

CLARIFY registry: focus on the subgroup of patients with stable angina pectoris

Register CLARIFY: pohľad na podskupinu chorých so stabilnou angínou pektoris

Murín J¹, Kamenský G²

¹I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Kamenský G. **CLARIFY registry: focus on the subgroup of patients with stable angina pectoris.** Cardiology Lett. 2019;28(4–5):168–173

Abstract. The CLARIFY registry helps us in focusing on patients with stable angina pectoris who are suffering from angina symptoms. It also helps us to compare characteristics of Slovak patients (55 persons) with the characteristics of European patients (without Slovakia, 4864 persons). Furthermore, it enables comparison of our treatments here.

Slovak patients are more severely ill (more severe hypertension, obesity, diabetes, less non-smokers, less exercising patients, more patients suffered myocardial infarction, stroke and atrial fibrillation and more patients have heart failure). These patients are less frequent in achieving the targets of blood pressure (50% in Slovakia vs 49.2% in Europe), HbA1c (<7% it is 8% vs 10.6%), LDL-Ch ≤ 2.6 mmol/l (57.6% vs 39.6%) and heart rate ≤ 60 bpm (18.2% vs 22.6%).

This is why we should increase our efforts in obesity prevention, in more intensive hypertension treatment, in diabetes treatment, hypolipidemic treatments, in smoking prevention, and also in the treatment of increased heart rate of our patients – everything with the aim of improving not only the quality of life of patients, but also improving their prognosis. Tab. 5, Ref. 19, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: stable angina pectoris – cardiovascular risk factors – metabolic syndrome – treatment of increased heart rate

Murín J, Kamenský G. **Register CLARIFY: pohľad na podskupinu chorých so stabilnou angínou pektoris.** Cardiology Lett. 2019;28(4–5):168–173

Abstrakt. Veľký register CLARIFY ponúka aj pohľad na chorých so stabilnou angínou pektoris, ktorí trpia anginóznymi prejavmi a ponúka porovnanie charakteristiky našich slovenských pacientov (55 osôb) s charakteristikami európskych pacientov (bez Slovenska, 4 864 osôb), tiež ponúka porovnanie prístupov k liečbe. Slovenskí pacienti sú ťažšie chorí (výraznejšia a častejšia hypertenzia, obezita, diabetes, menej nefajčiarov, menej aktívne športujúcich, viac prekonaných infarktov myokardu i cievnych mozgových príhod, viac fibrilácií predsiení, srdcového zlyhávania, vyššia priemerná srdcová frekvencia pri liečbe) a pri liečbe u nich dosahujeme horšie cieľové hodnoty krvného tlaku (u 50 % na Slovensku vs 49,2 % v Európe), HbA1c (< 7 % je to 8 % vs 10,6 %), LDL-Ch $\leq 2,6$ mmol/l (57,6 % vs 39,6 %) a srdcovej frekvencie ≤ 60 /min (18,2 % vs 22,6 %). Preto treba zvýšiť naše úsilie v prevencii obezity a v intenzívnejšej liečbe hypertenzie, diabetu, dyslipidémie, v prevencii fajčenia, ale i v lepšej liečbe srdcovej frekvencie – všetko s cieľom zlepšiť kvalitu života pacientov, ale aj s cieľom zlepšenia ich prognózy. Tab. 5, Lit. 19, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: stabilná angína pektoris – kardiovaskulárne rizikové faktory – metabolický syndróm – liečba zvýšenej srdcovej frekvencie

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava a ²V. internej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 30. júla 2019; prijaté dňa 1. augusta 2019

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

V ostatných asi troch dekádach v klinickej medicíne využívame tzv. medicínu založenú na dôkazoch (evidence based medicine). Táto medicína stojí na pilieroch klinických štúdií, ktoré odhaľujú pre dané ochorenie správnu liečbu, t. j. liečbu účinnú i bezpečnú (1, 2). A k tomuto prístupu (z klinických štúdií) sa zvyknú priradovať aj registre, ktoré tiež získavajú dôležité informácie o liečebnom prístupe, obvykle na veľkých súboroch chorých a obvykle dlhodobo sledovaných – a takto sa dopĺňajú cenné informácie o liečebnom prístupe k ochoreniam (3, 4).

Pred nedávnom (5) sme analyzovali údaje z registra CLARIFY na Slovensku, a teraz chceme analyzovať údaje a rozdiely o pacientoch u nás i v ostatnej Európe, a to v podskupine so stabilnou angínou pectoris, ale s anginóznymi ťažkosťami v bežnom živote. Zaujímame sa o charakteristiky týchto chorých pri vstupe do registra, ale najmä o rozdiely našich pacientov oproti ostatným v Európe – najmä z pohľadu liečebného prístupu i prognózy chorých. Našepkáva nám to i nové možnosti liečebného prístupu k našim pacientom.

Diagnostika stabilnej angíny pectoris (SAP) v rámci ischemickej choroby srdca sa za ostatné tri dekády nezmenila. V liečebnom prístupe zaznamenávame príchod nových liekov i nových liečebných prístupov. Prevalencia týchto chorých je v populácii asi 2,5 %, ale u starších (≥ 65 r) osôb je to asi 10 % (podobné je to napríklad i s chorými so srdcovým zlyhávaním), pričom ročná mortalita je asi 1,2 % – 2,4 % (významná) a nesprávna liečba vedie aj k zníženej kvalite života, rehospitalizáciám či akútnym formám ischemickej choroby srdca (6). Preto treba zhodnotiť využívanie nových liekov a nových liečebných prístupov u SAP pacientov i u nás.

Pacienti a metódy

Podrobný popis zaradených pacientov so stabilnou AP je v našej predchádzajúcej publikácii (5). V tejto práci sa venujeme podskupine pacientov v registri, ktorí trpeli „anginóznymi ťažkosťami“ pri vstupe do registra a porovnali sme charakteristiky chorých a sledovaných na Slovensku (v počte 55 pacientov pri vstupe spomedzi 183 pacientov, t. j. 30 % z nich, v tomto registri) a v Európe (bez Slovenska), kde išlo o 4 864 pacientov spomedzi 18 137 pacientov, t. j. 26 % z nich. Porovnali sme obidve skupiny navzájom podľa demografických údajov, kvality života, charakteristik nadhmotnosti/obezity, krvného tlaku a srdcovej frekvencie, údajov o rizikových faktoroch a kardiovaskulárnych (KV) ochoreniach, o klasifikácii intenzity anginózných a NYHA prejavov, údajov o liečebných prístupoch.

Štatistické hodnotenie

Vzhľadom na malé počty týchto chorých na Slovensku a navyše pokles týchto počtov v priebehu päťročného sledo-

vania sme sa sústredili na porovnanie obidvoch súborov len pri vstupe do registra a využili sme len porovnania pomocou proporcií (v %) oboch podsúborov, bez štatistickej analýzy.

Výsledky

Uvádzame ich v podobnom poradí ako v našej predchádzajúcej publikácii (5). Demografia a životný štýl pri zaradení pacientov do registra: v obidvoch súboroch pacientov viac ako 50 % zaradených ukončilo sledovanie v piatom roku trvania registra, muži predstavovali viac ako 2/3 osôb (Slovensko: 72,7 % pacientov, Európa bez Slovenska: 71,5 % pacientov), dominovala tu kaukazská rasa (100 % vs 92,2 %), na Slovensku bolo v súbore viac osôb s osamelým spôsobom života (18,2 % vs 11,5 %) a mali sme tu i viac dôchodcov (70,9 % vs 51,1 %). V oblasti vzdelávania máme o polovicu menej osôb so základným, ale i vysokoškolským vzdelaním a u nás boli najmä chorí so stredoškolským vzdelaním (72,7 % vs 45,6 %). Máme menej fajčiarov (10,9 % vs 15,7 %), ale aj menej osôb so SAP čo nikdy nefajčili (36,4 vs 43,4 %). Užívanie alkoholu je viac-menej podobné, konzumujeme viac kávy (56,4 % vs 38,2 %) a menej čaju (10,9 % vs 48,1 %). Mali sme viac osôb bez fyzickej aktivity (18,2 % vs 12,8 %), ale i osôb s výraznou telesnou aktivitou (25,5 % vs 9,3 %).

