

Νεότερα αντιστηθαγχικά φάρμακα

Θεμιστοκλής Ηλινόπουλος
Διευθυντής Καρδιολογικής
Κλινικής
251 Γενικό Νοσοκομείο
Αεροπορίας



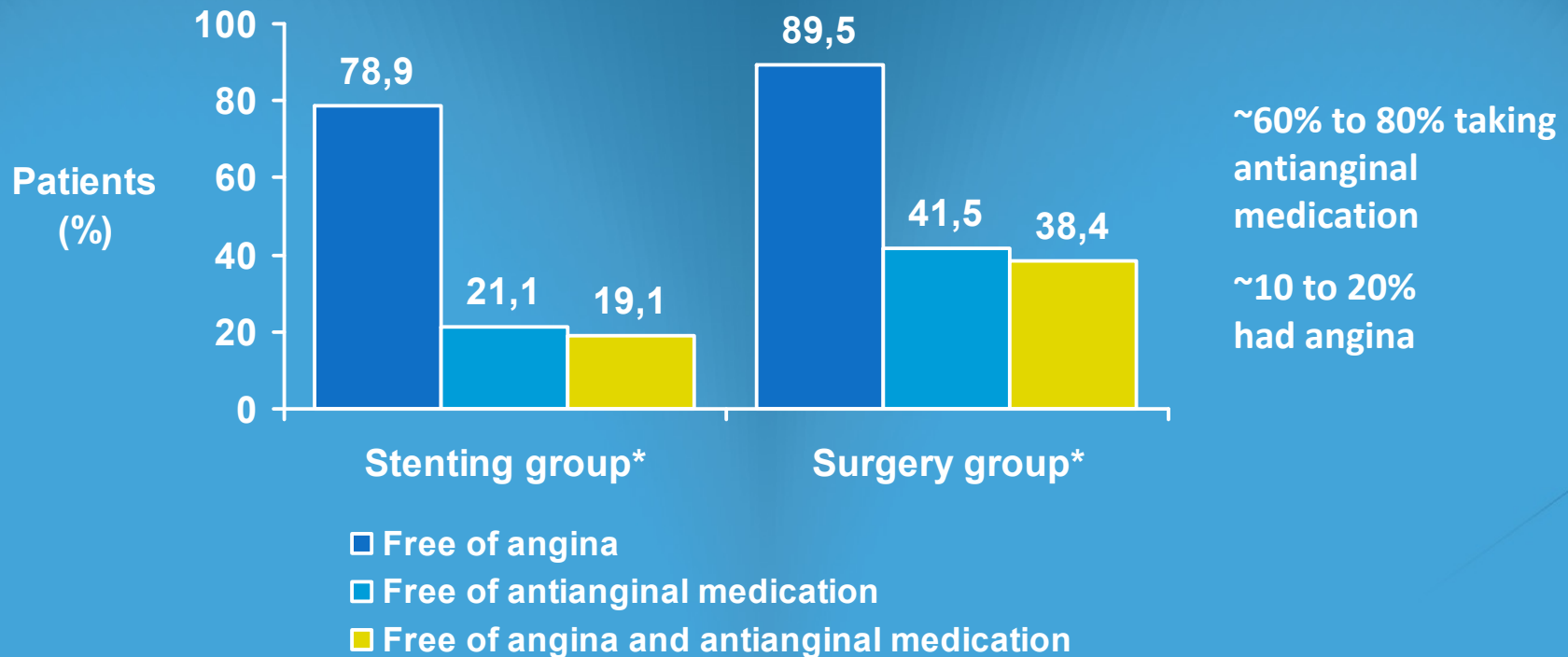
Νεότερα αντιστηθαγχικά φάρμακα

Ανδρας 65 ετών με ιστορικό
τριπλής αορτοστεφανιαίας
παράκαμψης (LIMA > LAD, SVG > OM, SVG > RCA)
πιο 10 ετών, εμφανίζει
στηθάγχη προσπαθείας. Η
παρούσα φαρμακευτική αγωγή
περιλαμβάνει ασπιρίνη
, στατίνες, βαποκλειστές και
αναστολείς ασβεστίου. Η
στεφανιογραφία δείχνει
απόφραξη του φλεβικού
μοσχεύματος για την δεξιά



Εμμένουσα ισχαιμία (στηθάγχη) παρά την βέλτιστη επαναιμάτωση

Arterial Revascularization Therapies Study

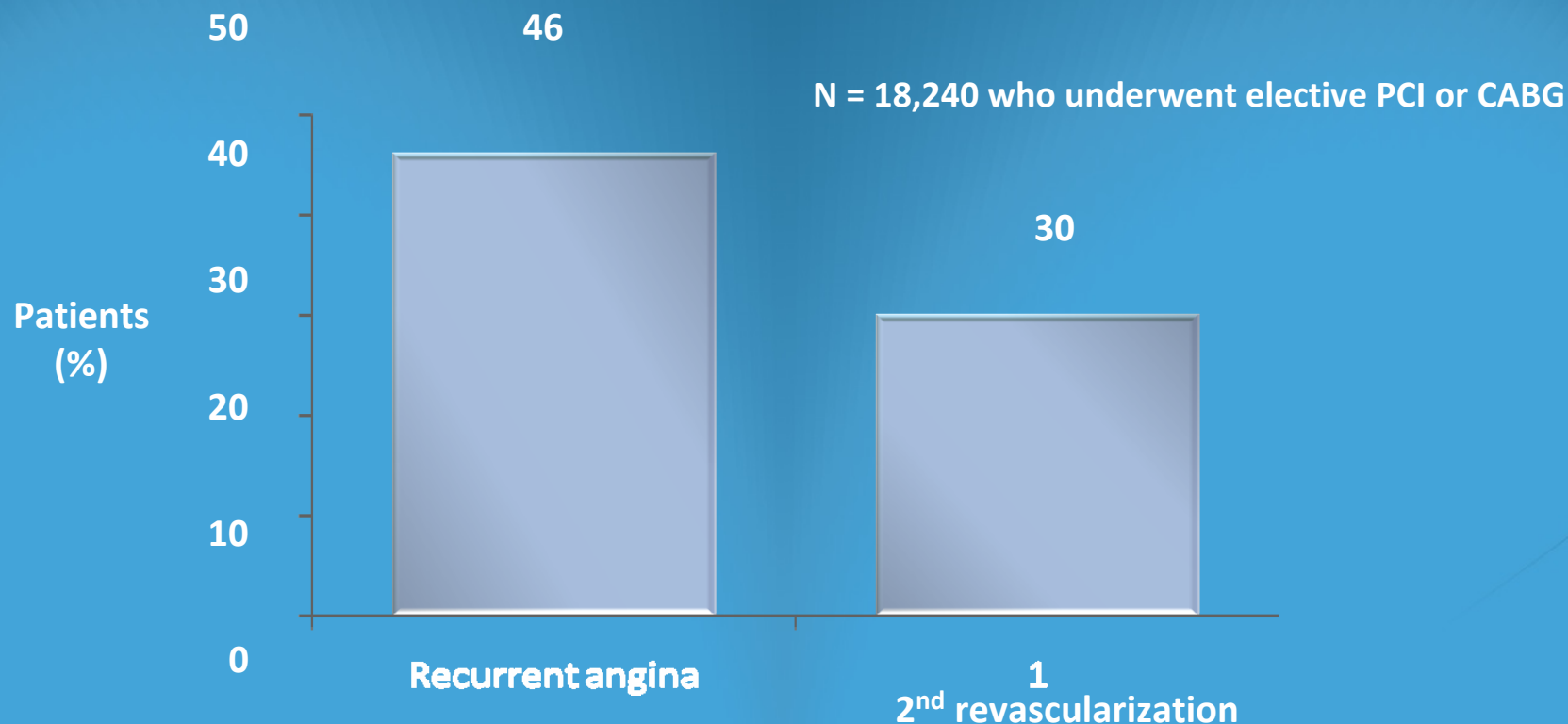


*1 year after optimal revascularization (stenting or surgery) for ischemia relief (not to prolong survival)



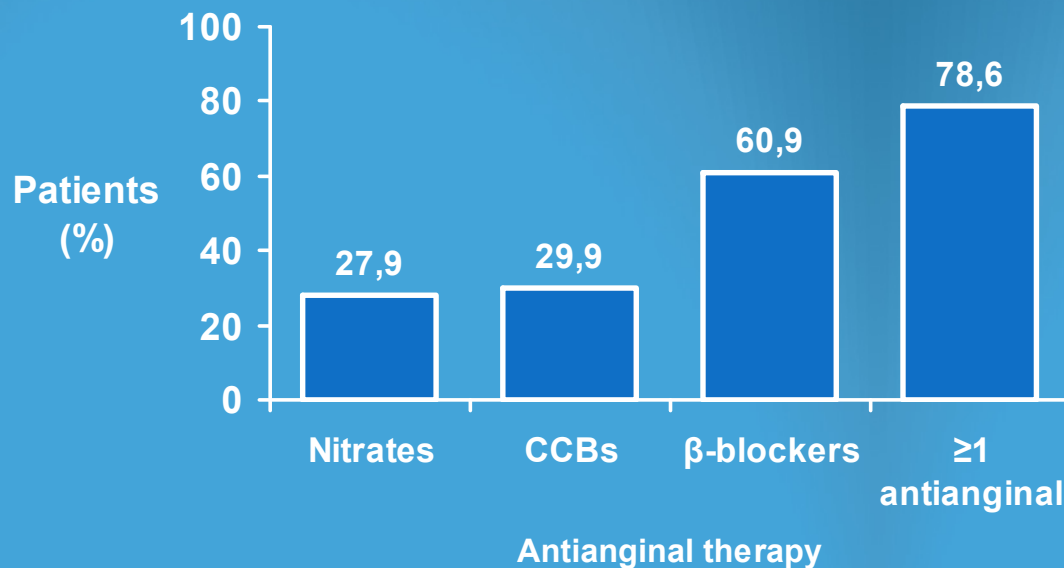
Serruys PW et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1117-24.

Δεύτερη επαναιμάτωση χρειάζεται συχνά μετά από PCI/CABG



Εμμένουσα ισχαιμία (στηθάγχη) παρά την PCI

N = 1620 διαδοχικοί ασθενείς από το μητρώο NHLBI;
1 year post-PCI



Παρά την
κλασσική
αντιστηθαγχ
ική αγωγή, 26%
των ασθενών
ανέφεραν
το υλάχιστον
ένα
στηθαγχικό
επείσοδο

Εμμένουσα ισχαιμία (στηθάγχη) παρά την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή

- Παρά την χρήση παραδοσιακών αντιστηθαγχικών (β-blockers, CCBs, νιτρούδη), οι ασθενείς ανέφεραν κατά μέσο όρο 2 στηθαγχικά επεισόδια / εβδομάδα
- Σημαντικό ποσοστό των ασθενών έχει σχετική δυσανεξία στις πλήρεις δόσεις β-blockers, CCBs, και νιτροδών
- β-blockers και πολλοί CCBs ασκούν παρόμοια αποτελέσματα στην ΑΠ, ΚΣ ή/και κ/κ αγωγή



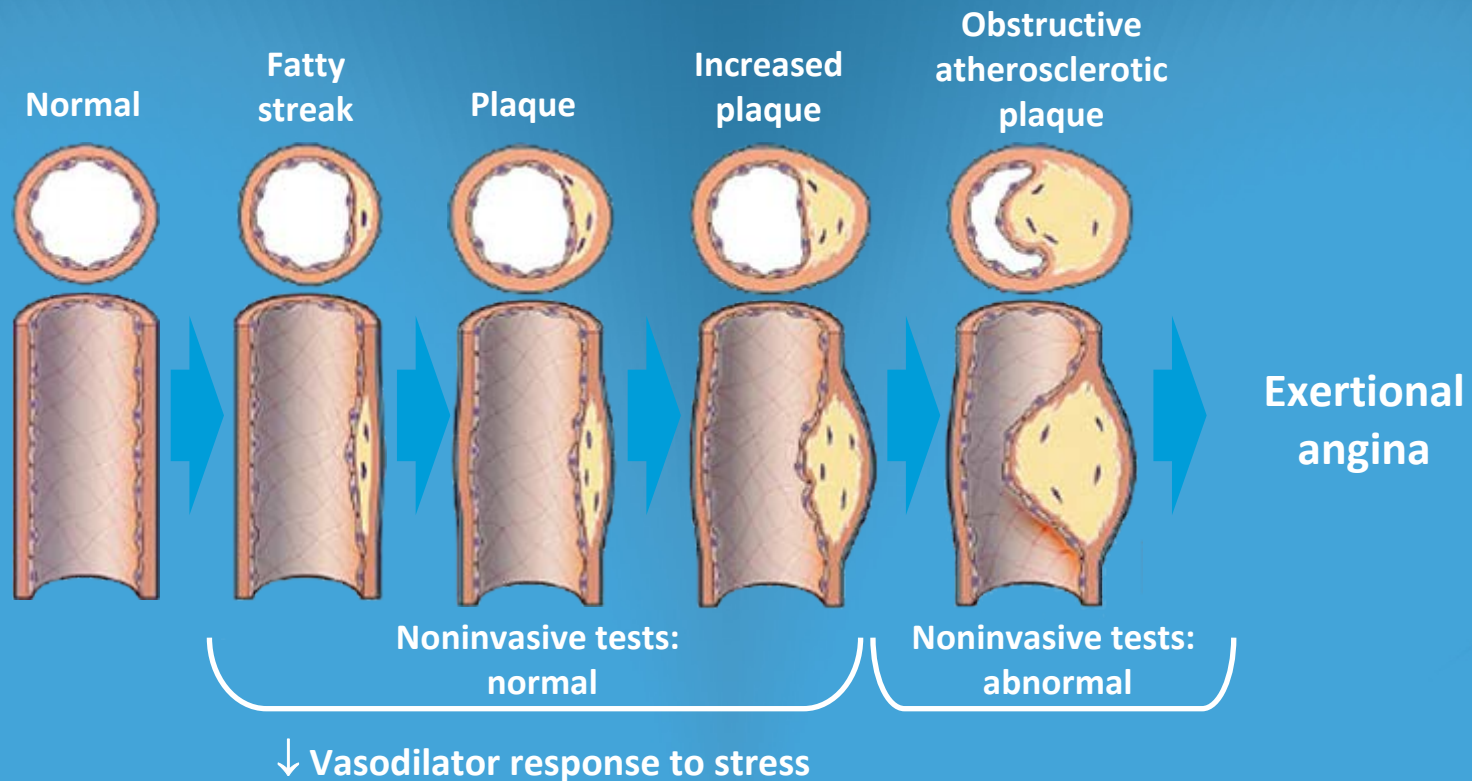
Χρειάζονται αντιστηθαγχικά
φάρμακα χωρίς αυτούς τους
περιορισμούς

Gibbons RJ et al. ACC/AHA 2002 guidelines.
www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf
Pepine CJ et al. Am J Cardiol. 1994;74:226-31.

Παθοφυσιολογία της ισχαιμίας του μυοκαρδίου

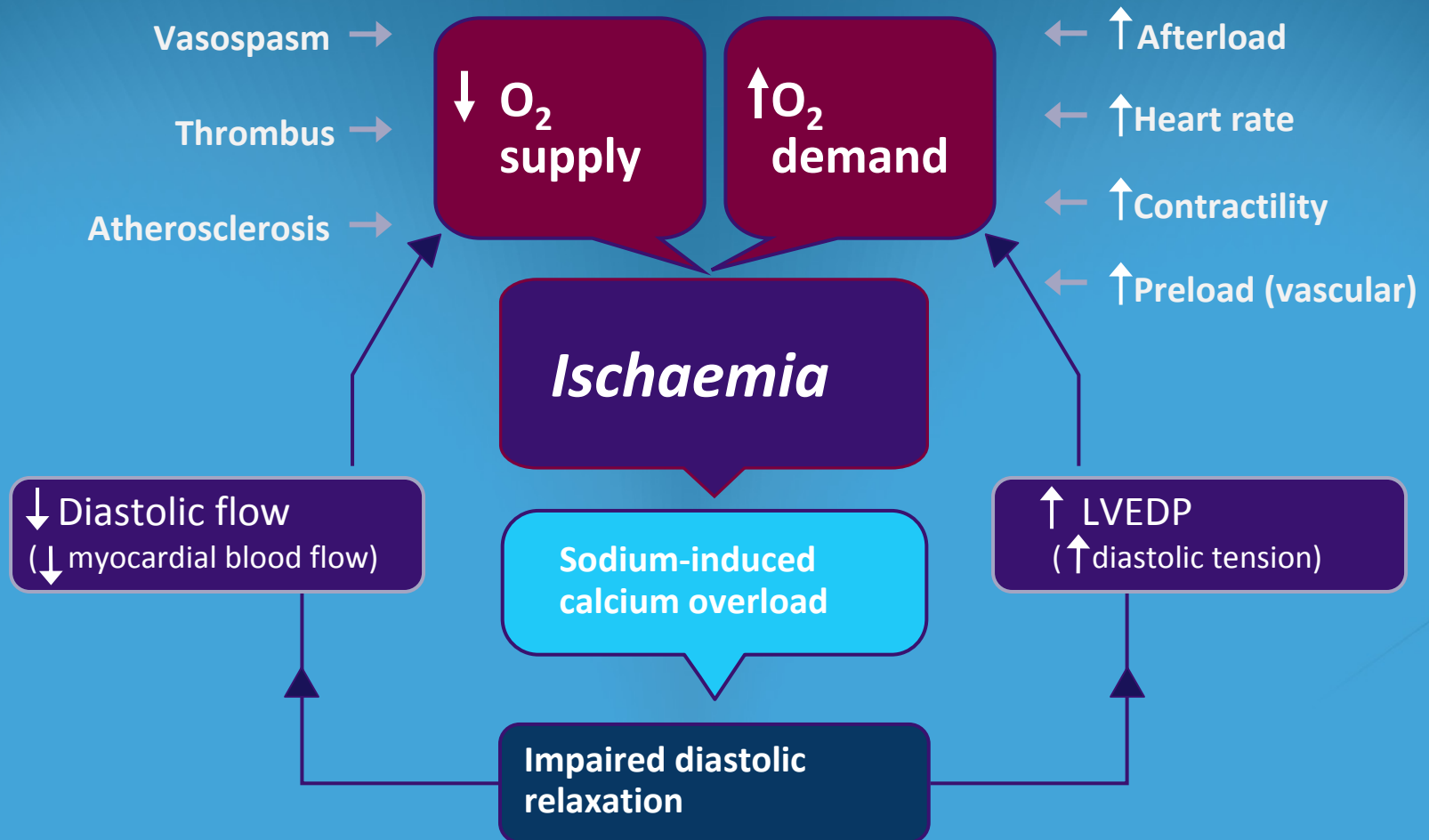


Αθηρωματική πλάκα και ισχαιμία



Adapted from Abrams J. *N Engl J Med.* 2005;352:2524-33.

