

Ἐξατομίκευση τῆς θεραπευτικῆς προσέγγισης τῆς στηθάγχης, σὲ ἀσθενεῖς μὲ σταθερὴ στεφανιαία νόσο

Παναγιώτης Θ. Κατράπας

Εἰδικευόμενος Καρδιολογίας, Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Γ.Ν. Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Ἐμμανουήλ. Σ. Καλλίστρατος

Καρδιολόγος, Ὑπεύθυνος Ἰατρείου Ὑπέρτασης, Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Γ.Ν. Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Λεωνίδας Ε. Πουλημένος

Ἐπιμελητὴς Α΄, Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Γ.Ν. Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Ἀθανάσιος Ι. Μανώλης

Συντονιστὴς Διευθυντῆς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς Γ.Ν. Ἀσκληπιεῖο Βούλας

Εἰσαγωγή

Παρά τὶς σύγχρονες τεχνικὲς τῆς διαδερμικῆς στεφανιαίας παρέμβασης (PCI) καὶ τῆς ἀορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), σημαντικὸ ποσοστὸ ἀσθενῶν μὲ σταθερὴ στεφανιαία νόσο (SCAD) θὰ συνεχίσει νὰ ἐμφανίζει ἢ θὰ ἐμφανίσει ὑποτροπιάζοντα συμπτώματα στηθάγχης. Ἀρκετὲς τυχαιοποιημένες μελέτες καὶ μετα-ανάλυσεις¹⁻³ ἔδειξαν ὅτι περίπου τὸ 30% τῶν ἀσθενῶν, ποὺ ἔχουν ὑποβληθεῖ σὲ ἐπαναγγείωση λόγῳ σταθερῆς στεφανιαίας νόσου (ΣΣΝ) καὶ στηθάγχης, συνεχίζουν νὰ ἐμφανίζουν συμπτώματα στηθάγχης, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴν τεχνικὴ ἐπαναγγείωσης (PCI ἢ CABG). Ἔτσι, ἡ χρῆση ἀντι-στηθαγικῶν φαρμάκων ἀποτελεῖ μιὰ ἀναγκαία θεραπεία σὲ αὐτοὺς τοὺς ἀσθενεῖς. Οἱ τρέχουσες κατευθυντήριες ὁδηγίες τῆς ESC προτείνουν τὴ χρῆση φαρμάκων πρώτης καὶ δευτέρας γραμμῆς γιὰ τὴ διαχείριση τῆς σταθερῆς στηθάγχης.⁴ Ὡστόσο, αὐτοὶ οἱ ἀσθενεῖς συχνά, παρουσιάζουν καὶ ἀρκετοὺς συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ἢ συννοσηρότητες, οἱ ὁποῖοι, ἀφενός, μεταβάλλουν τὴν θεραπευτικὴ προσέγγιση καί, ἀφετέρου, μπορεῖ στὴν πράξη νὰ ἔχουν ὁδηγήσει στὴν ἀνάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Σὲ αὐτὸ

τὸ ἄρθρο, πρόκειται νὰ συνοψίσουμε τὰ στοιχεῖα στὶς συστάσεις γιὰ τὴν θεραπεία τῆς σταθερῆς στηθάγχης, προκειμένου νὰ ἐξατομικεύσουμε τὴν θεραπεία τῶν ἀσθενῶν σύμφωνα μὲ τὰ ἰδιαίτερα χαρακτηριστικὰ καὶ τὶς συννοσηρότητές τους.

