

Farmakoterapija ishemijske bolesti srca

Vesna Vujić-Aleksić, dr med.

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju



Ishemijska bolest srca (IBS)



- Vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod nas i u svijetu
- Muškarci obolijevaju češće od žena, ali nakon menopauze, ta razlika se gubi
- Nesklad između količine kiseonika koju miokard dobija putem koronarne cirkulacije i potreba miokarda za kiseonikom
- Klinički entiteti: Stabilna angina pectoris i akutni koronarni sindrom (nestabilna angina, STEMI i non-STEMI infarkt miokarda)



Kliničke manifestacije IBS



1. nijema ishemija
2. stabilna angina pectoris- SAP (predvidljivi bol koji se javlja u naporu)
3. nestabilna angina (naglo pogoršanje, jača, više od 3 epizode/dan, u miru ili manjem naporu, nakon AIM)
4. infarkt miokarda
5. insuficijencija srca
6. naprasna smrt
7. vazospastična (varijantna, Prinzmetal) angina (spazam koronarne arterije, bol u snu ili miru, rijetka)

Uzroci IBS

- Najčešće ateroskleroza koronarnih arterija, što za posljedicu ima smanjen/prekinut koronarni protok
- Rjeđe, druga stanja u kojima je potreba za kiseonikom povećana (hipertireoza, hipertrofija lijeve komore) ili snabdijevanje srca kiseonikom smanjeno (anemija) mogu da provociraju ili potenciraju IBS
- Faktori rizika za IBS su zapravo faktori rizika razvoja ateroskleroze

Faktori rizika za pojavu IBS



- Hipertenzija
- Dislipidemije (\uparrow UH i LDL \uparrow rizik, \uparrow HDL \downarrow rizik)
- Dijabetes melitus (\uparrow broj smrtnih slučajeva kod dijabetičara sa IBS)
- Pušenje (dovodi do arterijskog spazma, hemijski oštećuje endotel i \downarrow HDL)
- Dob i pol (rizik \uparrow sa starenjem, kod muškaraca >55 god, kod žena nakon menopauze)
- Genetska predispozicija
- Gojaznost i fizička neaktivnost
- Psihosocijalni faktori (stres, ambicioznost, nizak psihosocijalni status \uparrow rizik)

Patofiziologija IBS (1)

- Patoanatomski supstrat ateroskleroza
- Akumulacija LDL u intimi krvnog suda → oksidacija LDL i inflamacija → privlačenje monocita i limfocita koji prodiru kroz endotel u subendotel → makrofagi fagocitozom preuzimaju oksidisane LDL čestice i postaju pjenaste ćelije → oslobađanje medijatora koji stimulišu glatkomišićne ćelije na proliferaciju i produkciju kolagena i elastina koji čine osnovu fibrozne kape aterosklerotske ploče → rast ploče → redukcija lumena koronarne arterije sa hemodinamski značajnom opstrukcijom i nastankom angine
- Ove promjene su udružene sa poremećajem vazodilatacije ili pojavom vazokonstrikcije na stimuluse

Patofiziologija IBS (2)

- **Stabilna arterosklerotska ploča-baza za SAP.**
Suženje se odvija postepeno, uz razvoj kolateralnih krvnih sudova, koji mogu da obezbijede dovoljno kiseonika u mirovanju, ali ne i u naporu.
- U naporu dolazi do prolazne ishemije i ispoljavanja anginoznih simptoma pri suženju lumena arterije za više od 75% od inicijalnog dijametra.
- **Nestabilna arterosklerotska ploča-baza za AIM.**
Tanka fibrozna kapa koja dovodi do tromboze kad rupturira.



Klinička slika IBS-bol

- **Lokalizacija:** iza grudne kosti, širi se u grudi, vrat, ruku, uglavnom ljevostrano
- **Provocirajući faktori:** u toku i/ili nakon fizičkog napora, emotivnog napora, nakon teškog obroka, izlaganje hladnom vremenu
- **Karakter bola:** osjećaj pritiska i stezanja ili kao osjećaj gušenja, često praćen malaksalošću, hladnim znojem, mučninom, uznemirenošću
- **Trajanje bola:** njačešće se povlači za 3-5 minuta
- **Prestanak:** spontano nakon odmora ili nakon uzimanja nitroglicerina

Dijagnoza IBS

- Anamneza
- Fizikalni pregled
- Laboratorija (glikemija, lipidni profil, KKS-obavezno hemoglobin da se isključi anemija, kreatinin kao marker renalne funkcije, CRP, BNP)
- EKG (kod 50-70% pacijenata u miru normalan, patološki-negativan T talas i/ili ST depresija u 2 ili više odvoda)
- MR, CT

Dijagnoza IBS-testovi provokacije ishemije



- Test fizičkim opterećenjem: ergometrija
- Stres eho: UZ srca uz provokaciju ishemije fizičkim opterećenjem ili farmakološkim agensima
- Farmakološki testovi: kod pacijenata kod kojih ne može da se primijeni test fizičkim opterećenjem. Najčešće se koriste dobutaminski, a mogu i dipiridamolski i adenoziński test
- Koronarografija: invazivna, najpreciznija

Liječenje IBS

Strategija liječenja je usmjerena ka smanjenju učestalosti i težine ishemijskih epizoda (poboljšanje kvaliteta života), kao i prevencije AIM i smrti (poboljšanje preživljavanja)

1. Nefarmakološke mjere (zdravi stilovi života)
2. Farmakološke mjere
 - Liječiti hipertenziju ($<140/90$, za DM $<140/85$ mmHg)
 - Snižavati holesterol ($LDL \leq 1,8$ mmol/l)
 - Liječiti dijabetes ($HbA1c < 7,0\%$)
 - Prevencija tromboze
3. Invazivne intervencije (PCI, bypass)

Liječenje-stabilna angina pectoris (SAP)

Farmakološka terapija koja poboljšava prognozu SAP

1. Antitrombotička i antigregaciona terapija
2. Statini
3. Beta blokatori
4. Antagonisti kalcijuma

Farmakološko liječenje simptoma i znakova ishemiје

1. Nitrati (kratkodjelujući i dugodjelujući)
2. Beta blokatori
3. Antagonisti kalcijuma
4. Nikorandil
5. Trimetazidin
6. Ivabradin

Liječenje SAP-nitrati (1)

- U akutnom napadu angine pektoris treba dati nitroglicerina brzog dejstva **SUBLINGVALNO** (tablete, sprej).
- Aktivni princip organskih nitrata je azotni oksid (NO), medijator vazodilatacije.
- Nitrati **smanjuju potrošnju kiseonika** od strane miokarda tako što dilatiraju venule (predominantno) i na taj način smanjuju prethodno opterećenje srca (*preload*), ali i krvne sudove koji su nosioci perifernog otpora (arteriole) te na taj način smanjuju i naknadno opterećenje srca (*afterload*).
- NTG izaziva dilataciju epikardnih arterija sa stenozom (**smanjenje koronarnog spazma**) i **redistribuciju koronarnog protoka** od područja sa normalnom perfuzijom **ka ishemičnoj zoni**.

Liječenje SAP-nitrati (2)



- Tolerancija na nitrate: poslije 2 nedjelje korištenja, zbog povećanja vaskularnog oksidativnog stresa, zavisi od doze i frekvencije uzimanja lijeka. Zbog toga se primjenjuje tzv. ekscentrično doziranje: u 8h, u 14h, pa odmor od nitrata ili uzimanje retard oblika.
- Nitrati dugog dejstva mogu se koristiti u profilaksi angine pektoris, ali se ne bi trebali koristiti kao monoterapija jer ne mogu obezbijediti 24 časovnu zaštitu!!! Također, mogu oštetiti endotelnu funkciju
- NDL: glavobolja, posturalna hipotenzija, crvenilo lica,
- Kontraindikacije: kardiogeni šok, hipotenzija, hipovolemija
- Interakcije: alkohol (potencira ortostatsku hipotenziju), sildenafil (jaka vazodilatacija izaziva ishemiju srca i može dovesti do AIM).

Liječenje SAP-beta blokatori (1)



- Najdjelotvorniji antianginalni lijekovi, oko 80% bolesnika povoljno reaguje na ove lijekove u monoterapiji.
- Lijekovi izbora u startnoj monoterapiji angine pektoris, jer značajno smanjuju zahtjeve miokarda za kiseonikom tako što usporavaju srčani rad, redukuju kontraktilnost miokarda i snižavaju krvni pritisak.
- Svi su jednako efikasni, a pošto se za ove indikacije koriste više doze, gubi se selektivnost selektivnih beta blokatora.
- Neželjena dejstva: zamor, pospanost, hipotenzija i bradikardija, povišenje TG i LDL, pogoršanje periferne vaskularne bolesti, bronhokonstrikcija, pogoršanje dijabetesa, blokiranje znakova hipoglikemije, usporavanje provođenja nadražaja kroz AV čvor

Liječenje SAP-beta blokatori (2)



- Kontraindikacije:

Apsolutne: AV blok II i III stepena, jaka bradikardija/hipotenzija, dekompenzovana SI

Relativne: astma i HOBP, izrazita depresija, periferna vaskularna bolest

- Iznenadni prekid terapije beta blokatorima može izazvati napad angine pektoris.
- Prekid terapije sprovesti postepeno, smanjujući doze kroz četiri nedjelje.

Liječenje SAP-antagonisti kalcijumskih kanala (1)

- Verapamil ili diltiazem, ili odgovarajući dihidropiridini dugog dejstva su lijekovi drugog izbora nakon beta blokatora.
- Djeluju tako što blokiraju ulazak kalcijumovih jona u mišićne ćelije srca, sprovodne muskulature i glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova.
- Smanjuju kontraktilnost miokarda, usporavaju sprovodljivost, i izazivaju koronarnu i perifernu arterijsku dilataciju.
- Kod bolesnika sa anginom, blokatori kalcijumskih kanala otklanjaju anginalne simptome i povećavaju radni kapacitet.

Liječenje SAP-antagonisti kalcijumskih kanala (2)

- Verapamil NE sa beta blokatorima-srčani blok!
- Opravdane su kombinacije sa dihidropiridinima (jer djeluju na periferiji)
- **OPREZ!**
- Blokatori kalcijumskih kanala – NE kod oslabljene funkcije lijeve komore.
- *Verapamil i diltiazem* treba izbjegavati kod bolesnika sa sindromom bolesnog sinusa ili AV blokom.
- *Nifedipin* kratkog dejstva (10 mg) povećava smrtnost bolesnika sa anginom pektoris.
- U monoterapiji angine pektoris je bolje koristiti *verapamil*, a ako je neophodno uvoditi dihidropiridine, onda prednost dati retard obliku *nifedipina, amlodipinu* ili *nitrendipinu*.

Liječenje SAP-antitrombotička i antiagregaciona terapija (1)

- Svi bolesnici sa koronarnom bolesti srca trebaju preventivno uzimati **acetilsalicilnu kiselinu** u dozi od 75 do 150 mg/dan.
- Interakcije sa NSAID

Neselektivni reverzibilni inhibitori COX npr. naproksen ili ibuprofen, mogu smanjiti antitrombotičko dejstvo aspirina- ako se moraju primjenjivati, onda u najmanjoj dozi i najkraće vrijeme

Liječenje SAP-antitrombotička i antiagregaciona terapija (2)

- Klopido­grel- zamjena za aspirin. SKUPLJI!
- Aspirin+klopido­grel=poslije stenta i u terapiji AKS. NIJE ZA SAP!
- Interakcija sa statinima

Moguće smanjenje antitromboznog dejstva klopido­gre­la u kombinaciji sa lipofilnim statinima (atorvastatin, simvastatin, lovastatin) ali ne i sa hidrofilnim poput pravastatina.

PPI smanjuju efekat klopido­gre­la (koristiti slabije inhibitore CYP2C19 poput pantoprazola)

Liječenje SAP-statini

- Uz acetilsalicilnu kiselinu treba da budu osnovni lijekovi koji poboljšavaju dugoročne prognoze za sve bolesnike.

- NDL:

Rijetka, a najznačajnija su pojava rabdomiolize ili još rjeđa miozitisa u slučaju interakcije sa npr. eritromicinom (bol u mišićima ramena i vrata prilikom primjene ovih lijekova-prekid terapije).

Moguće je prolazno povišenje AST, ALT i CK .

Kontinuirani porast više od 3 puta u odnosu na normalne vrijednosti -indikacija za prekid terapije.

Liječenje SAP-ostali vazodilatatori

- Nenitratni vazodilatatori
 1. Molsidomin-djeluje istim mehanizmom kao nitrati, ali nema razvoja tolerancije
 2. Nikorandil-otvarač K-kanala, moguća tolerancija
 3. Trimetazidin-smanjuje oksidaciju masnih kiselina, a poboljšava metabolizam glukoze.
- Ivabradin-usporava srčanu frekvenciju.

Indikacija-simptomatska terapija hronične SAP kod osoba sa sinusnim ritmom, kod kojih se ne tolerišu beta blokatori ili su kontraindikovani.

Liječenje SAP-koronarna revaskularizacija

- Perkutana koronarna intervencija-PCI (balon dilatacija sa ili bez stenta)
- Hirurška revaskularizacija (bypass)
- Ne smanjuju rizik od infarkta ili smrti od koronarne bolesti kod pacijenata sa SAP i očuvanom funkcijom LK koji su na adekvatnoj terapiji i prilagođenom životnom stilu, ali indikovani ako pacijenti imaju izražene simptome na maksimalnim dozama medikamenata

Farmakoterapijski pregled u liječenju SAP (1)



- **Profilaksa**

Svi bolesnici trebali bi uzimati *aspirin* u dozi od 75-100 mg/dan.

Razmotriti upotrebu hipolipemika – *statina*.

- **Početna simptomatska terapija (terapija u toku napada)**

- Sublingvalna primjena gliceril trinitrata (bukalna ili u obliku spreja).

Farmakoterapijski pregled u liječenju SAP (2)



- **Trajna simptomatska terapija**

1. Monoterapija

- Beta blokatori veoma djelotvorni kod angine izazvane naporom. Svi bolesnici kojima je potrebna trajna simptomatska terapija trebali bi uzimati beta blokator.
- **Supstitucionalna monoterapija kod pacijenata koji ne reaguju na beta blokator**

Ako bolesnik ne reaguje na beta blokatore ili ako postoje NRL ili kontraindikacije za njihovu primjenu, ordinirati blokatore kalcijumskih kanala *verapamil* (ili *diltiazem*), ili dugodjelujuće dihidropiridine (*nifedipin retard*, *amlodipin*, *nitrendipin*, *lacidipin*).

Farmakoterapijski pregled u liječenju SAP (3)

- Ako bolesnik ne reaguje ni na blokatore kalcijumskih kanala preći na dvojnju terapiju i uključiti najjeftinije-nitrate.

2. Dvojna terapija

- Ako uzima **beta blokator** dodati **ISDN** (ili ISMN).
- Ako bolesnik uzima **verapamil** dodati **ISDN** (ili ISMN).
- Ako bolesnik uzima **nitrate** dodati **verapamil** (ili diltiazem).
- Ponovo razmotriti moguću upotrebu **nitrata i beta blokatora**

Farmakoterapijski pregled u liječenju SAP (4)



Postupak kad dvostruka terapija ne daje rezultate

- Ako dva lijeka u kombinaciji ne daju dobre rezultate –preispitati bolesnikovo stanje i terapiju, umjesto da se pribjegne trećem lijeku.
- Provjeriti da li bolesnik stvarno uzima lijekove, i da li se pridržava svih uputstava koja su mu data (pušenje, gojaznost, fizička aktivnost).
- **Opravdanost dodavanja trećeg lijeka nije dokazana!**



Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

