

INFORMACE Z 5. VINOBRANÍ KLINICKÉ FARMACIE

Specifické přístupy v léčbě ischemické choroby srdeční

Marcela Zemková

Lékové informační centrum, Katedra sociální a klinické farmacie, FaF UK, Hradec Králové

V posledních desetiletích počet nemocných se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční v ČR stále narůstá, podobně jako v jiných průmyslově vyspělých zemích západní Evropy, a to i navzdory stále dokonalším terapeutickým postupům současné medicíny.

Polymorbita, polyfarmakoterapie, non-compliance, společně s fyziologickými, patologickými i farmakologickými změnami významně komplikují léčbu, snižují kvalitu života nemocných a zvyšují riziko výskytu nežádoucích účinků a lékových interakcí. Lékáři se mohou významně podílet na prevenci a časné zachytu problémů spojených s užíváním léčiv (drug-related problems).

Ve dnech 28.–29. listopadu 2003 se konalo v Mikulově a Valticích jubilejní 5. Vinobraní klinické farmacie. Celá akce proběhla v prostorách zámku Mikulov, kde se již tradičně organizátorům – ČLK, ČFS a FaF UK v Hradci Králové – podařilo vytvořit příjemnou atmosféru pro odborná jednání i společenské aktivity. Vinobraní klinické farmacie se stalo již tradičním setkáním lékařů, praktikujících nemocničních i veřejných lékárníků, klinických farmaceutů, farmakologů, studentů a dalších zájemců z řad medicínských oborů, kteří se sjíždějí získat a prodiskutovat nové poznatky v oboru klinická farmacie.

Sjednocujícím tématem všech odborných příspěvků byla léčba ischemické choroby srdeční, předem určené zaměřením i názvem konference – „Farmakoterapie ICHS“. Řada předních odborníků věnujících se problematice farmakoterapie a farmakologie srdečního selhání a ischemické choroby srdeční přijala pozvání k úvodním přednáškám.

Symposium uvedl doc. MUDr. Jan Bultas, CSc. (II. interní klinika VFN, Praha) přednáškou „Perspektivy v léčbě aterosklerózy a trombogeneze“.

Předpokladem pro zajištění optimální cirkulace krve cévními řečišti je především nesmáčivost povrchu, hemostáza, resp. fibrinolýza a reparace. Dojde-li k poruše integrity povrchu, hraje důležitou úlohu rovnováha mezi hemostázou a fibrinolýzou. Prevence tepenné trombózy

je tedy postavena hlavně na zabránění adheze, aktivace a agregace destiček. Léčba tepenné trombózy spočívá pak v zastavení progresu růstu destičkového trombu, resp. desagregaci destiček a v pozdější fázi v účinné fibrinolýze. Farmakologie inhibice adheze je zatím ve fázi klinického zkoušení. Aktivace se brzdí např. inhibicí aktivace cyklooxygenázové cesty (např. kyselinou acetylsalicylovou, indobufenem, trifluselem, ev. blokádou tromboxanových receptorů), inhibicí ADP cesty (clopidogrelem či ticlopidinem), blokádou trombinových receptorů (ridogrelem, trombostatinem) nebo blokádou aktivace zprostředkované serotoninem (např. ketanserinem). Více cest aktivace blokuje např. vyvíjený anagrelid. Také stabilizace destiček (např. dipyridamolem) tlumí aktivaci fázi. Konečnou fázi vývoje destičkového trombu je agregace. Blokátory GP IIb/IIIa jsou účinnou protideštičkovou léčbou. V současnosti jsou užívány parenterálně aplikovatelné (abciximab, tirofiban a eptifibatid) a experimentálně i perorálně účinné „fibany“ (lamifiban, tirofiban, roxifiban, cromofiban aj.). Výhodou blokátorů GP IIb/IIIa je výrazný dysagregační účinek, který se využívá zejména v léčbě nejčasnějších fází akutních koronárních příhod. Naopak pro léčbu pokročilejších stadií, kdy je vytvořen již sekundární trombus, jsou účinnou léčbou fibrinolytika. Od streptokinázy či alteplázy se vývoj ubírá cestou genetického inženýrství k variantám aktivátoru tkáňového plazminogenu.

Doc. Bultas se ve své přednášce zaměřil rovněž na genovou terapii a farmakogenetiku. Výzkum v oblasti metabolismu cestou cytochromu P 450 pokročil natolik, že je možné uvažovat o individualizaci léčebného plánu na základě testování populace na různé odchylky v metabolismu. Pokroky zaznamenal i výzkum polymorfismu na úrovni receptorů a transporterů. Z hlediska genové terapie je pozornost věnována rovněž vývoji metod transportu informace k cílové buňce. Genová terapie však i nadále zůstává stále spíše individuálním, nestandardním postupem léčby.