Naši pacienti (**tabuľka 1**) boli o 3,7 rokov starší (66,1 r vs 62,4 r), boli s vyšším BMI (31,2, t. j. v priemere s obezitou vs 29,0, t. j. v pásme nadhmotnosti) (hmotnosť bola 90,6 kg vs 83,4 kg, obvod pásu 105 cm vs 98,5 cm), mali zreteľne vyšší krvný tlak v systole o 3,4 mmHg (138,0 vs 134,6 mmHg) a ľahko vyššiu srdcovú frekvenciu (70,2 vs 69,7, respektíve 70,1 vs 68,8 úderov/min podľa EKG).

Elektrokardiografické nálezy možno hodnotiť len z údajov v Európe, pretože údaje zo Slovenska sú vzhľadom na počet chorých veľmi malé (**tabuľka 2**). Výskyt predsieňovej fibrilácie u chorých so SAP je asi 3,3 %, pacemaker má len malá skupina chorých (1,3 %).

Zaujímavé sú údaje z anamnézy týchto pacientov (**tabuľka 3**): na Slovensku má významnejšiu úlohu rodinná anamnéza ischemickej choroby srdca (45,5 % prípadov vs 36,9 % prípadov), ale i vyšší výskyt závažných KV rizikových faktorov – liečenej hypertenzie (98,2 % vs 81,1 %), diabetu (45,5 % vs 25,8 %) a dyslipidémie (85,5 % vs 82,3 %). Mali sme vyšší výskyt prípadov infarktov myokardu (69,1 % vs 66,3 %), pričom u našich pacientov bola v menšej miere využitá liečba perkutánnou koronárnou intervenciou (30,9 % vs 39,3 %), ale častejšie bol u našich pacientov vykonaný aorto-koronárny by-pass (asi pre vyšší výskyt viaccievneho koronárneho ochorenia) (27,3 % vs 19,8 %). Naši chorí prekonali mozgovú cievnu príhodu dvakrát častejšie (10,9 % vs 5,2 %), ale zaznamenali sme u nás menej tranzitórnych ischemických príhod (1,8 % vs 4,8 %, ale v prípade slovenských pacientov to bol len jeden prípad). Mali sme nižší výskyt prípadov chorých s periférnym

Tabuľka 1 Základné telesné parametre pri zaradení

Premenná	Slovensko	Európa (bez Slovenska)
Vek	Spolu (n)	55
	Priemer	66,1
	Št. odchýlka	9
Hmotnosť (kg)	Spolu (n)	55
	Priemer	90,6
	Št. odchýlka	14,4
Výška (cm)	Spolu (n)	55
	Priemer	170,4
	Št. odchýlka	9,1
Obvod pásu (cm)	Spolu (n)	55
	Priemer	105
	Št. odchýlka	12,1
Systolický TK (mmHg)	Spolu (n)	55
	Priemer	138
	Št. odchýlka	16,4
Diastolický TK (mmHg)	Spolu (n)	55
	Priemer	80,6
	Št. odchýlka	10,7
Srdcová frekvencia/min	Spolu (n)	55
	Priemer	70,2
	Št. odchýlka	8,3
Srdcová frekvencia/min (EKG)	Spolu (n)	49
	Priemer	70,1
	Št. odchýlka	9,9
BMI (kg/m ²)	Spolu (n)	55
	Priemer	31,2
	Št. odchýlka	4,3

n – počet pacientov; r – roky; TK – tlak krvi; BMI – body mass index

cievnym ochorením (karotíd i dolných končatín). U našich pacientov bol tiež vyšší výskyt prípadov srdcového zlyhávania (hospitalizácie: 12,7 % vs 8 % prípadov, ale u nás to bolo len 7 prípadov) i prípadov predsieňovej fibrilácie (12,7 % vs 8,4 %, u nás opäť len 7 prípadov). Výskyt prípadov srdcového zlyhávania podľa symptómov bol však vyšší v Európe 21,4 % vs 16,4 % (u nás to bolo len 9 prípadov), ale u nás bola výraznejšie zastúpená NYHA III trieda (44,4 % vs 15,8 %). Čo sa klasifikácie intenzity angíny pectoris týka, tak v oboch súboroch dominoval výskyt v I. a II. triede (kanadskej).

Tabuľka 2 Elektrokardiografické nálezy pri zaradení

Premenná	Slovensko	Európa (bez Slovenska)
Spolu (n)	49	4 456
Sínusový rytmus (n/%)	46 (93,9 %)	4 249 (95,4 %)
Predsieňová fibrilácia (n/%)	2 (4,1 %)	148 (3,3 %)
PM rytmus (n/%)	1 (2 %)	59 (1,3 %)
Blok ľavého ramienka	1 (2 %)	232 (5,2 %)

PM – pacemaker

V **tabuľke 4** ešte raz uvádzame parametre rizikových faktorov SAP pacientov: naši pacienti majú vyšší výskyt nadhmotnosti (94,5 % vs 83,4 %) i obezity (56,4 % vs 36,3 %) a hypertenzie (50,9 % vs 46,3 %). Dyslipidémia v zastúpení

Tabuľka 3 Relevantné anamnestické údaje o pacientoch pri zaradení

	Slovensko	Európa (bez Slovenska)
Rodinná anamnéza predčasnej ICHS	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	25 (45,5 %)
Liečená hypertenzia	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	54 (98,2 %)
Diabetes	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	25 (45,5 %)
Dyslipidémia	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	47 (85,5 %)
Periférne arteriálne ochorenie	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	6 (10,9 %)
Prekonaný infarkt myokardu	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	38 (69,1 %)
PKI – Perkutánna koronárna intervencia	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	17 (30,9 %)
Aorto-koronárny by-pass	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	15 (27,3 %)
Ochorenie karotíd	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	4 (7,3 %)
Defibrilátor	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	2 (3,6 %)
Pacemaker	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	1 (1,8 %)
Prekonaná CMP	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	6 (10,9 %)
Tranzitória ischemická mozgová príhoda	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	1 (1,8 %)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	7 (12,7 %)
Predsieňová fibrilácia/flutter	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	7 (12,7 %)
Asthma bronchiale/CHOCHP	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	3 (5,5 %)
Klasifikácia angíny pectoris	Spolu (n)	55
	Trieda 1 (n, %)	23 (41,8 %)
	Trieda 2 (n, %)	24 (43,6 %)
	Trieda 3 (n, %)	8 (14,5 %)
	Trieda 4 (n, %)	0 (0 %)
Symptómy srdcového zlyhávania	Spolu (n)	55
	Áno (n, %)	9 (16,4 %)
NYHA klasifikácia srdcového zlyhávania	Spolu (n)	9
	Trieda II	5 (55,6 %)
	Trieda III	4 (44,4 %)
	Trieda IV	0 (0 %)

ICHS – ischemická choroba srdca; CMP – cievná mozgová príhoda; CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc; NYHA – New York Heart Association

sérovým LDL-Ch $\geq 2,6$ mmol/l i $\geq 1,8$ mmol/l je o málo významnejšia v Európe. Máme vyššiu proporciu srdcovej frekvencie ≥ 70 /min (52,7 % vs 48,3 %).

Prístup k liečbe týchto pacientov: 1. Významne sa používajú antiagreganciá (aspirín: 76,4 % vs 89,1 %, tienopyridín 23,6 % vs 18,9 %, iné: 9,1 % vs 8,2 %, aspirín + iné: 23,6 % vs 20,2 %, ojedinele s antikoagulanciom: 1 pac. vs 279 pac. [5,7 %]). 2. Orálne antikoagulanciá (14,5 % vs 8,3 %). 3. Betablokátory (85,5 % vs 81,2 %), ivabradín (23,6 % vs 29,1 %). 4. Kalciové blokátory (43,6 % vs 30,7 %), verapamil či diltiazem (10,9 % vs 5,1 %). 5. ACE inhibítory (60 % vs 64 %), sartany (30,9 % vs 22,7 %). 6. Hypolipidemiká (83,6 % vs 91,3 %), statíny (91,3 % vs 91,4 %). 7. Iné antianginózne liečivá (60 % vs 33,3 %), trimetazidín (49,1 % vs 29,2 %). 8. Diuretiká (40 % vs 40,1 %), iné antihypertenzíva (30,9 % vs 6,5 %). 9. Antiarytmiká (digoxín: 10,9 % vs 2 %, amiodarón/dronedarón: 3,6 % [2 pacienti] vs 4,3 % [209 pacientov]), iné: 1,8 % [1 pacient] vs 1,4 % [68 pacientov]). 10. Nesteroidné antireumatiká (11,1 % vs 6,3 %). 11. Antidiabetiká (34,5 % vs 21,6 %).