Θεραπεία σταθερῆς στηθάγχης σὲ εἰδικὲς συνθήκες

Σταθερὴ στηθάγχη καὶ ἐπίπεδα ἀρτηριακῆς πίεσης

Οἱ τρέχουσες κατευθυντήριες ὁδηγίες τῆς ESC γιὰ τὴν θεραπεία τῆς σταθερῆς στηθάγχης⁴ συνηγοροῦν τὴ χρῆση ἀναστολέων τοῦ συστήματος ρενίνης-ἄγγειοτασίνης (RAS), καθὼς μπορεῖ νὰ μεταβάλλουν εὐνοϊκὰ τὴν πρόγνωση, ὅπως ἐπίσης καὶ τὴ χρῆση ἀποκλειστῶν διαύλων ἀσβεστίου (CCBs) - β-ἀναστολέων καὶ νιτροδῶν μακρῆς δράσης γιὰ τὴν ἀνακούφιση τῶν συμπτωμάτων. Ὡστόσο, πρέπει νὰ ἔχουμε ὑπ' ὄψιν ὅτι οἱ ἀναστολεῖς τοῦ συστήματος ρενίνης-ἄγγειοτασίνης (RAS), οἱ ἀποκλειστὲς διαύλων ἀσβεστίου (CCBs) καὶ οἱ β-ἀναστολεῖς ἀντιπροσωπεύουν παράγοντες μὲ σημαντικὴ ἀντι-υπερτασικὴ δράση. Οὐσιαστικά, αὐτοὶ οἱ παράγοντες ἀνήκουν στὶς τέσσερις ἀπὸ τὶς πέντε κατηγορίες ἀντι-υπερτασικῶν

φαρμάκων, που προτείνονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης.⁵ Έτσι, σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, που χρήζουν αντι-υπερτασικής αγωγής, οι κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC υποδεικνύουν τη χρήση αυτών των παραγόντων άφοϋ, εκτός από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), παρουσιάζουν και άλλες πλειοτροπικές ιδιότητες (όσον άφορᾶ στην πρόγνωση ἢ στην ἀνακούφιση τῶν συμπτωμάτων).

Τὸ ζήτημα τῆς χορήγησης αὐτῶν τῶν φαρμάκων ἀνακύπτει ὡστόσο σὲ ἀσθενεῖς μὲ χαμηλὰ ἐπίπεδα ΑΠ. Εἶναι πιθανό, τὰ χαμηλὰ ἐπίπεδα ΑΠ νὰ μποροῦν νὰ προκαλέσουν καρδιαγγειακὰ συμβάντα σὲ ἀσθενεῖς μὲ σταθερὴ στηθάγχη, ὅπως ἐξηγείται κυρίως ἀπὸ τὸ φαινόμενο τῆς καμπύλης J (δηλαδὴ αὐξημένη συχνότητα ἐμφάνισης συμβάντων, ὅταν ἡ ΑΠ μειώνεται σημαντικά). Παρὰ τὸ γεγονός ὅτι δὲν ὑπάρχει ἐπικυρωμένο κατώτατο ὄριο ΑΠ κάτω ἀπὸ τὸ ὁποῖο οἱ ἀσθενεῖς μὲ σταθερὴ στεφανιαία καρδιακὴ νόσο (ΣΣΝ) μποροῦν νὰ παρουσιάσουν ἀνεπιθύμητα συμβάντα, μπορεῖ νὰ χρησιμοποιηθεῖ ὡς σημεῖο ἀναφορᾶς ἓνα κατώτατο ὄριο 120 mmHg στὴ συστολικὴ ΑΠ. Πρόσφατα, δεδομένα ἀπὸ 22.672 ἀσθενεῖς μὲ σταθερὴ στεφανιαία ἀρτηριακὴ νόσο (ΣΣΝ) στὸ μητρώο CLARIFY⁶ ἀποκάλυψαν ὅτι οἱ ἀσθενεῖς μὲ ΣΑΠ / ΔΑΠ μικρότερη ἀπὸ 120/70 mmHg εἶχαν αὐξημένο κίνδυνο γιὰ καρδιαγγειακὰ συμβάντα.

Ἐπιπλέον, ἔχει ἀναφερθεῖ ἐπανειλημμένα αὐξημένη συχνότητα ἐμφάνισης ἐμφράγματος τοῦ μυοκαρδίου σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἱστορικὸ καρδιακὴς νόσου καὶ ΣΑΠ μικρότερη ἀπὸ 120-130 mmHg.⁷ Στὴ μελέτη SPRINT,⁸ ἡ μείωση τῆς ΑΠ λιγότερο ἀπὸ 120 mmHg σχετίστηκε μὲ αὐξηση τῶν ἀνεπιθύμητων συμβάντων ὅπως ὑπόταση, συγκοπὴ, ἠλεκτρολυτικὲς διαταραχὲς καὶ ὀξεία νεφρική βλάβη, ἐνῶ δὲν ὑπῆρχε ὄφελος ὅσον ἀφορᾶ στὸ τελικὸ σημεῖο: ἔμφραγμα μυοκαρδίου - καρδιακὰ συμβάντα. Πρόσφατα, προτάθηκε ἓνας ἀλγόριθμος,⁹ σύμφωνα μὲ τὸν ὁποῖο οἱ ἀσθενεῖς μὲ σταθερὴ στηθάγχη καὶ ΣΑΠ 120 mmHg θὰ πρέπει νὰ ἀπέχουν ἀπὸ τὰ ἀντιστηθαγγικὰ φάρμακα μὲ ἀντιυπερτασικὴ δράση, προκειμένου νὰ ἀποφευχθοῦν οἱ ὑπερβολικὲς μειώσεις τῆς ΑΠ (Σχῆμα 1). Οἱ συγγραφεῖς πρότειναν ἀντ' αὐτοῦ, τὴ χρήση φαρμάκων ποὺ δὲν ἐπηρεάζουν (ἢ ἐπηρεάζουν

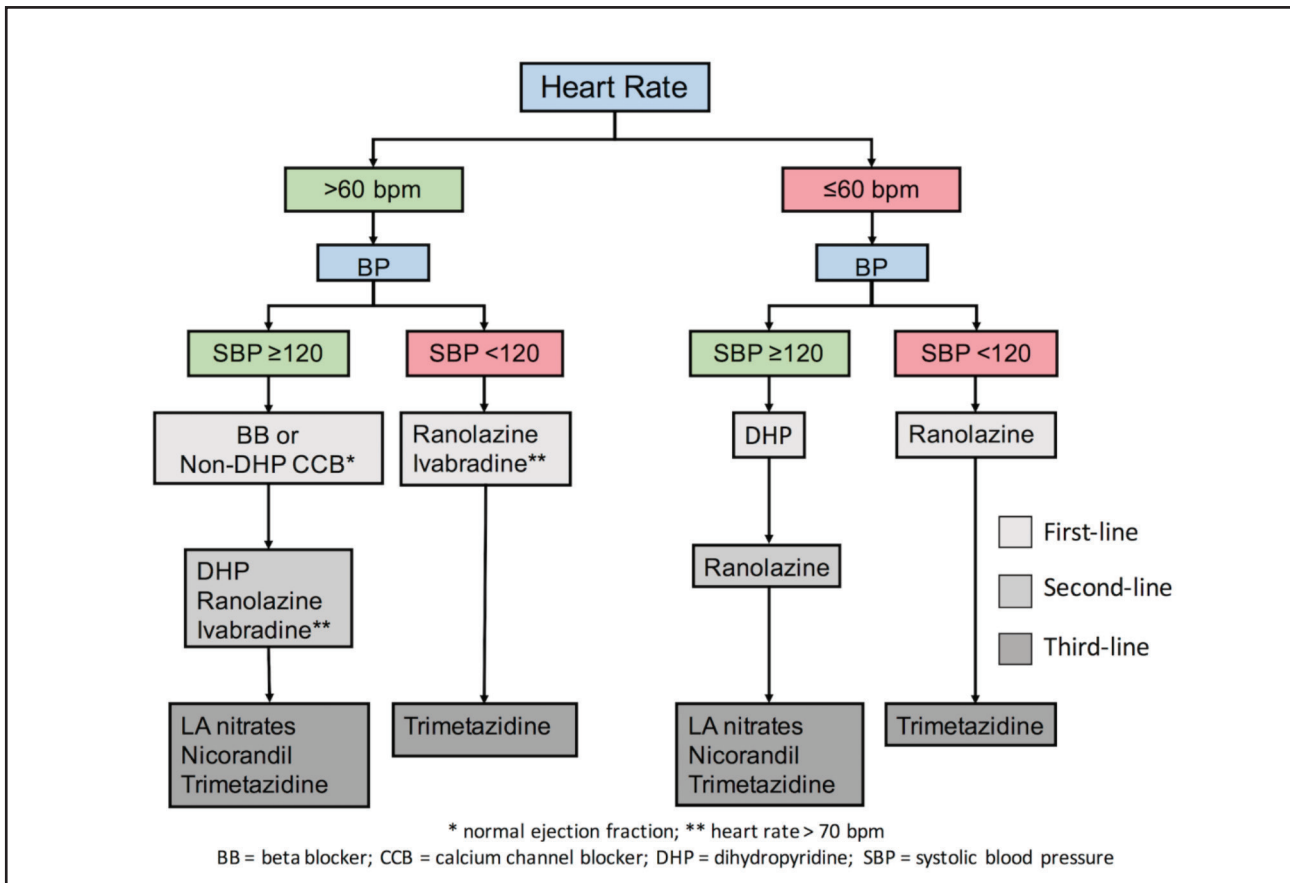
ἐλάχιστα) τὰ ἐπίπεδα τῆς ΑΠ σὲ ἀσθενεῖς μὲ χαμηλότερα ἐπίπεδα ΣΑΠ (<120 mmHg).

Σταθερὴ στηθάγχη καὶ ἐπίπεδα καρδιακῆς συχνότητας

Ἐπάρχει ἓνα ἰσχυρὸ σύνολο ἀποδεικτικῶν στοιχείων, ποὺ ὑποδηλώνουν ὅτι ἡ αὐξημένη καρδιακὴ συχνότητα (ΚΣ) σὲ ἀσθενεῖς μὲ στεφανιαία νόσο εἶναι ἐπιβλαβής, καθὼς αὐξάνει τὴν κατανάλωση ὀξυγόνου ἀπὸ τὸ μυοκάρδιο, ὀδηγώντας σὲ ἰσχαμία καὶ στηθάγχη. Οἱ τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες τῆς ESC⁴ συνιστοῦν τὴ χρήση παραγόντων μείωσης τῆς καρδιακῆς συχνότητας, ὅπως β-ἀναστολεῖς, ἰβαβραδίνης καὶ μὴ-διυδροπυριδινικοί (non-DHP) ἀποκλειστὲς διαύλων ἀσβεστίου, προκειμένου νὰ μειωθεῖ ἡ ΚΣ. Ὡστόσο, πρέπει νὰ λάβουμε ὑπ' ὄψιν, ὅτι ἡ ὑπερβολικὴ μείωση τῆς ΚΣ μπορεῖ ὄχι μόνο νὰ εἶναι ἐπιβλαβής, λόγω τῶν συμπτωμάτων σχετιζόμενων μὲ τὴν μὴ ἐπαρκῆ χρονότροπη δράση, ἀλλὰ μπορεῖ ἀκόμη καὶ νὰ αὐξήσει τὴν συχνότητα ἐμφάνισης κολπικῆς μαρμαρυγῆς. Μετὰ τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης SIGNIFY,¹⁰ ἡ ὁποία ἔδειξε αὐξημένο κίνδυνο γιὰ καρδιαγγειακὰ συμβάντα καὶ κολπικὴ μαρμαρυγὴ σὲ ἀσθενεῖς μὲ ὑπερβολικὴ μείωση τῆς ΚΣ, ἦρθε στὸ προσκῆνιο συζήτηση γιὰ τὸ κατώτατο ὄριο ΚΣ, κάτω ἀπὸ τὸ ὁποῖο δὲν πρέπει νὰ χρησιμοποιοῦνται οἱ παράγοντες μείωσης τοῦ καρδιακοῦ ρυθμοῦ. Πρόσφατα, προτάθηκε ἓνα ἐπίπεδο κατώτατου ὁρίου 60 bpm (ἐκτὸς τῆς ἰβαβραδίνης, ἡ χορήγηση τῆς ὁποίας δὲν πρέπει νὰ ξεκινᾶ σὲ ΚΣ μικρότερη ἀπὸ 70 bpm, σύμφωνα μὲ τὰ εὐρήματα, τῆς SIGNIFY).⁹ Σὲ ἀσθενεῖς μὲ καρδιακὴ συχνότητα κάτω ἀπὸ αὐτὸ τὸ ὄριο, συνιστᾶται ἡ χορήγηση φαρμάκων μὲ τὴν ἐλάχιστη ἢ μηδενικὴ ἐπίδραση ἐπὶ τῆς καρδιακῆς συχνότητας. (Σχῆμα 1).

Θεραπεία σταθερῆς στηθάγχης σὲ συγκεκριμένες ἀσθενεῖς

Οἱ τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες τῆς ESC γιὰ τὴ διαχείριση τῆς σταθερῆς στηθάγχης συστήνουν τὴν χορήγηση ἀρκετῶν φαρμάκων γιὰ τὴν ἀνακούφιση τῶν συμπτωμάτων, ἀναγνωρίζοντας ὅμως, ὅτι κανένα ἀπὸ αὐτὰ τὰ φάρμακα δὲν μπορεῖ νὰ βελτιώσει τὴν πρόγνωση.⁴ Ἐπιπλέον, φαίνεται ὅτι τὰ ἀντιστηθαγγικὰ φάρμακα πρώτης καὶ δεύτερης γραμμῆς ὑποστηρίζονται ἀπὸ τὸ ἴδιο ἐπίπεδο τεκμηρίωσης.^{4,9} Ὄποτε καὶ πρέπει νὰ ἐξε-



Σχήμα 1. Εξατομικευμένη θεραπεία σύμφωνα με τις συννοσηρότητες των ασθενών και τους παράγοντες κινδύνου.⁹

ταστεί ή χρήση τους σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπου οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από τις ευεργετικές τους δράσεις πέρα από την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Διαβητικοί ασθενείς με σταθερή στηθάγχη

Περίπου το 33% των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο υποφέρουν, επίσης, από σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).⁶ Η παρουσία του ΣΔ οδηγεί σε πιδέκτηταμένη αγγειακή νόσο και σε μεγαλύτερο ισχαιμικό φορτίο.^{4,9} Κατά τη θεραπεία διαβητικών ασθενών με στηθάγχη, φάρμακα που έχουν θετικό ή τουλάχιστον ουδέτερο μεταβολικό προφίλ πρέπει να προτιμώνται. Η ρανολαζίνη είναι ένα αντι-στηθαγχικό φάρμακο με ευνοϊκή επίδραση στη μείωση των επιπέδων HbA1c.¹¹ Σε μια τυχαίοποιημένη έλεγχομένη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η χρήση αυτού του παράγοντα συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων HbA1c, ενώ το ποσοστό των ατόμων που παρ-

σίασαν HbA1c <7,0% ήταν μεγαλύτερο στον βραχίονα της ρανολαζίνης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (25,6% έναντι 41,2% · p = 0,0004). Η χρήση β-αναστολέων σε διαβητικούς ασθενείς είναι υπό συζήτηση, δεδομένης της υψηλότερης συχνότητας νεοεμφανιζόμενου ΣΔ ή επιδείνωσης του γλυκαμικού προφίλ σε αυτούς τους ασθενείς.⁵ Φαίνεται ότι αυτές οι δυσμενείς επιπτώσεις είναι περιορισμένες στην πλειονότητα των μη αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών. Πράγματι, οι αγγειοδιασταλτικοί β-αναστολείς παρουσιάζουν ένα ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ, καθώς βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και δεν προκαλούν επιβλαβή αποτελέσματα στο λιπιδαιμικό προφίλ.¹² Επιπλέον, υπάρχουν όρισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση της τριμεταζιδίνης σε διαβητικούς ασθενείς. Η χορήγηση αυτού του φαρμάκου (20 mg tid για δύο εβδομάδες), σε μια τυχαίοποιημένη έλεγχομένη με εικονικό φάρμακο μελέτη, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέ-

δων της γλυκόζης νηστείας πλάσματος.¹³ Ωστόσο, αυτή η μελέτη, καθώς και η πλειονότητα των μελετών με τριμεταζιδίνη, είχαν μικρό μέγεθος δείγματος.

