

Farmakoterapija ishemijske bolesti srca (koronarne bolesti)

Katedra farmakologiju,
toksikologiju i kliničku farmakologiju



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



Ishemijska bolest srca (IBS) ili koronarna bolest (*coronary artery disease – CAD*)



- Vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod nas i u svijetu.
- Muškarci obolijevaju češće od žena, ali nakon menopauze, ta razlika nestaje.
- Patofiziologija: nesklad između količine kiseonika koju miokard dobija putem koronarne cirkulacije i potreba miokarda za kiseonikom.

Klinički entiteti:

- **Stabilna angina pectoris** (*chronic coronary disease-CCD*)
- **akutni koronarni sindrom** (*acute coronary syndrome-ACS*)
(**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)

Patofiziologija 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.
- Česti komorbiditeti (atrijalna fibrilacija, DM, HBI) utiču na izbor i uspjeh terapije.

Faktori rizika za pojavu IBS



- Arterijska hipertenzija
- Dislipidemije (\uparrow TC (totalni holesterol) i LDL - \uparrow rizik, \uparrow HDL - \downarrow rizik)
- Dijabetes melitus (\uparrow broj smrtnih slučajeva kod dijabetičara sa IBS)
- Pušenje (uzrokuje arterijski spazam, oštećuje endotel i \downarrow HDL)
- Dob i pol (starenje- \uparrow rizik, muškarci >55 god, žene nakon menopauze)
- Genetska predispozicija
- Gojaznost i fizička neaktivnost
- Psihosocijalni faktori

(stres, ambicioznost, niži psihosocijalni status \uparrow rizik)



Patofiziologija IBS (1)



- Patoanatomski supstrat **ateroskleroza (aterom)**
- Patofiziologija: hronična inflamacija zida krvnog suda.

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, HbA1C, lipidni profil, KKS, Hb, kreatinin (klirens), CRP, BNP, tireodini hormoni)
- EKG (kod 50-70% pacijenata u miru normalan, patološki-negativan T talas i/ili ST depresija u 2 ili više odvoda)
- MR, CT (imaging, neinvazivne, tehnike)

Dijagnoza IBS-testovi provokacije ishemije

- Test fizičkim opterećenjem: **ergometrija**
- **Stres ehokardiografija (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 (Rtg, CT):** invazivna, najpreciznija

Liječenje IBS



Strategija liječenja je usmjerena:

- smanjenju učestalosti i težine ishemijskih epizoda (poboljšanje kvaliteta života)
- prevencije AIM i smrti (poboljšanje preživljavanja)

1. Nefarmakološke mjere (zdravi stilovi života)

2. Farmakološke mjere

- Liječiti hipertenziju (<140/90 mmHg, za DM <140/85 mmHg)
- Snižavati holesterol ($LDL \leq 1,8$ mmol/l). Procjena prema SCORE za naš region.
- Liječiti dijabetes ($HbA1c < 7,0\%$)
- Prevencija arterijske tromboze

3. Invazivne intervencije (PCI, bypass)



Liječenje-stabilna angina pectoris (SAP)

* Farmakologiju lijekova u liječenju ISB (mehanizam djelovanja, kinetika, indikacije, neželjene reakcije i interakcije) ponoviti iz knjige Farmakologija, Varagić Milošević.

Farmakoterapija ISB – prema Vodiču Evropskog društva za kardiologiju (ESC) za dijagnozu i liječenje hronične koronarne bolesti , 2019.

Farmakološka terapija koja poboljšava prognozu SAP

1. Antitrombotička (antigregaciona) terapija
2. Statini
3. Beta blokatori
4. Antagonisti kalcijevih kanala

Farmakološko liječenje simptoma i znakova ishemije

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

Liječenje SAP-nitrati u akutnom napadu



- U **akutnom napadu angine pectoris** treba dati nitroglicerina (NTG) brzog dejstva - **SUBLINGVALNO (tablete 0.3-0.6 mcg, sprej 0.4 mg), svakih 5 minuta do prestanka boli.**
- Aktivni princip organskih nitrata je azotni oksid (NO), Endotelni faktor relaksacije, odnosno, medijator vazodilatacije.
- Nitrati **smanjuju potrošnju kiseonika u miokardu**:
 1. dilatacija kapacitetnih krvnih sudova – vene i venule (predominantno) i smanjuju prethodno opterećenje srca (*preload*)
 2. vazodilatacija arteriola (nosioci perifernog otpora) i smanjuju i naknadno opterećenje srca (*afterload*).
- Također, 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

- **Tolerancija na nitrate**: poslije 2 nedjelje korištenja. Razvija se zbog povećanja vaskularnog oksidativnog stresa i smanjenja sulfhidrilnih grupa endotal, a zavisi od doze i frekvencije uzimanja lijeka.
Odlaganje tolerancije zahtijeva tzv. ekscentrično doziranje nitrata: u 8h i u 14-15h, 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
- NRL na nitrate: glavobolja, posturalna hipotenzija, crvenilo lica, pad.
- 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 IBS, jer značajno smanjuju zahtjeve miokarda za kiseonikom tako što usporavaju srčani rad (održavati frekvencu do 60/min), redukuju kontraktilnost miokarda, smanjuju ekscitabilnost i snižavaju arterijski krvni pritisak.
- Svi su jednako efikasni, a pošto se za ove indikacije koriste više doze, gubi se selektivnost selektivnih beta blokatora.
- **NRL:** zamor, pospanost, hipotenzija i bradikardija, povišenje TG i LDL, pogoršanje periferne vaskularne bolesti, bronhokonstrikcija, pogoršanje dijabetesa, maskiranje hipoglikemije, usporavanje provođenja u AV čvoru, impotencija.



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 (sindrom obustave).
- 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 Ca 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 IBS, antagonisti (blokatori) Ca 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 Ca 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 pectoris („koronarna krađa“ usljed nagle ishemije).
- U monoterapiji angine pectoris 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 IBS trebaju preventivno uzimati **acetilsalicilnu kiselinu (ASK)** u dozi od 75 do 150 mg/dan.
- Oprez - interakcije sa drugim NSAIL
Neselektivni reverzibilni inhibitori COX npr. naproksen ili ibuprofen, mogu smanjiti antitrombotsko dejstvo aspirina- ako se moraju primjenjivati, onda u najmanjoj dozi i najkraće vrijeme.
- Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom i IBS – prednost DOAK (direktni oralni antikoagulansi, npr. Rivaroksaban) + ASK.

Liječenje SAP- antitrombotička i antiagregaciona terapija (2)



- **Klopidogrel**- zamjena za acetilsalicilnu kiselinu. SKUPLJI!
- Acetilsalicilna kiselina+klopidogrel=poslije PCI i u terapiji akutni koronarni sindrom. NIJE ZA SAP!

DAPT- nakon AIM i/ili PCI (6 do 12 mjeseci)

Kombinacija sa P2Y₁₂ inhibitorima (klopidogrel, tikagrelol, prasugrel)

- **Interakcija sa statinima**
- Moguće smanjenje antitromboznog dejstva klopidogrela u kombinaciji sa lipofilnim statinima (atorvastatin, simvastatin, lovastatin), ali ne i sa hidrofilnim poput pravastatina.
- Inhibitori protonske pumpe (PPI- npr. omeprazol) smanjuju efekat klopidogrela (koristiti slabije inhibitore CYP2C19 poput pantoprazola)



Liječenje SAP-statini, kombinacija sa ezetimibom i/ili PCSK9 inhibitorima)

- **STATINI** – uz ASK kiselinu treba da budu osnovni lijekovi koji poboljšavaju dugoročne prognoze za sve bolesnike.
- **NRL**: heptotoksičnost i miotoksičnost
Kliničke manifestacije: asimptomatski i simptomatski porast AST, ALT, bilirubina, CK (vidjeti **Farmakoterapija dislipidemija**).
Slabost proksimalnih mišića, miozitis i rabdomioliza (opsežno oštećenje skeletnih mišića uz akutnu bubrežnu insuficijenciju)
- Kontinuirani porast više od 3 -5 x, za CK (10x) puta u odnosu na normalne vrijednosti -indikacija za prekid terapije.
- **NRL** češće uz interakcije sa npr. eritromicinom (bol u mišićima ramena i vrata prilikom primjene ovih lijekova-prekid terapije), imunosupresivima.
- **PCSK9 inhibitori** (alirokumab, evolokumab) – kombinacija sa statinima.

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)
- Umjereno 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*.

Dualna antitrombotska terapija (DAPT) nakon AIM i/ili PCI.

- **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.

- **Supstituciona 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 (isosorbid-dinitrat –ISDN, mononitrat-ISMN).

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

