy.

Výsledky nedávno ukončených klinických studií navrhuji léčebné možnosti pro pacienty prezentující se akutním koronárním syndromem. Pacienti se středně až vysokým rizikem jasně profitují z časně invazivního postupu jen tehdy, když je tento doplněn o přídatnou nejmodernější léčbu (LMWH, GP IIb/IIIa inhibitory). Otázkou ovšem stále zůstává, co je časná intervence – 2 dny, 5 dnů nebo 2 týdny? Pro pacienty s nízkým rizikem je vhodný konzervativní postup, i když jejich podstatná část nakonec bude vyžadovat v budoucnosti invazivní terapii.

Literatura

- Anderson HV, et al for the TIMI IIIB investigators. One year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26: 1643–1650.
- Boden WE et al for the Veterans Affairs Non Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Outcomes in patients with acute non Q wave MI randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *A Engl J Med* 1998, 338: 1785–1792.
- Piegas LS et al. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) registry in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1999, 84 (suppl) 7M–12M.
- Theroux P et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *A Engl J Med* 1988, 319: 1105–1111.
- Antman EM, et al. Enoxiparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB Trial. *Circulation* 1999, 100: 1593–1601.
- FRISC study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996, 347: 561–68.
- Klein W, Buchwald A et al. Comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC)*. *Circulation* 1997, 96: 61–68.
- FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a LMWH with 6 day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non Q wave myocardial infarction: FRAXIS (Fraxiparine in Ischemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999, 20: 1553–1562.
- Goodman S et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxiparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: One-year result of the Essence study. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 693–698.
- A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB investigators. *A Engl J Med* 1996, 335: 775–782.
- Effects of recombinant hirudin (lepirudin) with heparin on death, MI, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomized trial. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999, 353: 429–38.
- The Clopidogrel in Unstable angina to prevent recurrent Events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000 Dec 15, 21 (24): 2033–2041.
- Gent M, Beaumont D et al. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996, 348: 1329–1339.
- The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory UA: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997, 349, 1429–1435.
- The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients limited by Unstable Signs and symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of platelet GP IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non Q wave MI. *N Engl J Med* 1998, 339: 436–443.
- The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet GP IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998, 339: 436–443.
- Arntz HR, et al. Beneficial Effects of Pravastatin (+Colestyramin/Niacin) Initiated Immediately After a Coronary Event (The Randomized Lipid-Coronary Artery Disease L-CAD Study). *Am J Cardiol* 2000, 86: 1293–1298.
- Schwartz GG, et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non Q MI. *Am J Cardiol* 1998, 81: 578–581.
- McCullough PA et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy: Results of the MATE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32: 596–605.
- Cannon CP, et al. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non Q MI following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 Trial. *Am J Cardiol* 1998 Sep 15; 82 (6): 731–6.
- Bhatt DL, Topol EJ. Current Role of Platelet GP IIb/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2000, 284: 1549–1558.
- Wallentin L et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with noninvasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. *Lancet* 2000, 356: 9–16.