Farmakologická léčba perikarditid

Tomáš Paleček

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases

The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)

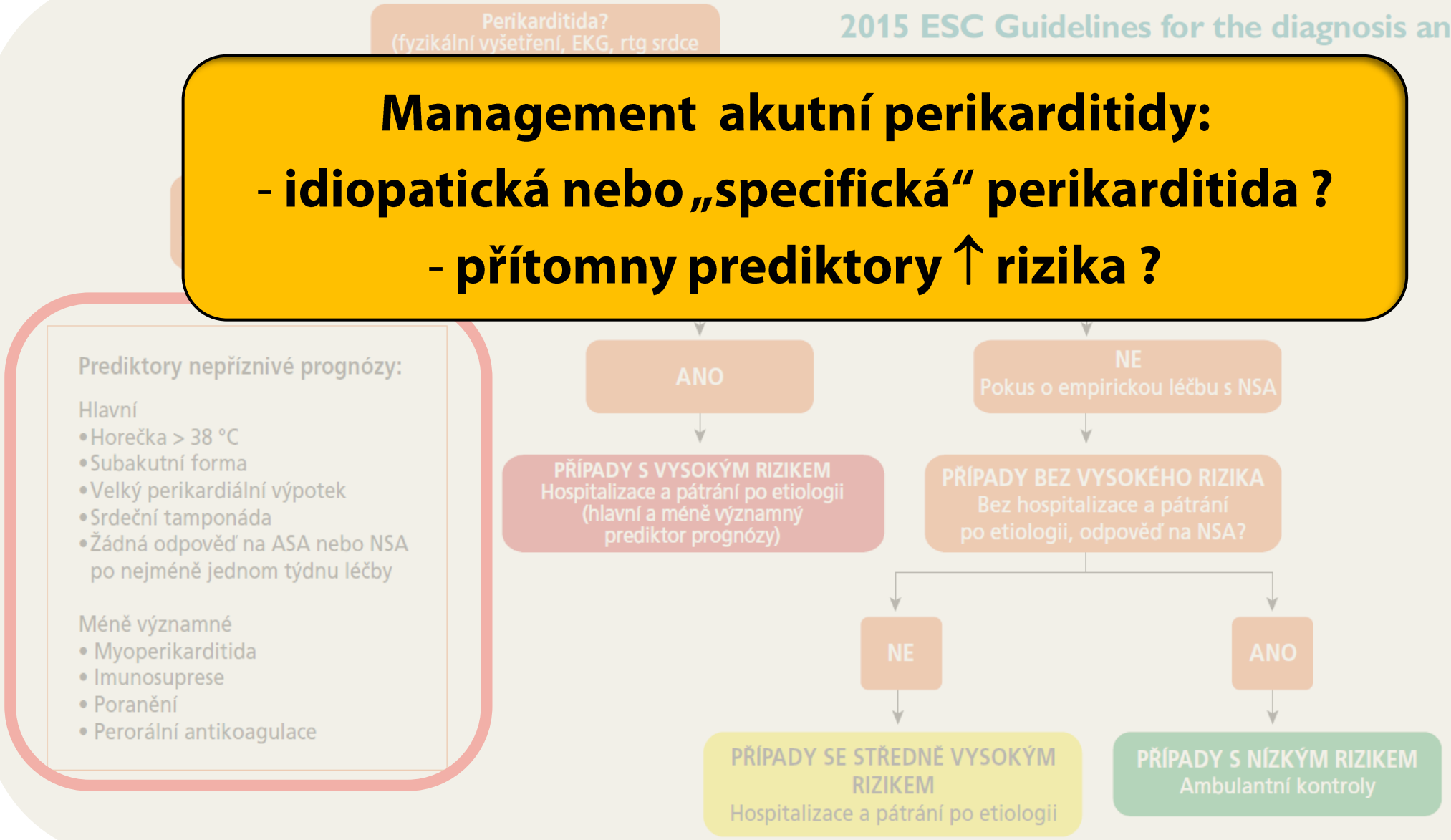
Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: Yehuda Adler* (Chairperson) (Israel), Philippe Charron* (Chairperson) (France), Massimo Imazio† (Italy), Luigi Badano (Italy), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Jan Bogaert (Belgium), Antonio Brucato (Italy), Pascal Gueret (France), Karin Klingel (Germany), Christos Lionis (Greece), Bernhard Maisch (Germany), Bongani Mayosi (South Africa), Alain Pavie (France), Arsen D. Ristić (Serbia), Manel Sabaté Tenas (Spain), Petar Seferovic (Serbia), Karl Swedberg (Sweden), and Witold Tomkowski (Poland)

Farmakologická léčba perikarditid

- **Akutní perikarditida**
- **Rekurentní perikarditida**
- **Transientní konstriktivní perikarditida**

Management akutní perikarditidy:
- idiopatická nebo „specifická“ perikarditida ?
- přítomny prediktory ↑ rizika ?



Léčba akutní perikarditidy

- **Klidový režim do rezoluce symptomů a normalizace CRP !**

  (provozování závodního sportu za 3 měsíce od ataky;

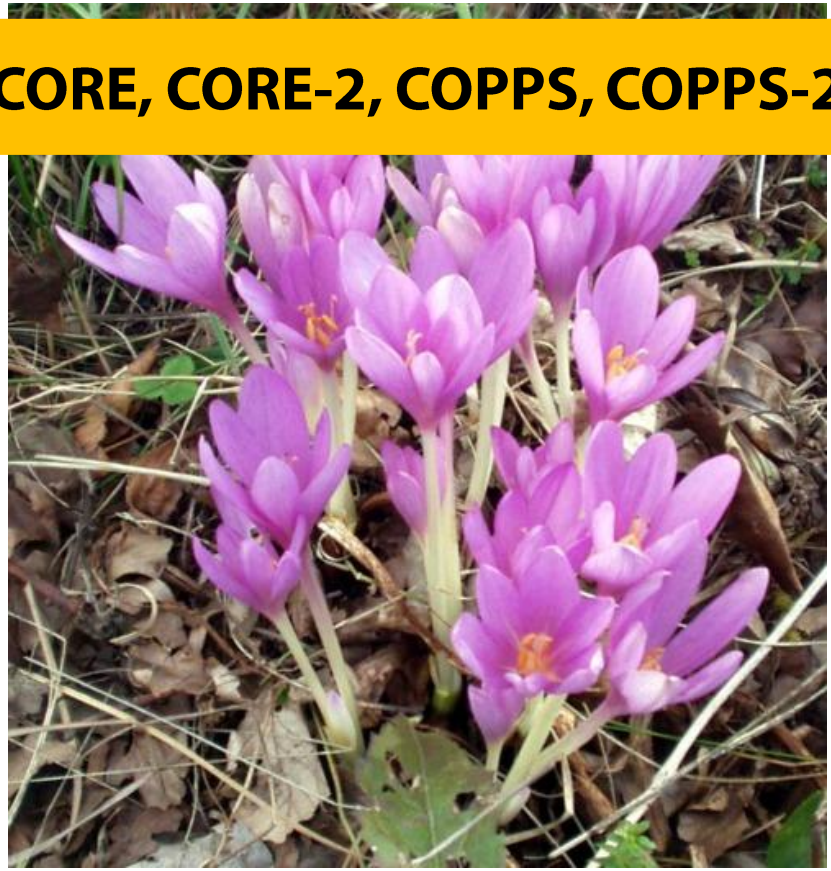
  ostatní jedinci – sportování po vymizení symptomů,
  normalizaci CRP, EKG, echokg)

- **Farmakologická léčba dle etiologie**

Kolchicin v léčbě akutní idiopatické a rekurentní perikarditidy

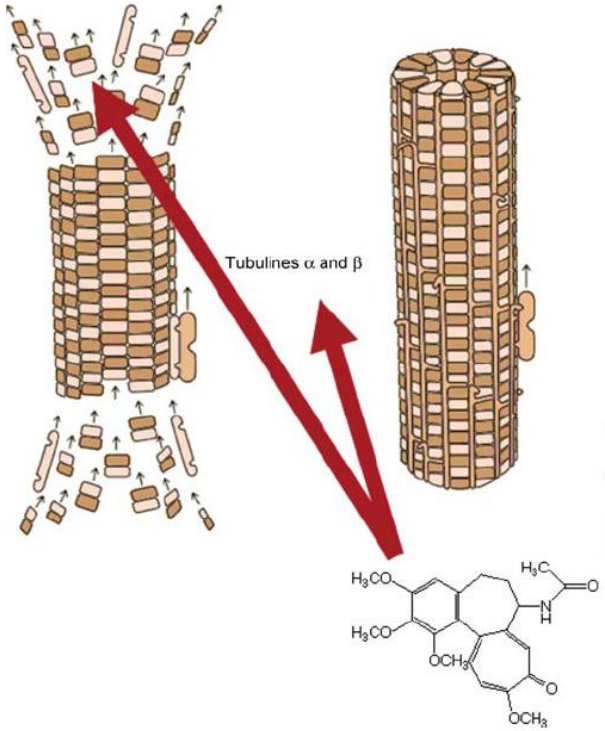
M. Imazio

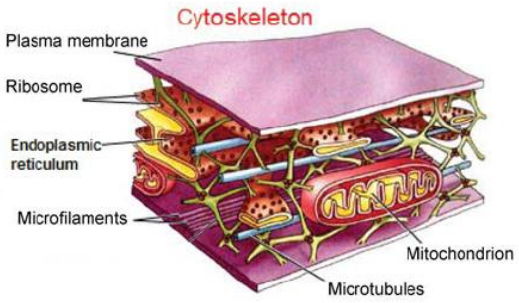
Ocún jesenní (Colchicum autumnale)



Kolchicin: studie COPE, ICAP, CORE, CORE-2, COPPS, COPPS-2

Kolchicin





Vedlejší účinky:

- **GIT obtíže**

(nausea, zvracení, diarrhoe)

- **deficit koagulačních faktorů**
- **hepatotoxicita**
- **myotoxicita**
- **útlum kostní dřeně**

Pravidelné kontroly:
jaterních enzymů, CK,
KO, INR/APTT

Colchicine in Addition to Conventional Therapy for Acute Pericarditis

Results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) Trial

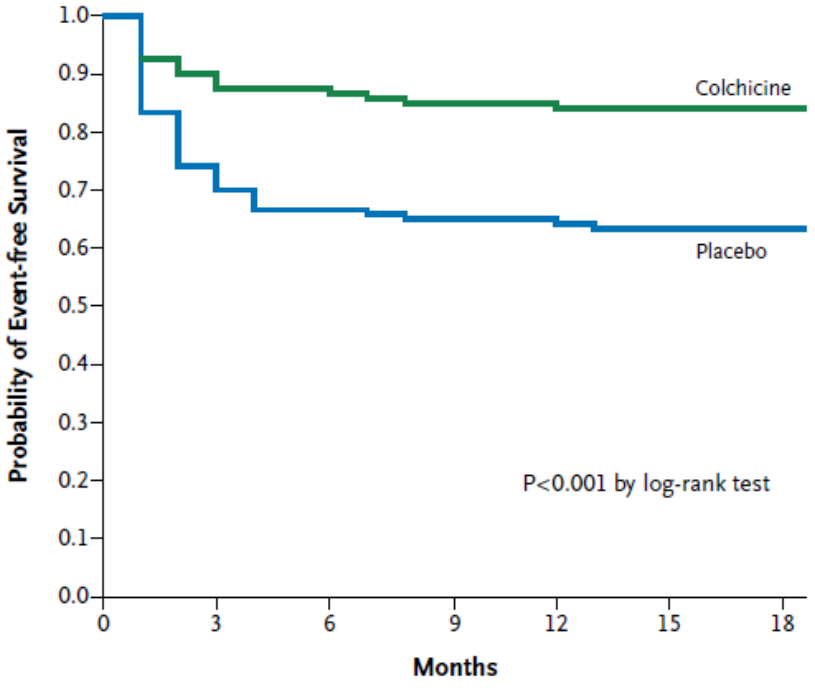
otevřená léčba ASA vs. léčba kolchicinem dle váhy 1-2mg 1.den, následně 0,5-1 mg po 3 měsíce v kombinaci s ASA
Nemožnost ASA → Prednison (19 pts)

Feature	Group I: No Colchicine (n=60)	Group II: Colchicine (n=60)	*P*
Mean follow-up, mo	23.7±8.8	24.2±8.7	NS
Corticosteroid use,* n (%)	10 (16.6)	9 (15.0)	NS
Recurrence, n (%)	20 (33.3)	7 (11.7)	0.009
Recurrence rate at 18 mo, %	32.3	10.7	0.004†
Symptom persistence at 72 h, n (%)	22 (36.7)	7 (11.7)	0.003
Side effects. n (%)	4 (6.7)	5 (8.3)	NS
Severe adverse effects, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Cardiac tamponade, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Constrictive pericarditis, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS

Imazio M et al., Circulation 2005

A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis

dvojitě slepá léčba NSAID vs. léčba kolchicinem dle váhy 2x 0,5mg (1x 0,5mg) po 3 měsíce v kombinaci s NSAID (ASA, Ibuprofen)



Imazio M et al., ICAP trial NEJM 2013

Léčba akutní idiopatické perikarditidy

- **Léčba 1. volby:**

  kombinace útočných dávek NSAID nebo ASA s kolchicinem

  - volba **NSAID či ASA** dle pacienta

  (ASA: aterosklerosa, lepší při ↓ GFR; NSAID: antikoagulovaní)

  - postupné snižování dávky NSAID či ASA po normalizaci CRP / vymizení symptomů !!!

  - vždy gastroprotekce PPI

  - **kolchicin**: ne útočná dávka, adjustace na váhu, **3 měsíce u prvé ataky**

(redukce dávky u GFR < 30ml/min, ne u GFR < 15 ml/min, u výrazné hepatopatie, gravidním)

ESC Guidelines 2015

Léčba akutní idiopatické perikarditidy

- **Léčba 1. volby:**
  kombinace útočných dávek NSAID nebo ASA s kolchicinem

Lék	Obvyklé dávkování[a]	Délka léčby[b]	Snižování dávky[a]
Kyselina acetylsalicylová	750–1 000 mg každých 8 h	1–2 týdny	Snižovat dávky o 250–500 mg každé 1–2 týdny
Ibuprofen	600 mg každých 8 h	1–2 týdny	Snižovat dávky o 200–400 mg každé 1–2 týdny
Kolchicin	0,5 mg jednou denně (< 70 kg) nebo 0,5 mg dvakrát denně (≥ 70 kg).	3 měsíce	Není povinné, případně 0,5 mg obden (< 70 kg) nebo 0,5 mg jednou denně (≥ 70 kg) v posledních týdnech
Indometacin	25-50mg každých 8 hodin	1-2 týdny	25mg á 2 týdny, i pomaleji

- zhodnocení efektu léčby po 1 týdnu
- **vysoká útočná dávka ASA /NSAID a její pomalé snižování po normalizaci CRP / vymizení symptomů !!!**

ESC Guidelines 2015

Léčba akutní idiopatické perikarditidy

- **Léčba 2. volby:**

  kombinace nízkých→ středních dávek kortikoidů s kolchicinem

  kdy ?: při kontraindikaci / selhání léčby NSAID / ASA, po vyloučení infekční etiologie; gravidita; specifická indikace- systém. choroby

  proč ?: steroidy ↑ riziko rekurencí ☹ !

  - postupné snižování dávky Prednisonu po normalizaci CRP / vymizení symptomů !