Επομένως, παράγοντες όπως η ρανολαζίνη ή οι αγγειοδιασταλτικοί β-άναστολεείς με το ευνόικτο μεταβολικό τους προφίλ ή παράγοντες όπως η ιβαβραδίνη, ή νικορανδίνη, οι άναστολεείς διαύλων άσβεστίου και πιθανώς ή τριμεταζιδίνη με το ούδέτερο προφίλ τους θα πρέπει να προτιμούνται σε άσθενείς με στηθάγχη και ΣΔ για άνακούφιση των συμπτωμάτων.

Σταθερή στηθάγχη και έπηρεασμένη συστολική λειτουργία της άριστερης κοιλίας

Περίπου το 70% των περιπτώσεων καρδιακής άνεπαρκείας (ΚΑ) με μειωμένο κλάσμα έξώθησης συνδέονται άμεσα με στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Σε άσθενείς με ΚΑ και σταθερή στηθάγχη είναι προτιμότερο να χορηγούνται φάρμακα που όχι μόνο μειώνουν τις κρίσεις στηθάγχης, αλλά μπορεί, έπίσης, να έχουν ευεργετικές έπιδράσεις στην πρόγνωση. Η χορήγηση β-άναστολέων σε άσθενείς όχι μόνο μειώνει τα συμπτώματα της στηθάγχης, αλλά μπορεί, έπίσης, να καθυστερήσει την εξέλιξη της ΚΑ, ένω παράλληλα μειώνει το ρυθμό των νοσηλείων για ΚΑ και βελτιώνει την πρόγνωση.^{4,14} Έπιπλέον, ή χρήση της ιβαβραδίνης σε αυτούς τους άσθενείς είναι έπωφελής όχι μόνο από την άποψη της άνακούφισης των συμπτωμάτων, αλλά και από την άποψη της μείωσης της νοσηλείας για ΚΑ και τη βελτίωση της πρόγνωσης γενικά.^{4,14} Στη μελέτη BEAUTIFUL,¹⁵ ή χορήγηση της ιβαβραδίνης, σε άσθενείς με κλάσμα έξώθησης άριστερης κοιλίας (ΚΕΑΚ)<40%, όδήγησε σε σημαντική μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο του θανατηφόρου και του μη θανατηφόρου έμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 36% (p = 0,001) και την άνάγκη έπαναγγείωσης κατά 30% (p = 0,016) σε άσθενείς με ΚΣ > 70 bpm. Έπομένως, ή χρήση β-άναστολέων και/ή ιβαβραδίνη σε άσθενείς με σταθερή στηθάγχη και ΚΑ με μειωμένο κλάσμα έξώθησης προτιμάται, έπειδή, μαζί με τη μείωση των συμπτωμάτων, έχει ευνόικα άποτελέσματα στη μείωση της θνητότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά συμβάντα.^{4,14} Από την άλλη πλευρά, ή χρήση δινιτρικού άλατος ύδραλαζίνης/ισοσορβίδης, άντι της παραδοσιακής άναστολής του

συστήματος ρενίνης-άγγειοτασίνης-άλδοστερόνης, μπορεί να είναι προβληματική, έπειδή αυτός ό συνδυασμός μπορεί να προκαλέσει κρίσεις στηθάγχης. Παρομοίως, ή ασφάλεια της ρανολαζίνης σε άσθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ (ΚΑΜΚΕ) είναι άβέβαιη και συνεπώς πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.¹⁴ Τα νιτρώδη μπορεί να έχουν έναν πιθανό ρόλο, συνδυάζοντας την αγγειοδιασταλτική και άντιστηθαγική τους δράση.¹⁴ Η χορήγηση της νικορανδίνης και των διυδροπυριδινικών άποκλειστών διαύλων άσβεστίου (ΔΥΠΑΔΑ) έχει έπίσης άποδειχθεί ότι είναι ασφαλής σε άσθενείς με ΚΑ και έπηρεασμένη συστολική λειτουργία άριστερης κοιλίας.¹⁴ Δυστυχώς, δέν υπάρχουν σημαντικά δεδομένα σχετικά με τους άσθενείς με ΚΑ και μετρίως έπηρεασμένο ή διατηρημένο ΚΕ (40-49% και 50%). Καμία θεραπεία δέν έχει άποδείξει άκόμη πειστικά, ότι μειώνει τη θνητότητα ή τη θνησιμότητα. Έτσι, σε αυτούς τους άσθενείς μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε άντι-στηθαγικά φάρμακα, που έχουν έπίσης ευεργετικά άποτελέσματα στις συννοσηρότητές τους.

Σταθερή στηθάγχη και κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να έπιδεινώσει τα συμπτώματα της στηθάγχης, καθώς αύξάνει την καρδιακή συχνότητα και συνεπώς την κατανάλωση όξυγόνου στο μυοκάρδιο. Έπομένως, σε άσθενείς με σταθερή στηθάγχη και κολπική μαρμαρυγή, θα πρέπει να προτιμώνται τα άντι-στηθαγικά φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, όπως οι β-άναστολεείς και οι μη ΔΥΠΑΔΑ. Αυτά τα φάρμακα είναι χρήσιμα όχι μόνο για την άμεση ρύθμιση της ΚΣ αλλά και για τον μακροπρόθεσμο έλεγχο της. Οι παράγοντες μείωσης της ΚΣ με άντι-στηθαγική δράση όπως ή ιβαβραδίνη δέν προτείνονται, δεδομένου ότι αυτό το φάρμακο είναι άναποτελεσματικό στην ΚΜ.^{4,14} Έπιπλέον, ή ιβαβραδίνη στη μελέτη SIGNIFY αύξησε τη συχνότητα έμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (5,3% έναντι 3,8%, p=0,001),¹⁰ ένω μιá μετα-άνάλυση 21.571 άσθενών, που άξιολόγησε δεδομένα από 11 μελέτες με ιβαβραδίνη, έδειξε ότι ή θεραπεία με αυτόν τον παράγοντα σχετίστηκε με αύξημένο σχετικό κίνδυνο ΚΜ.¹⁶ Η ρανολαζίνη φαίνεται να καταστέλει την κολπική μαρμαρυγή και τις ύπερκοιλιακές άρρυθμίες έν γενεί.^{17,18} Σε μιá άναδρο-

μική μελέτη, που περιελάμβανε 393 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG, ή ρανολαζίνη (1.500 mg προεγχειρητικά, ακολουθούμενη από 1.000 mg δύο φορές την ημέρα για 10 έως 14 ημέρες) ήταν ανώτερη από την αμιωδαρόνη (400 mg προεγχειρητικά, ακολουθούμενη από 200 mg δύο φορές την ημέρα για 10 έως 14 ημέρες) στην πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής μετά από CABG (17,5% έναντι 26,5%, $p = 0,035$).¹⁷ Επιπλέον, σε μια μελέτη φάσης 2, που αξιολόγησε τις επιδράσεις της ρανολαζίνης και της δρονεδαρόνης μόνη ή σε συνδυασμό σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, ο συνδυασμός ρανολαζίνης 750 mg και χαμηλών δόσεων δρονεδαρόνης 225 mg δύο φορές ημερησίως οδήγησε σε σημαντική μείωση των συμβάντων κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.¹⁸

Πιθανοί συνδυασμοί αντι-στηθαγχιών φαρμάκων

Συνήθως, οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη χρειάζονται περισσότερα από ένα φάρμακα για την καταστολή των συμπτωμάτων στηθάγχης. Έτσι, στην πλειονότητα των μελετών χορηγήθηκαν διάφορα αντι-στηθαγχικά φάρμακα επιπλέον άλλων αντι-στηθαγχιών φαρμάκων.^{4,10} Ωστόσο, δεν μπορούν να συνδυαστούν όλα τα αντι-στηθαγχικά φάρμακα. Ο συνδυασμός της ιβαμπραδίνης, της ρανολαζίνης και της νικορανδίνης δεν συνιστάται λόγω του άγνωστου προφίλ ασφάλειας.¹⁴ Στην πραγματικότητα, δεν υπάρχουν μελέτες ή υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες με μικρά μεγέθη δειγμάτων, που να πραγματεύονται αυτό το ζήτημα. Επιπλέον, μετά τα αποτελέσματα της μελέτης SIGNIFY,¹⁰ η συγχορήγηση της ιβαμπραδίνης με μη ΔΥΠΑΔΑ αντενδείκνυται, καθώς είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της ΚΣ. Πράγματι, η βεραπαμίλη ή η διλτιαζέμη είναι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 και η ιβαβραδίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Οι αναστολείς και οι επαγωγείς του CYP3A4 είναι επιρρεπείς σε αλληλεπιδράσεις με την ιβαβραδίνη και επηρεάζουν τον μεταβολισμό της και τη φαρμακοκινητική της σε κλινικά σημαντική έκταση.¹⁹

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη συνήθως έχουν πολλές συννοσηρότητες. Θα πρέπει να

προταθεί μια εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ιδιαιτερότητες και τις συννοσηρότητες, καθώς όλα τα αντι-στηθαγχικά φάρμακα έχουν περίπου το ίδιο επίπεδο αποτελεσματικότητας και δεν υπάρχει μετρήσιμο όφελος στην επιβίωση.

Βιβλιογραφία

- Hemingway H, Crook AM, Feder G, Banerjee S, Dawson JR, Magee P, Philpott S, Sanders J, Wood A, Timmis AD. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N Engl J Med*. 2001 Mar 1;344(9):645-54. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103013440906>.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden A, Morel MA, van Hout BA; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001 Apr 12;344(15):1117-24. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200104123441502#t=articleTop>.
- Wijesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):370-9. <http://annals.org/aim/article/745670/meta-analysis-effects-percutaneous-coronary-intervention-versus-medical-therapy-angina>.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel A, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehd296>.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B,

- Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. http://journals.lww.com/jhypertension/Citation/2013/07000/2013_ESH_ESC_Guidelines_for_the_management_of.2.aspx.
6. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2142-2152. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31326-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31326-5/abstract).
 7. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785477>.
 8. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler A, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511939#t=articleTop>.
 9. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G, Kallistratos MS, Lopez-Sendon J, Dechend R, Mancia G, Camm AJ. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:445-53. [http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(16\)31158-5/fulltext](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(16)31158-5/fulltext).
 10. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1091-9. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406430#t=articleTop>.
 11. Eckel RH, Henry RR, Yue P, Dhalla A, Wong P, Jochelson P, Belardinelli L, Skyler JS. Effect of Ranolazine Monotherapy on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1189-96. <http://care.diabetesjournals.org/content/38/7/1189>.
 12. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Vasodilator β -blockers: a different class of antihypertensive agents? *Future Cardiol*. 2014 Nov;10(6):669-71. <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fca.14.51>.
 13. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003 Nov;146(5):E18. [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(03\)00415-0/fulltext](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(03)00415-0/fulltext).
 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.592/full>.
 15. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2337-45. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp358>.
 16. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart*. 2014 Oct;100(19):1506-10. <http://heart.bmj.com/content/100/19/1506.full>.
 17. Miles RH, Passman R, Murdock DK. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2011 Sep 1;108(5):673-6. [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(11\)01601-8/fulltext](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(11)01601-8/fulltext).
 18. Reiffel A, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwowska-Prokopczuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P; HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Oct;8(5):1048-56. <http://circep.ahajournals.org/content/8/5/1048>.
 19. Ivabradine. Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf