

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Stabile Angina pectoris – Update der pharmakologischen Therapie

Eber B, Pecnik P, Eber M, Suppan M
Helmreich W

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2017; 24
(1-2), 26-28

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Aktuelles: Stabile Angina pectoris – Update der pharmakologischen Therapie

B. Eber¹, P. Pecnik², M. Eber¹, M. Suppan², W. Helmreich²

Aus der ¹Ordination in Wels und der ²Abteilung für Innere Medizin II mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen

■ Kurzfassung

- Die Angina pectoris (AP) gilt als das Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit (KHK), obwohl sich dieses Beschwerdebild meist atypisch präsentiert. Oft ist eine AP auch Symptom anderer kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen.
- Die Erkennung einer Instabilität der AP gilt als große Herausforderung in der täglichen Praxis.
- Die therapeutische Basis einer AP bei KHK stellt die günstige Beeinflussung des Lebensstils, die gerinnungsaktive Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern als auch eine LDL-Cholesterinsenkung auf LDL-C-Werte von < 70 mg/dl dar.
- Nitroglyzerin sublingual sollte jedem KHK-Patienten als Therapie der Wahl im AP-Anfall verschrieben werden.
- Neben einer Betablockade und der Verabreichung von Kalziumantagonisten bieten sich Nicorandil, Ranolazin, Trimetazidin und Ivabradin als effektive symptomatische Behandlung einer AP an.

■ Einleitung

Angina pectoris (AP) ist die zweithäufigste Ursache von Brustschmerzen in der Allgemeinpraxis und gilt als das Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit (KHK), obwohl sich dieses Beschwerdebild meist atypisch präsentiert. Oft ist eine AP auch Symptom anderer kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen.

Die stabile Angina pectoris ist mit einem niedrigen, jedoch relevanten Risiko für akute koronare Ereignisse und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden. Neben Aufklärung über die Erkrankung, Risikofakturoptimierung sowie Entwicklung von Selbstmanagementstrategien stehen die Prophy-

laxe und das Anfallsmanagement im Vordergrund. Einerseits soll bei stabiler Angina pectoris durch die Therapie die Prognose verbessert werden, andererseits ist ein möglichst langer symptomfreier Verlauf anzustreben [1–4].

■ Management einer KHK – prognostischer Ansatz

Der individuelle Nutzen und die Risiken einer Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention oder aortokoronarer Bypassoperation sollten anhand der Schwere und Komplexität der Erkrankung und anderer relevanter Faktoren wie Komorbiditäten abgewogen werden.

Antianginöse Therapie

An Medikamenten zur Optimierung der Prognose bei stabiler AP sind drei Substanzgruppen zu empfehlen:

1. Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, bei Unverträglichkeit Clopidogrel) zur Primärprävention einer Thrombusbildung,
2. Statine (z. B. Simvastatin, Atorvastatin) wirken plaquestabilisierend (ev. sogar Regression möglich),
3. ACE-Inhibitoren reduzieren bei bestehendem Diabetes mellitus, Mikroalbuminurie oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion die Gesamtmortalität.

Mittel der 1. Wahl:

- Kurzwirksame Nitrate (Nitroglyzerin): Beachtung des Ablaufdatums, Licht- und Temperaturschutz
- Blutdruckmessung vor Anwendung sinnvoll
- nur 1 Spray bzw. 1 Kapsel bei Anfall, Wiederholung nach 15 Minuten möglich
- First-dose-Hypotonie möglich
- Abstand zu kleinen Kindern (Methämoglobinämie möglich)

- Typische Nebenwirkungen: Erweiterung der 3 H-Gefäße (Haut [Rötung], Herz [Tachykardie], Hirn [Kopfschmerz]), weiters über Mundgeruch möglich

Plus

1. Betablocker oder Kalziumantagonisten mit frequenzsenkender Wirkung.
2. Bei niedriger Herzfrequenz oder Unverträglichkeit von obigen Versuch mit Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp.
3. Bei Angina pectoris-Schweregrad CCS > 2 eventuell Betablocker + Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp.

Betablocker und Kalziumantagonisten sind in ihrer antianginösen Wirkung als etwa gleichwertig zu sehen [5]. Betablocker wirken negativ chronotrop, inotrop und dromotrop. Durch Verlängerung der Diastolendauer erhöhen sie die Perfusion ischämischer Areale. Nach Myokardinfarkt und bei Herzinsuffizienz reduzieren sie das Risiko kardiovaskulärer Todesfälle. Die in Österreich meistens verwendeten Betablocker wie Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol blockieren selektiv β_1 -Adrenozeptoren. Kalziumantagonisten hemmen den L-Kalziumkanal in der glatten Muskulatur und der Herzmuskulatur und wirken antianginös, die Nicht-Dihydropyridintypen (Diltiazem und Verapamil) sollten jedoch wegen ihrer Wirkung auf die Herzfrequenz nicht mit Betablockern kombiniert werden [1–4].

Die Antianginosa der zweiten Wahl werden nachfolgend in Form von **Steckbriefen für die Praxis** zusammengefasst. Diese wurden durch die Autoren dargestellt, sollten jedoch stets nach Durchsicht der Fachinformation zur Anwendung am individuellen Patienten kommen.

■ Mittel der 2. Wahl

Nicorandil = Dancor® (Fa. Merck [4, 6, 7])

Pharmakologie

- **Pharmakodynamik:** Nikotinamid-Ester – organisches Nitrat, *per os* zu 75 % bioverfügbar und wird rasch zu unwirksamen Metaboliten abgebaut
- **Pharmakokinetik:** Die HWZ beträgt etwa eine Stunde.

Allgemeines

- Über Nitratreffekt venöse Vasodilatation und zusätzlich über Öffnung von Kaliumkanäle arterielle Vasodilatation (Vorlastsenkung, Nachlastsenkung, Verbesserung des koronaren Blutflusses)
- Gering antihypertensiv wirksam
- Kein First-line-Medikament
- Einsatz bei Patienten, wenn Betablocker und/oder Kalziumantagonisten nicht ausreichend ansprechen, diese nicht vertragen bzw. diese nicht einnehmen sollten.

Typische Nebenwirkungen

- Typische Nitratnebenwirkungen (Cephalaea, Schwindel, Übelkeit)
- Gastrointestinale Ulzera (selten zu beobachten)
- Verschlechterung des Glukosestoffwechsels
- Schwerwiegende Haut-, Schleimhaut- und Augenerkrankungen

Kontraindikationen

- Hypotonie, Schock, akute Herzinsuffizienz
- CAVE: Phosphodiesterase-5-Hemmer oder andere Nitrate

Tipps und Tricks

- Beginn mit 5 mg bei Patienten mit bekanntem Nitratkopfschmerz
- Vorsicht bei gleichzeitiger NSAR bzw. Kortisongabe (Ulkusgefahr)
- Keine speziellen Dosisempfehlungen bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Ranolazin = Ranexa® (Fa. Menarini [4, 8–12])

Pharmakologie

- **Pharmakodynamik:** weitestgehend unbekannt; Hemmung des späten Natriumstroms in kardiale Zellen und somit Verringerung der intrazellulären Kalziumüberladung → Förderung der diastolischen Relaxation und folglich verbesserte Durchblutung des Herzmuskels.

lulären Kalziumüberladung → Förderung der diastolischen Relaxation und folglich verbesserte Durchblutung des Herzmuskels.

- **Pharmakokinetik:** absolute Bioverfügbarkeit (p.o.) 35–50 %, Proteinbindung 62 %, $C_{\max}$ 2–6 Stunden, „steady state“ innerhalb von 3 Tagen erreicht, terminale HWZ im Fließgleichgewicht 7h, vom CYP-System abhängig, Elimination renal (73 %) und fäkal (25 %)

Typische Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen, Schwindel
- Halluzinationen, Verwirrheitszustände
- Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen
- Erbrechen, Übelkeit, Obstipation

Kontraindikationen

- Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Starke CYP3A4-Hemmer und CYP3A4-Induktoren
- Antiarrhythmika der Klasse IA oder III

Tipps und Tricks

- Gebrauchsinformation und Patienten-Informationskarte muss ausgehändigt werden; Patient muss diese Patienten-Informationskarte und seine Medikationsliste bei jedem Arztbesuch vorlegen
- Aufgrund der Nebenwirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit hinweisen
- Vorsicht bei älteren Patienten, geringem Körpergewicht (< 60 kg), Herzinsuffizienz NYHA III und IV und Nieren- und Leberfunktionsstörungen; keine Daten bei < 18-Jährigen
- Sorgfältige Titrierung bei CYP3A4 und P-gp-Inhibitoren und bei Einnahme von Digoxin, Simvastatin, Atorvastatin und Kalzineurinhemmern
- Vorsicht: es kommt zur Verlängerung der QTc-Zeit.

Trimetazidin = Vastarel® (Fa. Sanova [4, 13, 14])

Pharmakologie

- Kein Prodrug, Proteinbindung 16 %, $C_{\max}$ 5 Stunden, HWZ 6–18 Stunden, Elimination nur renal
- Metabolische Wirkung: Hemmung der Beta-Oxidation von Fettsäuren,

Verstärkung der Glukose-Oxidation → Verhinderung des Absinkens des intrazellulären ATP-Gehalts

Allgemeines

- > 30 Jahre klinische Erfahrung, zugelassen in > 100 Ländern
- Antianginöse und antiischämische Wirkung durch zahlreiche Studien gesichert (vergleichbar mit Betablocker, additiv wirksam zu Betablocker, stärker als Nitrate)
- Prognose-Verbesserung bei KHK-Patienten bisher nicht eindeutig nachweisbar

Typische Nebenwirkungen

- Schläfrigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen
- Allergie

Kontraindikationen

- **Absolut:** Morbus Parkinson, Tremor, Restless legs, Gravidität, Stillzeit
- **Relativ:** Leber- und Niereninsuffizienz

Tipps und Tricks

- Keine Beeinflussung der Hämodynamik (Blutdruck und Puls)
- Gut kombinierbar
- Kein Einsatz in Prophylaxe, bei akutem koronaren Syndrom, bei vasospastischer Angina

Ivabradin = Procoralan® (Fa. Servier [4, 15–20])

Pharmakologie

- Orale Bioverfügbarkeit bei 40 %, Metabolisierung über CYP3A4
- Ausscheidung zu gleichen Teilen über Urin und Stuhl
- Die Haupt-HWZ beträgt etwa 11 Stunden.

Allgemeines

- Spezifischer und selektiver I_f -Kanal-Hemmer
- Wirkt direkt am Sinusknoten ohne Beeinflussung des Reizleitungssystems, der Herzmuskelkraft oder des Blutdrucks
- Senkt Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung

Typische Nebenwirkungen

- Lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene), meist spontan reversibel

- Gering häufigeres Auftreten von Vorhofflimmern
- Sinusbradykardie

Kontraindikationen

- Gleichzeitige Einnahme von Verapamil oder Diltiazem kontraindiziert
- Akutes Koronarsyndrom, kardiogener Schock
- Hypotonie < 90/50 mmHg
- Schwere Leberinsuffizienz
- Long-QT-Syndrom
- Sick-Sinus-Syndrom sowie AV-Block dritten Grades
- Vorhofflimmern
- Patienten mit einer Herzschrittmacher-Abhängigkeit
- Gleichzeitige Anwendung von starken Zytochrom P4503A4-Hemmern (Antimykotika vom Azoltyp), Makrolidantibiotika, HIV-Protease-Inhibitor
- Schwangerschaft und Stillzeit

Tipps und Tricks

- Bei fehlender symptomatischer Besserung Therapieabbruch nach 3 Monaten
- Bei Sinusbradykardie oder Schwindel bzw. Müdigkeit Dosisreduktion auf 2 × 2,5mg bzw. bei fehlender Besserung Therapieabbruch
- In SIGNIFY-Studie erhöhte Mortalität bei schwerer AP ab CCS II

Literatur:

1. Adlbrecht C et al. Leitliniengerechte Therapie der Angina pectoris. *die Punkte Kardiologie* 1/2016; 3–7.
2. Delle Karth G. Die stabile Angina pectoris. *Ärztemagazin* 9/2016; 21–3.
3. Kaski JC. Essentials in Stable Angina Pectoris. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2016.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Task Force Members et al. 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; 34: 2949–3003.
5. Rehnqvist N, Hjelm Dahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76–81.
6. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214: 415–21.
7. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
8. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, et al. Effects of Ranolazine on Angina and Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention With Incomplete Revascularization: Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation* 2016; 133: 39–47.
9. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, 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: 1775–83.
10. Sendón JL, Lee S, Cheng ML, Ben-Yehuda O, CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 198: 952–9.
11. Timmis AD et al. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2005; 27: 42–8.
12. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency

With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1510–6.

13. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy—the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12: 35–42.
14. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkino D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279–88.
15. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091–9.
17. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.
18. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 540–48.
19. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 789–94.
20. Werdan K, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Stöckl G, et al. Ivabradine in Combination with Metoprolol Improves Symptoms and Quality of Life in Patients with Stable Angina Pectoris: A post hoc Analysis from the ADDITIONS Trial. *Cardiology* 2016; 133: 83–90.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber
A-4600 Wels, Elisabethstraße 66
E-Mail: ordination.eber@gmail.com

Entgeltliche Einschaltung.
AT/DAN/1216/0012; 01/2017

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung