

Az angina személyre szabott kezelésének „gyémánt” megközelítése

Forrás: Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol. 2018 Feb;15(2):120–132. doi: 10.1038/nrcardio.2017.131. Epub 2017 Sep 7.

A klinikai irányelvek a tünetes angina gyógyszereit elsőként választható (β -blokkolók, Ca-antagonisták, rövid hatású nitrátok), és második vonalban választható (ivabradin, trimetazidin, ranolazin, nicorandil) szerekre osztják. Mindazonáltal, nem voltak olyan közvetlen összehasonlító vizsgálatok, amelyek bizonyították volna az egyik csoportba tartozó szerek superioritását a másik csoportba tartozókkal szemben. A metaanalízisek tanúsága szerint valamennyi antianginás szer hasonló hatékonysággal csökkenti a tüneteket, de ezek az elemzések nem szolgáltatnak evidenciákat a túlélés javulása tekintetében. Az újabb, második vonalba sorolt gyógyszerek esetén több, evidenciákon alapuló adat áll rendelkezésre, mint a hagyományos elsővonalbeli szerekkel. Ezek alapján nehéz lenne valamelyik szert inkább első választásnak tekinteni, mint a többit. Továbbá, az anginás tünetek kontrollálása sok esetben több gyógyszer kombinációját igényli, ugyanakkor az anginás beteg számos társbetegségben is szenvedhet, ami szintén befolyásolhatja a tüneteket, és a kezelést. Ezek ellenére az irányelvek nem tartalmaznak ajánlásokat az optimális gyógyszer-kombinációk tekintetében. Ez a konszenzus dokumentum javaslatokat tartalmaz az angina személyre szabott kezelésére, amely során figyelembe veszi a beteget, a társbetegségeket, valamint a betegség kialakulásához vezető mechanizmusokat.

A krónikus stabil angina az iszkémiás szívbetegség (ISZB) tüneteinek a leggyakoribb megnyilvánulása, amelynek a kezelése prioritást jelent. A jelenlegi irányelvek az angina gyógyszeres kezelését javasolják a revaszkularizációs eljárások megfontolása előtt. Optimálisan kezelt betegek esetén a krónikus stabil angina mortalitása alacsony, ami megmagyarázhatja azt a tényt, hogy valamennyi, a prognózis javítására tervezett vizsgálat negatív eredménnyel zárult. Az irányelvek a gyógy-

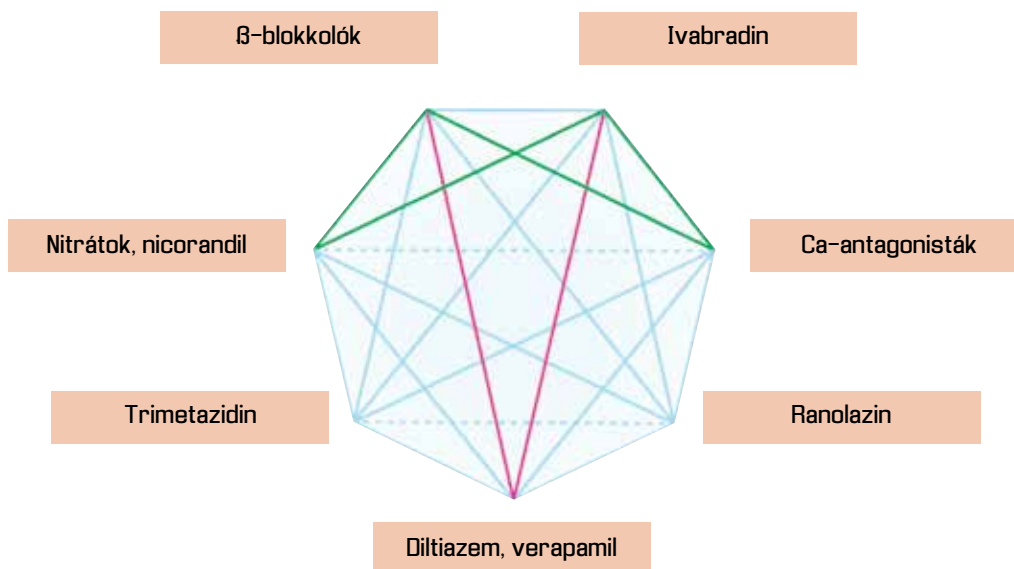
szereket inkább a hagyomány, és a szakértői vélemények alapján osztják elsőként, és másodikként választható kategóriába, semmint az evidenciák alapján. Az újabb, második vonalba sorolt gyógyszerek esetén több evidencia áll rendelkezésre, ami alátámasztja az alkalmazásuk létjogosultságát, mint a hagyományosan első vonalban alkalmazott szerek esetén. Továbbá, a gyógyszerek kombinációban történő alkalmazása is inkább szakértői véleményeken alapul, és nem a betegség mögött álló kórfolyamatokon. Ez a konszenzus dokumentum ezt a hiányt szándékozta pótolni. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy egy „gyémánt” megközelítés (akárcsak a hipertónia esetén) alkalmasabb arra, mint a jelenlegi irányelvek, hogy iránymutatást nyújtson a klinikusok számára a legmegfelelőbb antianginás gyógyszer-kombináció(k) kiválasztására egy adott stabil anginás beteg esetén (1. ábra).

Stabil angina pectorisban a gyógyszeres kezelésnek két fő célja van: a tünetek megszüntetése, valamint a kardiovaszkuláris (CV) események megelőzése. Sajnos az evidenciákon alapuló vizsgálatok azt mutatják, hogy ez a két cél nem érhető el ugyanazzal a gyógyszerterápiás osztállyal: a CV események megelőzésében hatékony szerek (aszpirin, statinok, ACE-gátlók) nem csökkentik a tüneteket, míg a tünetcsökkentő szerek nem javítják a betegek prognózisát. Ebben az áttekintésben a szerzők csak a tünetek csökkentésére alkalmazott szereket tárgyalják.

Nitrátok

A nitrátok kis adagban tágítják a vénákat, ezáltal csökkentik a preloadot, ezáltal a myocardium oxigénigényét. Nagyobb adagban a coronariákat is tágítják, megelőzik a coronaria spazmust, javítják a subendocardiális véráramlást. Ezeket a hatásokat csökkentheti a szívfrekvencia megnövekedése, a szimpatikus aktivitás fokozódása miatt. A nitrátok kombinálása β -blokkolókkal csökkentheti a tachycardiát, ezért a két szer hatása szinergista lehet. A nitrátok leggyakoribb mellékhatásai a fejfájás, kipirulás, palpitatio, és hipotónia, amelyeket

1. ÁBRA: Az egyes gyógyszerosztályok lehetséges kombinációi. Az ábra mutatja az előnyös kombinációkat (zöld vonal), a nem javasolt kombinációkat (piros vonal), a lehetséges kombinációkat (kék vonal), és a hasonló hatású szereket (kék szaggatott vonal).



az értágulat okoz. Ezért a nitrátokat fel kell titrálni, és a legkisebb hatékony dózisban kell alkalmazni. Alkalmazásuk ellenjavallt hypertrophiás obstructív cardiomyopathiában, súlyos aorta-, és mitralis stenosisban, constrictiv pericarditisben, és zárt zugú glaucomában, valamint foszfodiészteráz-5 gátlók alkalmazása esetén.

Kulcspontok:

- több metaanalízis eredményei nem mutattak különbséget a nitrátok és más antianginás szerek tünetcsökkentő hatékonysága között.
- Nincs olyan adat, ami alátámasztaná, hogy a nitrátok javítanák a betegek kimenetelét stabil krónikus angina pectorisban.
- Mikro-, vagy makrovaszkuláris angina esetén egyidejűleg coronaria spasmus is fennállhat. Ezeknél a betegeknél a nitrátok előnyösek lehetnek a tünetek csökkentésében.
- Krónikus stabil anginában a nitrátokat, más értágítókkal együtt, hosszú távon elővigyázatosan kell alkalmazni.

β-blokkolók

A β-blokkolók csökkentik a szívfrekvenciát, a myocardium kontraktilitását, valamint a vérnyomás emelkedését terhelés során, ezáltal a szívizom oxigénigényét. A szívfrekvencia csökkenése a diasztolés idő megnyúlását, ezáltal a co-

ronaria áramlás javulását, és az oxigénkínálat növekedését eredményezi. A β-blokkolók leggyakoribb mellékhatásai a bradycardia, hipotónia, bronchospasmus, a hypoglikémia okozta tachycardia tompítása, depresszió, letargia, székrekedés, impotencia. Alkalmazásuk különös elővigyázatosságot igényel terhes nők, alacsony szisztolés vérnyomás, *Raynaud-szindróma*, vazospasticus angina, és diabetes mellitus esetén. A β-blokkoló kezelés hirtelen abbahagyása súlyos tachycardiát és vasoconstrictiót okozhat, ami acut coronaria szindrómához vezeethet.

Kulcspontok:

- a β-blokkolók tünetcsökkentő hatékonysága stabil angina pectorisban hasonló a többi antianginás szeréhez.
- A klinikai gyakorlatban a β-blokkolókat gyakran kombinálják értágító hatású szerekkel az antianginás hatékonyság javítása érdekében.
- A β-blokkolók nem kombinálhatók verapamillal és diltiazemmel a bradycardia, AV-blokk, és hipotónia kockázata miatt, de kombinálhatók ivabradinnal a további frekvencia-csökkentés, és a terhelhetőség javítása érdekében.
- A β-blokkolókat előnyben kell részesíteni csökkent ejekciós frakció (<40%), infarktus utáni angina, és szívelégtelenség esetén, mivel klinikai vizsgálatokban ilyen betegeknél csökkentették a kemény végpontok kockázatát.

- A β -blokkolókat javasolt elsőként választani stabil angina és magas vérnyomás, magas szívfrekvencia, a kórelőzményben supraventricularis tachyvardia (pitvarfibrillációt is beleértve), és hypertrophiás cardiomyopathia esetén.
- Nincsenek olyan evidenciák, amelyek alátámasztják a β -blokkolók kardioprotektív hatékonyságát stabil coronariabetegségben, ez a feltevés a 80-as években, myocardium infarctuson átesett betegek részvételével végzett vizsgálatok eredményeinek extrapolálása alapján született.

Kalciumcsatorna-blokkolók (Ca-antagonisták)

- A Ca-antagonisták az artériák falában a simaizomsejtek relaxációját, és a myocardium kontraktilitásának a csökkenését okozzák, antianginás hatásuk az oxigénigény csökkenésének, és a coronaria dilatatio javulásának köszönhető. A verapamil és diltiazem negatív inotrop és chronotrop hatással is rendelkezik, ezért a szívfrekvenciát is csökkentik. A Ca-antagonisták leggyakoribb mellékhatásai a hipotónia, fejfájás, szédülés, kipirulás, palpitatio, és a bokaödéma.

Kulcspontok:

- A Ca-antagonisták tünetcsökkentő hatékonysága stabil angina pectorisban hasonló a többi antianginás szeréhez.
- A Ca-antagonisták hatékonyak vazospastikus anginában, mind önmagukban, mind nitrátokkal kombinációban.
- A Ca-antagonisták nem javítják a betegek túlélését stabil angina pectorisban, szívelégtelenségben pedig káros hatásuk lehet a betegek kimenetelére.
- A diltiazem és verapamil nem alkalmazható kombinációban ivabradinnal, a súlyos bradycardia kockázata miatt.

Ivabradin

Az If-áram gátlásával az ivabradin szelektíven csökkenti a nyugalmi szívfrekvenciát, ezáltal megnyújtja a diasztolé idejét, ezáltal javítja a coronaria keringést, és az oxigénkinálatot. Az ivabradin szívfrekvencia csökkentő hatása annál erőteljesebb, minél magasabb a kiindulási érték, és a szernek nincs negatív inotrop, vagy lusitrop hatása. Az ivabradin frekvenciacsökkentő hatékonysága hasonló a β -blokkolókéhoz, a terhelésre fellépő coronaria dilatatio megőrzése mellett. Emellett az ivabradin javítja a coronaria flow rezervet, a kollaterális perfúziót, és megőrzi az endothelfunkciót krónikus stabil anginás betegek esetén. Az ivabradin leggyakoribb mellékhatásai a bradycardia, és a foszfének (szikralátás) jelelmentkezése, ami általában enyhe, és átmeneti jellegű.

Kulcspontok:

- az ivabradin antianginás hatékonysága stabil angina pectorisban hasonló a többi antianginás szeréhez.
- Az ivabradin kombinációja más antianginás szerekkel (köztük a β -blokkolókkal) járulékos előnyökkel jár.

- Az ivabradin, és a β -blokkolók szinergista hatása azt sugallja, hogy a β -blokkoló kezelés mellett nem tünetmentes betegek terápiájának kiegészítése ivabradinnal előnyösebb, mint megpróbálni tovább feltittrálni a β -blokkolót.

Trimetazidin

A trimetazidin (TMZ) a mitochondriumokban gátolja a hosszú láncú 3-ketoacil-CoA tioláz enzim működését, amely a zsírsavak oxidációjában játszik szerepet. A TMZ ezáltal a myocardiumban az energiatermelést a zsírsav-oxidáció irányából átkapcsolja az energetikailag sokkal hatékonyabb glükózoxidáció irányába, ennek köszönhető antiiszkémiás hatékonysága. A TMZ jól tolerálható, leggyakoribb mellékhatásai az enyhe gastrointestinális tünetek. Parkinson-betegségben szenvedő betegek esetén kerülni kell a TMZ alkalmazását, mivel fokozhatja az extrapiramidális tüneteket.

Kulcspontok:

- A TMZ antianginás hatékonysága stabil angina pectorisban hasonló a többi antianginás szeréhez.
- A TMZ egy metabolikus modulátor, amely nem rendelkezik mhemodinamikai hatásokkal. Az összes többi antianginás szerrel szemben a TMZ nem befolyásolja az oxigénigényt, hanem az anyagcsere hatékonyságát javítja az iszkémiás szívizomban.
- Egy metaanalízis tanúsága szerint a TMZ csökkenti az angina számát, és a rövid hatású nitrátok felhasználását, valamint javítja a terhelhetőséget stabil angina pectorisban.

A kezelés „gyémánt” megközelítése

Az különböző patofiziológia, és társbetegségek esetén különböző gyógyszerek, vagy gyógyszer-kombinációk javasoltak.

Magas nyugalmi szívfrekvencia. Amennyiben a nyugalmi szívfrekvencia >70 ütés/perc, szívfrekvencia csökkentő szerek javasoltak, mint a β -blokkolók, ivabradin, vagy nemdihidropiridin Ca-antagonisták. Az ivabradin jól kombinálható β -blokkolókkal, de a kombinációjuk diltiazemmel és verapamillal ellenjavallt, a súlyos bradycardia, és az AV. A dihidropiridin Ca-antagonisták is kerülendőek, mert növelhetik a szívfrekvenciát. A többi antianginás szer alkalmazása is lehetséges, amennyiben szükséges.

Alacsony nyugalmi szívfrekvencia. Amennyiben a szívfrekvencia 50–55 ütés/perc, a dihidropiridin Ca-antagonistákat, és a nitrátokat kell előnyben részesíteni, mivel ezek szimpatikus reflex útján emelhetik a szívfrekvenciát. A trimetazidin alkalmazása is megfontolható.

Hypertonia. Előnyben részesítendőek a β -blokkolók és

a dihidropiridin Ca-antagonisták. A vérnyomást nem kell 130/80 Hgmm alá csökkenteni, mivel coronariabetegségben világos J-görbe figyelhető meg a vérnyomás tekintetében. Diabetes mellitus esetén sem kell törekedni a túl agresszív vérnyomáscsökkentésre, mivel egy metaanalízis szerint a szisztolés vérnyomás további csökkentése 140 Hgmm alatt emeli a CV kockázatot.

Hipotónia. A szerzők szerint 130/80 Hgmm vérnyomás alatt az antihipertenzív hatású antianginás szerek (β -blokkolók, dihidropiridin Ca-antagonisták) alkalmazása kerülendő. Ezeknél a betegeknél előnyben részesítendők az ivabradin (>70 ütés/perc nyugalmi szívfrekvencia esetén), valamint a trimetazidin.

Balkamra diszfunkció és szívelégtelenség. Egyértelműen első választást jelentenek a β -blokkolók. Amennyiben a nyugalmi szívfrekvencia a β -blokkolók optimális, vagy maximálisan tolerált dózisa mellett 70 ütés/perc felett marad javasolt az ivabradin hozzáadása a kezeléshez. Vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy a trimetazidin hozzáadása a terápiához szintén előnyös.

Pitvarfibrilláció. Előnyben részesítendők a β -blokkolók és a nemdihidropiridin Ca-antagonisták. Az ivabradin pitvarfibrillációban hatástalan, ezért alkalmazása ellenjavallt. A dihidropiridin Ca-antagonisták, és a nitrátok szintén kerülendők, mivel emelhetik a szívfrekvenciát. A többi antianginás szer (pl. a trimetazidin) hozzáadható a β -blokkoló kezeléshez, amennyiben szükséges.

Diabetes mellitus. Az iszkémia kezelése diabetes mellitusban anyagcsere-semleges gyógyszereket igényel. A trimetazidin pozitívan befolyásolja a diabeteses szívizom anyagcserejét, mivel javítja a glükóz felhasználását iszkémiás körülmények között. A β -blokkolókról úgy tartották, hogy elősegítik a diabetes kialakulását, és rontják a glikémiás kontrollt. Az új, értágító hatású β -blokkolók, mint a carvedilol és nebivolol egyes eredmények szerint javítják az inzulinnal szembeni érzékenységet, ezért nincs káros hatásuk a glükóz anyagcsereére. Az összes többi antianginás szer is alkalmazható diabetesben.

Krónikus vesebetegség. A trimetazidin <30 ml/min/1,73 m² GFR érték alatt ellenjavallt. A többi antianginás szer esetén nincs ilyen megszorítás.

COPD. A β -blokkolók alkalmazását hagyományosan nem javasolják COPD-ben a negatív respiratorikus hatásai miatt (β_2 -gátlás). Az evidenciák azonban azt mutatják,

hogy a β_1 -szelektív β -blokkolók általában jól tolerálhatók COPD-ben, és javíthatják a betegek kimenetelét. Magas β_1 szelektivitása miatt a bisoprolol az egyetlen β -blokkoló, amely nem ellenjavallt COPD-ben. Asztmás betegek esetén, amennyiben csökkenteni kell a nyugalmi szívfrekvenciát, ivabradin, verapamil, vagy diltiazem preferálandó. Megtartott balkamra-funkció mellett Ca-antagonista, vagy nitrát alkalmazható.

Perifériás artériás betegség (PAD). A szerzők konszenzusos véleménye alapján a β -blokkolók alkalmazása kerülendő PAD esetén. Hasonló módon a vazodilatátorok (Ca-antagonisták, nitrátok) szintén kerülendők, mert a hirtelen vérnyomáscsökkenés káros hatású kritikus végtagischaemiában. Előnyben részesítendők az ivabradin, és a trimetazidin.

Atrioventricularis (AV) vezetési zavarok. A β -blokkolók, és a nemdihidropiridin Ca-antagonisták gátolják az AV átvezetést, ezért akár teljes AV-blokkot is okozhatnak, ezért másodfokú AV-blokkban alkalmazásuk ellenjavallt. Az összes többi antianginás szer alkalmazható AV-blokkban.

Pajzsmirigy túlműködés. A preferált kezelés a nem szelektív β -blokkolók (propranolol), diltiazem, verapamil, vagy ivabradin. A vazodilatátorok nem alkalmazhatók, a reflex tachycardia veszélye miatt.

Vazospasticus angina. Az elsőként választandó szerek a Ca-antagonisták, és a hosszú hatású nitrátok. A β -blokkolók ellenjavalltak, mivel érszűkítést okozhatnak.

Microvascularis angina. Megnövekedett adrenerg aktivitás esetén a β -blokkolók részesítendők előnyben. Az ivabradin szintén javította a coronaria áramlást microvascularis anginában, és hatékonyabb volt mint a bisoprolol, hasonló mértékű szívfrekvencia-csökkentés mellett. A trimetazidin hozzáadása a kezeléshez szintén hasznos lehet.

Összefoglalás

A szerzők hangsúlyozták, hogy mivel valamennyi antianginás szer hasonló hatékonysággal, és evidencia szinttel rendelkezik, az „elsőként választandó” szerek meghatározása igen nehéz. Továbbá, a stabil anginás betegeknek számos társbetegsége lehet, ami szintén meghatározza az alkalmazandó szereket. Kiemelték, hogy elérkezett az idő a személyre szabott kezelés bevezetésére stabil angina kezelésében is, amit a szerzők által kidolgozott „gyémánt” megközelítés képvisel.