

Rationel FARMAKOTERAPI

Kronisk stabil angina pectoris



Kronisk stabil angina pectoris forekommer hyppigt (3-4% af befolkningen) og skyldes i langt de fleste tilfælde stenoserende aterosklerotiske plaques i koronararterierne. Diagnosen stilles på sygehistorien med typiske brystmerter, som udløses af fysisk anstrengelse eller emotionelt stress og svinder for hvile eller nitroglycerin. Symptomerne skyldes myokardieiskæmi, som opstår, når der er et misforhold imellem myokardiets iltforsyning og iltbehov. Supplerende arbejds-ekg eller myokardieskintigrafi giver især prognostisk information. Koronararteriografi bør udføres tidligt i forløbet, idet kendskab til den underliggende koronaranatomi er af væsentlig betydning for fastlæggelse af optimal behandlingsstrategi. Tilstanden kan kompliceres af plaque-ruptur med ledsagende koronartrombose og udvikling af akut koronart syndrom (ustabil angina pectoris eller AMI).

Behandlingsmålet er at opnå frihed for angina eller reduktion i symptomer i en sådan grad, at sædvanlige aktiviteter og arbejde kan genoptages, at hæmme progression af aterosklerose i koronararterierne samt reducere risikoen for akutte koronare syndromer og død. Behandlingen omfatter 3 hovedelementer (Fig. 1).

Modifikation af risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom

Ophør med tobaksrygning, kontrol af hypertension og diabetes, fedtfattig kost, motion og korrektion af overvægt udgør vigtige elementer i behandlingen.

Statiner

I »Heart Protection Study« omfattede over 20.000 patienter med koronarsygdom, cerebrovaskulær sygdom, perifer arteriel insufficiens eller diabetes medførte behandling med simvastatin 40 mg dgl. en signifikant reduktion i total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet uanset kolesterolniveauet. Uafhængig af udgangsværdien for total kolesterol (også <5 mmol/l) medførte statinbehandling en relativ risikoreduktion på 25% i forekomsten af AMI, apopleksi og revaskularisering. Behandling med statiner er indiceret hos patienter med kronisk stabil angina pectoris.

»Rationel Farmakoterapi« vil i et af de kommende numre gennemgå »Heart Protection Study«.

Trombocythæmmende behandling

Acetylsalicylsyre 75 mg dgl. reducerer risikoen for AMI og død og er indiceret hos alle patienter med iskæmisk hjertesygdom. Såfremt acetylsalicylsyre ikke tolereres, anvendes i stedet clopidogrel 75 mg dgl.

Januar 2003

**Kronisk stabil angina pectoris
side 1**

**Hostemidler ved akutte øvre luft-
vejsinfektioner – hvad er evi-
densen side 4**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Figur 1. Hovedelementer i behandlingen af kronisk stabil angina pectoris.

- Modifikation af risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom
- Antianginøs/antiiskæmisk farmakoterapi
- Revaskularisering

ACE-hæmmere

Det er veldokumenteret, at ACE-hæmmere forbedrer overlevelsen hos patienter med nedsat venstre ventrikelfunktion (EF <40%). I HOPE-undersøgelsen (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) blev det undersøgt, om en ACE-hæmmer også har gunstig effekt hos patienter med normal venstre ventrikelfunktion og høj kardiovaskulær risiko. Ramipril 10 mg dgl. eller placebo blev givet til mere end 9.000 patienter over 55 år med koronarsygdom, tidligere apopleksi, perifer karsygdom eller diabetes og mindst en anden kardiovaskulær risikofaktor. Efter 5 års behandling medførte ramipril signifikant reduceret forekomst af død, AMI, apopleksi, koronar revaskularisering, hjertestop, hjerteinsufficiens, diabetes og komplikationer til diabetes. Disse resultater indikerer en gunstig direkte vaskulær effekt af ramipril. Det er sandsynligt, at ACE-hæmmere vil være indicerede til alle patienter med kronisk stabil angina pectoris uanset venstre ventrikelfunktion, men foreløbig synes det rimeligt at afvente resultaterne af to igangværende undersøgelser, som også vil afklare, om den gunstige virkning er specifik for ramipril.

Antioxidanter, hormonal substitutionsbehandling og n-3 fedtsyrer

Basalforskning tyder på, at oxidativt stress har patofysiologisk betydning ved aterosklerose, men i både HOPE-undersøgelsen (vitamin E) og Heart Protection Study (kombineret vitamin A, C og E) har behandling med antioxidant-vitaminer ikke reduceret forekomsten af kardiovaskulære hændelser hos patienter med forøget kardial risiko.

Symptombigivende koronarsygdom rammer kvinder 10 år senere end mænd. En sandsynlig forklaring er en kardioprotektiv virkning af kvindelige kønshormoner. I HERS-undersøgelsen (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) omfattende 2.763 postmenopausale kvinder med koronarsygdom blev det imidlertid vist, at hormonal substitutionsbehandling i 4-5 år ikke reducerer risikoen for AMI eller kardiovaskulær død. Selv om der er forskelle mellem behandling i USA i HERS og almindelig østrogenbehandling i Danmark, kan østrogen i øjeblikket ikke anbefales på denne indikation.

Indtagelse af fisk (DART-studiet) eller 1 g n-3 polyumættede fedtsyrer i form af en fiskeoliekapsel daglig (GISSI-Prevenzioneundersøgel-

sen) nedsætter mortaliteten efter AMI og kan derfor anbefales til denne patientgruppe. I GISSI-Prevenzione-undersøgelsen blev den relative risiko for død, AMI og apopleksi reduceret med 10% (ARR=1,3%, NNT=81 i 3,5 år).

Antianginøs farmakoterapi

Nitroglycerin administreret i mundhulen som resoribletter eller spray (bedre holdbarhed) er fortsat den mest effektive behandling af det akutte angina pectorisanfald og kan også anvendes profylaktisk umiddelbart før fysiske anstrengelser. Virkningen indtræder inden for højst 2-3 min og varer 30-45 min.

De forskellige farmaka, som er til rådighed for anfaldsforebyggende behandling (Fig. 2), er alle lige effektive til reduktion af symptomer. Betablokkere (post-AMI patienter) og nicorandil har tillige prognoseforbedrende virkning. Der er nogen evidens for forbedret antianginøs effekt ved 2-stofterapi, men generelt bør hvert enkelt farmakon vurderes i adækvat dosis før skift til en anden klasse eller kombinationsterapi.

Betablokkere

Betablokkere er førstevalgsbehandling i fravær af kontraindikationer

Figur 2. Farmaka til anfaldsforebyggende behandling af kronisk stabil angina pectoris.

Klasse	Eksempler med pris/dag ved generisk substitution per 12.12.02 (Dosis varierer afhængig af patient og effekt, der nævnes dosiseksempler)	Virkningsmekanisme	Problem	Kommentar
Betablokkere β_1 -selektive	Atenolol (100 mg×1/dgl. =0,89 kr.) Bisoprolol (10 mg×1/dgl. =1,58 kr.) Metoprolol (50 mg×2/dgl. =1,73 kr.) (Retard 100 mg×1/dgl. =2,54 kr.) α -blokker virkning Carvedilol (25 mg×2/dgl. =8,65 kr.)	BT ↓ HF ↓ Diastolevarighed ↑ Koronarperfusion ↑	KOL Sinus-/AV-knude dysfunktion Perifer arteriel insufficiens	Førstevalgsterapi Reducerer mortalitet efter AMI
Calciumblokkere Dihydropyridiner	Amlodipin (5 mg×1/dgl. =5,92 kr.) Felodipin (5 mg×1/dgl. =4,24 kr.) Frekvensreducerende Diltiazem (60 mg×3/dgl. =4,06 kr.) (Retard 180 mg×1/dgl. =3,02 kr.) Verapamil (80 mg×3/dgl. =1,58 kr.) (Retard 200 mg×1/dgl. =2,81 kr.)	Koronardilatation Afterloadreduktion Som dihydropyridiner HF ↓	UE-ødemer Obstipation	Kan kombineres med betablokker Bør ikke kombineres med betablokker
Nitrater	Isosorbid-mononitrat (60 mg×1/dgl. =2,60 kr.)	Preload ↓ og afterload ↓ Koronar vasodilatation	Tolerance	Nitratfri intervaller på 8-12 timer
Kaliumkanalåbnere	Nicorandil (10 mg×2/dgl. =5,32 kr.)	K _{ATP} -åbning og NO-frigørelse Koronar vasodilatation Afterload ↓ og preload ↓	Kan fremkalde sår i mundhulen	Reducerer risiko for akut koronart syndrom

(astma, AV-blok II-III, syg sinus-knude). Der findes ingen større klinisk undersøgelse af den prognostiske effekt af betablokkerbehandling ved kronisk stabil angina, men det er veldokumenteret, at betablokkere forbedrer prognosen ved hypertension, hjerteinsufficiens (metoprolol, bisoprolol og carvedilol) og efter AMI. CAPRICORN-undersøgelsen er den eneste nye post-AMI betablokkerundersøgelse, som er gennemført efter indførelse af trombolyse/primær perkutan kateter intervention (PCI) og ACE-hæmmerbehandling. Behandling med carvedilol reducerede i denne undersøgelse mortalitet og reinfarkt hos patienter med nedsat venstre ventrikelfunktion (EF<40%) efter AMI. Betablokkere har også en antiarytmisk effekt, som formodes at bidrage til reduktion af risikoen for pludselig død efter AMI. Der er ingen dokumentation for prognostisk effekt af betablokkere med egenstimulerende virkning.

Alle betablokkere (inklusive kombinerede beta- og alfablokkere med vasodilaterende virkning) reducerer symptomer og iskæmi ved kronisk stabil angina. Non-selektive betablokkere bør ikke anvendes til patienter med betydende KOL eller perifer arteriel insufficiens. Ved betablokkerbehandling tilstræbes reduktion af hjertefrekvensen til 50-60/min i hvile.

Calciumblokkere

Hvis betablokkere er kontraindicerede, kan calciumblokkere anvendes som førstevalgspræparater. Dihydropyridiner med kort virkningsvarighed bør ikke anvendes pga. tendens til reflekstakykardi og mistanke om forøget risiko for AMI. Verapamil og diltiazem hæmmer sinus- og AV-knuden og bør derfor ikke anvendes ved syg sinusknude, AV-blok II-III eller i kombination med betablokkere (diltiazem formentlig her undtaget). Calciumblokkere virker i varierende grad negativt inotrop og bør ikke anvendes til patienter med nedsat venstre ventrikelfunktion. Amlodipin og felodipin synes her de mest karselektive. I en meta-

analyse er det fundet, at betablokkere almindeligvis tolereres bedre end calciumantagonister. Calciumantagonister er særligt velegnede ved vasospastisk angina pectoris, hvor betablokkerbehandling kan indebære risiko for forværring i tilstanden.

Nitrater

Nitrater virker ved at frigøre nitrogenoxid (NO-donor). Hovedproblemet ved langtidsvirkende nitrater er udvikling af tolerance. Den foreløbig eneste effektive metode til at forhindre tolerance er dosering, så der opnås nitratfrie intervaller på 8-12 timer/døgn, og nitrater er ikke egnede til monoterapi. Nitrater kan anvendes ved nedsat venstre ventrikelfunktion og kan kombineres med både betablokkere og calciumantagonister.

Kaliumkanalåbnere

Nicorandil reducerer afterload og preload, dilaterer koronararterierne og har i dyremodeller en myokardieinfarkt-begrænsende virkning. Nicorandil er det eneste antianginøse middel, som er vurderet i en stor klinisk undersøgelse af patienter med kronisk stabil angina med hensyn til prognose. I IONA-undersøgelsen omfattende 5.126 patienter med kronisk stabil angina blev nicorandil adderet til sædvanlig antianginøs terapi og resulterede i en signifikant 21% relativ risikoreduktion i et kombineret endepunkt af kardiovaskulær død, AMI og ustabil angina (ARR=1,5%, NNT=66 i 1,6 år). Nicorandil kan anvendes som førstevalgspræparat, hvis der er kontraindikationer over for betablokkere. Det kan anvendes ved nedsat venstre ventrikelfunktion og kombineres med de øvrige antianginøse midler.

Revaskularisering

Igennem de seneste år er den største udvikling i behandlingen af kronisk stabil angina sket inden for myokardial revaskularisering med perkutan kateterintervention (PCI) eller bypass kirurgi (CABG: coronary artery bypass grafting). Ved PCI er problemet med restenose reduceret ved indførelse af stents.

Nye kontrollerede undersøgelser med stents, der frigør farmaka, som hæmmer celleproliferation, har vist komplet fravær af restenose ved kontrol 1 år efter implantation. Risikoen for procedurerelaterede komplikationer og stenttrombose er reduceret med anvendelsen af nye trombocythæmmende midler. Inden for bypasskirurgien anvendes i langt større udstrækning arterielle grafts, og mortaliteten ved CABG er nu reduceret til omkring 1-2%.

Der findes flere ældre randomiserede kliniske undersøgelser, som sammenligner revaskularisering med medicinsk behandling. I sammenlignende undersøgelser imellem PCI og CABG ved 2- og 3-karsygdom og ved proksimal LAD-stenose er disse behandlinger fundet ligeværdige med hensyn til prognose. Som et konsekvent fund er revaskulariserende behandling forbundet med hurtigere indsættende og mere udtalt symptomreduktion, højere arbejdskapacitet før udvikling af iskæmi og bedre livskvalitet sammenlignet med medicinsk behandling. Der findes ingen kontrolleret klinisk undersøgelse, som sammenligner state-of-the-art revaskularisering og moderne optimeret farmakoterapi. En sådan undersøgelse er igangsat (COURAGE) og forventes afsluttet i 2005.

Revaskularisering er i dag en integreret del af behandlingen af stabil kronisk angina. Det er ikke et spørgsmål om enten revaskularisering eller medicinsk behandling. Uanset om patienterne revaskulariseres eller ej, er der behov for farmakoterapi rettet imod aterosklerose og dennes akutte komplikationer. Efter vellykket revaskularisering er der fortsat indikation for behandling med acetylsalicylsyre, statin, betablokker og i mange (måske alle) tilfælde også ACE-hæmmer.

Jens Erik Nielsen-Kudsk
Steen Dalby Kristensen
Kardiologisk afdeling B
Skejby Sygehus
Århus Universitetshospital

Litteraturliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Instituttet.

Hostemidler ved akutte øvre luftvejsinfektioner – hvad er evidensen?

Hoste er et irriterende, men ofte nyttigt symptom, som har til formål at fjerne fremmedlegemer og andre irritanter fra luftvejene.

Hoste bør derfor som udgangspunkt ikke behandles med medicin. Alligevel køber danskerne årligt for ca. 80 mio. kr. håndkøbslægemidler mod hoste. Dertil kommer et ukendt beløb til naturlægemidler.

I det følgende gennemgås evidensen for hostemidlers virkning på akut hoste, det vil sige hoste i forbindelse med øvre luftvejsinfektioner, herunder akut bronkitis.

Slimløsnende midler

De hyppigst anvendte midler er bromhexin og acetylcystein. Bromhexins slimløsnende effekt er yderst sparsomt dokumenteret. Acetylcystein har ved kronisk anvendelse vist nogen – om end beskeden – effekt på antallet af exacerbationer hos personer med moderat til svær KOL. Effekten på akutte øvre luftvejsinfektioner er derimod ikke veldokumenteret. Undersøgelserne er oftest ukontrollerede eller bygger på et patientgrundlag med meget varierende diagnoser, og den kliniske relevans af resultaterne er diskutabel. Kun en enkelt randomiseret undersøgelse, hvor acetylcystein blev givet i kombination med antibiotika til patienter med akut bronkitis, har vist signifikant effekt på viskositeten efter 10 dages behandling. Da en forkølelse normalt kun varer en uge, kan man diskutere den kliniske relevans heraf.

I 2001 blev der solgt for 50 mio.

kr. slimløsende midler i håndkøb, hvoraf midler med acetylcystein udgør de 80%.

Hostestillende midler

De hostestillende midler kan opdeles i midler, som centralt nedsætter hosterefleksens fx noscapin, dextrometorfan, kodein og Pectyl, og midler, som indeholder antihistaminer evt. i kombination med efedrin fx Paradryl med efedrin. Det er usikkert, om antihistaminer virker på hosterefleksens, eller om en eventuel effekt skyldes stoffernes sederende egenskaber. Under alle omstændigheder bygger anvendelsen stort set på empiri.

Dextrometorfan står for 70% af omsætningen af de hostestillende midler, som sælges i håndkøb. Mens noscapins og Pectyls kliniske effekt er yderst sparsomt undersøgt i randomiserede studier, er der for dextrometorfan udført en del undersøgelser. De fleste er dog udført på få patienter med kroniske hostetilstande. Tre studier – heraf en undersøgelse med børn – har undersøgt effekten på akut hoste. En indisk undersøgelse konkluderede på baggrund af data fra 3 mindre undersøgelser med varierende resultater, at dextrometorfan i en dosis på 30 mg havde en hostestillende effekt. En nyere engelsk undersøgelse fandt derimod, at dextrometorfan – ligeledes i en dosis på 30 mg – ikke havde bedre effekt end placebo. Den sidste undersøgelse hos børn i alderen 1-12 år fandt, at hverken dextrometorfan eller kodein havde bedre effekt end placebo.

Kodeins effekt på hoste i forbin-

delse med øvre luftvejsinfektioner er også undersøgt i andre studier, og selv 50 mg var uden effekt. Sammenholdt med kodeins bivirkninger er der således ikke rationale for at anvende kodein ved akut hoste.

Astmamidler

Lette enkeltstående tilfælde af astmatisk bronkitis behandles ofte med perorale beta₂-agonister som Bricanyl eller Ventoline mikstur. Effekten er dog begrænset, idet muligheden for øgning til mest effektive dosis begrænses af bivirkningerne. Effekten på ikke-astmatisk hoste hos både børn og voksne er undersøgt i flere studier. De viser samstemmigt, at midlerne her er uden effekt. Til gengæld ses flere bivirkninger i form af rysten, sitren og uro. Ca. 20% af alle børn i 0-4 års alderen behandles årligt med perorale beta₂-agonister.

Konklusion

Der er ingen god evidens for at behandle akut, infektionsbetinget hoste, det gælder også med acetylcystein. Hvis man alligevel vil behandle, kan anbefales kamillete, honningmælk, rødvinstoddy eller lakridspastiller. Det virker selvfølgelig heller ikke, men hyggeligt er det da.

Dorte Glinthborg
Institut for Rationel Farmakoterapi

Litteraturliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Instituttet