Prof. MUDr. František Koelbel, CSc. (Interní klinika, FN Motol) ve sdělení „Léčba anginy pectoris“ uvedl, že angina pectoris patří mezi

nejčastější chronické choroby postihující starší populaci. Výskyt komplikací anginy pectoris se zvyšuje s věkem a dobou trvání onemocnění. Terapie by měla být vedena komplexním přístupem, tedy nejen úpravou životního režimu, dodržováním životosprávy a diety, ale i dlouhodobou adekvátní kontrolou anginy pectoris konvenční antianginózní léčbou (nitroglycerin a nitropreparáty, beta-blokátory, blokátory Ca-kanálu, molsidomin). Vzhledem k tomu, že přibývá nemocných s velmi závažnými kardiiovaskulárními komplikacemi (hemodynamické komplikace ICHS, srdeční insuficience) a rozvojem metabolického syndromu (dyslipidemie, hyperurikemie, hyperkoagulace), které bývají častou příčinou úmrtí pacientů, měl by se též zájem odborné veřejnosti obracet k lékům, které jsou metabolicky i hemodynamicky neutrální a jsou velmi dobře snášeny nemocnými s námahovou anginou pectoris, staršími pacienty a diabetiky (trimetazidin, ivabradin). Trimetazidin (modulátor energetického metabolismu myokardu) působí jako inhibitor acetyl-koenzym A tiolázy, napomáhá omezení rozsahu β -oxidace mastných kyselin a potenciuje využití glukózy a hospodárnější využití dostupného kyslíku. Antianginózní účinky trimetazidinu jsou srovnatelné s nitráty, beta-blokátory, Ca antagonisty. Trimetazidin neovlivňuje chronotropii, dronotropii, inotropii ani výšku systémového krevního tlaku. U trimetazidinu nebyly prokázány nežádoucí metabolické účinky a je velmi dobře snášen nemocnými s námahovou anginou pectoris (studie TRIKET 1), staršími pacienty (studie TIGER) a diabetiky. Ivabradin (Procoralan) je selektivní inhibitor směsného sodíkodraslíkového proudu buněk sinoatriálního uzlíku, čímž napomáhá zpomalení TF (až o 20% výchozí TF při dávce 10 mg). Ivabradin je lék s prokazatelným antiischemickým i antianginózním efektem bez metabolických i hemodynamických účinků (rozdíl od β -blokátorů) (Borer & spol. Circulation 2003, 107: p. 807). Efekt ivabradinu je závislý na dávce 2,5–5–10 mg 2× denně, při maximální dávce však byly prokázány jako vedlejší účinky léčby nepříjemné zraťkové efekty. Širší užití těchto nových léčiv je však zatím limitováno cenou preparátu.

Při výběru vhodných antianginózních léků by měly být vzhledem k vyskytující se časté polypragmazií, polymorbiditě a také významně nižší compliance pacientů zohledňovány kontraindikace a možné lékové interakce.

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc. (I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny Brno) se podrobně zabýval terapeutickými přístupy v léčbě akutního koronárního syndromu u hospitalizovaných i ambulantních pacientů. V otázce přednemocniční fázi péče zdůraznil nutnost zklidnění nemocného a tišení bolesti (diazepam 5–10 mg p. o. / i. v., NTG spray 0,4 mg s.l./ISDN spray 1,25–2,5 mg, fentanyl 0,1 mg i. v., kyslík), zabránění další tvorby trombu event. trombolýzou (podávání ASA 400 mg p. o. či 500 mg i. v., heparin 70–100 /kg i. v., clopidogrel 300 mg p. o., ticlopidin, inhibitory IIb/IIIa receptoru, retepláza, lanotepláza, popř. kombinace inhibitorů receptoru IIb/IIIa a trombolýzy v redukované dávce (studie Finesse)), prevenci a léčbu arytmií (metoprolol 5 mg i. v., amiodaron 5 mg/kg i. v., atropin 1 mg i. v.), léčbu akutního srdečního selhání (NTG spray 0,4 mg s.l./ISDN spray 1,25–2,5 mg, ISDN 5–10 mg pomalu i. v. při sTK nad 100, furosemid 20–80 mg i. v.). V otázce nemocniční péče v primární fázi jednoznačně podpořil u akutního koronárního syndromu (AKS) zahájení trombolýzy do 3 hodin (v souladu s doporučeními České kardiologické společnosti) podáváním rekombinantního aktivátoru plazminogenu (rtPA) v dávce 15 mg bolus, za 30 min. 0,75 mg/kg, za 1 hod. 0,5 mg/kg (celkově nepřekročit 100 mg) nebo nových trombolitik (lanotepláza, retepláza); LMWH, heparinu 1000 j/hod, ASA 100–200 mg p. o. Při poklesu TK či kardiogenním šoku pak podávat dobutamin v dávce 5–10 µg/kg/min i. v., noradrenalin 0,01 mg/kg v průběhu 1–2 hod. V otázce přídatné farmakologické léčby AKS zdůraznil podávání nitrátů i. v. při angině pectoris, srdečním selháním, hypertenzi; NTG 1–5 mg/hod, ISDN 2–10 mg/hod; β-blokátory (vždy kromě kontraindikací) – metoprolol 5 mg i. v., dále pak v dávce 25–100 mg p. o., LMWH, heparin; a u všech pacientů, kteří nemají hypotenzi či kardiogenní šok podávat ACE-I (ARB). V ambulantní péči u pacientů s AKS autor sdělení doporučuje podávat clopidogrel 75 mg nebo ticlopidin 2 × 250 mg, ASA 100–200 mg p. o. ACE-I a vždy podávat statiny, zvláště pokud hodnota LDL přesáhne nad 3,0 mmol/l. Autor příspěvku rovněž nastínil otázku nových skupin léčiv, tzv. inhibitorů PDE III (amrinonu, milrinonu), které jsou ve fázi klinického zkoušení, a levosimendanu – „Ca sensitisation“ v léčbě srdečního selhání.

Na vysoké odborné úrovni bylo zpracováno vystoupení prof. MUDr. Špinara, CSc. (II. interní klinika, FN u sv. Anny, Brno),

zaměřené v přednášce „Léčba městnavé choroby srdeční“ na doposud proběhlý výzkum v oblasti farmakoterapie srdečního selhání, hodnocení epidemiologických dat i limity existujících studií a klinické využití těchto poznatků ve farmakoterapii chronického srdečního selhání a ICHS.

V roce 1999 byly WHO uznány blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) lékovou skupinou volby v léčbě chronického srdečního selhání, společně s dalšími šesti lékovými skupinami (ACE antagonisté, beta-blokátory, diuretika, blokátory aldosteronu, statiny). Jasnou indikací pro ARB však byl pouze suchý dráždivý kašel po ACE inhibitech u pacientů, kde jsou ACE-I plně indikovány (srdeční selhání, hypertrofie levé komory, stavy po infarktu myokardu a diabetická nefropatie). Tímto krokem byla rozehrána polemika o místo ARB v léčbě srdečního selhání, která by měla být „tailored“, tedy šitá na míru.

All antagonisté vytáhli první trumfy již koncem roku 2001 a začátkem roku 2002, kdy byly prezentovány a publikovány výsledky velkých klinických studií s ARB, které prokázaly významný renoprotektivní efekt těchto léků ve srovnání s placebem (RENAAL a IRMA). Studie CALM pak naznačila, že ještě větší renoprotektivní účinek by mohla mít kombinace ACE-I a ARB. Studie LIFE je jednou z prvních studií prokazujících, že efekt některé lékové skupiny je ovlivněn i dalšími specifickými vlastnostmi.

Významným mezníkem pro All antagonisty v léčbě srdečního selhání se stalo publikování výsledků studie OPTIMAAL (Optimal Trial In Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan). Studie OPTIMAAL sledovala 5 477 nemocných s prokázaným AIM provázeným SS. Polovina nemocných byla léčena losartanem v dávce 50 mg, druhá polovina captopilem v dávce 3 × 50 mg. Losartan nebyl prospěšný na snížení mortality a recurence IM ve srovnání s captopilem. Na základě těchto nových poznatků se All antagonisté nestávají lékem první volby u nemocných se srdečním selháním, ale přednost by měly mít ACE-I, jejichž širokému použití v běžné praxi již tedy nebrání nedostatek odborných informací (studie EUROPA, ELITE II, HOPE, CONSENSUS, SOLVD aj.). Tato data plně podporují strategii Světové zdravotnické organizace o nutnosti stratifikace nemocných a výběru léčby rovněž podle přidružených onemocnění a doprovodných komplikací.

Tyto přednášky byly doplněny v dalším dni vystoupením doc. MUDr. Jiřího Špáče, CSc. (I. interní kardiologická klinika, FN Motol, Praha), který představil možné vědeckovýzkumné i klinické přístupy antiagregační léčby v sekundární prevenci ICHS.

Appendix 1. Obsah kalia v potravinách

Nejvyšší obsah: >1000 mg/100g

sušené fíky
melasa
mořské řasy

Velmi vysoký obsah: >500 mg / 100 g

sušené ovoce (datle, švestky)
ořechy
avokádo
otruby
pšeničné klíčky
fazole

Vysoký obsah: >250 mg / 100 g

špenát
rajčata
brokolice
tykev
řepa
mrkev
květák
brambory
banány
ananasový meloun
kiwi
pomeranč
mango
hovězí maso
vepřové maso
telecí maso
jehněčí maso

Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc. (Katedra klinické a sociální farmacie, FaF UK Hradec Králové) se ve sdělení „Řešení vybraných lékových problémů metodou SAZE u pacientů s ICHS“ zaměřil na představení modelového řešení rizik farmakoterapie metodou SAZE (signál, analýza, změření rizika, eliminace rizika). Metoda spočívá v hodnocení rizik farmakoterapie v postupných krocích:

1. úvaha nad potenciálním rizikem (signál)
2. zvážení, zda je toto riziko klinicky významné (analýza)
3. hledání objektivních dokladů o hrozícím riziku farmakoterapie (evidence-based medicine)
4. možnosti eliminace rizika.

Tuto metodu je možné aplikovat i při hodnocení rizik farmakoterapie u pacientů s ICHS (signálem problému ve farmakoterapii může být polyfarmakoterapie, užití vysokých dávek léčiv apod.) Pro stanovení klinické závažnosti rizika je nutné brát v úvahu farmakologické vlastnosti léčiva (šířku terapeutického rozmezí, interakční potenciál aj.), zdravotní stav pacienta (existující onemocnění, stav fyziologických funkcí, samoléčení aj.), vliv lékaře (více preskribujících lékařů, nedůvěra v lékaře a farmakoterapii) atd. Eliminace rizika lékových problémů u pacientů s ICHS spočívá v optimalizaci dávkování, volbě léčiv s nízkým interakčním potenciálem, prevenci a léčbě nežádoucích účinků, úpravě životního stylu. Metoda SAZE je vhodným algoritmem pro hodnocení potenciálních lékových problémů

u pacientů se srdečním selháním nejen na lůžkovém oddělení, ale i ve veřejné lékárně.

V sobotní dopolední sekci si účastníci mohli zvolit jeden z paralelně probíhajících odborných workshopů zaměřených na problematiku farmakoterapie a farmakologie ischemické choroby srdeční. Ti, co se rozhodli věnovat čas workshopům nebyli zklamáni, neboť program workshopů byl výborně připraven. Účastníci workshopu mohli všechny poznatky a zkušenosti s léčbou ischemické choroby srdeční z praxe procvičovat na kazuistikách pod vedením odborníků z oblasti epidemiologie, klinické farmakologie a farmacie (MUDr. Macek, doc. Vlček, MUDr. Kulič). Široká paleta témat umožnila účastníkům diskutovat a prakticky procvičovat řadu poznatků.

Krátká odborná vystoupení účastníků v konferenčním sále byla velmi různorodá a poskytla možnost prezentovat práce zaměřené na rozličná témata týkající se klinické farmacie a farmakologie. V přednáškové sekci

sobotního odpoledne byly předvedeny práce z oblasti sledování výskytu hypo- a hyperkalémie (PharmDr. Rene Mach, Nemocniční lékárna, Břeclav), rizik interakcí digoxinu v klinické praxi (Dr. Magulová, FN Bratislava).

Mgr. Lucie Driová (Nemocniční lékárna, VFN Praha) seznámila účastníky konference se zkušenostmi získanými ze svého pobytu v National Institutes of Health v USA.

PharmDr. Marie Zajícová (Slezská nemocnice Opava) ve svém sdělení prezentovala výsledky projektu „Ptejte se na léky“, který proběhl v nemocničních a veřejných lékárnách v ČR. Výsledky projektu naznačily, že trendy přiblížit práci lékárníka veřejnosti a zapojit jej významně do preventivní péče, začínají být stále častěji podporovány nejen dobrou myšlenkou, ale i konkrétními výsledky.

Jako obvykle poskytlo toto fórum možnosti bohaté diskuze mezi lékárníky z nemocničních lékáren, veřejných lékáren a akademických institucí.

V závěrečném příspěvku symposia PharmDr. Marie Zajícová pozvala účastníky konference na akci Evropské společnosti klinické farmacie (ESCP), která se uskuteční v říjnu letošního roku v našem hlavním městě Praze – a to na 33. evropské symposium klinické farmacie pod názvem „Risk Management in Pharmacotherapy“. Účasti českých studentů a odborníků z praxe na tomto symposiu nebude tentokrát bránit ani zpravidla vysoký registrační poplatek, neboť českým pořadatelům konference se jej podařilo pro 100 domácích účastníků snížit na třetinovou cenu (100 EUR). Na toto pražské symposium ESCP jste všichni srdečně zváni (www.escp.nl).

Nejen nabitý a dobře připravený odborný program, ale i osobní prohlídky mikulovských památek, uliček a zákoutí a společenský program konference (uvítací recepce, večeře ve vinném sklípku spojená s ochutnávkou moravského vína a představením jihomoravského cimbálu) umocnily celkově výborný dojem z mikulovsko-valtické konference.