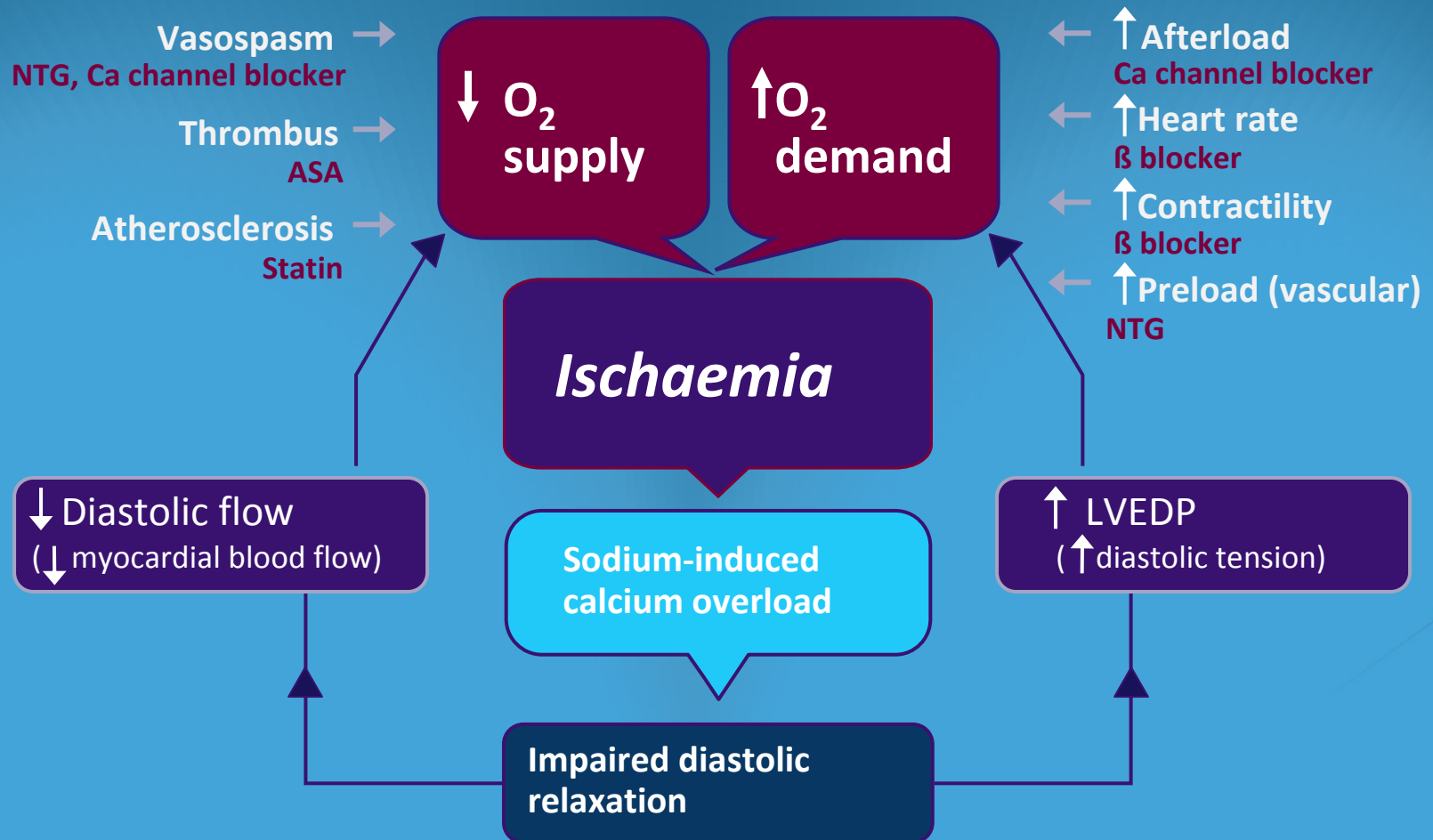
Αίτια και αποτελέσματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας: νέες αντιλήψεις



Chaitman BR. *Circulation* 2006;113:2462-2472. Belardinelli L, et al. *Eur Heart J* 2004;6(suppl I):I3-I7. Opie LH, et al. In: Opie LH, Gersh BJ, eds. *Drugs for the Heart*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005:5,33,56,58,280,323.



Αίτια και αποτελέσματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας: νέες αντιλήψεις



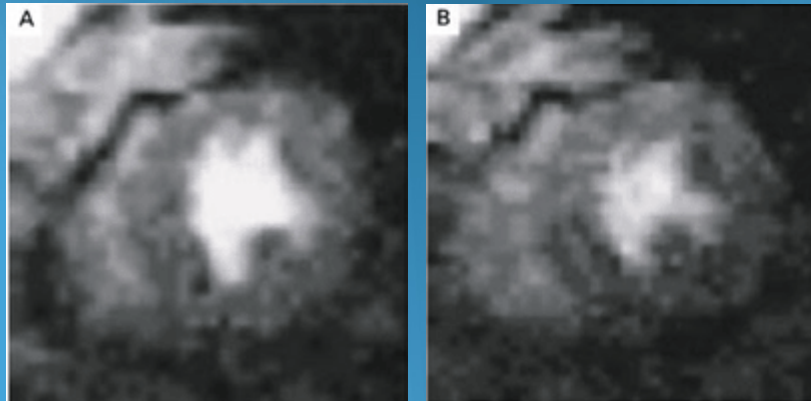
Chaitman BR. *Circulation* 2006;113:2462-2472. Belardinelli L, et al. *Eur Heart J* 2004;6(suppl I):I3-I7. Opie LH, et al. In: Opie LH, Gersh BJ, eds. *Drugs for the Heart*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005:5,33,56,58,280,323.



Υπενδοκάρδια υποαιμάτωση: σχέση με ισχαιμικά επεισόδια

MRI καρδιάς – πρώτη χορήγηση Γαδολίνιου

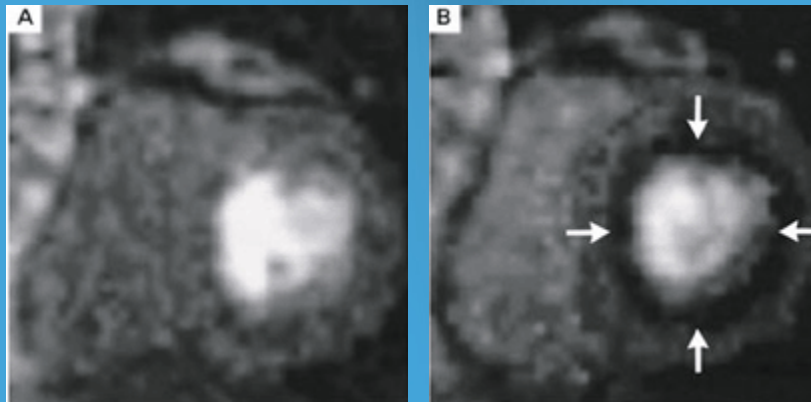
Control



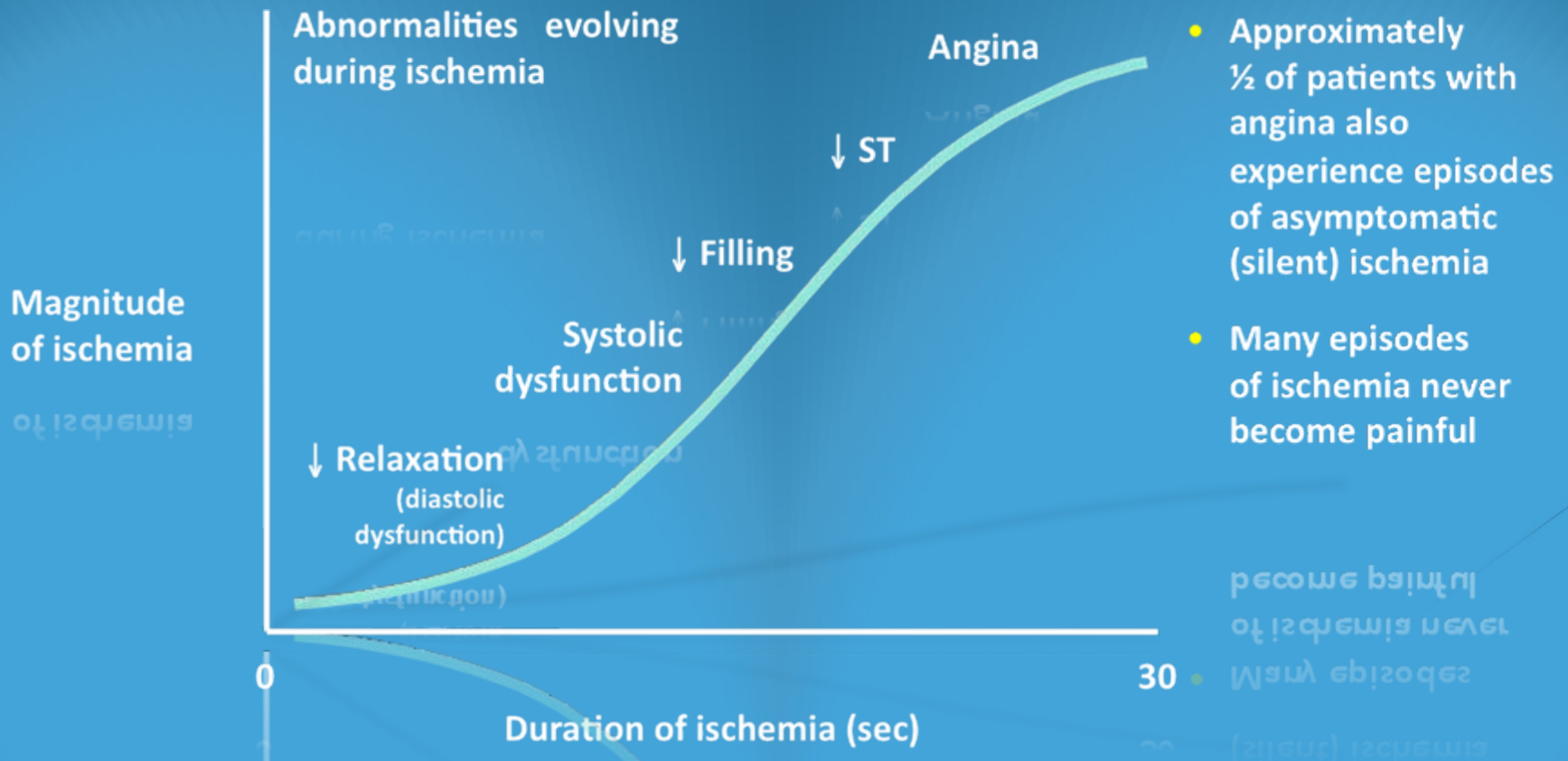
A. Ηρεμία

B. Κόπωση (iv
Αδενοσίνη)

Ασθενής με
προκάρδιο άλγος
και φυσιολογική
σ/φία



Τα συμπτώματα εμφανίζονται στο τέλος του «ισχαιμικού καταρράκτη»



Cohn PF et al. *Circulation*. 2003;108:1263-77.

Adapted from Kern MJ. In: *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed.



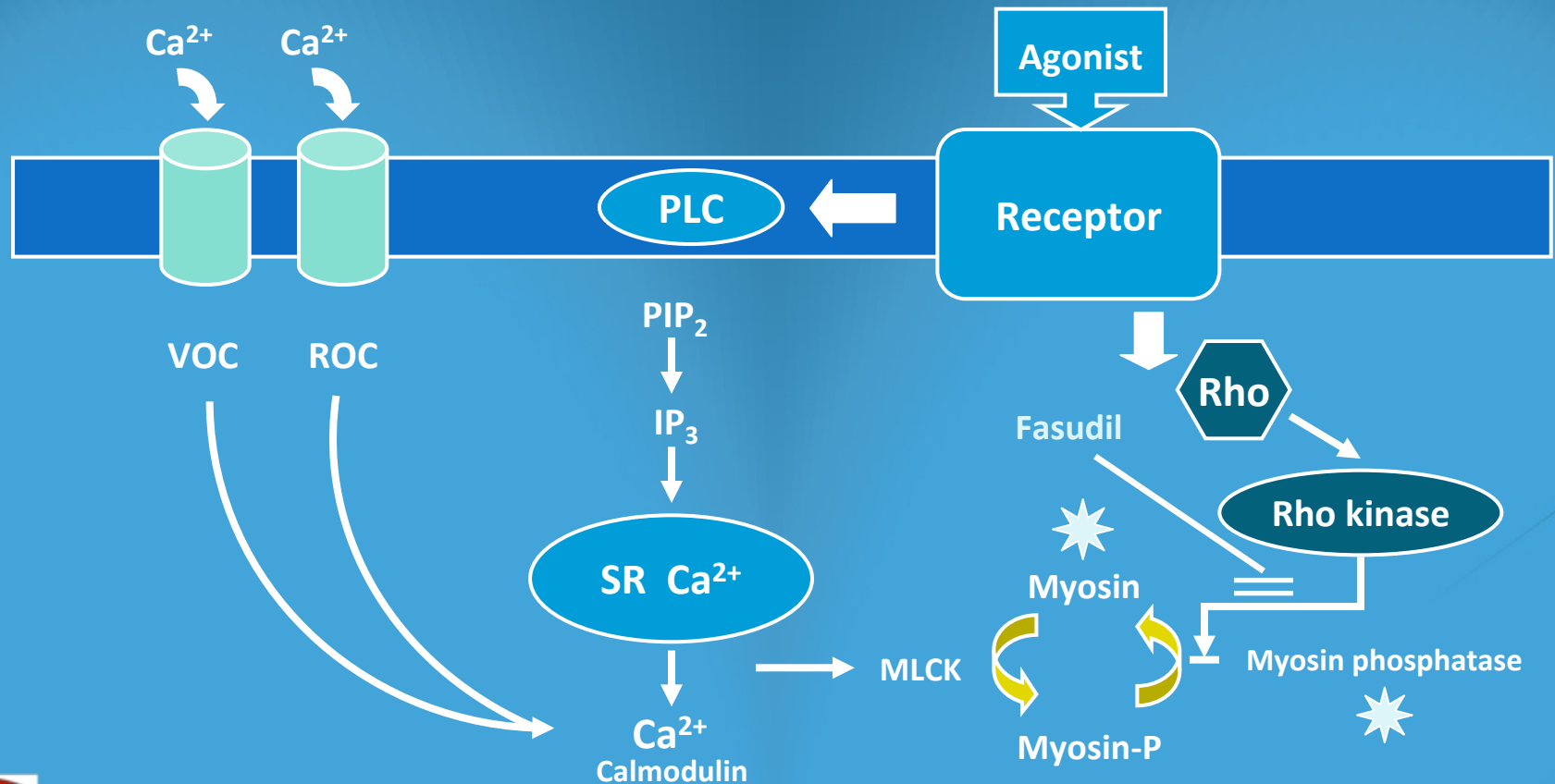
Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ισχαιμία μυοκαρδίου

- Α ν α σ τ ο λ ή ρ – κ ι ν ά σ η ς (fasudil)
- Μ ε τ α β ο λ ι κ ή τ ρ ο π ο π ο ί η σ η (trimetazidine)
- Preconditioning (nicorandil)
- Α ν α σ τ ο λ ή φ λ ε β ο κ ό μ β ο υ (ivabradine)
- Α ν α σ τ ο λ ή ό ψ ι μ ο υ ρ ε ύ μ α τ ο ς Na^+ (ranolazine)



Αναστολή ρ – κινάσης : Fasudil

Rho kinase πυροδοτεί αγγειοσύσπαση μέσω συσσώρευσης φωσφορυλιωμένης μυοσίνης

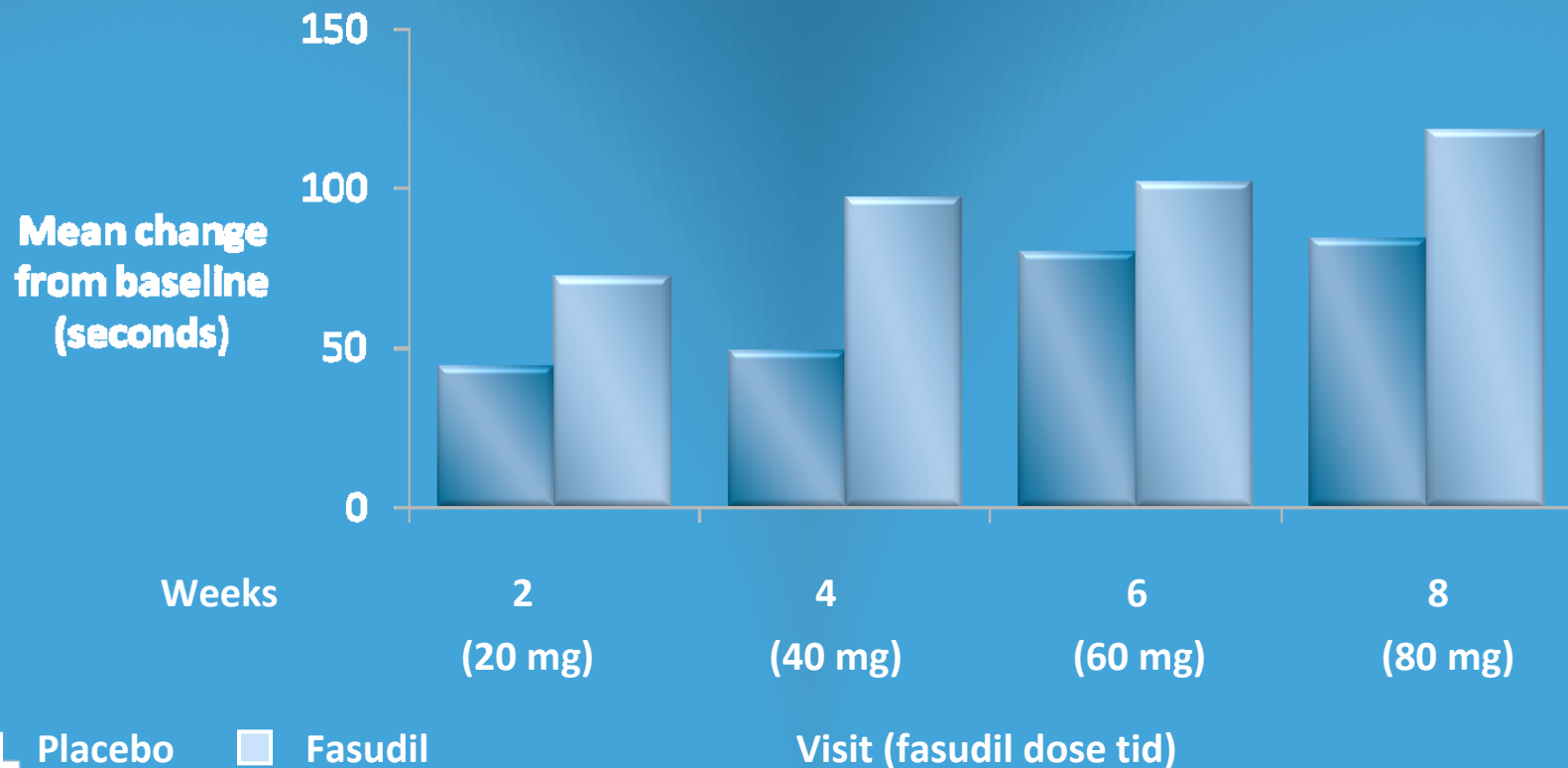


Adapted from Seasholtz TM. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284:C596-8.

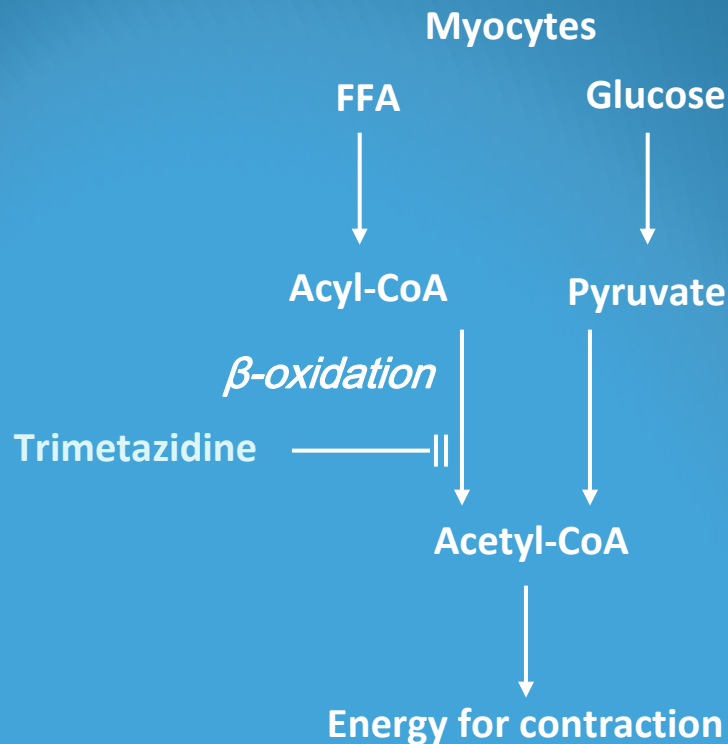


Αποτελέσματα : το Fasudil αυξάνει την διάρκεια άσκησης

N = 84



Μεταβολική διαμόρφωση (pFOX): Trimetazidine



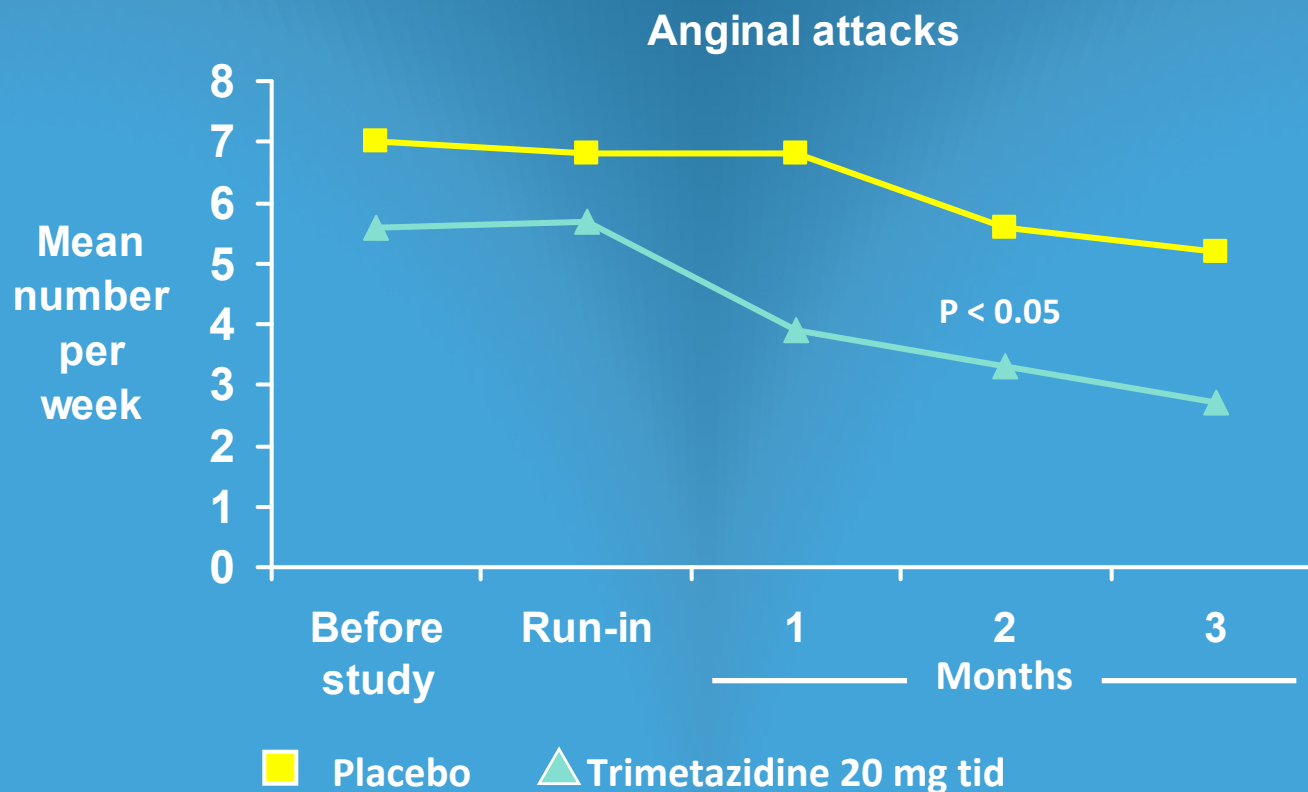
- Η οδός της γλυκόζης έχει μεγαλύτερες απαιτήσεις σε O_2 από την οδό FFA
- Στην ισχαιμία αυξάνονται τα επίπεδα οξείδωμένων FFA επισκιάζοντας την οδό της γλυκόζης

pFOX = μερική οξείδωση λιπαρών οξέων
FFA = ελεύθερα λιπαρά οξέα

MacInnes A et al. *Circ Res.* 2003;93:e26-32.
Lopaschuk GD et al. *Circ Res.* 2003;93:e33-7.
Stanley WC. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(suppl 1):S31-45.

TACT: Trimetazidine μειώνει τα στηθαγικά επεισόδια

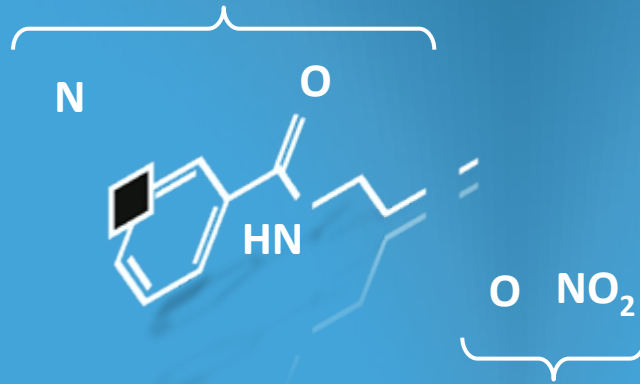
N = 166 άρρενες με στηθάγχη CCS class I–III



Preconditioning: Nicorandil

Ενεργοποίηση διαύλων K^+ (ATP-sensitive)

- Ισχαιμικό preconditioning
- Διάταση στεφανιαίων τριχοειδών



Μεσολάβηση NO

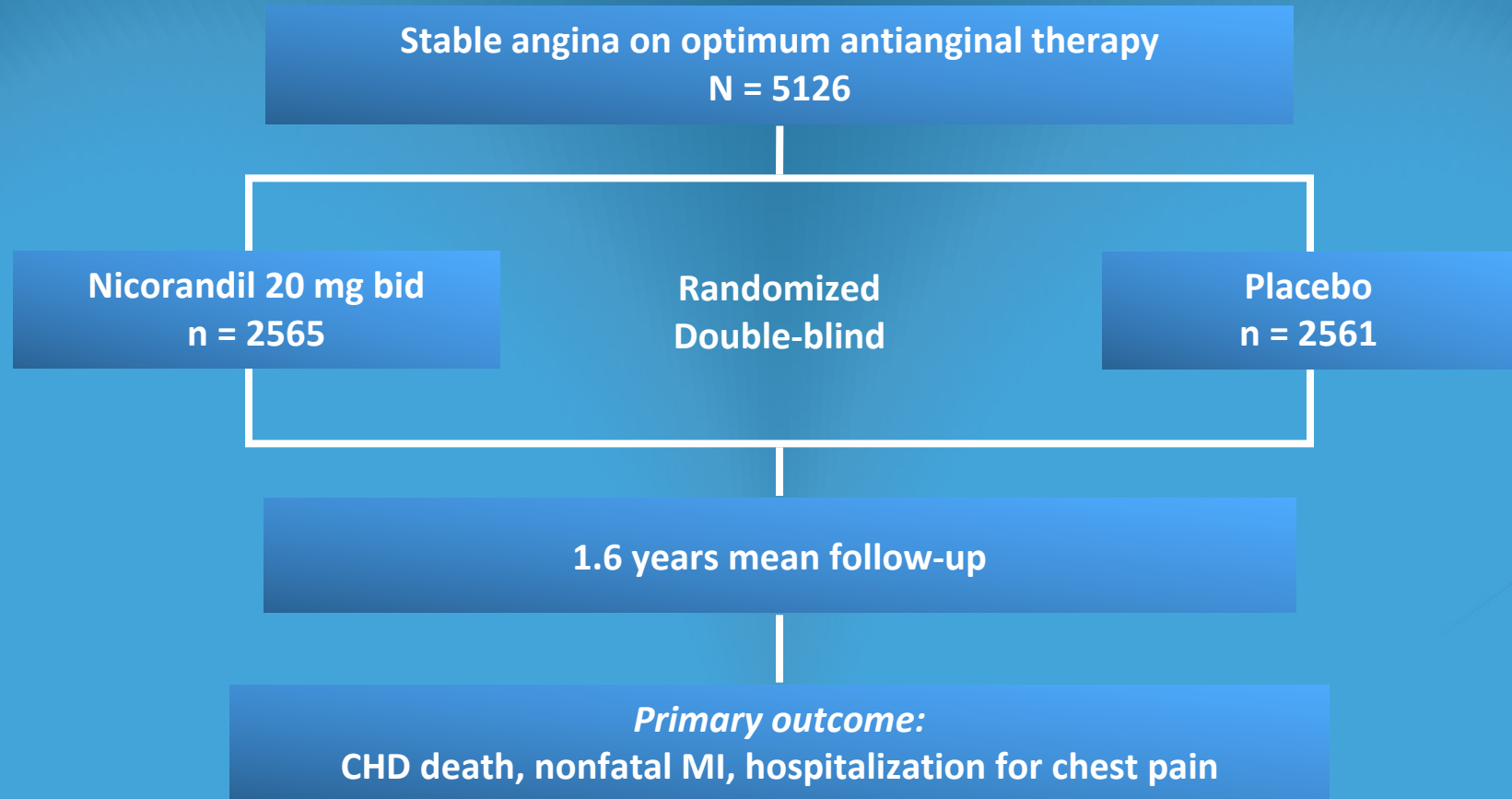
- Διαστολή επικαρδιακών αγγείων



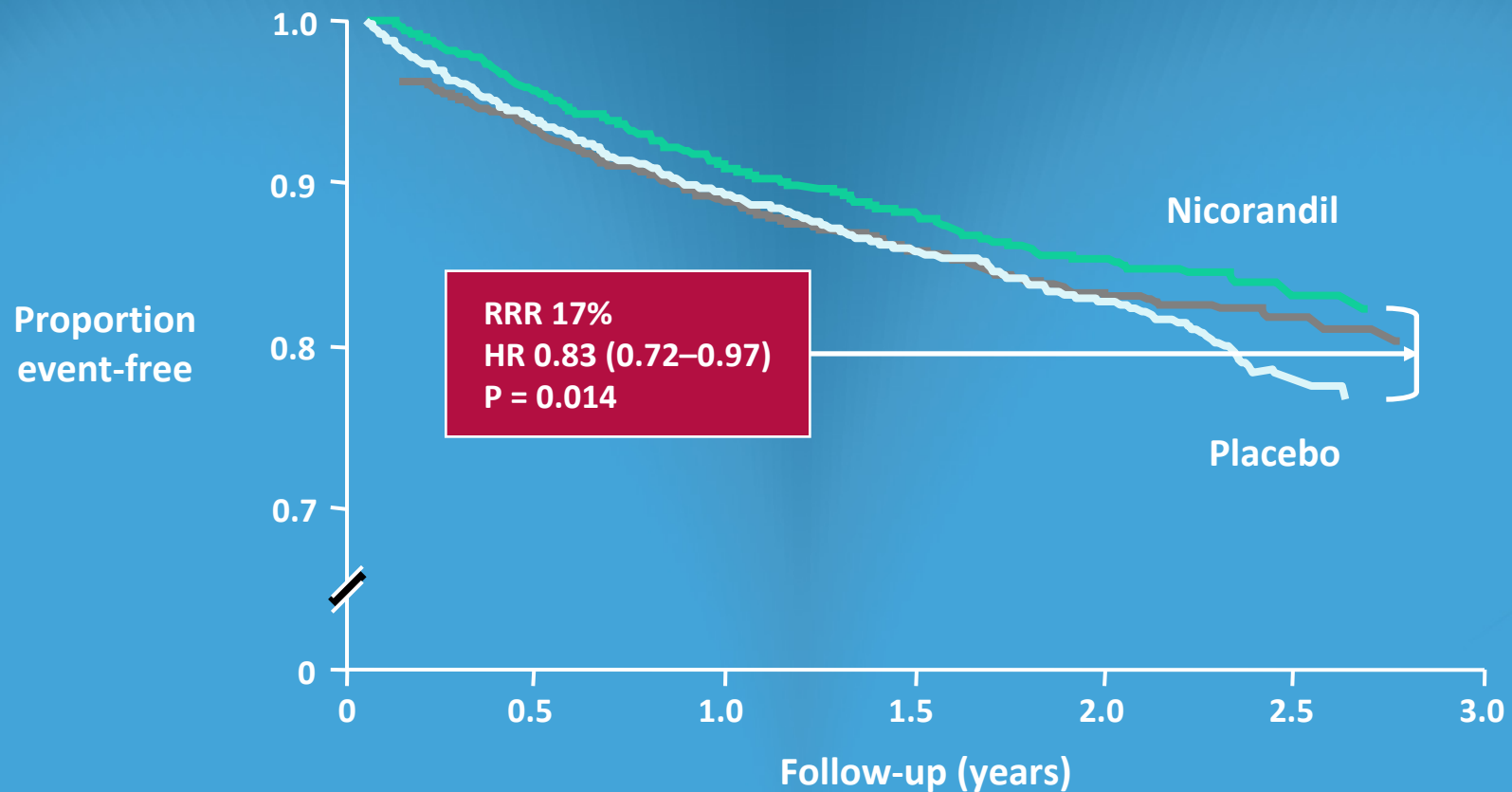
IONA Study Group. *Lancet*. 2002;359:1269-75.
Rahman N et al. *AAPS J*. 2004;6:e34.

IONA: Σχεδιασμός μελέτης

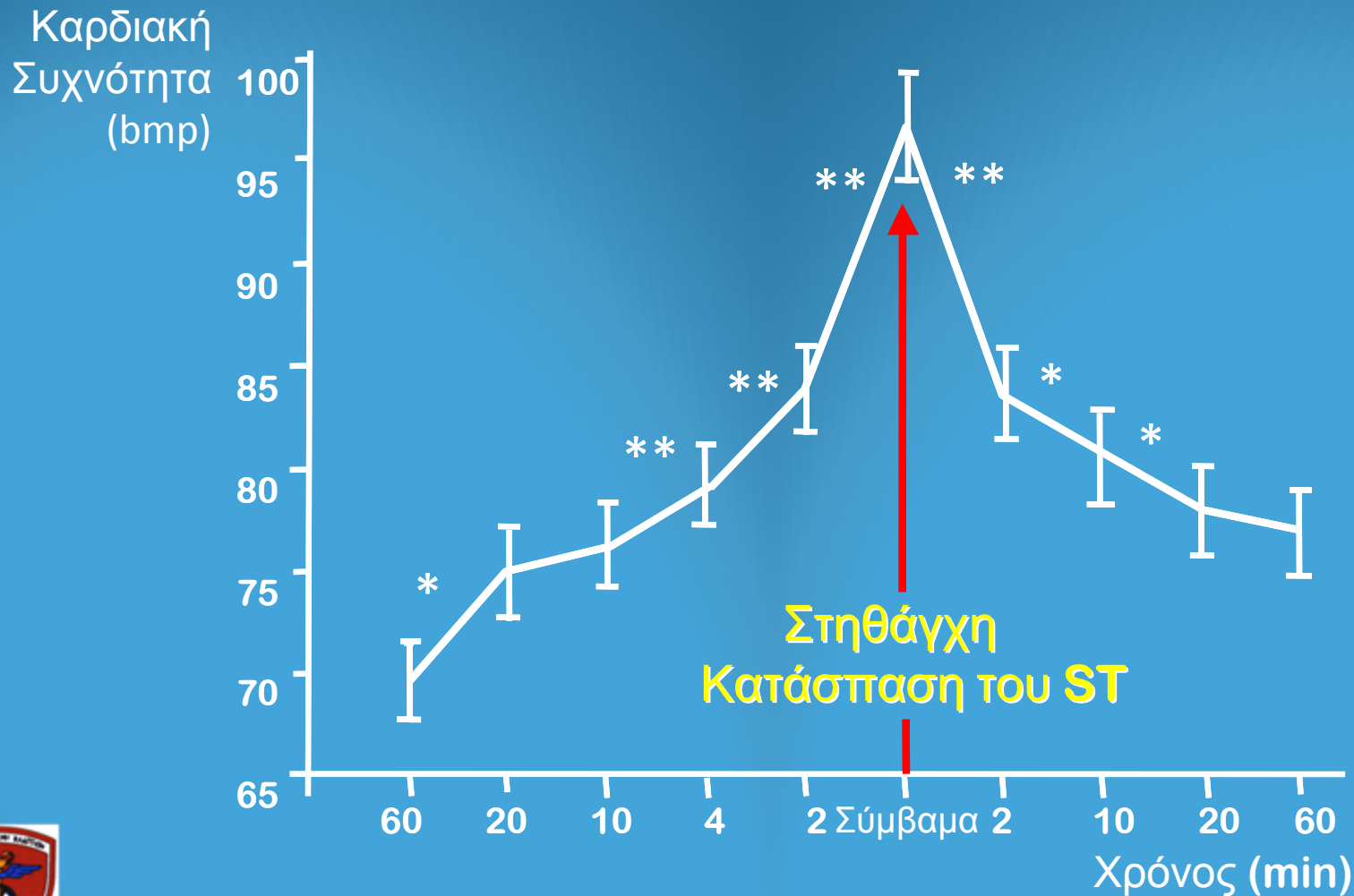
Impact Of Nicorandil in Angina



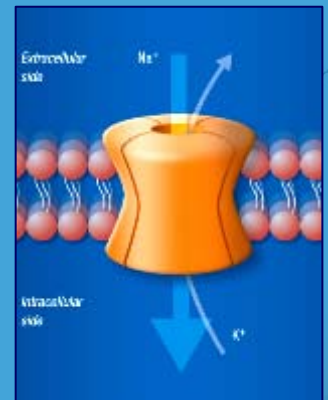
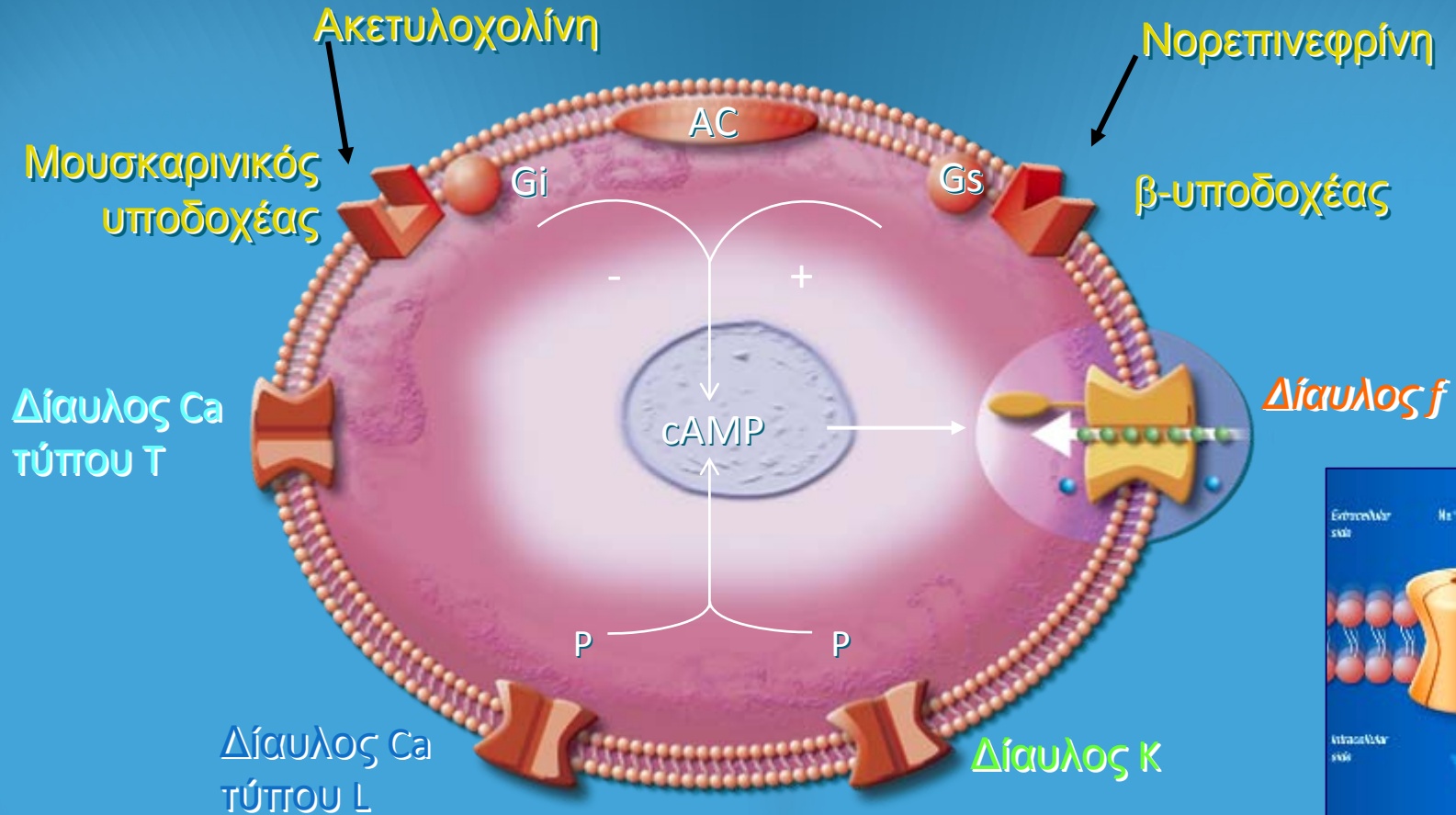
IONA: Μείωση στην πρωτογενή έκβαση ΚΑ θάνατος, OEM, νοσηλεία για προκάρδιο άλγος



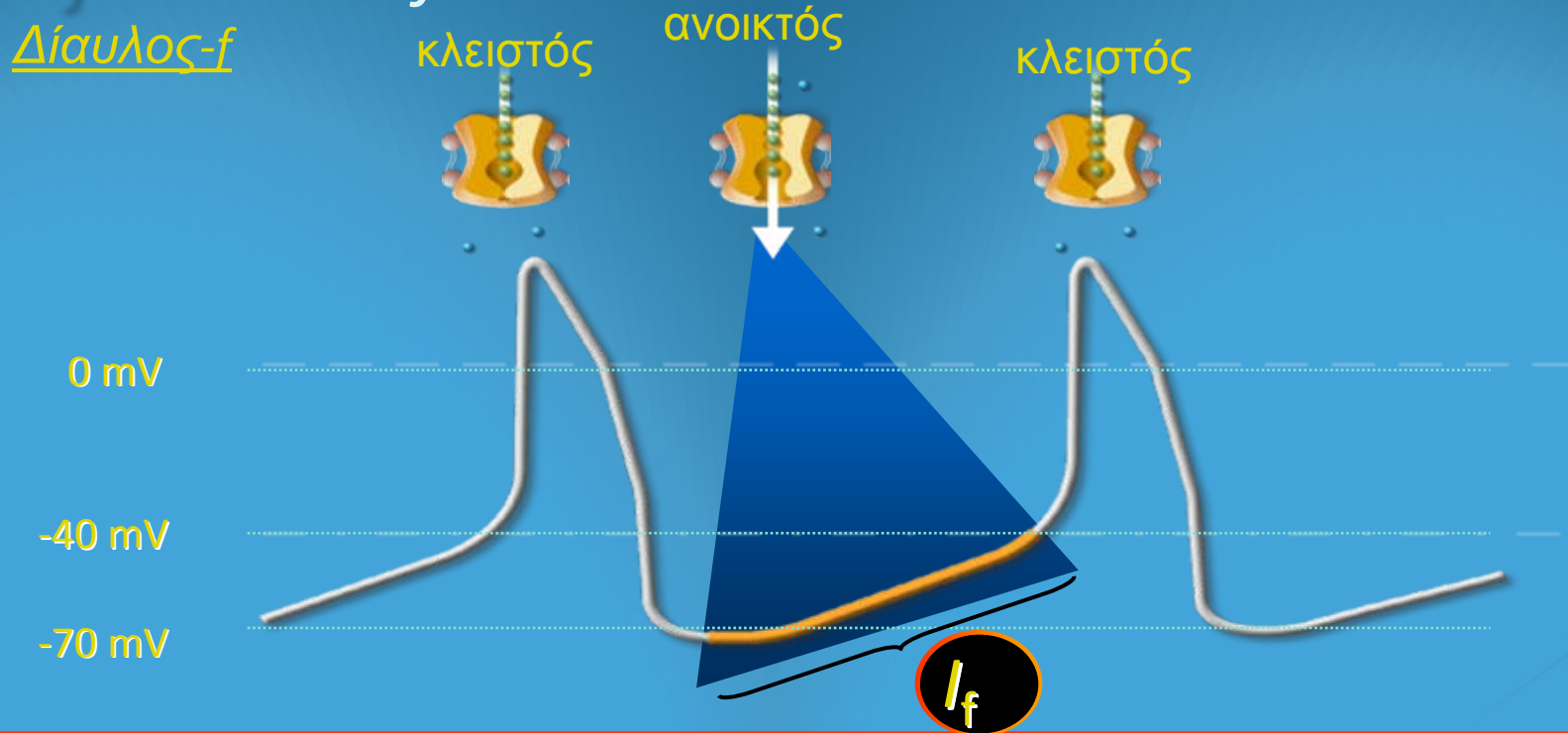
Καρδιακή Συχνότητα και Σταθερή Στηθάγχη



Φλεβοκομβικό κύτταρο ο βηματοδότης της καρδιάς

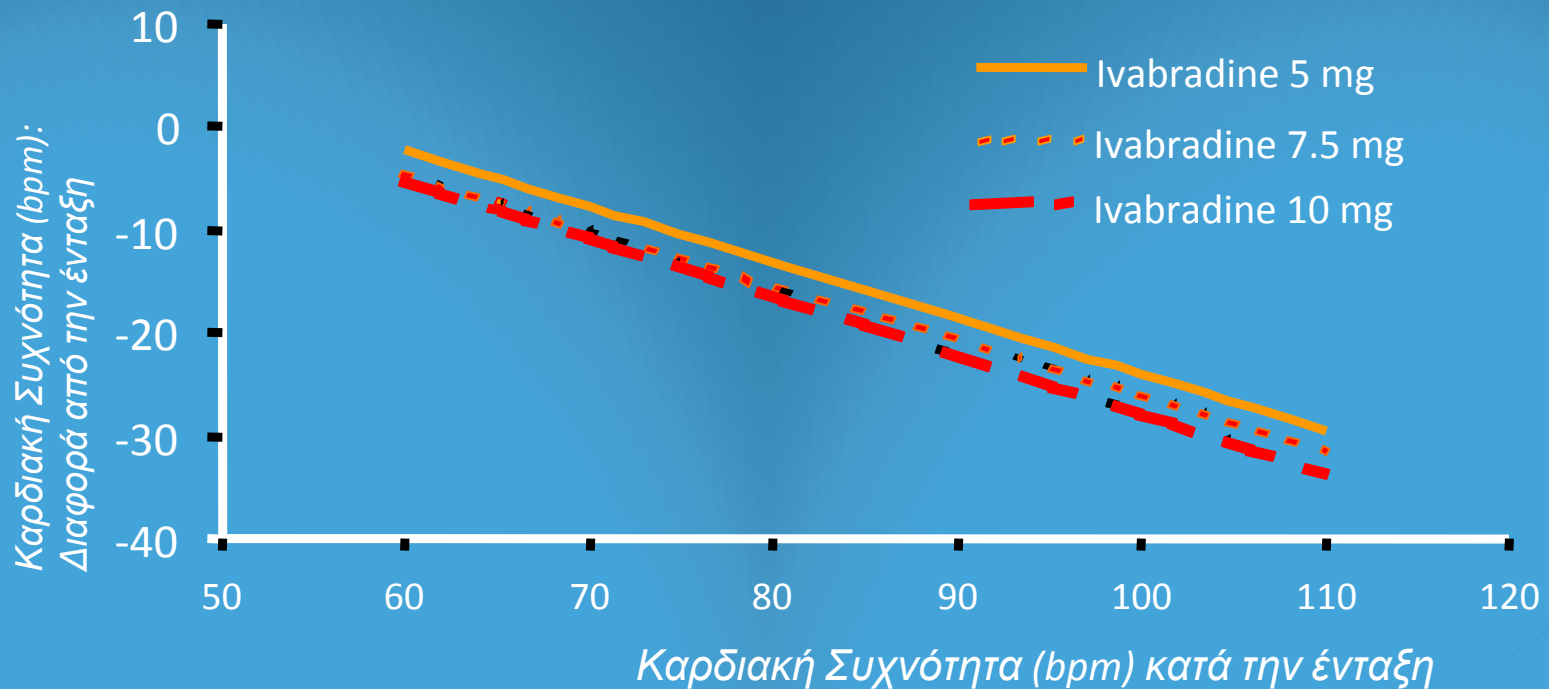


Καρδιακή συχνότητα και ρεύμα I_f στο φλεβόκομβο



Το ρεύμα I_f καθορίζει την κλίση της διαστολικής εκπόλωσης, τη συχνότητα των δυναμικών ενέργειας και, συνεπώς, την καρδιακή συχνότητα

Μείωση ΚΣ ανάλογα με την αρχική ΚΣ (n=1.328)



Δοσολογία Έναρξης (5mg)

- Αρχική ΚΣ 100 bpm: ~ 30-40 bpm
- Αρχική ΚΣ 60 bpm: ~ 5 bpm

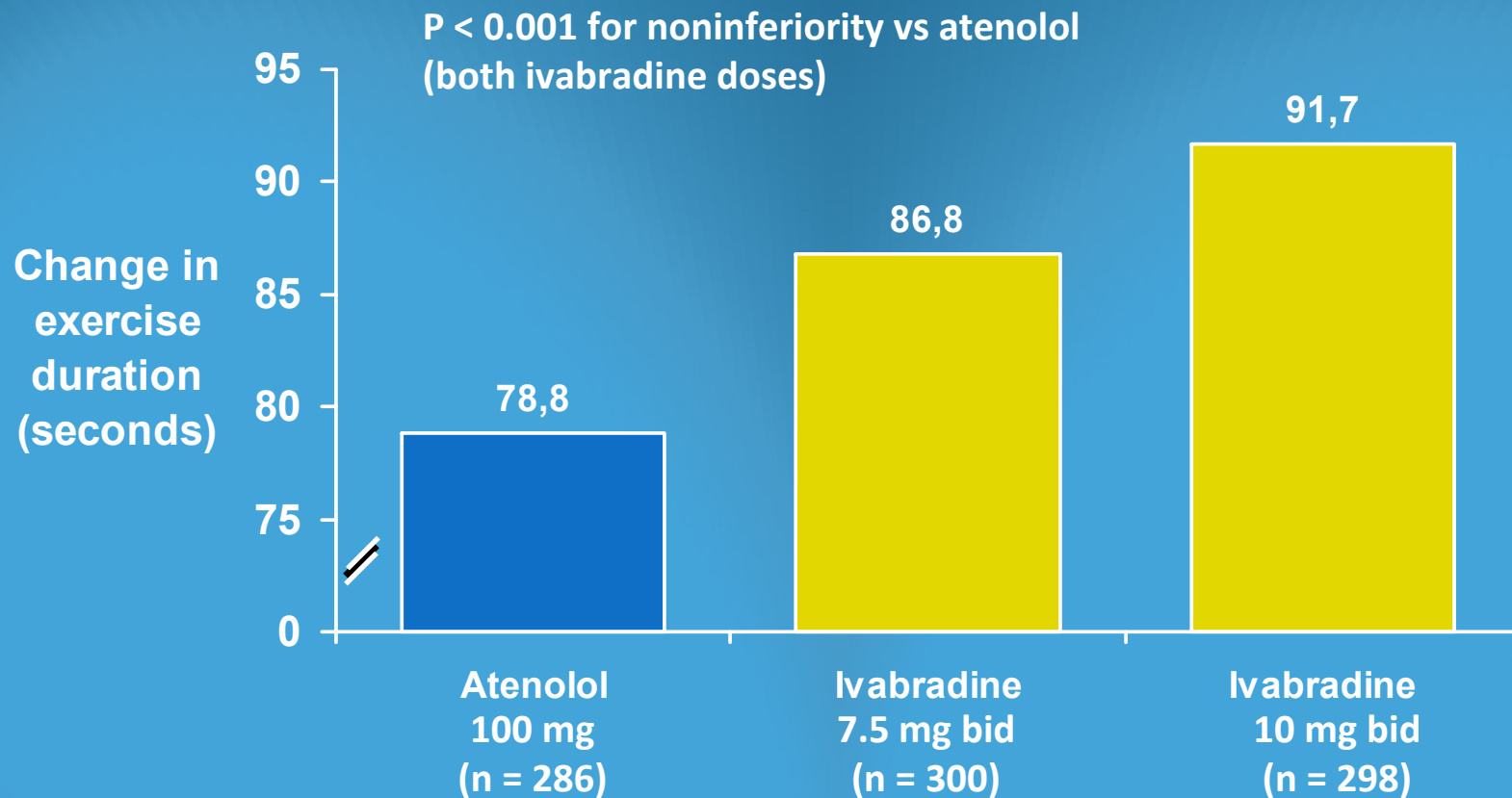
John Camm, Oral Communication, WCC/ESC Barcelona 2006. (Data on file)



Μείωση Καρδιακής Συχνότητας & Ισχαιμία



INITIATIVE: Επίδραση Ιβαμπραδίνης vs β-αναστολέα στην ικανότητα άσκησης



Patients completing trial

Tardif J-C et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-36.



BEAUTIFUL

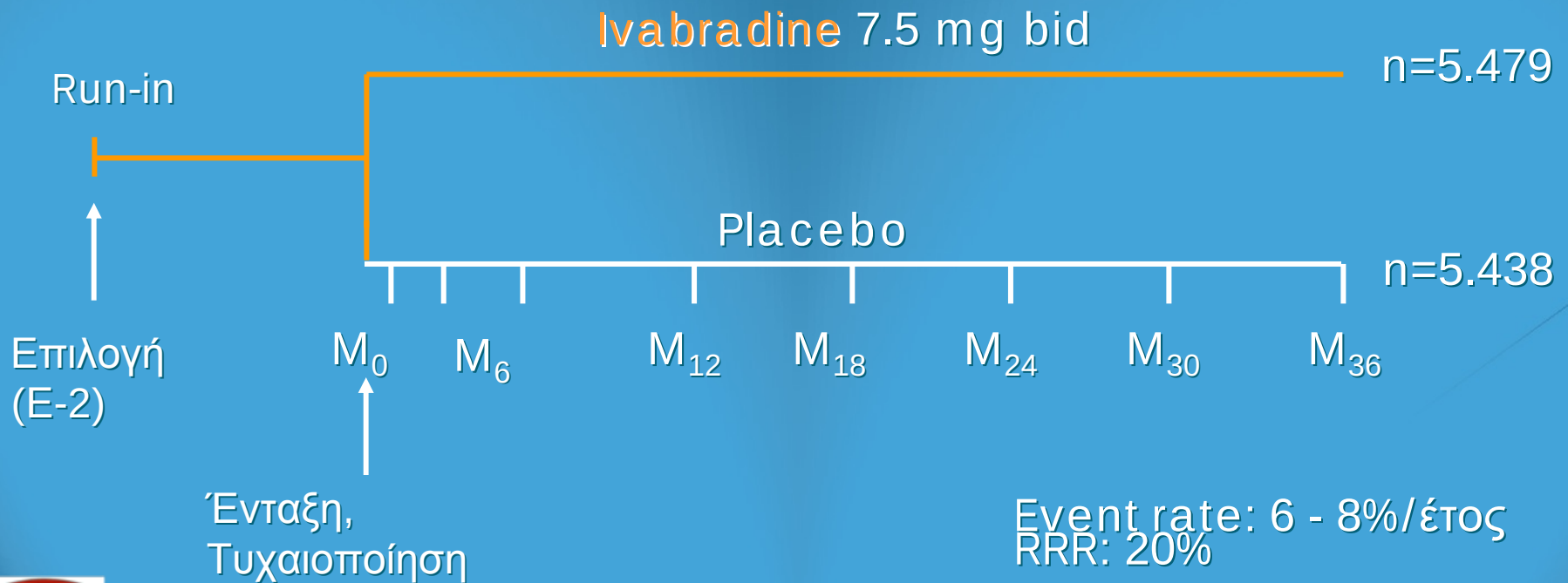


Morbidity-mortality Evaluation of
The I_f inhibitor ivabradine in patients
with coronary disease and
left ventricular dysfunction

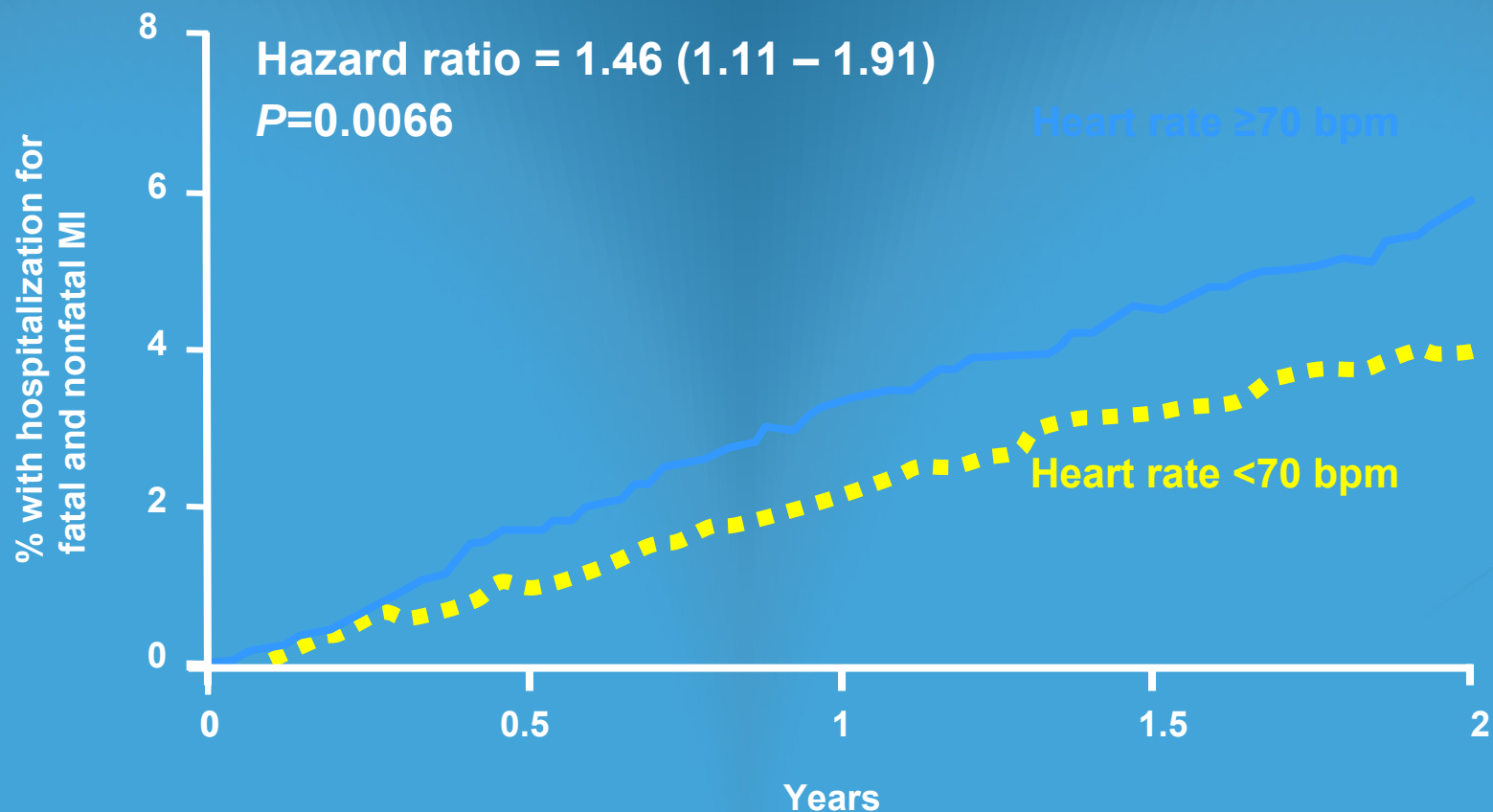


10.917 ασθενείς

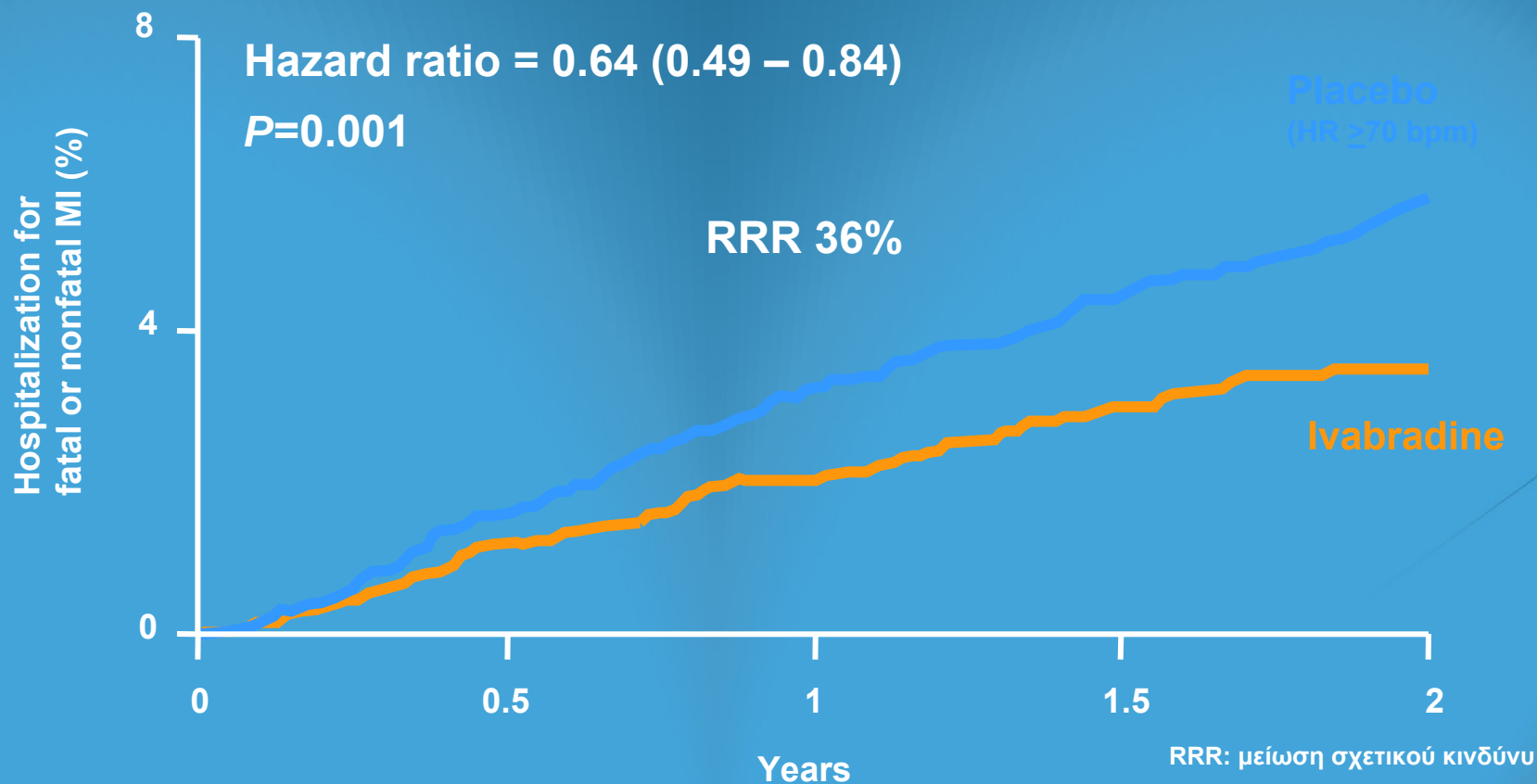
Ivabradine: 5mg bid για 2 εβδομάδες, μετά 7,5mg bid



Prospective data from the BEAUTIFUL placebo arm



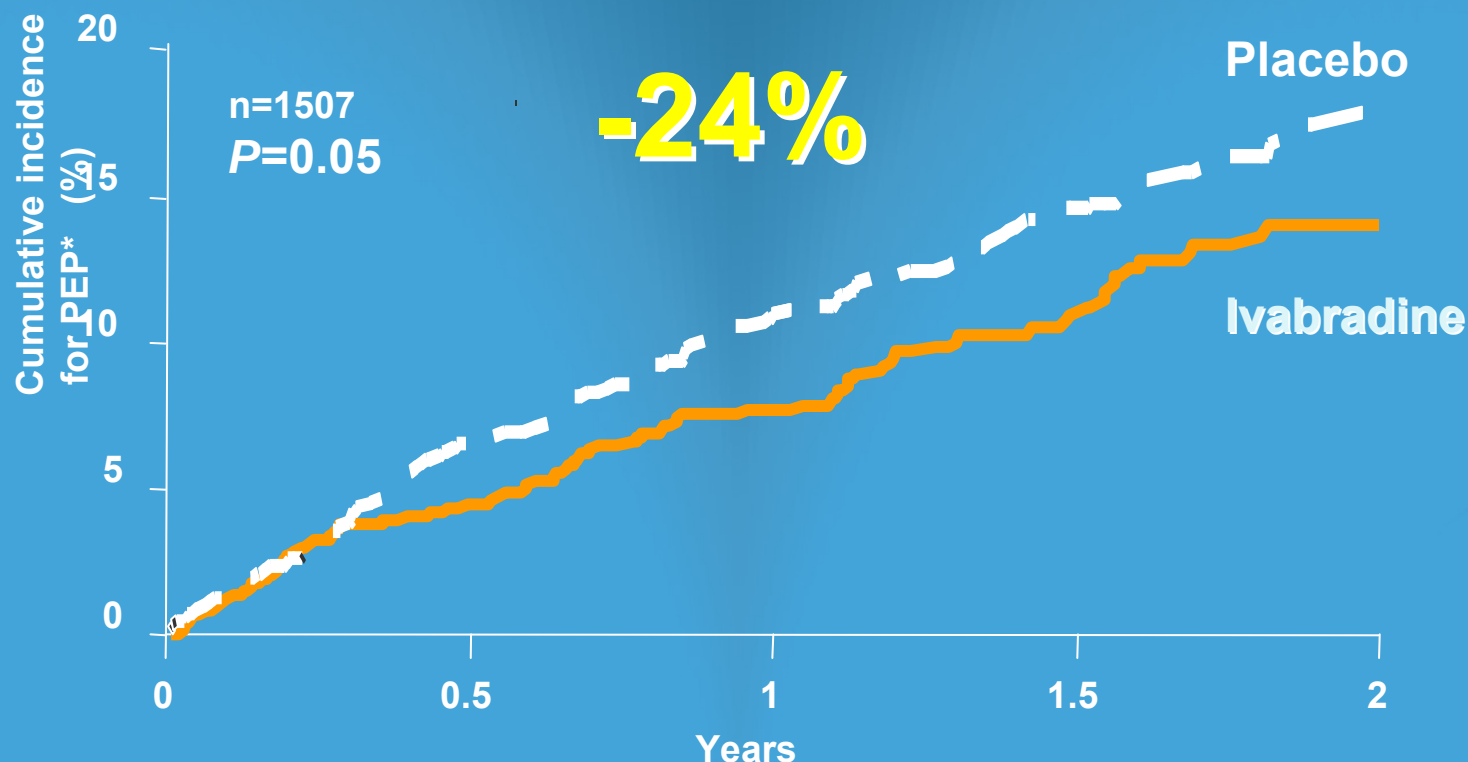
Η Ιβαμπραδίνη μειώνει τα OEM (ΚΣ ≥70 bpm)



Η Ιβαμπραδίνη μειώνει την πρωτογενή έκβαση σε στηθαγχικούς ασθενείς

New results in
angina patients

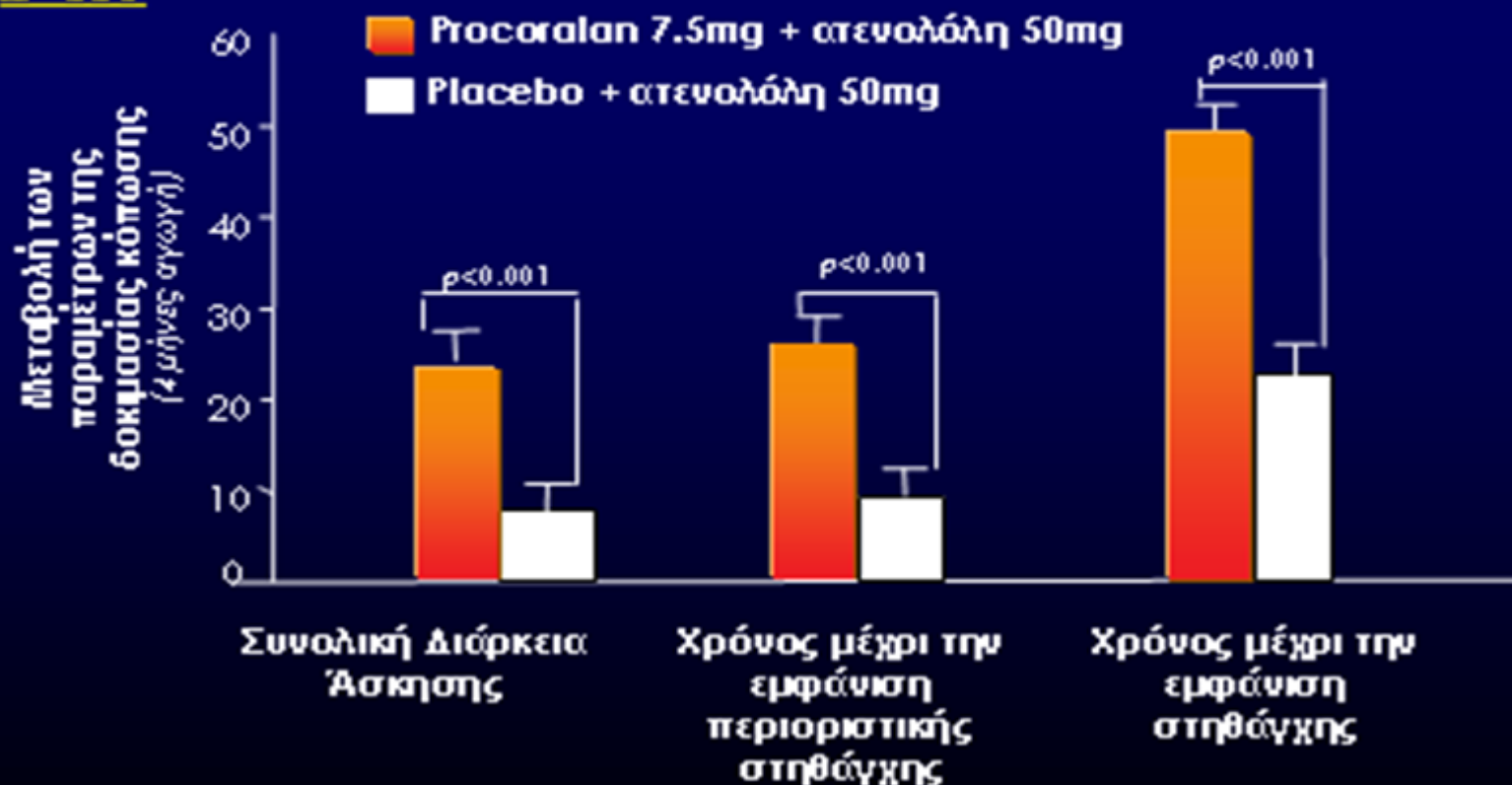
Primary end point(PEP) : θάνατος από καρδιακά αίτια + νοσηλεία για ΚΑ ή OEM



Αντι-ισχαιμική αποτελεσματικότητα επιπλέον του β-αποκλειστή

ASSOCIATE

n=889



Υαδόβ JG, et al. Eur Heart J. 2009; 29 (suppl 5): S26.



... ένα παθολογικό παράδειγμα ...

Diseases/Conditions

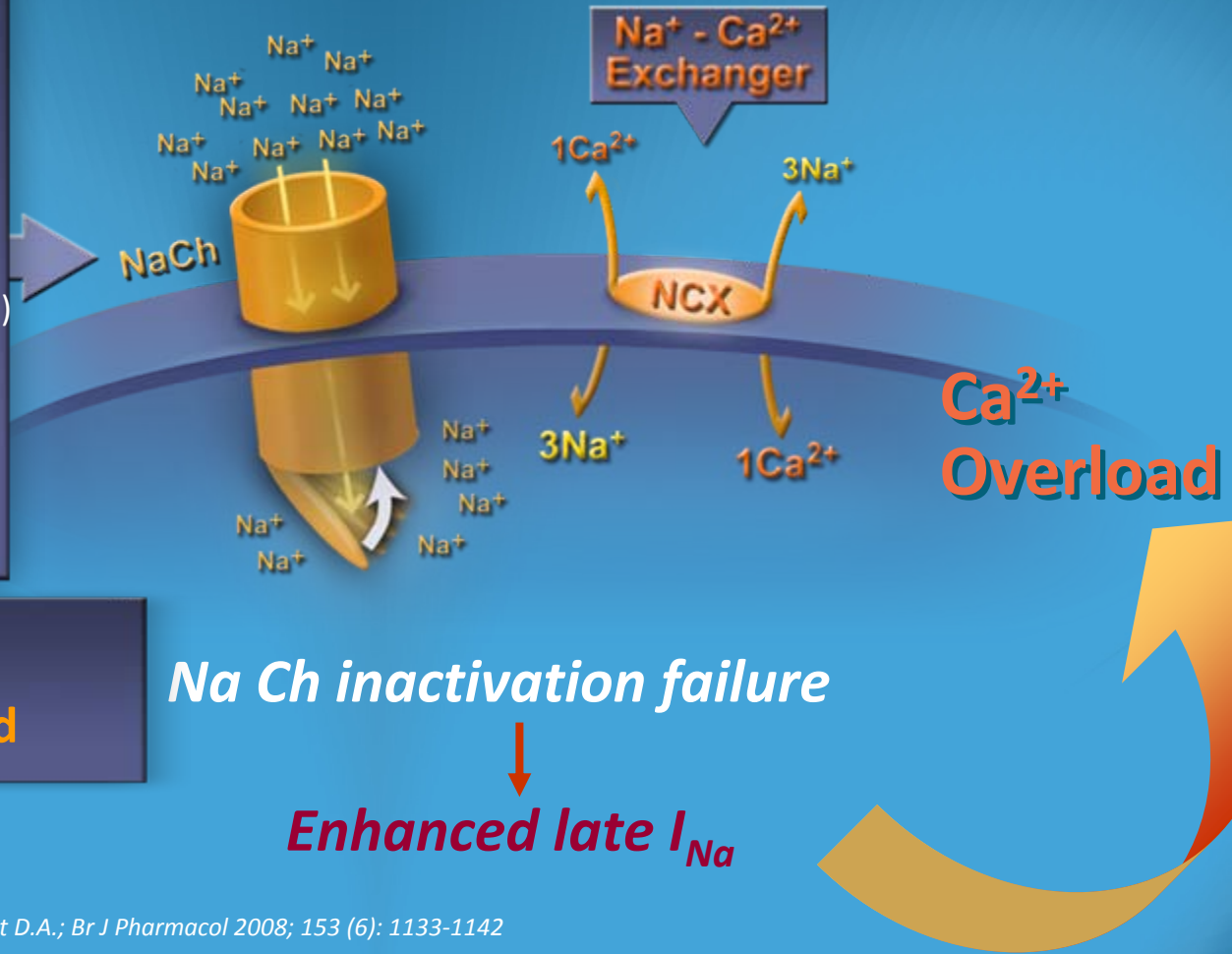
1. Acquired

- Hypoxia/ROS
- Ischemia
- Heart failure
- CaMKII, AMPK

2. Congenital (inherited)

- Cardiac: SCN5A (LQT3)
- Sk Muscle: SCN4A (Myotonias)
- CNS: SCN1A, 2A, 3A (Seizures)
- PNS: SCN9A (Neuropathic pain)

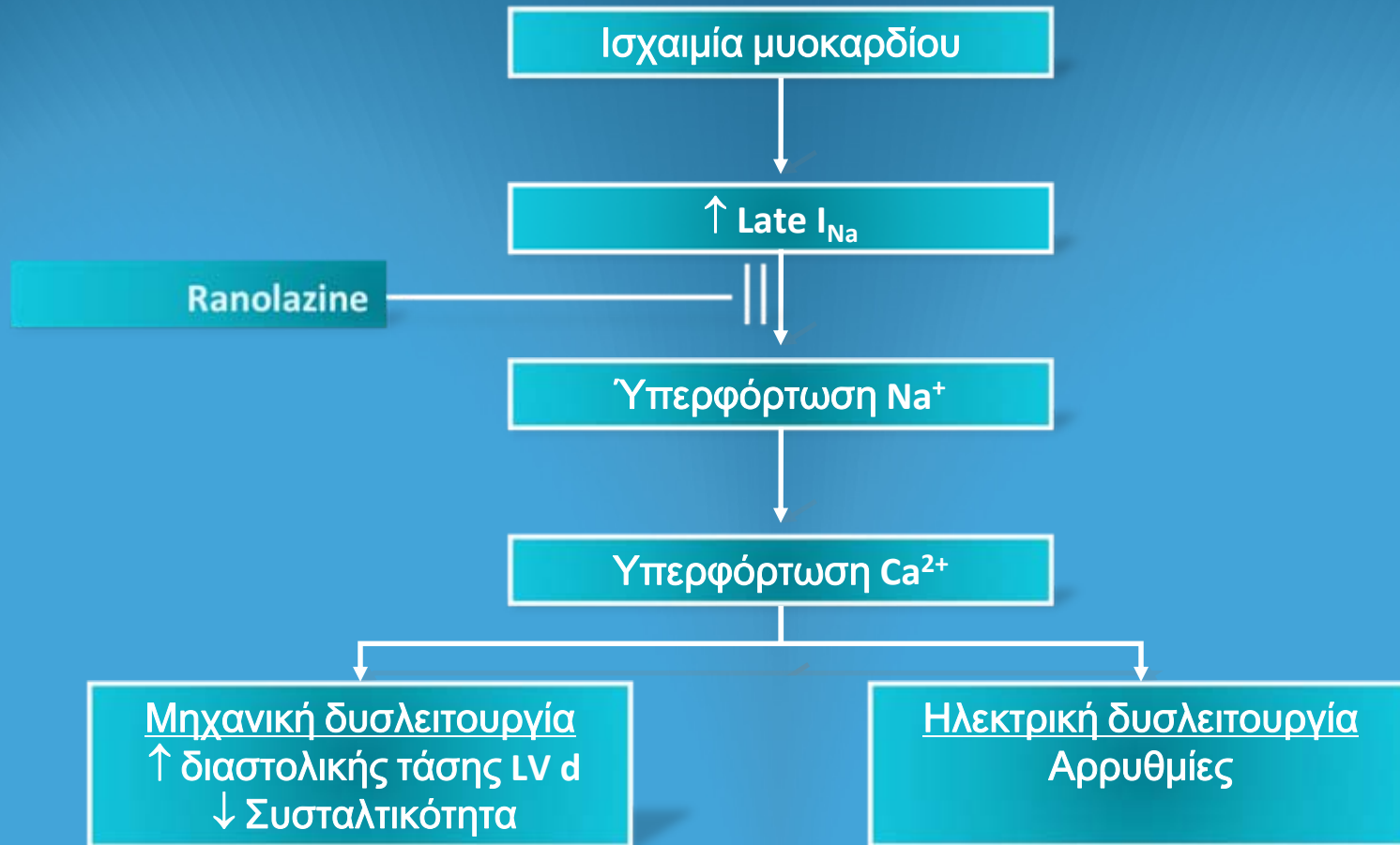
Altered Na Ch gating leads to Ca^{++} - overload



Elaborated from: Saint D.A.; Br J Pharmacol 2008; 153 (6): 1133-1142



Αναστολή όψιμου ρεύματος Na^+ : Ρανολαζίνη



Belardinelli L et al. *Eur Heart J Suppl.* 2006;8(suppl A):A10-13.

Belardinelli L et al. *Eur Heart J Suppl.* 2004;(6 suppl I):I3-7.



Ranolazine: μηχανισμός δράσης

Diseases/conditions

1. Acquired

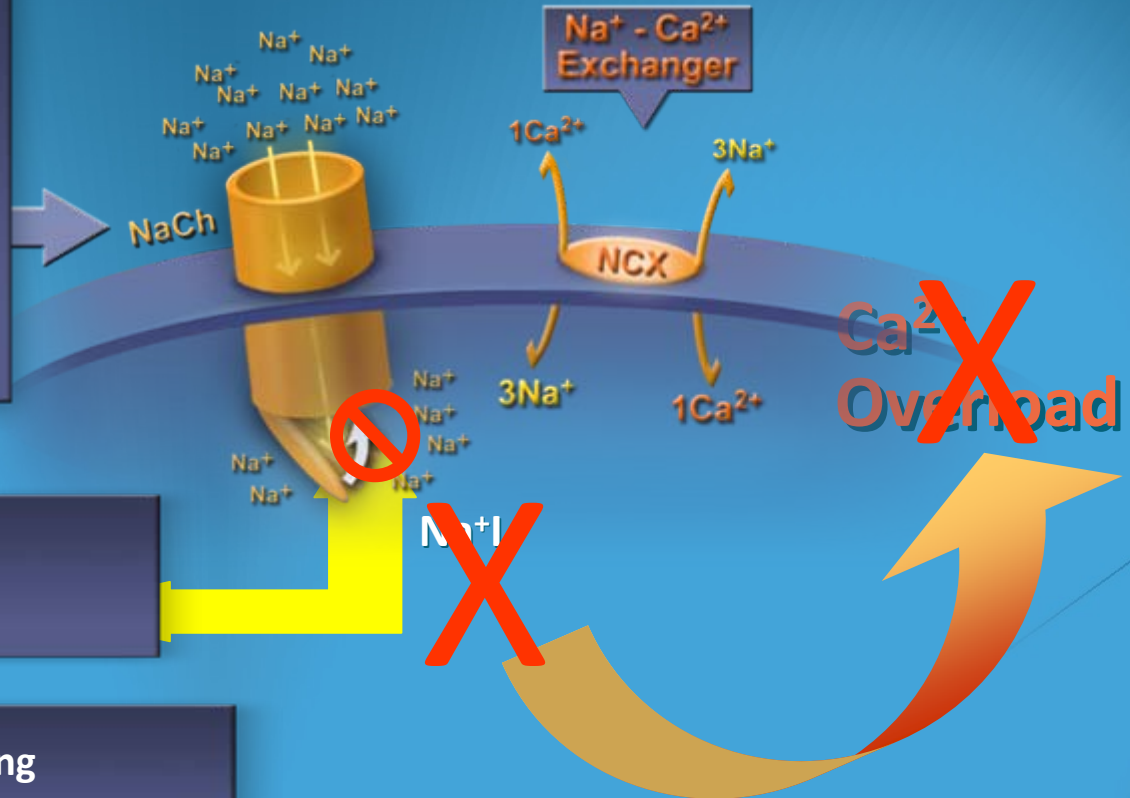
- Hypoxia/ROS
- Ischaemia
- Heart failure
- CaMKII, AMPK

2. Congenital (inherited)

- Cardiac: SCN5A (LQT3)
- Sk Muscle: SCN4A (Myotonias)
- CNS: SCN1A, 2A, 3A (seizures)
- PNS: SCN9A (neuropathic pain)

RANOLAZINE

Altered Na-channel gating
leads to Ca^{++} - overload



Elaborated from: Saint D.A.; Br J Pharmacol 2008; 153 (6): 1133-1142
Hasenfuss G. et al. Clin Res Cardiol 2008; 97: 222-226



Ranolazine: Κλινικές μελέτες

Συνολικοί εντεταγμένοι ασθενείς= 8,139

MARISA
N=191

**Χρόνια
στηθάγχη**

Ranolazine
vs placebo

CARISA
N=823

**Χρόνια
στηθάγχη**

Ranolazine
vs placebo
Επιπλέον της
βασικής αγωγής

ERICA
N=565

**Χρόνια
στηθάγχη**

Ranolazine
vs placebo
Επιπλέον αγωγής με
Αμλοδιπίνη 10mg

**MERLIN
TIMI-36**
N=6560

**Non-STE
ACS**

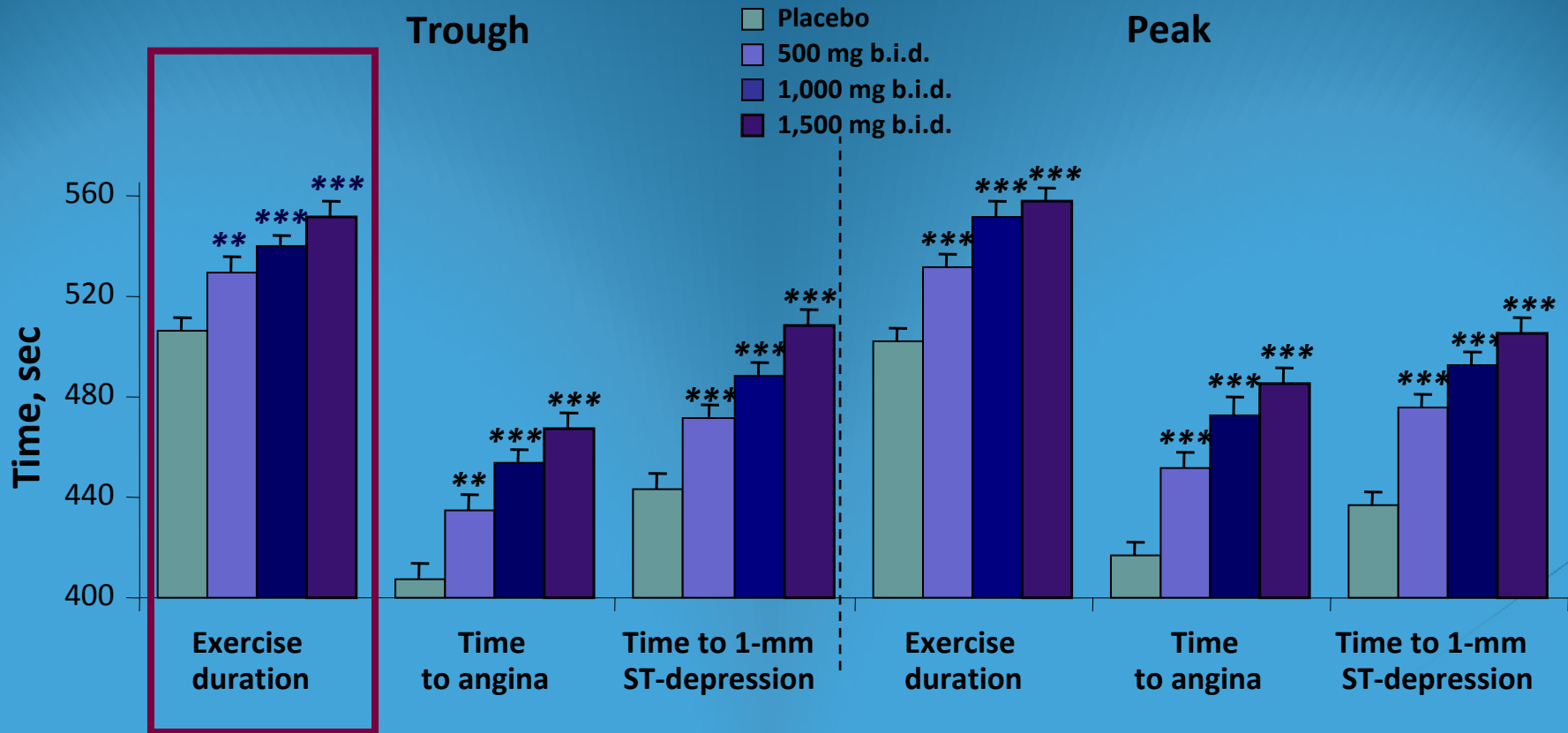
Ranolazine
vs placebo
Επιπλέον της
βασικής αγωγής

ROLE
N=746

Chronic angina

*Chaitman BR, et al. JAMA. 2004;291:309-316.
Stone PH, et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:566-575.
Morrow DA, et al. JAMA. 2007;297:1775-1783.
J Am Coll Cardiol 2004;43:1375– 82*

MARISA Efficacy

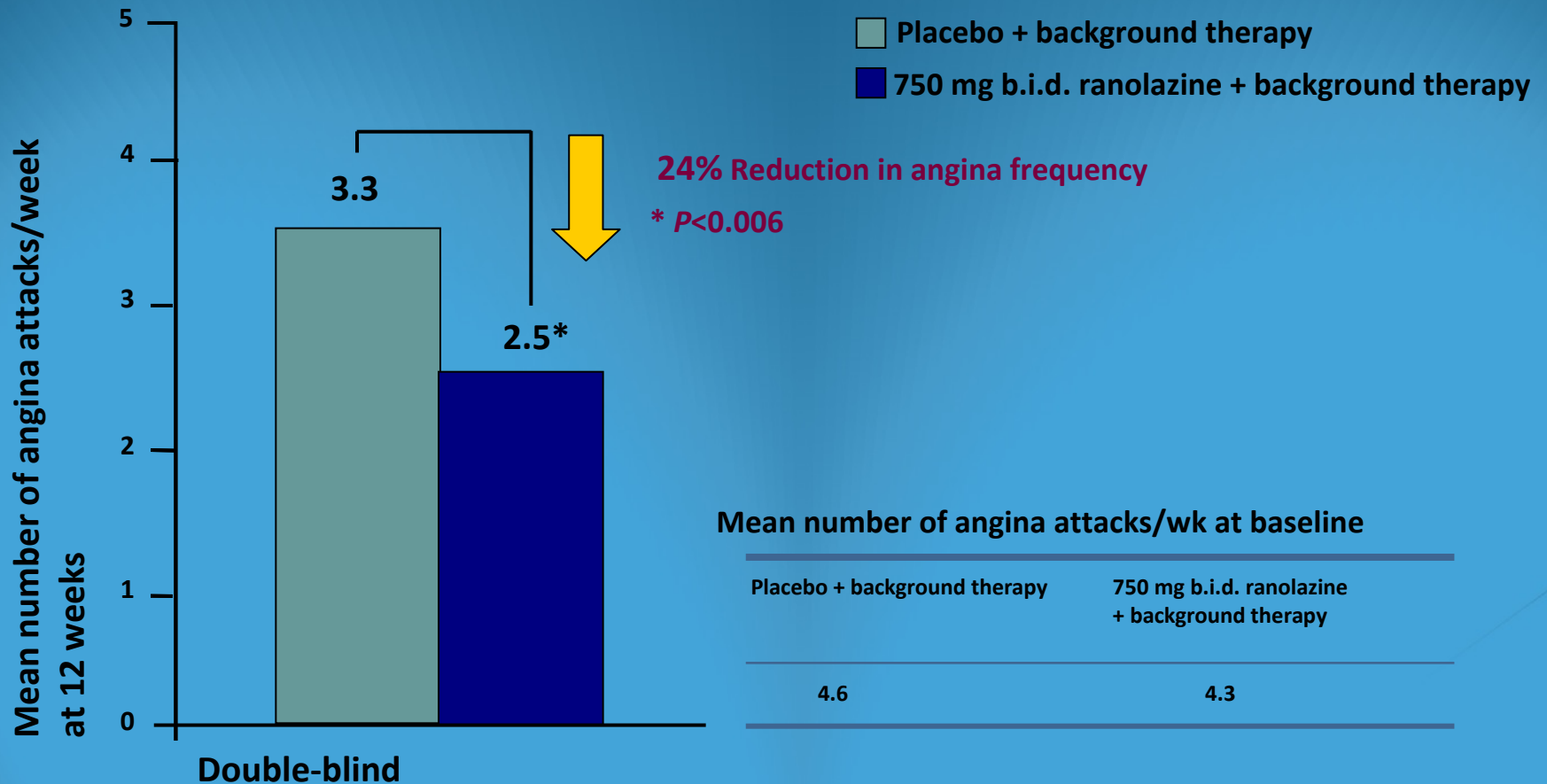


N=175, All/near completers population; LS means $\pm$ SE ** $p < 0.01$ vs placebo; *** $p < 0.001$ vs placebo

Chaitman BR. Circulation. 2006;113:2462-2472.



CARISA: results – angina frequency

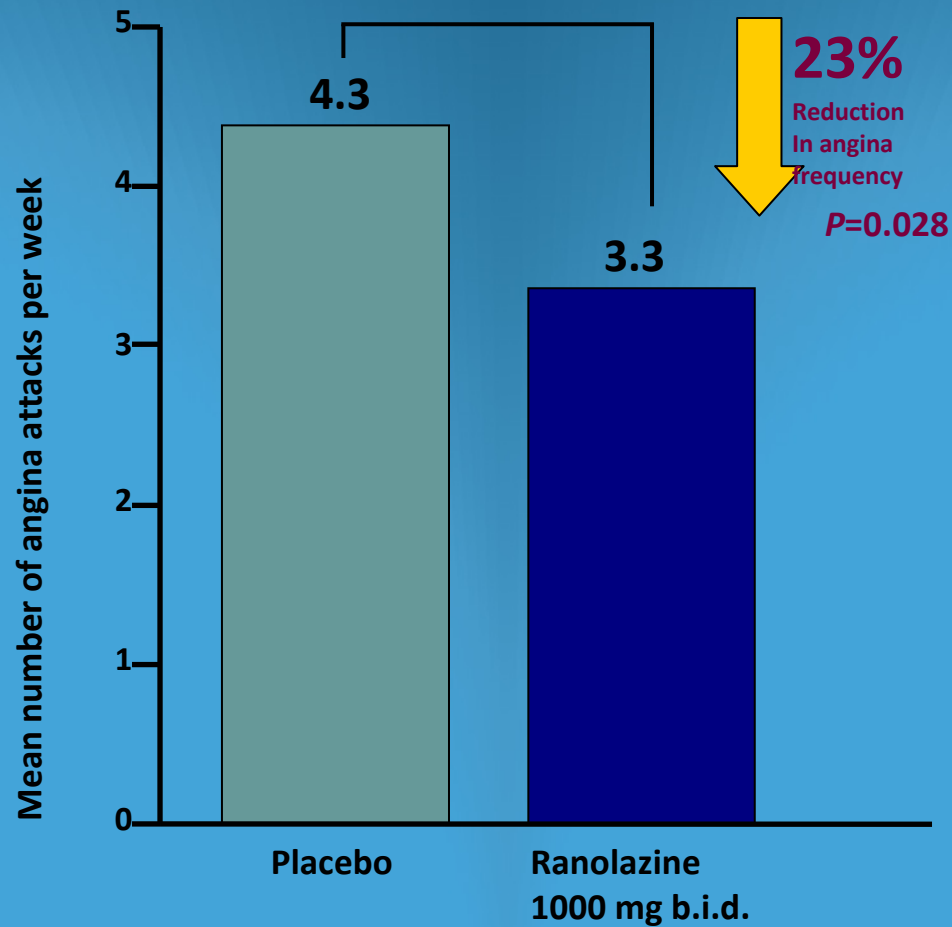


Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16. CVT data on file RAN00253-2.



ERICA Efficacy

Average weekly angina attacks over 6-week study period

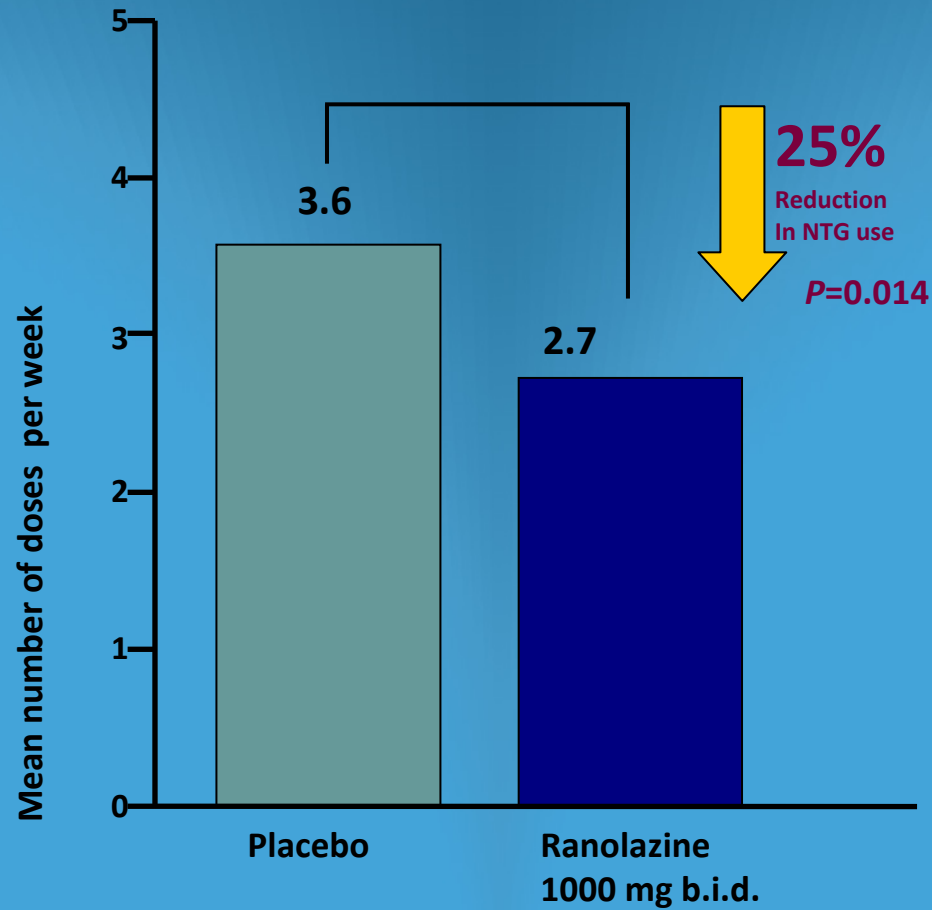


Modified from Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.



ERICA Efficacy

Average weekly nitroglycerin use over 6-week study period



Modified from Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.



MERLIN TIMI-36: Study Design

Primary Endpoint: Composite of cardiovascular death, MI, or recurrent ischemia

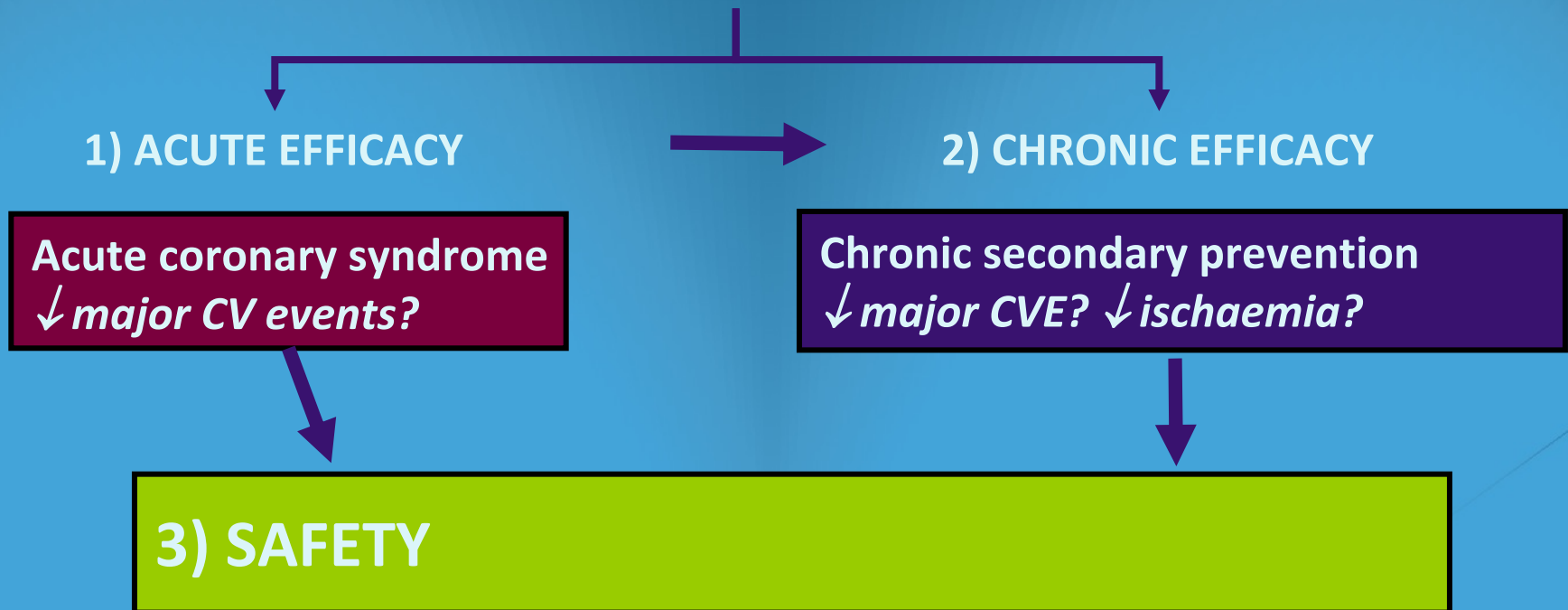


Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA. 2007;297:1775-1783.



MERLIN: study objectives

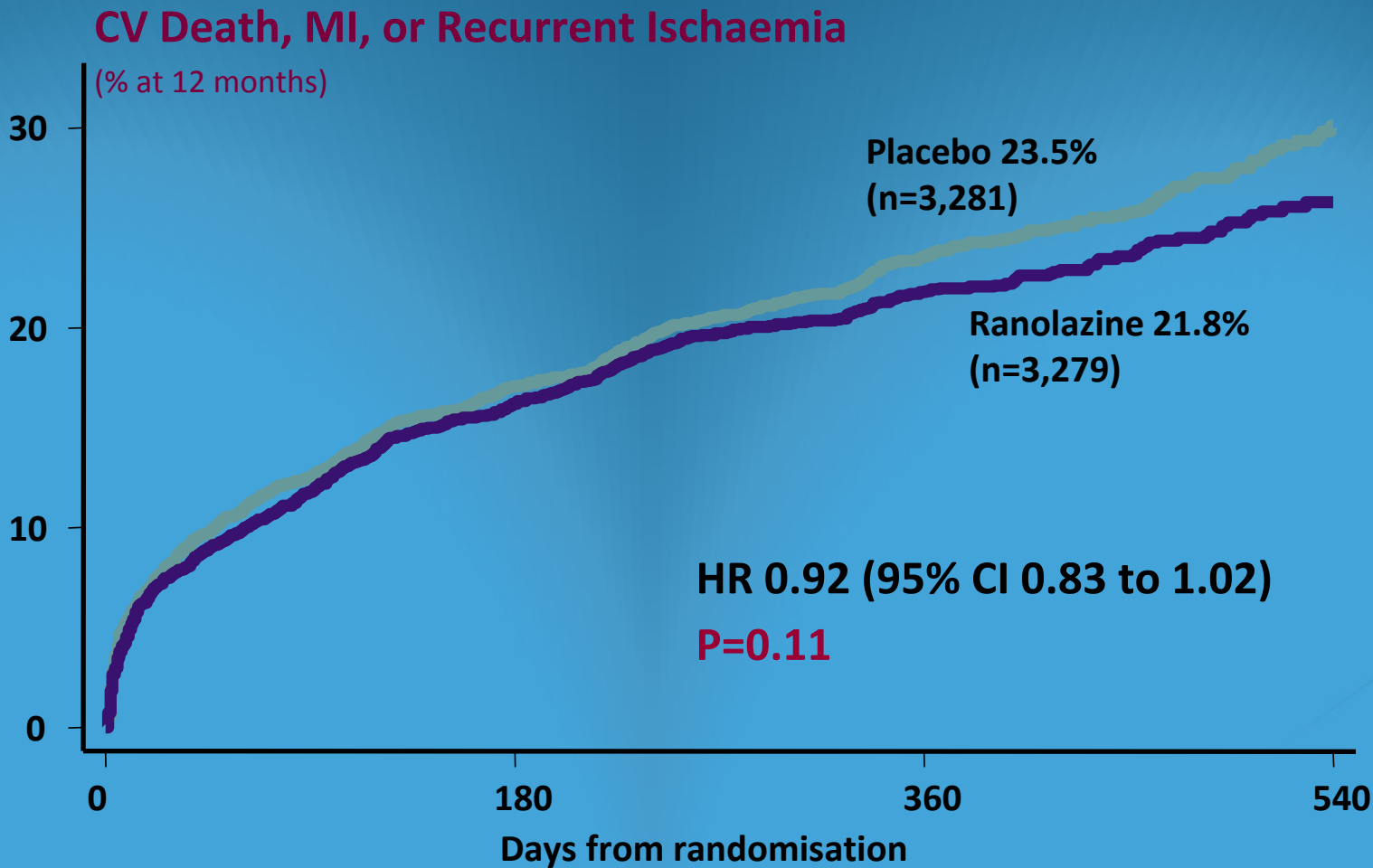
MERLIN-TIMI 36 *Three major aims*



Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA. 2007;297:1775-1783.



MERLIN: Composite Primary Endpoint

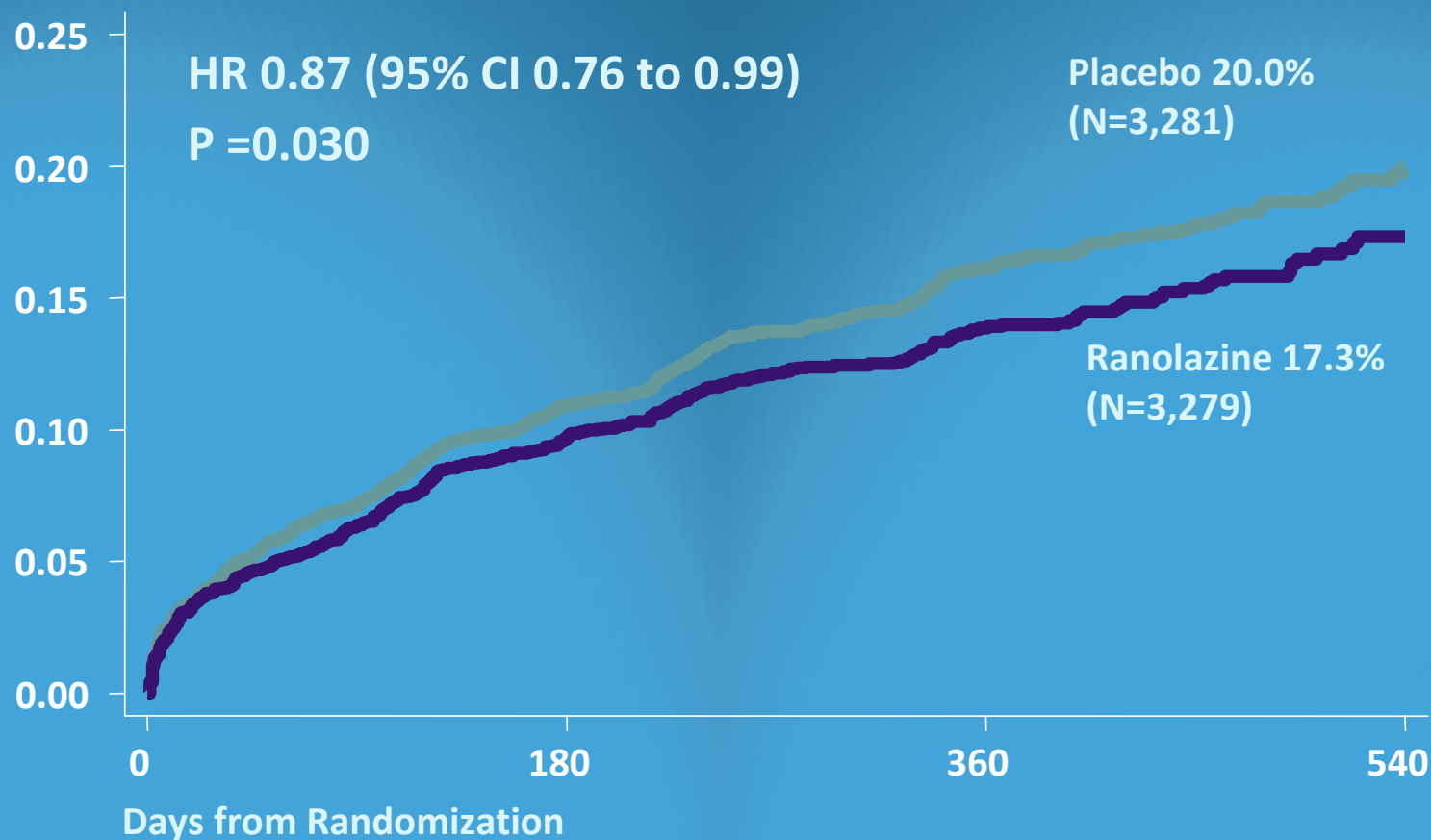


Morrow D, et al. JAMA 2007;297:1775-83



MERLIN: Additional Endpoints

Recurrent Ischemia (%)



Morrow D, et al. JAMA 2007;297:1775-83



MERLIN TIMI-36: Torsades de Pointes

- There was no safety signal for Torsades de Pointes (TdP) throughout MERLIN TIMI-36
- Ανεφέρθησαν δύο περιστατικά TdP: ένα στο placebo group και ένα στο treatment group
- Δεν αποδείχθη ότι το περιστατικό στο treatment group αποδίδετο στην Ρανολαζίνη. Η θεραπεία συνεχίστηκε και ο ασθενής πήρε Ρανολαζίνη ως αγωγή εξόδου.



MERLIN: ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

	Placebo (n=3,273)	Ranolazine (n=3,268)	P-value
Ζάλη (%)	7	13	<0.001
Ναυτία	6	9	<0.001
Δυσκοιλιότητα	3	9	<0.001
Κόπωση	3	5	<0.001
Συνκοπή*	2	3	0.014

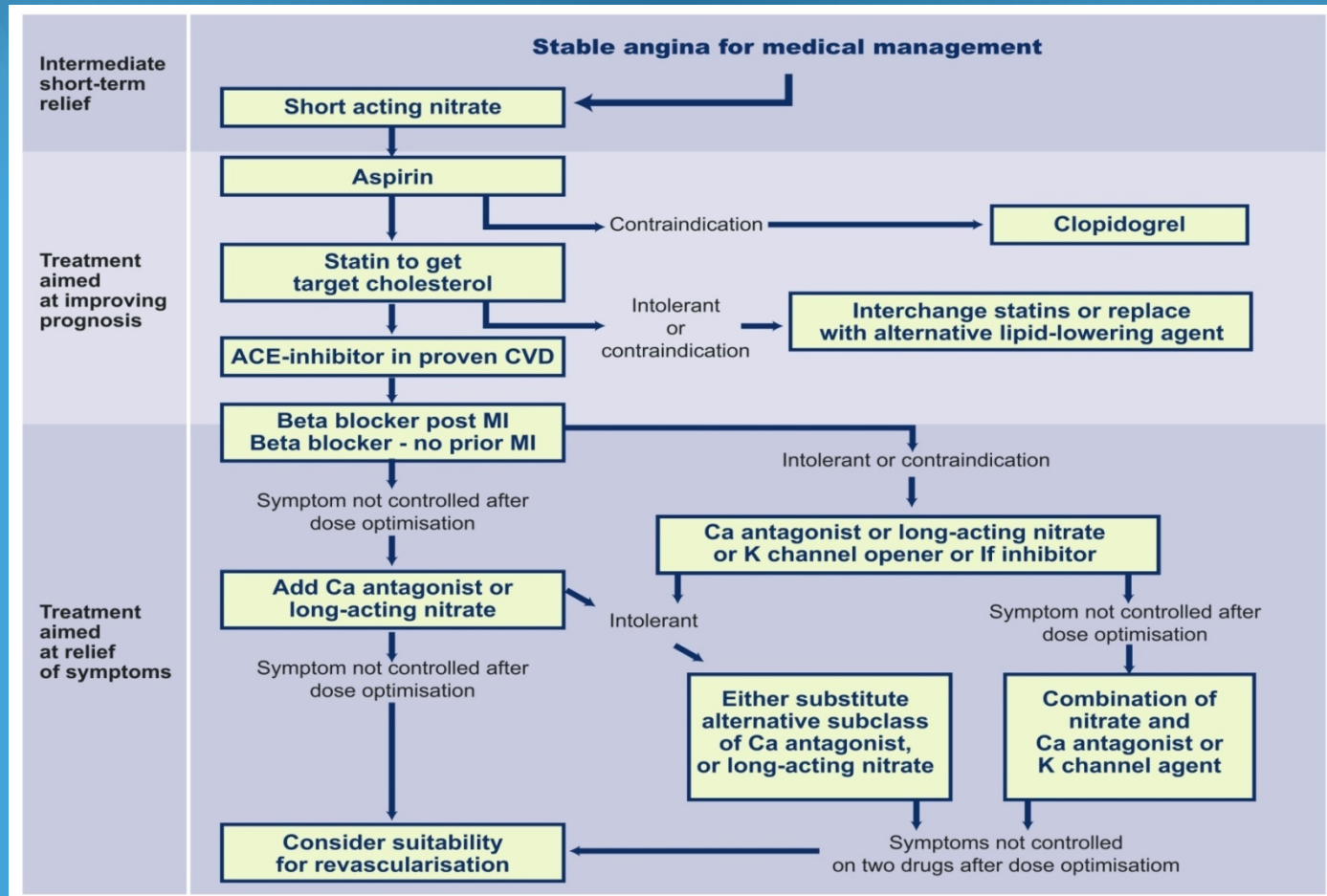
* Includes syncope and vasovagal syncope

Adapted from: Morrow D, et al. JAMA 2007;297:1775-83.

Data on file CV Therapeutics.



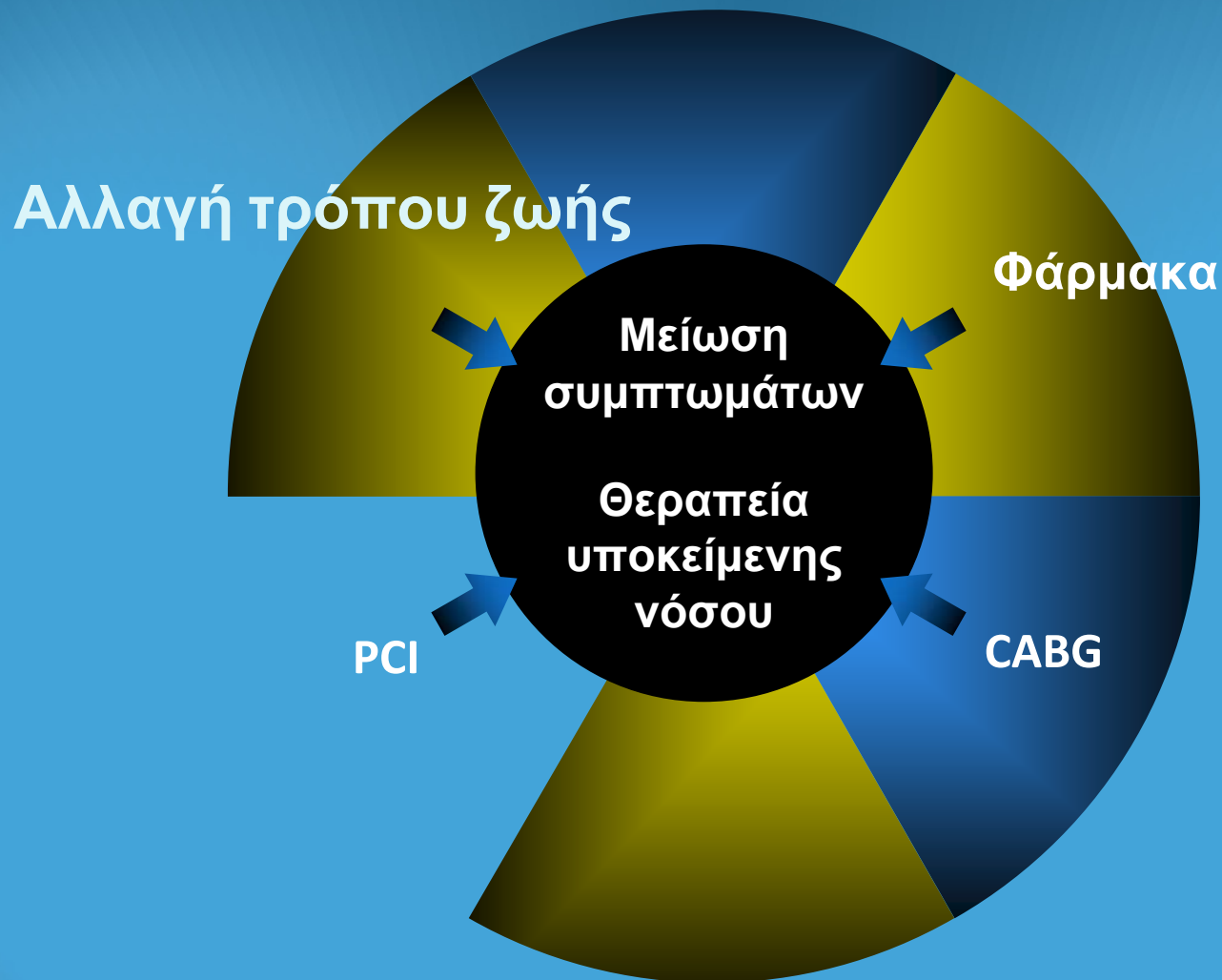
Κατευθυντήριες οδηγίες ESC για φαρμακευτική αντιμετώπιση σταθερής στηθάγχης



Fox K et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27:1341-81.



Σταθερή ΣΝ: Πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές



Επίμαχα θέματα στην θεραπεία χρόνιας ισχαιμίας

Περίπλοκη παθοφυσιολογία της στηθάγχης
Ασαφής συσχέτιση με ΟΣΣ

Παρά τις υπάρχουσες θεραπείες συμβαίνουν συχνά ισχαιμικά επεισόδια

PCI είναι μία προσέγγιση για την μείωση της συχνότητας

Χρειάζονται μελέτες για όλες τις μη-επεμβατικές θεραπείες, μόνες ή και σε συνδυασμό



Τα φάρμακα πρέπει να τα δίνουμε όχι
γιατί οφείλουν να δράσουν αλλά γιατί
θα δράσουν

L. Opie

