

CLARIFY registry – five-years follow-up of patients with chronic coronary syndrome

Register CLARIFY – dlhodobé päťročné sledovanie pacientov s chronickým koronárnym syndrómom

Murín J

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J. **CLARIFY registry – five-years follow-up of patients with chronic coronary syndrome.** *Cardiology Lett.* 2020;29(2):93–96

Abstract. Coronary artery disease (CAD) is one of the most common and serious cardiovascular (CV) diseases in the developed countries.

Last year there was a change in the classification of CAD presented at the ESC Congress, 2019.

The dynamic nature of the CAD process results in various clinical presentations, which can be categorized as either acute coronary syndromes (ACS) or chronic coronary syndromes (CCS). Stable CAD has been renamed to Chronic Coronary Syndrome (CCS).

CLARIFY registry (32 703 patients with CCS from 45 countries) was a prospective observational registry (starting Nov 2009 – Jun 2010 with 5-years follow-up) and its data were analyzed: a) Primary outcome end-point (CV mortality/nonfatal myocardial infarction, MI) rate was 8.0% (male: 8.1% and female: 7.6%), b) Cox proportional hazards model showed main independent predictors of primary end-point: prior hospitalization for heart failure, current smoking, atrial fibrillation, prior MI and stroke, diabetes, current angina and peripheral artery disease. c) There was an interaction between angina and prior MI. Among patients with prior MI was angina associated with higher primary event rate (11.8%) versus (8.2%) in patients without angina. Among patients without prior MI were event rates similar for patients with (6.3%) or without (6.4%) angina. Prescription rates of evidence based secondary prevention therapies were high.

Patients with both angina and MI are in a high-risk subgroup and these patients need intensive treatment. Ref. 14, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: chronic coronary syndrome – myocardial infarction – angina pectoris – cardiovascular mortality

Murín J. **CLARIFY register – päťročné sledovanie pacientov s chronickým koronárnym syndrómom.** *Cardiology Lett.* 2020;29(2):93–96

Abstrakt. Ischemická choroba srdca (ICHS) je jednou z najčastejších a závažných kardiovaskulárných (KV) ochorení vo vyspelých krajinách. Minulý rok sa zmenila klasifikácia stabilnej formy ICHS, čo bolo prezentované na ESC kongrese 2019. Dynamická podstata procesov ICHS vyúsťuje do rôznorodých klinických prejavov, ktoré môžu byť kategorizované ako akútne koronárne syndrómy (AKS) alebo chronické koronárne syndrómy (ChKS). Stabilné formy ICHS boli premenované na chronické koronárne syndrómy.

CLARIFY register (32 703 pacientov v 45 krajinách s ChKS) bol prospektívnym observačným registrom (november 2009 – jún 2010 s päťročným sledovaním) a jeho údaje boli analyzované: a) Primárny end-point (KV mortalita/nefatálny infarkt (IM) sa vyskytol u 8,0 % pacientov (muži 8,1 % a ženy 7,6 %). b) Coxov štatistický model analýzy ukázal tieto nezávislé prediktory výskytu primárneho end-pointu: predchádzajúca hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie, aktívne fajčenie, predsieňová fibrilácia, prekonaný IM alebo cievna mozgová príhoda, diabetes, prítomná angína pectoris a periférne arteriálne ochorenie. c) Zistila sa inte-

rakcia medzi angínou pectoris a prekonaným IM. U pacientov s prekonaným IM sa angína pectoris spájala s vyšším výskytom príhod primárneho end-pointu (11,8 %) versus (8,2 %) u pacientov bez angíny pectoris. U pacientov bez prekonaného IM bol výskyt príhod primárneho end-pointu podobný: 6,3 % u pacientov s angínou pectoris, 6,4 % u pacientov bez angíny pectoris. Miera preskripcie liekov na sekundárnu KV prevenciu bola u pacientov vysoká.

Pacienti s angínou pectoris a s prekonaným IM patria vzhľadom na KV riziko do podskupiny vysoko rizikových a títo pacienti vyžadujú intenzívnu liečbu. Lit. 14, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Kľúčové slová: chronický koronárny syndróm – infarkt myokardu – angína pectoris – kardiovaskulárna mortalita

V posledných dekádach sa významne zlepšila liečba pacientov s chronickým koronárnym syndrómom (ChKS) (donedávna sa užíval skôr názov „stabilná angína pectoris“), a tak KV mortalita týchto chorých s ischemickou chorobou srdca postupne značne poklesla (1). Zlepšila sa aj prognóza po prekonaní infarktu myokardu (IM), jednak v dôsledku reperfúznej liečby (trombolýza, perkutánna koronárna intervencia, t. j. PKI), ale aj pre významne širšie používanie na EBM založenej liečby sekundárnej KV prevencie po IM (aspirínom a inou antiagregačnou liečbou, statínmi, beta-blokátormi, inhibítormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému, t. j. RAAS) a taktiež edukáciou chorých o potrebe tejto liečby (2, 3).

Významne sa však zmenil i profil týchto (ChKS) pacientov za uplynulé obdobie v dôsledku používania koronárnej revaskularizácie, osobitne PKI a taktiež sa zlepšilo aj prežívanie pacientov po AKS (akútnom koronárnom syndróme). V minulosti to boli najmä pacienti so „stabilnou angínou“, ale dnes je to skôr heterogénna skupina chorých s prejavmi angíny pectoris u niektorých alebo bez týchto prejavov u iných pacientov, s výkonom koronárnej revaskularizácie u niektorých alebo bez nej u iných, a s prekonaním AKS v minulosti alebo bez prítomnosti AKS v anamnéze (4, 5, 6, 7). Máme dostatok informácií o krátkodobom období u pacientov s prekonaným AKS, ale nemáme dostatok informácií u týchto chorých v následnom dlhodobom období, ktoré by odhalili dlhodobú prognózu týchto pacientov a tiež prediktory KV morbidít a mortality postihnutých (8). A túto chýbajúcu informáciu o pacientoch s ChKS ponúka register CLARIFY (prospeCtive observational LongitudinAl RegIstry oF patients with stable coronary arterY disease), o ktorom sme už v nedávnej minulosti informovali (9, 10).

Nedávno (január 2020) Sorbets et al. publikovali (Eur Heart J) dlhodobé výsledky registra CLARIFY (11), t. j. charakteristiky a manažment pacientov s ChKS s cieľom nájsť prediktory dlhodobej prognózy týchto pacientov so zameraním sa na zhodnotenie dôležitosti angíny pectoris a prekonaného IM. Keďže v našom písomníctve sme o registri (o metodológii ale aj o výsledkoch s porovnaním slovenskej podskupiny pacientov s ostatnými európskymi pacientmi) dostatočne informovali, prejdeme k výsledkom tejto, zdá sa, záverečnej publikácie.

Výsledky päťročného sledovania pacientov s ChKS v registri CLARIFY

Sú nasledovné:

1. Skrinovali spolu 33 299 pacientov, ale pre nepodpísanie informovaného súhlasu niektorými pacientmi zostalo napokon na analýzu 32 703 osôb a tí boli sledovaní plných päť rokov. Charakteristiky týchto chorých: 64,2 roka (priemerný vek), 22,4 % ženy, 71 % hypertonikov, pacienti s prekonaným IM 59,9 % a so stavom po revaskularizácii (alebo prostredníctvom PKI: 58,6 %, alebo chirurgickou revaskularizáciou, t. j. aorto-koronárnym by-passom 23,6 %).
 Ďalšie klinické charakteristiky: pacienti s angínóznymi ťažkosťami 22,1 %, so symptómami srdcového zlyhávania 15,1 %, pričom ejekčná frakcia ≥ 50 % (celkovo u 10,2 % pacientov) sa vyskytovala častejšie u žien (13,8 %), ako u mužov (9,0 %).
2. Sekundárna KV prevencia bola nasledovná: antiagregačná liečba (95,2 % pacientov), statíny (82,9 %), betablokátory (75,3 %), RAAS inhibítory (76,3 %).
3. Pacienti s prekonaným IM v porovnaní s pacientmi bez IM: boli mladší, viac zastúpení boli muži, viac fajčiarov, menej prípadov liečenej hypertenzie, vyššie zastúpenie pozitívnej rodinnej anamnézy predčasnej ischemickej choroby srdca, viac prípadov liečby pomocou PKI. Títo chorí mali tiež vyšší výskyt anginóznych ťažkostí alebo aj prejavov srdcového zlyhávania. Mali tiež nižšie hodnoty ejekčnej frakcie ľavej komory (53,7 % vs 60,0 % v podskupine chorých bez prekonaného IM). Títo pacienti obdržali aj viac „liekov“ na sekundárnu KV prevenciu (podľa Odporúčaní).
4. Pacienti s angínou pectoris v porovnaní s pacientmi bez AP: boli mladší, bolo viac žien, mali vyššiu prevalenciu KV rizikových faktorov, tiež viac hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie v anamnéze. Ďalej mali nižšiu ejekčnú frakciu (55,3 % vs 56,3 %), mali v anamnéze častejšie prekonané IM, tiež častejšie prítomné periférne arteriálne ochorenie alebo cerebrovaskulárne ochorenie. V podskupine pacientov s AP bolo vyššie zastúpenie antianginózneho terapie a RAAS inhibítory.
5. Výskyt KV príhod počas piatich rokov bol:
 - a) KV úmrtie/nefatálny IM 8 % (7,6 % u žien a 8,1 % u mužov)

- b) KV úmrtie/nefatálny IM/nefatálna cievna mozgová príhoda 9,5 %
- c) KV úmrtie 5,5 %. Asi 20 % KV úmrtí bolo pre IM a takmer 10 % pre cievnu mozgovú príhodu (CMP)
- d) Celková mortalita 8,5 %, non-KV mortalita 3,2 %
- e) Asi 15 % pacientov vyžadovalo koronárnu angiografiu a polovica z nich podstúpila liečbu pomocou PKI a takmer 10 % liečbu pomocou aorto-koronárneho by-passu. Výskyt koronárnych revaskularizácií bol významne nižší u žien (6,6 %) ako u mužov (7,7 %).
- f) Pacienti s prekonaným IM mali signifikantne vyšší výskyt primárneho end-pointu: KV úmrtie/nefatálny IM 9,1 % versus len 6,4 % u chorých bez prekonaného IM ($p < 0,001$). Taktiež mali signifikantne vyšší výskyt KV mortality, celkovej mortality a kombinovaného cieľa: KV mortalita, nefatálny IM alebo nefatálna CMP ($p < 0,001$)
- g) Pacienti s angínou pectoris mali signifikantne vyšší výskyt: KV úmrtie/nefatálny IM 9,8 % versus 7,5 % v podskupine chorých bez angíny pectoris ($p < 0,001$). Taktiež mali signifikantne vyšší výskyt KV mortality a kombinovaného cieľa: KV mortalita, nefatálny IM alebo nefatálna CMP ($p < 0,001$)
- h) Výskyt angíny pectoris sa spájal s horšou prognózou len u pacientov s prekonaným IM: KV mortalita/nefatálny IM 11,8 % versus len 8,2 % v podskupine chorých bez angíny pectoris
- i) U pacientov bez prekonaného IM bol výskyt KV mortality/nefatálny IM 6,3 % v podskupine pacientov s angínou pectoris versus 6,4 % v podskupine pacientov bez angíny pectoris (nevýznamný rozdiel).
6. Multivariantná analýza identifikovala v registri hlavné nezávislé prediktory primárneho kombinovaného end-pointu (t. j. výskytu KV mortality/nefatálneho IM) a sú to tieto prediktory (od najsilnejšieho k slabšiemu):
- hospitalizácia pre srdcové zlyhávajúce v minulosti s HR (hazard ratio) 2,13 ($p < 0,001$) (významný prediktor),
 - fajčenie s HR 1,74 ($p < 0,001$),
 - prítomnosť predsieňovej fibrilácie/flutteru s HR 1,61 ($p < 0,001$),
 - prekonaný IM v minulosti s HR 1,50 ($p < 0,001$),
 - prekonaná cievna mozgová príhoda s HR 1,45 ($p < 0,001$),
 - prítomný diabetes s HR 1,40 ($p < 0,001$),
 - prítomnosť anginóznych prejavov s HR 1,30 ($p < 0,001$),
 - prítomné periférne arteriálne ochorenie s HR 1,29 ($p < 0,001$),
 - vek s HR 1,04 na vzostup o 1 rok.

Naopak, nižšie riziko primárneho end-pointu predikovali nezávisle tieto skutočnosti: vykonaná PKI s HR 0,85 ($p < 0,001$) a hodnota TK < 140/90 mmHg s HR 0,90 ($p = 0,023$).

Posolstvo z údajov registra pre klinickú prax

CLARIFY register je obrovským (počtom chorých) medzinárodným registrom pacientov s ChKS s dlhodobým sledovaním, ktorý má priamy „odkaz“ pre našu rutinnú klinickú prax. Posolstvá sú nasledovné: A. Dnešní chorí s ChKS sú lepšie liečení než v minulosti (> 1 dekádu skôr). Zmenila sa aj klinická charakteristika dnešných pacientov s ChKS, sú iní ako boli pacienti so stabilnou angínou pectoris v nedávnej minulosti. Sú najmä rôznorodejšími vzhľadom na prejavy ochorenia ischemickej choroby srdca než odhaľuje len klinický výskyt samotnej angíny pectoris. B. V podskupine pacientov s ChKS bez závažného srdcového zlyhávania je v súčasnosti nižší výskyt KV príhod ako v minulosti. C. Silnými prediktormi „kardiovaskulárnej mortality/nefatálneho IM“ sú: hospitalizácia pre srdcové zlyhávajúce a pre ďalšie komorbidity (predsieňovú fibriláciu, periférne arteriálne ochorenie), ale tiež prítomnosť (a intenzita pôsobenia) ďalších KV rizikových faktorov. Nie sú to len sprievodné ochorenia, ale sú to silné spoločníteľe vývoja primárneho (ischemická choroba srdca, ChKS) KV ochorenia. Preto aj tieto komorbidity/rizikové faktory treba u pacientov s ChKS razantne liečiť, najlepším spôsobom tak, ako to dnes vieme (revaskularizáciou a následnou sekundárnou preventívnou liečbou). D. Existujú taktiež aj pohlavné rozdiely u pacientov s ChKS. Zistil sa vyšší výskyt srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou u žien, a taktiež nižší výskyt koronárnej revaskularizácie u žien. E. Anamnéza prekonaného IM a symptómy angíny pectoris sú významnými určovateľmi výskytu budúcich nežiaducich KV príhod so štatisticky signifikantnou interakciou. Kým prekonaný IM je determinantom zlej prognózy bez zreteľa na prítomnosť anginóznych symptómov, samotné anginózne ťažkosti sú spojené so zlou prognózou len u osôb po prekonanom IM, a takých pacientov je asi 14 % medzi tými s ChKS. Práve títo pacienti sú veľmi rizikovní, a preto je potrebné venovať im väčšiu pozornosť a zintenzívniť u nich monitorovanie klinického stavu a podávanie intenzívnejšej liečby sekundárnej KV prevencie (12, 13).

Záver

Register CLARIFY poskytuje dôležité údaje z veľkého súboru pacientov s ChKS z rutínnej klinickej praxe o ich charakteristike, manažmente a výsledkoch liečby a zároveň identifikuje rozdiely medzi zistenými dôkazmi z registra a obvyklou klinickou praxou.

Diskusia k výsledkom

Skutočnosť je taká, že 58 % pacientov s AP je stále symptomatických aj napriek liečbe a 82 % pacientov s AP

nedosahuje cieľovú SF \leq 60 úderov/min (10). V súčasnosti máme k dispozícii Nové odporúčania ESC pre manažment pacientov s ChKS, ktoré vyšli v roku 2019 (14) a optimálnu liečbu definujú ako liečbu, ktorá účinne kontroluje symptómy a vedie k prevencii KV príhod, pri súčasnej maximálnej adherencii pacienta k liečbe a minimálnom výskyte nežiaducich účinkov. Nejestvuje však univerzálna definícia optimálnej terapie u pacientov s ChKS a farmakoterapiu treba upôsobiť klinickým charakteristikám každého pacienta a preferenciám chorého, čo vlastne predstavuje liečbu šitú na mieru každému pacientovi. V prvej línii liečby ostávajú betablokáto-ry a kalciové antagonisty (indikácia I A), v druhej línii sa odporúčajú dlho účinkujúce nitráty, ivabradín, nikorandil, ranolazín, trimetazidín (indikácia IIa B). U selektovaných pacientov ide o kombináciu betablokátoru alebo kalciového antagonistu s liekmi druhej línie (ivabradín, ranolazín, nikorandil a trimetazidín), ktorá sa má zvažovať už v prvom kroku liečby vzhľadom na srdcovú frekvenciu, krvný tlak a toleranciu. Anti-ischémická liečba má byť prispôbená pacientovi, jeho komorbiditám, terapii, tolerancii, adherencii a preferenciám pacienta.

Medzi liekmi ovplyvňujúcimi prognózu pacientov, a to nezávisle od prítomnosti/neprítomnosti angíny pectoris naďalej ostávajú antiagregancia, hypolipidemiká, blokátory RAAS (ARBs, t. j. sartany sa odporúčajú len v prípade intolerancie ACE inhibítorov) a v prípade dysfunkčnej ľavej komory alebo prejavov srdcového zlyhávania aj betablokáto-ry. Pre lepšiu adherenciu k liečbe je potrebné pacientovi vysvetliť (edukovať ho) nevyhnutnosť užívania správnej liečby podľa EBM, a tiež zväžiť využitie hlavných liekových skupín vo fixných kombináciách, ktoré sú na slovenskom trhu dostupné.

Literatúra

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: cardiovascular Disease Statistic 2017; Eur Heart J 2018;39:508-579.
2. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation 2017;136:1908-1919.
3. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. SWEDHEHEART/RIKS-HIA. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2011;305:1677-1684.
4. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. Am J Cardiol 1972;29:154-163.
5. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. Circulation 1994;90:2645-2657.
6. Daily CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006;332:262-267.
7. Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. Clin Cardiol 2017;40:797-806.
8. Steg PK, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern Med 2014;174:1651-1659.
9. Murín J, Kamenský G. Register CLARIFY – pohľad na slovenské údaje po piatich rokoch. Cardiol Lett 2017;26:236-246.
10. Murín J, Kamenský G. Register CLARIFY: pohľad na podskupinu chorých so stabilnou angínou pectoris. Cardiol Lett 2019;28:168-173.
11. Sorbets E, Fox KM, Elber Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. Eur Heart J 2020;41:347-355.
12. Cataparo AL, Graham I, De Backer, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA//PCNA Guidelines on the management of blood cholesterol. Circulation 2019;139:e1082-e114.
14. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndroms. Eur Heart J 2019;00:1-71.