

A krónikus koronáriszindróma optimális kezelése: kombinációs lehetőségek

Nemes Attila

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Belgyógyászati Klinika, Szeged



A főszerkesztő
video-összefoglalója

Levelezési cím: Prof. dr. Nemes Attila, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Belgyógyászati Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis utca 8.
E-mail: nemes.attila@med.u-szeged.hu

Bár a krónikus koronáriszindróma kezelése szakmai irányelvek által meghatározott elvek szerint kezelendő, érdemes átgondolni bizonyos antianginás kezelések fontosságát. A hemodinamikai és metabolikus antianginás gyógyszeres kezelés minél korábbi kombinációban történő használata segíthet betegeink anginás panaszainak csökkentésében, életminőségük és terápiahűségük javításában. A jelen összefoglaló ezekre a tényekre kívánja felhívni a figyelmet.

Kulcsszavak: krónikus koronáriszindróma, angina pectoris, hemodinamika, metabolizmus

Optimal treatment of chronic coronary syndrome: combination options

Although the treatment of chronic coronary syndrome should be managed according to principles defined by professional guidelines, it is worth considering the importance of certain antianginal treatments. The use of hemodynamic and metabolic antianginal drug treatment in combination as early as possible can help to reduce the anginal complaints of our patients and to improve their quality of life and adherence to therapy. This summary aims to draw attention to these facts.

Keywords: chronic coronary syndrome, angina pectoris, haemodynamics, metabolism

A krónikus koronáriszindróma kezelése

Annak ellenére, hogy a szakmai irányelveknek megfelelően a krónikus koronáriszindrómában szenvedő betegek diagnosztikája és kezelésének menete részleteiben szabályozott (1), a CLARIFY Regiszter (Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients with Stable Coronary Artery Disease) eredményei alapján tudjuk, hogy a tünetes esetek több mint felében továbbra is fenn áll az angina pectoris jelenléte a jelenlegi kezelési stratégiák mellett (2). Az ORBITA-vizsgálat (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) alapján az antianginás kezelés optimalizálását követően a betegek felében a Kanadai Kardiovaszkuláris Társaság (Canadian Cardiovascular Society) által az angina pectoris minőségének jellemzésére kidolgozott

skálán (CCS) annak jellege rosszabb marad, függetlenül attól, hogy perkután koronáriaintervencióban (PCI) részesültek-e vagy sem (3). Ismert tény, hogy számos egymást átfedő tényező vezethet angina pectorishoz, amennyiben hemodinamikai hatású gyógyszert alkalmazunk. A béta-blokkolók spazmust okozhatnak (4), a nitrátok használata mellett mikrovaszkuláris betegség is kialakulhat, és akár növelhetik a hosszú távú kardiovaszkuláris rizikót (5), míg nincsenek meggyőző bizonyítékok a béta-blokkolók és a Ca-csatorna-blokkolók kombinációs használatának előnyeiről kísérletben (6). Ezek az eredmények felvetik a jelentőségét azon gyógyszerek használatának (statinok, angiotenzin-konvertáló-enzim [angiotensine-converting enzyme, ACE]-gátlók, thrombocytáaggregáció-gátlók), amelyek prognózisra gyakorolt hatása irodalmilag igazolt (7–9). A gyógyszeres és invazív kezelések célja betegeink túl-

elésének növelése azáltal, hogy csökkentjük a kardiovaszkuláris halálozásuk és a miokardiális infarktus (MI) kialakulásának kockázatát, de mindemellett csökkenteni szeretnénk a tüneteiket és javítani az életminőségüket is. A jelenlegi ajánlás alapján a koronáriabetegség fennállásának valószínűsége, a tünetek és a noninvaszív vizsgálatok alapján kell dönteni a koronáriák anatómiai diagnosztikájának szükségességéről, az előbbi tényezők és a lehetőségek figyelembevételével koronária-komputertomográfia (CT) angiográfia vagy invazív koronarográfia formájában (1). Irodalmi adatok alapján tudjuk, hogy stabil anginás betegnél az optimális gyógyszeres kezeléshez hasonlítva a PCI alkalmazása hosszú távon nem jár együtt a halálozás, a miokardiális infarktus és más kardiovaszkuláris esemény kialakulásának csökkent rizikójával (10). Az ISCHEMIA-trial eredményei alapján azonban elmondható, hogy közepes-súlyos iszkémiával bíró betegekben, ahol az esetek 35%-a angina mentes volt, a továbbkövetések során lényegesen nagyobb anginához köthető egészségi állapotjavulást észleltek azokban a betegekben, akiknél az invazív stratégiát követték azokhoz képest, akiknél a konzervatív kezelést alkalmazták (11). Amennyiben a gyógyszeres kezeléseket vizsgáljuk, a thrombocytáaggregáció gátlása lényeges előnyökkel jár a vaszkuláris eseményekre gyakorolt hatásai miatt annak ellenére, hogy magas rizikójú betegekben kifejezettebb a vérzéses rizikó (7). Az utóbbi évek eredményei alapján azt is tudjuk, hogy az alacsony dózisú rivaroxaban aszpirinnel kombinálva tovább csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót és a stroke kialakulását magas rizikójú betegekben (12). A lipidcsökkentő kezelés jelentősége széleskörűen vizsgált, számos nemzetközi tanulmány igazolta ennek jelentőségét (8). Az ACE-gátlók jelentősége is ismert, elsősorban csökkent balkamra-funkció és szívelégtelenség, diabetes mellitus és hipertónia fennállása esetén (9). Az újabb fejlesztésű gyógyszerek közül kiemelendő az SGLT2 (nátrium-glükóz-kotranszporter-2) inhibitorok és a GLP-1 (glükagon-szerű peptid-1) receptoragonisták jelentősége, amely 2-es típusú diabetes mellitus esetén csökkenti a kardiovaszkuláris események számát (13, 14). Sőt, több tanulmányban igazolást nyert (DAPA-HF, DEFINE-HF), hogy az SGLT2-gátlásnak igen kedvező hatása van a nem-diabétes szívelégtelenségben szenvedők klinikai kimenetelére is (15).

A fenti tények ismeretében joggal merülhet fel a kérdés, hogy a tünetek miként alakulnak a kezelt betegekben. Az eredmények azt mutatják, hogy az antianginás kezeléseket hatásossága hasonló (7–9). A tradicionális elgondolások alapján, stabil angina esetén az akut epizódok kezelésére rövid hatású nitrát spray alkalmazandó. Amennyiben korábbi MI vagy szívelégtelenség volt ismert, béta-blokkoló-kezelés, ha nem, akkor béta-blokkoló vagy Ca-csatorna-blokkoló-kezelés jön szóba. Nem kontrollált hipertónia fennállása vagy vazospasmus esetén szintén Ca-csatorna-blokkoló-keze-

lés a megfontolandó eljárás. Amennyiben az angina továbbra is perzisztál és hipotónia/bradycardia is fennáll, akkor ranolazin, trimetazidin vagy ivabradin adása jön szóba, míg hipotónia hiánya esetén nitrát és nicorandil is alkalmazható (1, 16, 17).

A konzervatív kezelési sémán túl érdemes egy modernebb hozzáállást képviselnünk, amely célzottan képes kezelni a betegség konkrét okát, az iszkémia eredetét. Az optimális kezelés ennek megfelelően stabil anginás betegekben az életmódbeli és rizikóprevenció tanácsok és rövid hatású nitrátok adásán túl magában kell, hogy foglalja az antianginás kezelés minél hamarabb indításának jelentőségét megfelelő dózisban. Ilyenkor érdemes átgondolni, mi is okozhatja azt az adott betegben, hogy ennek megfelelő kezelést indítsunk, majd megfelelő mértékben fel is titráljuk annak dózisát rendszeres vizitek során perzisztáló tünetek esetén egy akár fél évig is eltartó procedúra során. Természetesen a továbbra is fennálló anginás panaszok esetén szóba jön a revaszkularizáció elvégzése. Fontos figyelembe venni, hogy ez a terápiás út időigényes, érdemes a mellékhatásokra odafigyelni, sőt az is lehet, hogy az alkalmazott gyógyszerek nem hatnak. Fontos az adott beteg hozzáállása a kezeléshez (terápiahűsége, adherenciája és perzisztenciája), illetve figyelembe venni azt a tényt, hogy bizonyos betegek a revaszkularizációt preferálják. Érdemes a beteggel együtt meghozni a döntéseket, és a kivizsgálás során olyan képalkotó módszereket alkalmazni, amelyek képesek felmérni a vaszkuláris rendszer (patofiziológias és funkcionális állapotát).

A hemodinamikai és metabolikus gyógyszerek korai kombinációjának előnyei

Az ORBITA-vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy a CCS-skálán a másodiknál (enyhe korlátozottság, angina csak erőteljes fizikai aktivitás során jelentkezik) magasabb fokozatú betegek 50%-a tünetes marad 6-12 héttel a hármas kombinációs hemodinamikai hatású antianginás kezelésre állított esetekben függetlenül attól, hogy a PCI megtörtént-e vagy sem (3). Ezek az eredmények randomizált, felügyelt körülmények között születtek, de joggal merülhet fel a kérdés, vajon mi a helyzet a való életben. Azt is érdemes ilyenkor átgondolni, hogy a miokardiális iszkémia nem egy egységes betegség, hanem egy szindróma, amelynek kialakulásához számos tényező, akár azok együttes előfordulása is vezethet, beleértve a koronáriák okkluzív betegsége vagy spazmusa mellett a mikrocirkulációt érintő strukturális eltéréseket (adverz arteriális remodelling, érfal-megvastagodás, intimamegvastagodás, érelzáródás, perivaszkuláris fibrosis stb.), funkcionális eltéréseket (mikrovaszkuláris spazmus, abnormis vazodilatáció, endothelialis diszfunkció stb.) és azokat a miokardiális faktorokat, amelyek a mikrovaszkuláris funkcióra vannak hatással (balkamra-hipertrófia, csök-

kent diasztolés idő, kalciumtúlterhelés, megnövekedett intramiokardiális és szívüregi nyomás, szöveti ödéma) (18). Ezen tényeknek megfelelően megfontolandó a szívizomsejteket is a terápiás eljárások célpontjának tekintenünk. Sőt, randomizált klinikai tanulmányok és regiszterek (ISCHAEMIA-trial, ARCA Regiszter) eredményei alapján elmondhatjuk, hogy az optimális gyógyszeres kezelés beállítása kiemelt fontosságú, amelyre akár hosszabb időt is érdemes rászánni (11, 19). Ebben alapvető szerepe lehet a trimetazidin és ivabradin szélesebb körű, személyre szabott használatának számos speciális klinikai állapotban (20).

Trimetazidin

Valós klinikai körülmények között a 80 mg trimetazidin antianginás hatásosságáról elmondható, hogy annak bevezetését követően a heti anginás epizódok száma és a rövid hatású nitrát használatának igénye meglehetősen csökken, majd ötödére esik. Hasonlóan, a kezelés bevezetését követően az idő múlásával az angina súlyossága csökken (CCS osztálya egyre alacsonyabb lesz) (21). Ezek az eredmények ahhoz vezetnek, hogy lényegesen javul a betegek terápiahűsége (adherenciája) az adott kezeléshez, és akár a betegek 97%-a megfelelő módon ragaszkodik a kezeléshez, más szóval mindössze 3%-uk nem adherens. Ezek az eredmények függetlenek attól, hogy mióta állnak fenn a betegnél az anginás tünetek, vagyis akár már a frissen felfedezett anginás betegnél is érdemes a kezelést minél hamarabb bevezetni. A kedvező eredmények attól sem függenek, hogy milyen összeállítású antianginás kombinációs kezelésben részesültek a betegek (22). Függetlenül a korábban alkalmazott kezeléstől, a betegek életminősége is lényegesen javulást mutat a trimetazidin bevezetése mellett (22). Egy közelmúltban publikált tanulmányban ezzel némileg ellentmondó eredményeket találunk, amely szerint a napi 2×35 mg trimetazidin éveken át történő alkalmazása sikeres PCI-t követően nincs hatással az angina rekurrenciájára vagy a kimenetelre, és a placebo és trimetazidint szedők adverz eseményeinek száma hasonló (23).

Terápiahűség, adherencia

Annak ellenére, hogy hatásos gyógyszerek érhetők el a kardiometabolikus betegségek kezelésére, ezek ellátása máig nagy terhet jelentenek az egészségügyi ellátórendszernek. Való életbeli eredmények alapján elmondható, hogy a betegek több mint fele nem megfelelően kontrollált, és nem tartja be a kezelési irányelveket. A betegek adherenciája a preventív célból alkalmazott gyógyszerekhez alacsony, és kevésbé függ a gyógyszer fajtájától/csoportba tartozásától, tehát elsősorban nem a mellékhatások a döntőek (24). A koszorúér-betegségben szenvedők több mint 40%-a nem-adherens a kezeléséhez, a leggyakoribb ok az, hogy egyszerűen

elfelejtik bevenni a gyógyszerüket (25). A béta-blokkolókhöz, ACE-gátlókhöz és statinokhoz köthető alacsony terápiahűség együtt jár a nagy vaszkuláris események kedvezőtlen alakulásával és a revaszkularizáció szükségességével, annak ellenére, hogy ezen gyógyszereknek kiemelt fontossága van a koszorúér-betegségben szenvedők prognózisának javításában (26). A nemzetközi társaságok az adherencia hiányát az egyik legfontosabb problémának tartják, és keresik a megoldásokat, amelyek javíthatják a betegek terápiahűségét. Lehetséges megoldások lehetnek az orvos-beteg edukáción túl az ún. fix dózisos kombinációk („single-pill”) használata (27). A szabad kombinációkhoz képest a fix kombinációk lényegesen javuló terápiahűséggel járnak együtt, amely együtt jár a halálozás és a kardiovaszkuláris események szignifikáns javulásával, és a kezelés költségének átlagos csökkenésével (27). A bisoprolol/perindopril fix kombináció használatának nemcsak a szívfrekvenciára és vérnyomásra gyakorolt effektusa miatt fontos, hanem kedvező antianginás hatása miatt is, amely az idő múlásával kifejezettebb (28). Mindezek arra irányítják a figyelmet, hogy kardiovaszkuláris prevenció során a fix kombinációk használatának előtérbe helyezése javasolt, amennyiben elérhetőek.

Következtetések

A fent részletezett eredmények és klinikai ismeretek alapján megállapítható, hogy a hemodinamikai és metabolikus antianginás gyógyszeres kezelés minél korábbi kombinációban történő használata segíthet betegeink anginás panaszainak csökkentésében, életminőségük és terápiahűségük javításában.

A közlemény a 2022-es Európai Kardiológusok Társaságának kongresszusán a Servier által rendezett 'Optimal medical treatment of chronic coronary syndromes (CCS): from the „old model” to a new combination approach' szekció előadásainak anyagának felhasználásával készült.

Nyilatkozat

A kézirat az Egis Gyógyszergyár szakmai és anyagi támogatásával készült. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz825>
2. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, et al. CLARIFY Investigators. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study. Circulation 2021; 144(7): 512–523.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054567>

3. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10115): 31–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)
4. Kern MJ, Ganz P, Horowitz JD, et al. Potentiation of coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67(6): 1178–85. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.6.1178>
5. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol* 2018; 13(1): 23–28. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.9.2>
6. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; 41(37): 3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
8. Waters DD, Hsue PY. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Risk: Tempering Expectations. *Circ Res* 2017; 120(10): 1537–1539. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311015>
9. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386): 782–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14286-9)
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503–16. doi: 10.1056/NEJMoa070829
11. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382(15): 1408–1419. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
12. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117): 205–218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3)
13. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386(21): 2024–2034. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2115011>
14. Zweck E, Roden M. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: drug-specific or class effects? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(2): 89–90. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30351-6)
15. Dahal R, Acharya Y, Mukherjee D. Sodium-glucose cotransporter inhibitors in non-diabetic heart failure: a narrative review. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2021; 21(1): 1–6. <https://doi.org/10.2174/1871529X20999201231205504>
16. Al-Lamee R, Davies J, Malik IS. What is the role of coronary angioplasty and stenting in stable angina? *BMJ* 2016; 352: i205. <https://doi.org/10.1136/bmj.i205>
17. Boden WE, Kaski JC, Al-Lamee R, Weintraub WS. What constitutes an appropriate empirical trial of antianginal therapy in patients with stable angina before referral for revascularisation? *Lancet* 2022; 399(10325): 691–694. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02045-6.
18. Kaski JC, Crea F, Gerch BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease *Circulation* 2018; 138(14): 1463–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>
19. Orsini E, Marzilli M, Zito GB, et al. ARCA Registry Investigators. Clinical outcomes of newly diagnosed, stable angina patients managed according to current guidelines. The ARCA (Arca Registry for Chronic Angina) Registry: A prospective, observational, nationwide study. *Int J Cardiol* 2022; 352: 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.056>
20. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, et al. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med* 2021; 92: 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.003>
21. Glezer MG, Vygodin VA. ODA investigators. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice. *Adv Ther* 2018; 35(9): 1368–1377. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3>
22. Lopatin Y, Petrova P. MODUS VIVENDI investigators. Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine 80 Mg Once Daily in Patients with Stable Angina Uncontrolled with Bisoprolol-Based Therapy: The Modus Vivendi Observational Study. *Cardiol Ther* 2022; 11(1): 93–111. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00249-z>
23. Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. ATPCI investigators. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10254): 830–838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31790-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31790-6)
24. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125(9): 882–7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013>
25. Khatib R, Marshall K, Silcock J, Forrest C, Hall AS. Adherence to coronary artery disease secondary prevention medicines: exploring modifiable barriers. *Open Heart* 2019; 6(2): e000997. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000997>
26. Choudry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J* 2014; 167(1): 51–58.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.014>
27. Yusuf S, Pinto FJ. The polypill: from concept and evidence to implementation. *Lancet* 2022; 400(10364): 1661–1663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01847-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01847-5)
28. Boytsov SA, Burtsev YP, Khomitskaya YV, Karpov YA; STYLE study investigators. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. *Adv Ther* 2021; 38(6): 3299–3313. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01754-2>