Tabuľka 5 uvádza dosiahnuté cieľové hodnoty istých parametrov, ktoré ovplyvňujú klinický stav i prognózu pacientov so SAP: upravený krvný tlak pri vstupe do registra (50 % vs 49,2 %), úprava sérovej hladiny LDL-Ch ($< 2,6$ mmol/l: 57,6 % vs 39,6 %, $< 1,8$ mmol/l: 24,2 % vs 10,7 %), HbA1c u diabetikov (< 7 % : 8 % [2 pacienti] vs 16,2 % [203 pacientov], $< 6,5$ % : 8 % ako v predchádzajúcom prípade vs 10,6 % [133 pacientov]), srdcová frekvencia (≤ 60 /min: 18,2 % [10 pacientov] vs 22,6 % [1 100 pacientov]), nikto z fajčiarov neukončil zlozvyk (6 pacientov vs 764 pacientov).

Tabuľka 4 Rizikové faktory podporujúce vývoj angíny pectoris, pohľad aj na ich intenzitu

Premenná		Slovensko	Európa (bez Slovenska)
Nadhmotnosť (BMI nad 25)	Spolu (n)	55	4 863
	Áno (n, %)	52 (94,5%)	4 054 (83,4 %)
Obezita (BMI nad 30)	Spolu (n)	55	4 863
	Áno (n, %)	31 (56,4 %)	1 767 (36,3 %)
Hypertenzia TK nad 140/90	Spolu (n)	55	4 864
	Áno (n, %)	28 (50,9 %)	2 250 (46,3 %)
Zvýšené LDL (≥ 1 g/L, 2,6 mmol/L)	Spolu (n)	37	2 929
	Áno (n, %)	16 (43,2 %)	1 732 (59,1 %)
Zvýšené LDL ($\geq 0,7$ g/L, 1,8 mmol/L)	Spolu (n)	37	2 929
	Áno (n, %)	28 (75,7 %)	2 596 (88,6 %)
Znížené HDL (≤ 40 mg/dL, 1,0 mmol/L)	Spolu (n)	39	2 987
	Áno (n, %)	16 (41 %)	831 (27,8 %)
HbA1c ≥ 7 %	Spolu (n)	25	1 256
	Áno (n, %)	0 (0 %)	307 (24,4 %)
Srdcová frekvencia ≥ 70 u pacientov s AP	Spolu (n)	55	4 864
	Áno (n, %)	29 (52, 5 %)	2350 (48,3 %)

Tabuľka 5 Dosiahnuté ciele pri liečbe pacientov s angínou pectoris

		Slovensko	Európa (bez Slovenska)
Krvný tlak ($< 140/90$ mmHg)	Spolu (n)	54	3 945
	Áno (n, %)	27 (50 %)	1 939 (49,2 %)
Znížené LDL (< 1 g/L, 2,6 mmol/L)	Spolu (n)	33	2 535
	Áno (n, %)	19 (57,6 %)	1 004 (39,6 %)
Znížené LDL ($< 0,7$ g/L, 1,8 mmol/L)	Spolu (n)	33	2 535
	Áno (n, %)	8 (24,2 %)	270 (10,7 %)
HbA1c < 7 % u diabetikov	Spolu (n)	25	1 256
	Áno (n, %)	2 (8 %)	203 (16,2 %)
HbA1c $< 6,5$ % u diabetikov	Spolu (n)	25	1 256
	Áno (n, %)	2 (8 %)	133 (10,6 %)
Srdcová frekvencia (≤ 60 úderov/min)	Spolu (n)	55	4 864
	Áno (n, %)	10 (18,2 %)	1 100 (22,6 %)
Ukončenie fajčenia	Spolu (n)	6	764
	Áno (n, %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Diskusia

V oblasti liečby SAP sa v posledných dvoch až troch dekádoch predsa len niečo zmenilo, ale často sa spoliehame „na klasické staré liečivá“ – napríklad betablokátory, pričom nie sú k dispozícii prospektívne údaje o ich vplyve na prognózu chorých (7, 8). Údaje o kardioprotekcii betablokátorov pochádzajú z 80-tych rokov minulého storočia, najmä u chorých s prekonaným akútnym infarktom myokardu (ale bolo to v období pred využívaním trombolytickej a revaskularizačnej liečby perkutánnou angioplastikou), a vtedy sa pri liečbe nepoužívali ani ACE inhibítory a ani statíny. ESC odporúčania rozdeľujú farmakoterapiu pre SAP do dvoch oblastí, jednak na liečivá zmierňujúce anginózne prejavy (stenokardie, napríklad nitráty), ale aj na liečivá, ktoré vedú k prevencii prejavov ochorenia (aspirín, ACE inhibítory a statíny) (2). A takto tieto liečivá dnes aj používame.

Ivabradín v podskupinovej analýze 1 400 pacientov v štúdií BEAUTIFUL preukázal redukciu veľkých KV príhod u pacientov so SAP a s dysfunkciou ľavej komory, ktorí sa klinicky prezentovali s angínou pectoris, ktorá ich v bežných činnostiach obmedzovala – najmä to tak bolo u osôb s pokojovou srdcovou frekvenciou > 70 /min (9). Srdcová frekvencia súvisí aj s prognózou pacientov so SAP – vo včasnom období ochorenia (pacient neprekonal ešte infarkt myokardu) redukcia srdcovej frekvencie (ivabradínom a betablokátorami) zlepšuje symptómy ochorenia, ale v neskoršej fáze vývoja ochorenia (SAP u pacientov už s prekonaným infarktom alebo s ľavokomorovou dysfunkciou či srdcovým zlyhávaním) už redukcia srdcovej frekvencie (ivabradínom a betablokátorom) pôsobí proti kardiálnej remodelácii a tým zlepšuje nielen symptómy choroby, ale i prognózu chorých (10).

Ďalším liekom, ktorý pribudol, je trimetazidín, ktorý upravuje energetický metabolizmus kardiomyocytu (pôsobí

v mitochondriách) (11). Bol testovaný u viac ako 5 000 pacientov, a v štúdiách sa porovnával priamo s betablokátormi (u 150 pacientov so SAP) a aj s kalciovými blokátormi (u 100 pacientov so SAP) – preukázal tu podobnú účinnosť liečby (12). Metaanalýza 218 klinických štúdií (> 19 000 pacientov) tiež preukázala, že účinnosť trimetazidínu je porovnateľná s inými liečivami pri SAP, ktoré nevedú k redukcii srdcovej frekvencie (13).

Avšak v rutinej klinickej praxi obvykle postupujeme pri SAP „individualizovaným – personalizovaným prístupom“, t. j. liečbou na mieru pacienta a využívame viaceré liečebné kombinácie spomedzi betablokátorov, ivabradínu, dihydro-pyridínov, nitrátov, trimetazidínu a aj nondihydropyridínov (obvykle keď sú betablokátory kontraindikované) a k nim pridávame liečbu antihypertenzívnu, antidiabetickú, statíny a blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS).

Čím a ako sa odlišujú naši pacienti so SAP oproti ostatným v Európe a ako ich dnes liečime:

Naši pacienti so SAP sú v tomto registri oveľa rizikovejší ako pacienti v Európe, sú starší (66,8 r) o 3,7 rokov, majú ťažšiu systolickú hypertenziu (o 3,4 mmHg), máme viac diabetikov 2. typu (45,5 % vs 25,8 %), o málo viac prípadov dyslipidémie (85,5 %), väčšiu rodinnú záťaž predčasnou ICHS (45,5 % vs 36,9 %), máme menej nefajčiarov (36,4 % vs 44,2 %), a viac pacientov bez akejkoľvek telesnej aktivity (18,2 % vs 12,8 %). Sme ťažší hmotnostne (o 7,2 kg, s hmotnosťou 90,6 kg, náš BMI je 31,2 v pásme obezity vs 29,0 v ostatnej Európe, náš obvod pásu s hodnotou 105 cm je o 6,5 cm väčší, proporcia nadhmotnosti je 94,5 % vs 83,4 % a obezity je 56,4 % vs 36,3 %). U našich pacientov je viac dôchodcov (70,9 % vs 51,1 %) a viacerí žijú sami (18,2 % vs 11,5 %), máme menej pacientov s vysokoškolským vzdelaním (16,4 % vs 33,8 %). Máme viac chorých s prekonaným infarktom myokardu (69,1 % vs 66,3 %), i dokonanou mozgovou príhodou (10,9 % vs 5,2 %), máme viac hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (12,7 % vs 8 %) a vyšší výskyt prípadov NYHA III triedy (44,4 % vs 15,8 %), viac prípadov výskytu predsieňovej fibrilácie (12,7 % vs 8,4 %), pri klasifikácii angíny pectoris boli naši pacienti viac zastúpení v triede I a II (versus II a III v Európe), srdcová frekvencia bola u našich pacientov v priemere o 2 údery/min vyššia.

Možné vysvetlenie týchto skutočností: Trpíme viac obezitou a metabolickým syndrómom a máme teda nezdravý životný štýl (fajčenie, málo pohybu, nesprávnu diétu), a preto máme vyšší výskyt KV ochorení (prekonané infarkty myokardu i mozgové príhody, atriálnu fibriláciu, srdcové zlyhávanie, ťažšiu hypertenziu) a diabetu (prítomná diabetická polyneuropatia môže vysvetliť „nižší výskyt“ tried I a II kanadskej klasifikácie angíny pectoris). V podobnom duchu o tom hovoríme už aj inde (14, 15, 16, 17).

Sme pravdepodobne nedôslední aj v liečbe našich pacientov: 1. Pri hypertenzii využívame správne blokátory RAAS

a diuretiká (podobne ako v Európe), viac používame kalciové blokátory (43,6 % vs 30,7 %) vrátane non-dihydropyridínov (10,9 % vs 5,1 %, možno pre vyšší výskyt predsieňovej fibrilácie?), ale aj iné antihypertenzíva (30,9 % vs 6,5 %) – ale i tak máme v priemere vyššiu hodnotu systolického tlaku (a v tejto vekovej skupine je to významný KV rizikový faktor), teda neliečime chorých k cieľovej hodnote TK (darí sa to len u 50 % chorých, reálne sa to ale dá zvýšiť aspoň na 70 % – 80 % pacientov). 2. Pri metabolickom syndróme (nadmotnosti a obezity) ide o zlyhanie edukácie pacienta, ale i občanov, a obdobné je to aj s telesnou aktivitou a edukáciou o prevencii fajčenia – pri iných podmienkach by bolo menej rizikových faktorov a nižšia by bola i úroveň ich pôsobenia. Úlohu tu má však i masmediálna edukácia (televízia, rozhlas, škola, časopisy, dostatok času v rodinách pre správnu výchovu detí a adolescentov). 3. Diabetes je najsilnejším KV rizikovým faktorom, ale i závažným KV a metabolickým ochorením (výskyt sa za tri dekády na Slovensku zdvojnásobil na 7 % – 8 % a výskyt prediabetu je podľa prieskumu v roku 2007 asi 12,5 % – t. j. takmer 20 % našich občanov má alebo bude mať raz diabetes). V našom súbore pacientov 34,5 % užívalo antidiabetiká (vs 21,6 % v Európe), ale ideálne hodnoty HbA1c (≤ 7 %) dosiahli len dvaja pacienti u nás (8 % vs 16,2 % – 203 pacientov v Európe), iste i tu máme v liečbe rezervy. Rezervu máme aj pri liečbe dyslipidémie, pretože len asi polovica liečených (57,6 %) dosahuje LDL-Ch v sére $< 2,6$ mmol/l a len štvrtina LDL-Ch $< 1,8$ mmol/l (asi treba použiť silnejšie statíny a vo vyššej dávke). Aj trimetazidín tu má svoj význam, najmä u osôb s nadhmotnosťou, obezitou a diabetom – ovplyvňuje i symptómy angíny pectoris a zmierňuje myokardiálnu ischémiu. 4. Anginózne ťažkosti a myokardiálna ischémiia (2/3 našich pacientov prekonala v minulosti infarkt myokardu, mnohí trpia aj ľavokomorovou dysfunkciou či zlyhávaním, niektorí aj fibriláciou predsiení): betablokátory užívalo 85,5 % chorých, ale srdcová frekvencia sa dosiahla v úrovni < 60 /min len u 18,2 % chorých (v Európe 22,6 % pacientov). Pri vstupe do registra bola naša priemerná srdcová frekvencia o 2/min vyššia a správnou odpoveďou je liečba srdcovej frekvencie na cieľ (ideálne < 60 /min), alebo vyššou dávkou betablokátorov, alebo a častejšie pridaním ivabradínu (u nás používaný u 23,6 % chorých vs v Európe u 29,1 % pacientov), a aj toto konštatovanie treba uplatniť v reálnej klinickej praxi. Podľa konsenzu expertov z roku 2018 neexistuje superiorita prvej skupiny liekov – 1. línie vs. druhej skupiny – 2. línie. Novšie lieky zo skupiny 2. línie majú viac EBM údajov, ktoré sú významnejšie v porovnaní s tradičnými liekmi zo skupiny 1. línie. Často je teda nevyhnutné voliť dvoj- alebo trojkom-bináciu anti-anginóznych liekov. Pre redukciiu srdcovej frekvencie na cieľovú hodnotu je podľa autorov konsenzu žiaduce a preferované použiť kombináciu betablokátoru a ivabradínu (18). Riešenie môžu priniesť aj dostupné fixné kombinácie, alebo polypill s obsahom viacerých účinných látok, ktoré sú

vďaka lepšej adherencii pacientov vo výsledných parametroch lepšie ako voľné (19).

Vyšší výskyt digoxínu u našich chorých (10,9 % vs 2 %) asi súvisí s prípadmi predsieňovej fibrilácie (12,7 % prípadov vs 8,4 %), a aj preto sa v liečbe častejšie využívajú orálne antikoagulanty (14,5 % vs 8,3 %).

Na záver – register CLARIFY nás obohacuje tým, že nám nastavuje zrkadlo o našom prístupe k liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris. Je na nás, aby sme sa z toho poučili. Ide významne o KV prevenciu metabolického syndrómu (edukácia), u chorých so SAP ide o správnu liečbu („liečbu na cieľ“) všetkých rizikových faktorov súčasne, ďalej o úpravu srdcovej frekvencie (betablokátory, ivabradín) a úpravu metabolizmu kardiomyocytu (trimetazidín). Liekov máme dostatok, len ich treba správne (na mieru u konkrétneho chorého) kombinovať a využiť. Zlepšujú nielen symptómy, ale aj prognózu chorých. A uplatňovanie tohto prístupu závisí od každého z nás.

Literatúra

1. Fihn SD, Gardin J, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/ACAI/STS Guidelines on the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of many societies. *Circulation* 2012;126:e354-e471.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force of the ESC. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
3. Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. *Eur Heart J Suppl.* 2009;11(Suppl. D):D13-D18.
4. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-2840.
5. Murín J, Kamenský G. Register CLARIFY – pohľad na slovenské údaje po piatich rokoch. *Cardiology Lett* 2017;26:236-246.
6. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.
7. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. Betablocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
8. Anderson C, Shilane AS Go, et al. Betablocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *JACC* 2014;64:247-252.
9. Fox K, Ferrari R, Tendera M, et al. 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 randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-2345.
10. Ferrari R. A personalized treatment approach in the management of angina patients. Intern Webinar, Paris, March 29th 2018.
11. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol* 2014;171:2080-2090.
12. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279-288.
13. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko B, et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:59-72.
14. Svihrová V, Baráková A, Szaboová, et al. Trends in standardized mortality rates for select groups of cardiovascular diseases in Slovakia between 1980 and 2010. *Public health* 2016;130:43-50.
15. Kamenský G, Radimská L, Murín J. Národný program prevencie ochorení srdca a ciev 2013. Kampaň MOST 2012 a Jarné dni srdca 2013. Bratislava: AEPress s.r.o.; 2013:123. ISBN 978-80-88880-99-8.
16. Kamenský G, Murín J. MOST. Mesiac o srdcových témach. Implementácia Európskej charty zdravia srdca na Slovensku. Bratislava. AEPress s.r.o.; 2008:159.
17. Kamenský G, Murín J. MOST. Mesiac o srdcových témach. Svetový deň srdca na Slovensku. Bratislava. AEPress s.r.o.; 2009:151.
18. Ferrari R, Camici PG, Crea F, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2017 Sep 7. doi: 0.1038/nrcardio.2017.131
19. Divchev D, Stöckl G; study investigators. Treatment of stable angina with a new fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol: effectiveness and tolerability in routine clinical practice. *Cardiol Ther.* 2017;6:239-249.