  - vždy gastroprotekce PPI + nabídnout suplementaci Ca a vitaminu D, u starších / rizikových jedinců bisfosfonáty

ESC Guidelines 2015

Léčba akutní idiopatické perikarditidy

- **Léčba 2. volby:**

  kombinace nízkých→ středních dávek kortikoidů s kolchicinem

Prednison

Úvodní dávka 0,25–0,50 mg/kg/den[a]	Snižování[b]
> 50 mg	10 mg/den každé 1–2 týdny
50–25 mg	5–10 mg/den každé 1–2 týdny
25–15 mg	2,5 mg/den každé 2–4 týdny
< 15 mg	1,25–2,5 mg/den každých 2–6 týdnů

Kolchicin

Lék	Obvyklé dávkování[a]	Délka léčby[b]
Kolchicin	0,5 mg jednou denně (< 70 kg) nebo 0,5 mg dvakrát denně (≥ 70 kg).	3 měsíce

ESC Guidelines 2015

Léčba akutní idiopatické perikarditidy v těhotenství

Kolchicin kontraindikován !

Drug	Pregnancy		After delivery
	<20 weeks	>20 weeks	During breastfeeding
Aspirin[a] 500–750 mg every 8 hours	First choice	To be avoided	Preferably avoided
NSAID (ibuprofen, indomethacin, naproxen)	Allowed	To be avoided	Allowed
Paracetamol	Allowed	Allowed	Allowed
Prednisone 2,5–10 mg daily	Allowed[b]	Allowed[b]	Allowed[b]

ESC Guidelines 2015

Léčba myoperikarditidy

(perikarditida spojená s postižením myokardu)

- hospitalizace
- léčebný postup podobný jako u perikarditidy
  (někteří autoři doporučují ↓ dávky NSAID / ASA než u perikarditidy)
- restrikce sportu minimálně 6 měsíců

ESC Guidelines 2015

Léčba akutní non-idiopatické perikarditidy

- **Purulentní perikarditida:**

  drenáž perikardu + i.v. ATB (empiricky → cíleně)

  lokulované výpotky – zvážit intraperikardiální instilace fibrinolytika

  subxifoideální perikardiotomie a laváž perikardu

- **TBC perikarditida:**

  4-kombinace antituberkulotik včetně rifampicinu aspoň 2 měsíce, následně 2-kombinace na 4 měsíce

  intraperikardiální instilace fibrinolytika / vysoce dávkovaný prednisolon (u non-HIV) ~ prevence konstrikce

ESC Guidelines 2015

Léčba akutní non-idiopatické perikarditidy

- **Perikarditida u renálního selhání:**

  uremická – zahájení dialýzy; dialyzační – intenzita dialýzy

  u obou NSAID / ASA nebo kortikoidy, pokud neúčinná dialýza

- **Neoplatická perikarditia:**

  systémová chemoterapie

  prolongovaná drenáž perikardu → intraperikardiální instilace sklerozujících / cytotoxických agens (cisplatina-plíce, thiotepa- mamma)

  radiace u radiosenzitivních neoprocesů (lymfomy, leukémie)

  perikardiální balónková perikardiotomie / chirurgické perikardiální okno ~ prevence recidivy výpotku

ESC Guidelines 2015

Léčba postperikardiotomického syndromu

- **empirická protizánětlivá léčba NSAID / ASA + kolchicin**
- nepodávat NSAID / ASA a kolchicin u asymptomatických pooperačních výpotků bez vyjádřených známek zánětu

  (studie POPE aj.)

- **prevence postperikardiotomického syndromu** (doporučení IIa/C):

  měl by být zvážen kolchicin v chronické dávce **po dobu 1 měsíce**

  (0,5mg 1x denně při $\leq$ 70 kg, 0,5 mg 2x denně > 70 kg)

  (studie COPPS)

ESC Guidelines 2015

Léčba rekurentní perikarditidy

stejné principy jako u akutní ataky, klid na lůžku po dobu obtíží

1. volba: útočné dávky NSAID / ASA + kolchicin aspoň 6 měsíců

(postupné snižování NSAID/ASA po vymizení symptomů
a při normálním CRP)

2. volba: kortikoidy: při selhání/kontraindikaci léčby NSAID/ASA; gravidita;
specifická indikace- u systémových chorob

nízké→střední dávky přidané k NSAID/ASA

a kolchicinu („triple-therapy“)

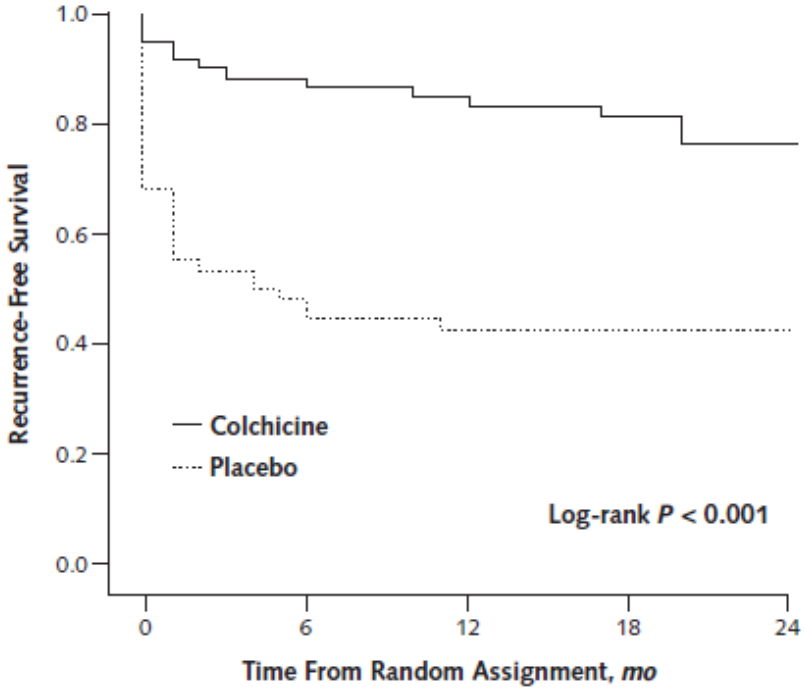
3. volba: azathioprin, IVIG, anakinra

ESC Guidelines 2015

Colchicine for Recurrent Pericarditis (CORP)

A Randomized Trial

1. rekurence perikarditidy, dvojitě slepá léčba NSAID vs. kolchicin dle váhy 1-2mg/1.den, následně 0,5-1mg po 6 měsíců v kombinaci s NSAID (ASA, Ibuprofen)



Imazio M et al., Annals Intern Med 2011

Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial

≥ 2 rekurencemi perikarditidy, dvojitě slepá léčba NSAID vs. kolchicin dle váhy 2x 0,5mg (1x 0,5mg) po 6 měsíců v kombinaci s NSAID

	Placebo group (n=120)	Colchicine group (n=120)	p value
Recurrent pericarditis	51 (42·5%)	26 (21·6%)	0·0009*
Symptom persistence at 72 h	53 (44·2%)	23 (19·2%)	0·0001
Remission at 1 week	71 (59·2%)	100 (83·3%)	0·0001
Incessant course	32 (26·7%)	10 (8·3%)	0·0004
Number of recurrences per patient	0·63 (0·87)	0·28 (0·58)	0·0004
Time to subsequent recurrence (months)	5·3 (4·2)	8·1 (11·1)	0·220
Cardiac tamponade	2 (1·7%)	0 (0·0%)	0·478
Constrictive pericarditis	4 (3·3%)	0 (0·0%)	0·097
Pericarditis-related admission to hospital	12 (10·0%)	2 (1·7%)	0·013
Follow-up (months)	20·0 (4·4)	19·3 (3·1)	0·149

Imazio M et al., Lancet 2014

Léčba rekurentní perikarditidy

1. volba: NSAID / ASA + kolchicin aspoň 6 měsíců

Kyselina acetylsalicylová	500–1 000 mg každých 6–8 hodin (rozmezí 1,5–4 g/den)	Týdny až měsíce	Snižovat dávky o 250–500 mg každé 1–2 týdny[b]
Ibuprofen	600 mg každých 8 h	Týdny až měsíce	Snižovat dávky o 200–400 mg každé
Indometacin			
Kolchicin			

- **vždy snižovat jen jeden lék, a to při asymptomatičnosti a při normálním CRP !**
- **obvykle kritická dávka Prednisonu = 10mg/den: snižovat á 2,5mg i méně po 2-6 týdnech!**

2. volba: Prednison + kolchicin + NSAID /ASA („triple terapie“)

Úvodní dávka 0,25–0,50 mg/kg/den[a]	Snižování[b]
> 50 mg	10 mg/den každé 1–2 týdny
50–25 mg	5–10 mg/den každé 1–2 týdny
25–15 mg	2,5 mg/den každé 2–4 týdny
< 15 mg	1,25–2,5 mg/den každých 2–6 týdnů

ESC Guidelines 2015

Léčba rekurentní perikarditidy kortikosteroid-dependentní, nereagující na kolchicin

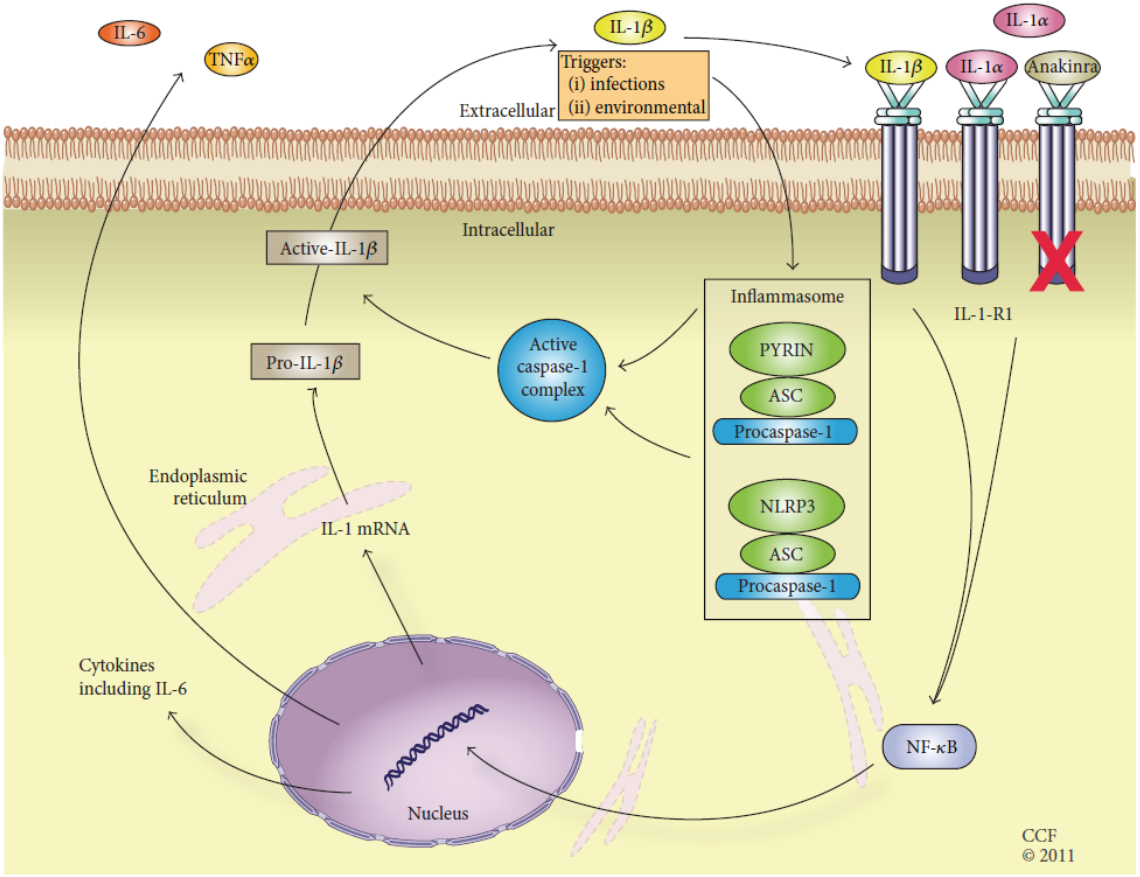
3. volba:

- azathioprin
- IVIG
- anakinra

	Dose	Geriatric			Pediatric	Comment
Azathioprine	Initial: 1 mg/kg/day given once daily or divided twice daily, gradually increased till 2–3 mg/kg/day.	Refer to adult dosing.	N… pr… lab…	…r's …vever, since possible hepatotoxicity.	- Limited data available: children and adolescents: oral: 2–2.5 mg/kg - Dose once daily.	- Haematologic and hepatic toxicity. - Allopurinol concomitant use contraindicated (severe myelosuppression) - Useful as a sparing corticosteroids Agent.
IVIG	400–500 mg/kg/day for 5 days, or 1 g/kg/day for 2 days, eventually repeated every 4 weeks.	Refer to adult dosing.	Use with caution due to risk of immune globulin-induced renal dysfunction; the rate of infusion and concentration of solution should be minimized.	No dose adjustments provided in manufacturer's label.	Refer to adult dosing.	Generally well tolerated. Expensive. Effective in the acute episode.
Anakinra	1–2 mg/kg/day up to 100 mg once daily subcutaneously.	Refer to adult dosing.	No dose adjustment required for renal impairment.	No dose adjustments provided in manufacturer's label.	1–2 mg/kg/day subcutaneously max 100 mg/day.	- Generally well tolerated. - Expensive. - Effective in the acute episode.

ESC Guidelines 2015

Anakinra



- využívána řadu let v léčbě revmatoidní arthritis

= rekombinantní antagonista receptoru pro IL-1

IL-1 ~ stěžejní úloha v zánětlivé kaskádě (stimulace produkce zánětlivých cytokinů a TNFα)

Baskar S et al., Cardiol Res Practice 2016

Effectiveness and Safety of Anakinra for Management of Refractory Pericarditis

13 pts s ∅ 3-letým trváním obtíží i přes kombi-léčbu včetně Prednisonu

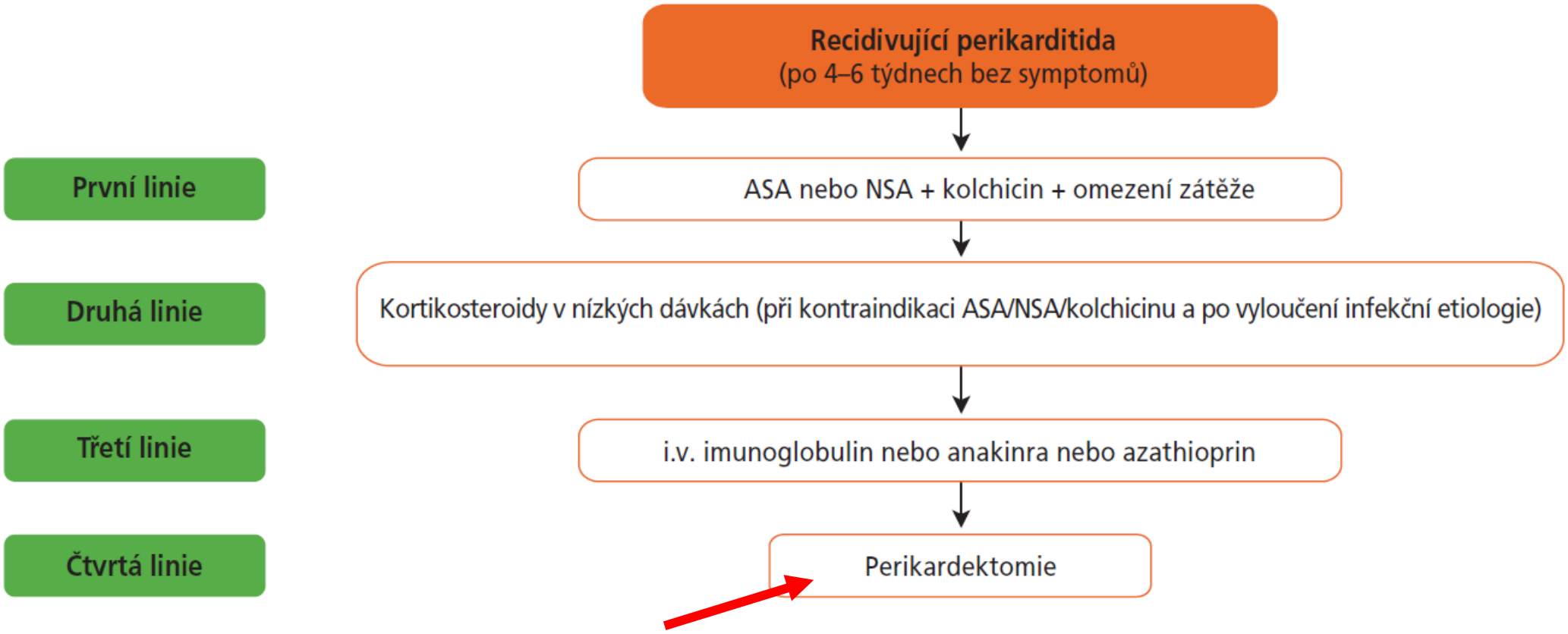
Patient	Age (Years), Sex	Pericarditis Duration (Years)	Prior/current medication for pericarditis	Response and duration of anakinra therapy at last follow-up
1	73 F	0.5	NSAID*, Col*, Pred* (30 mg/d), MTX*	Asymptomatic; off Pred, NSAID, Col and MTX. On anakinra for 29.5 mos.
2	48 M	0.8	NSAID*, Col*, Pred*(20 mg/d), MMF*	Excellent symptomatic improvement; off Pred and Col. Stopped anakinra after 13 months; flared; on anakinra 26 mos.
3	38 M	1	NSAID*, Col*, Pred* (20 mg/d)	Asymptomatic; off Pred, NSAID and Col. On anakinra 15 mos.
4	53 F	1	NSAID*, Col*, Pred* (5 mg/d)	Significant symptomatic improvement; off Pred, NSAID and Col. On anakinra 21 mos.
5	33 F	2	NSAID*, Col*, Pred* (25 mg/d), HCQ, AZA*	Asymptomatic; off Pred, NSAID, Col and AZA. On anakinra 22.6 mos.
6	55 F	2	NSAID, Col, Pred (25mg/d), HCQ*	Significant pain control but not resolution. Pain recurred when missed anakinra for week. On anakinra 43 mos.
7	58 F	3	NSAID, Col*, Pred* (10 mg/d)	Partial improvement in pain; Stopped anakinra after 2 mos; relapsed 4 months later. Improved on anakinra; 33 mos.
8	44 F	3	NSAID*, Col*	Partial symptomatic improvement; off NSAID and Col. Experienced flare while on anakinra. On anakinra 33.5 mos.
9	58 F	5	NSAID*, Col, Pred*(20 mg/d), AZA	Asymptomatic; Pred tapered to 1mg/d; stopped anakinra after 11 mos. No relapse for 6.5 mos.
10	46 M	6	NSAID, Col*, Pred* (5 mg/d), HCQ	Asymptomatic; off Pred and Col; held anakinra for surgery. Anakinra re-initiated after relapse; on anakinra 20 mos.
11	49 F	6	NSAID, Col, Pred* (10 mg/d)	Excellent symptomatic improvement. Stopped anakinra after 2 years; flared; since on anakinra 17.5 mos.
12	38 F	12	NSAID*, Col*, Pred* (20 mg/d)	Asymptomatic; off Pred, NSAID and Col. Stopped anakinra after 8 mo. without relapse for 10 mos.
13	69 F	12	NSAID, Col Pred* (20 mg/d)	Excellent symptomatic improvement; Pain recurred when Pred <2mg/d and anakinra 50 mg/daily; on 100 mg daily for 26 mos.

Ve 100%
aspoň parciální efekt
(u 50% kompletní)

17 měsíců follow-up:
84% bez léčby NSAID /
kolchicin / kortikoidy

Jain S et al., Am J Cardiol 2015

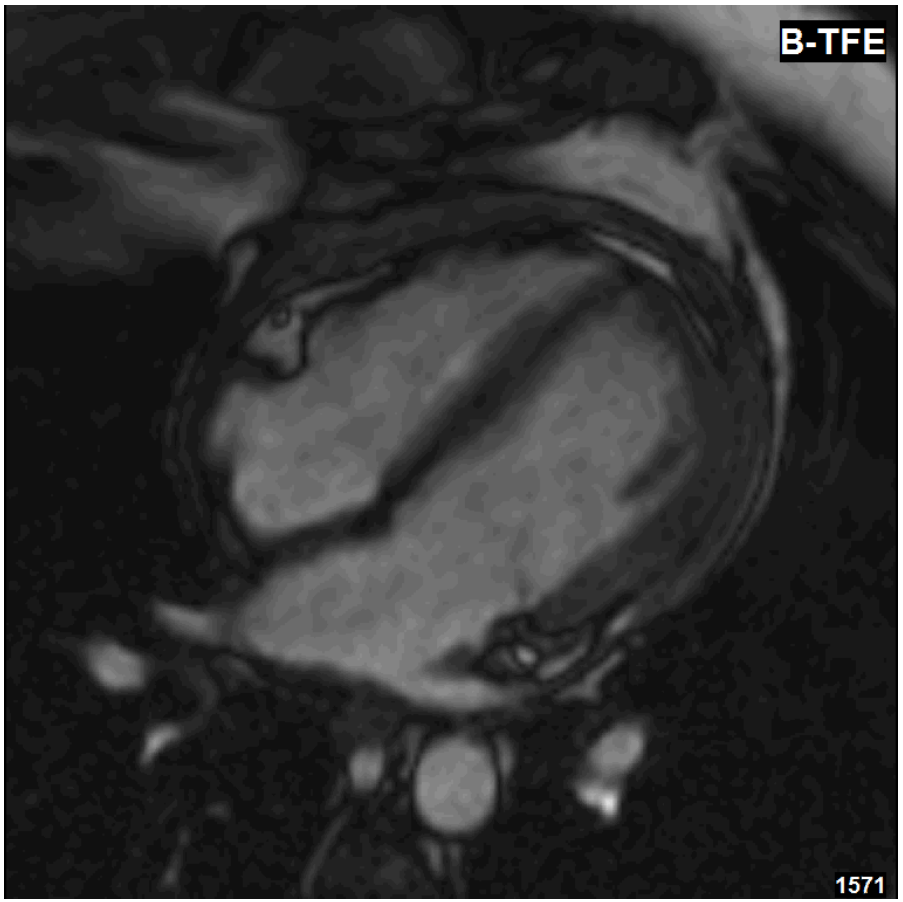
Léčba rekurentní perikarditidy



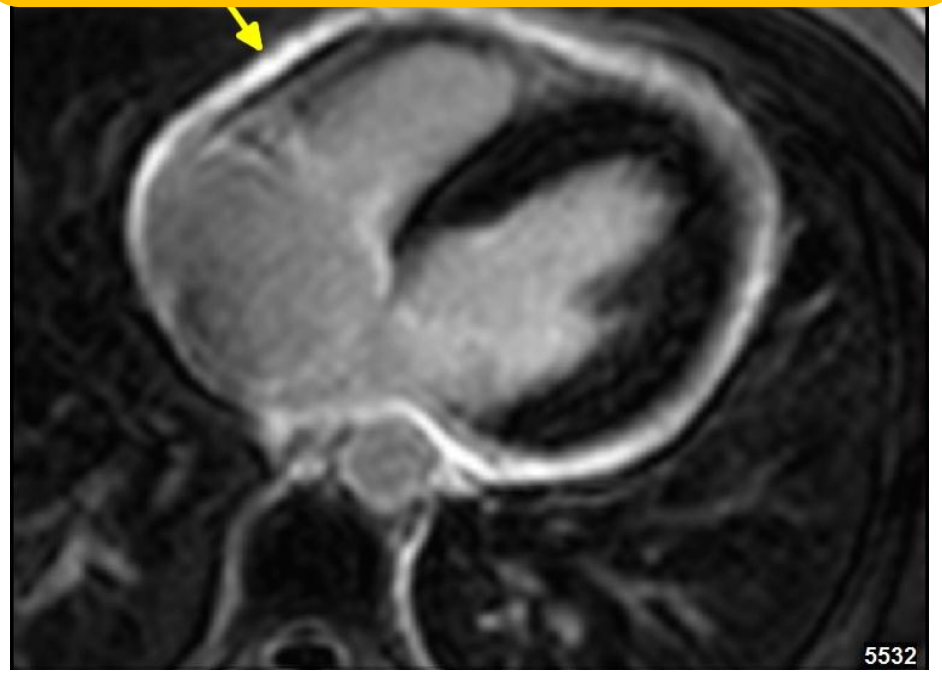
ESC Guidelines 2015

Transientní konstriktivní perikarditis

Hemodynamické známky konstrikce + pozitivita LGE perikardu = akutní zánět



Zvážit podání
empirické léčby NSAID / ASA
(doporučení IIb/C)



Závěry

- ✓ Léčba akutní perikarditidy se řídí dle etiologie
- ✓ V terapii akutní a rekurentní idiopatické perikarditidy se jako prvá volba uplatňují útočné dávky NSAID/ASA v kombinaci s dlouhodobě podávaným kolchicinem; kortikoidy (akutní/rekurentní perikarditis) či jiné léky (anakinra, IVIG, azathioprin u rekurentní perikarditis) jsou indikovány jen u rezistentních případů jako léčba 2. a 3. linie
- ✓ Velmi důležitá je dostatečně dlouhá léčba adekvátními dávkami NSAID/ASA/kortikoidy s jejich pozvolným snižováním
- ✓ Kolchicin již není „off-label“ léčbou akutní a rekurentní idiopatické perikarditidy ~ aktualizace SPC přípravku Colchicum-Dispert

Děkuji za pozornost !

Doporučení pro… | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu onemocnění perikardu z roku 2015.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Připraven Českou kardiologickou společností

(Summary of 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Aleš Linhart[a], Petr Toušek[b]

[a] *II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika*
[b] *III. interní-kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika*