

**Farmakoterapie ischemické
choroby srdeční
Léčiva u námahové anginy
pectoris**

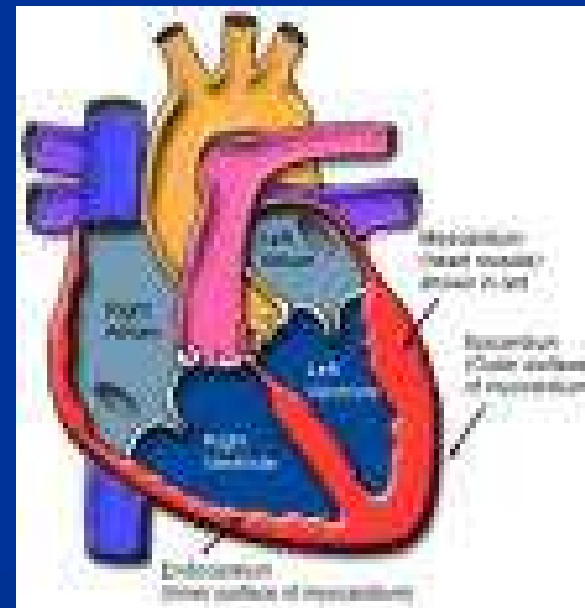
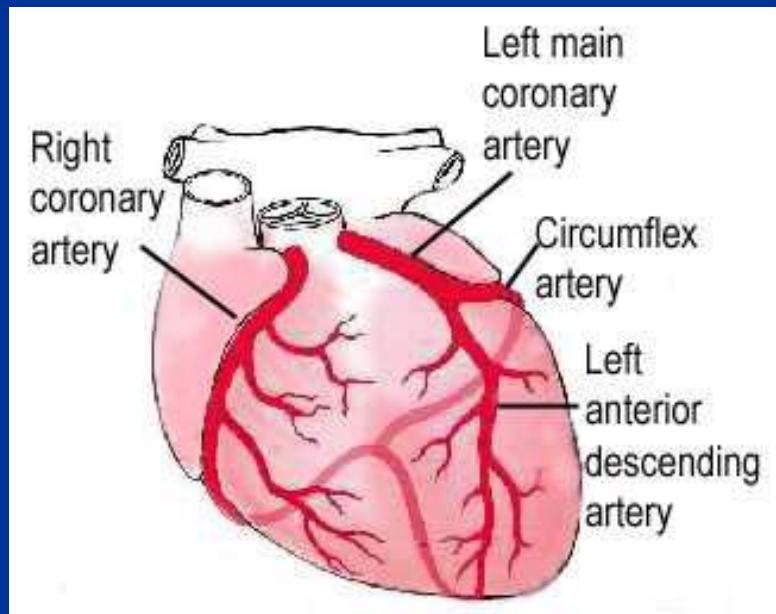
**MUDr. Lea Pinková, Ph.D.
II.interní klinika
FN U sv. Anny Brno**



Ischemická choroba srdeční (IČHS)

Skupina onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je přítomnost ischemie (nedokrvenosti) myokardu, která vzniká na podkladě patologického procesu v koronárním řečišti.

Snížení průtoku v koronárních tepnách >>> ischemie

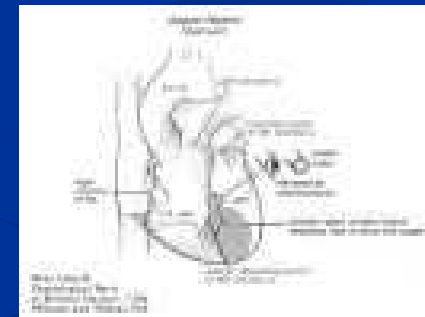
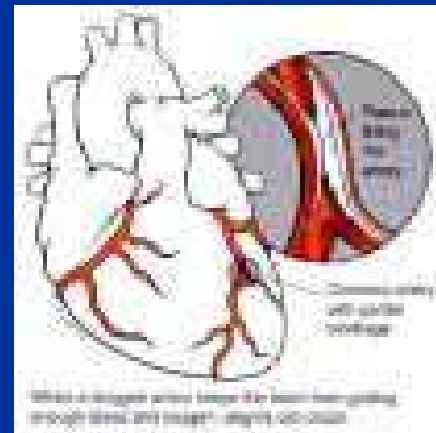
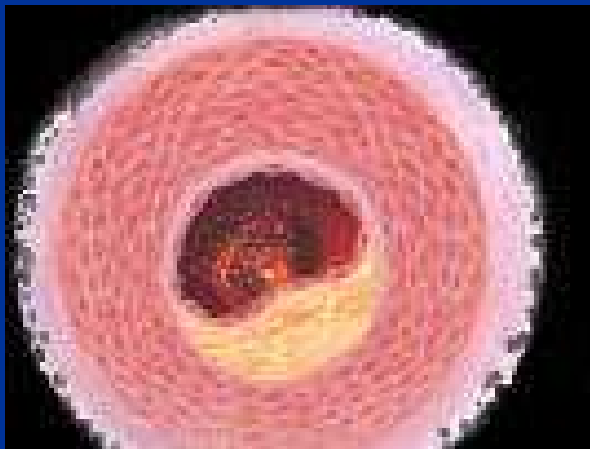


Ischemická choroba srdeční

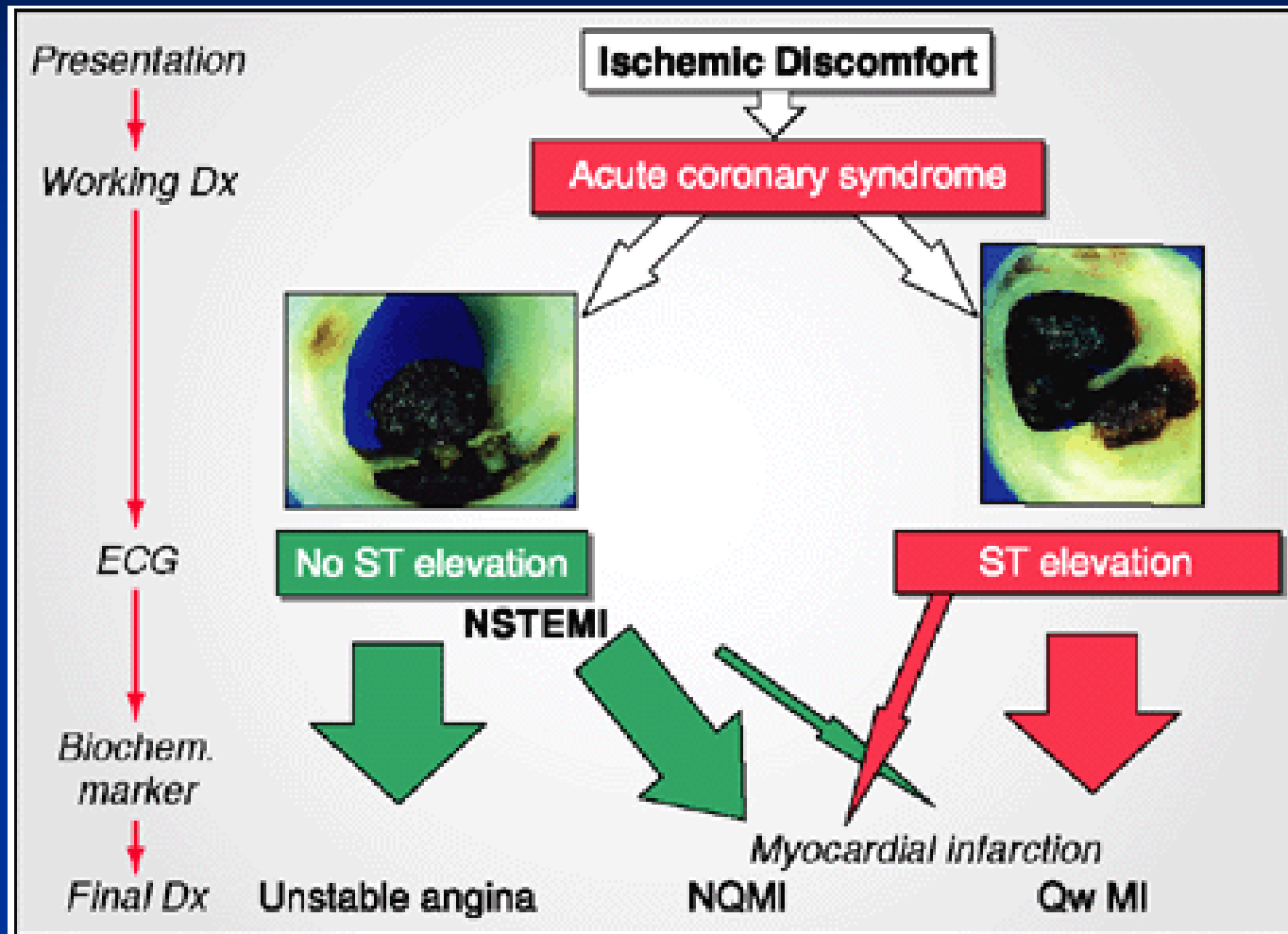
Příčina:

- organická - **ateroskleróza (95%)**, trombus, embolie, arteritida, atd.
- funkční - koronární spazmy (stažení)
- kombinovaná

Aterosklerotický plát >> snížení průtoku >> ischemie



Ischemická choroba srdeční



nestabilní AP
(cTnI $\leq 0,4$ ug/l)

nonQIM
(cTnI $>0,4$ ug/l)

QIM
(cTnI $> 0,4$ ug)

Aterotromboza

nestabilní plát ⇔ riziková krev



Vulnerabilní pláty

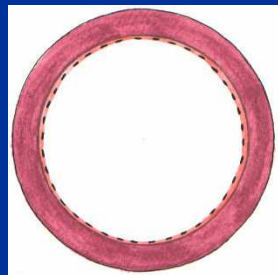
příčina AKS

Thrombosis of epicardial coronary artery...

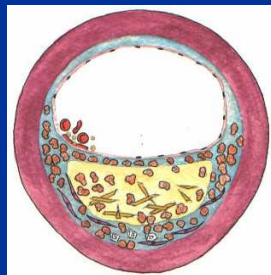


...the cause of STEMI

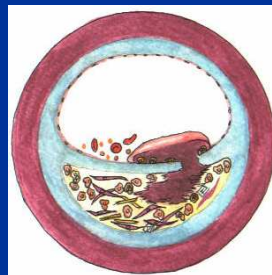
Copyright © 2005 by Elsevier Inc.



normální



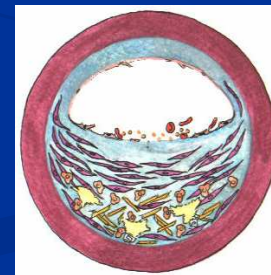
před rupturou



fisura



kritická stenóza



eroze

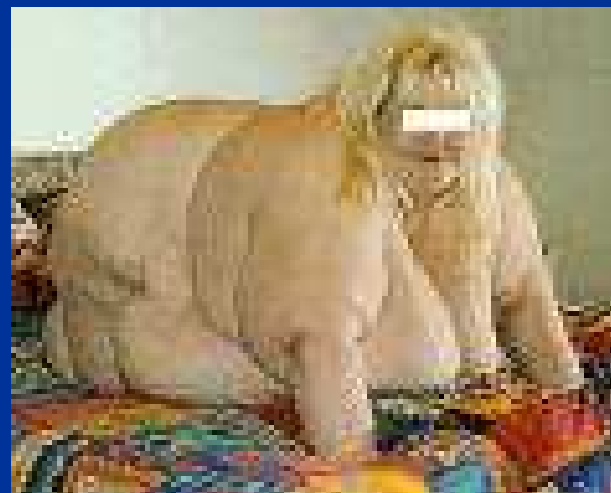


hemoragie

Ischemická choroba srdeční

Rizikové faktory:

- neovlivnitelné – věk, pohlaví, rodinná anamnéza
- ovlivnitelné – hypertenze, hyperlipoproteinemie, kouření, diabetes mellitus, stres, obezita, tělesná inaktivita, stravovací návyky



Ischemická choroba srdeční

Klasifikace:

- **akutní** (nestabilní) – akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, náhlá smrt
- **chronická** (stabilizovaná) – **angina pectoris** (námahová, smíšená, variantní), němá ischemie, syndrom X, arytmiické formy



Ischemická choroba srdeční

Angina pectoris:

- nejčastější klinická manifestace ICHS, vzniká v důsledku přechodného nedokrvení (ischémie) myokardu, při němž má pacient **bolesti na hrudi** (stenokardie).
- ischémie myokardu vzniká vždy, převáží-li nároky myokardu na dodávku kyslíku aktuální možnosti na jeho dodání.



ICHS -angina pectoris

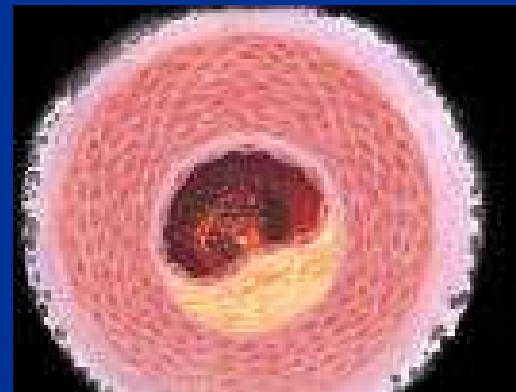
Příčina:

- aterosklerotický plát v koronární tepně

stenóza lumen do 50% - nevýznamná

stenóza lumen nad 50% - významná

stenóza lumen nad 95% - kritická



ICHS -angina pectoris

Klasifikace stupně závažnosti:

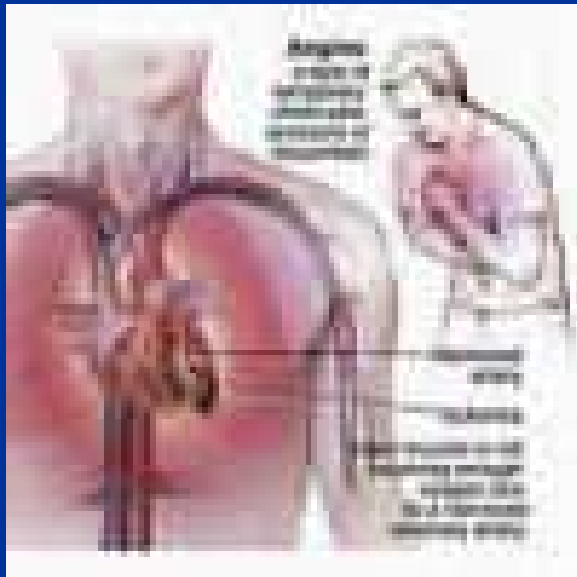
- I. stenokardie vyprovokované výjimečnou námahou
- II. stenokardie vyprovokované větší než obvyklou námahou
- III. stenokardie vyprovokované běžnou námahou
- IV. stenokardie vyprovokované minimální námahou či v klidu



ICHS - angina pectoris

Klinický obraz:

- nejčastěji svíravá bolest za hrudní kostí s/bez pocitu nedostatku dechu, propagace bolesti do zad, krku, ramen, horních končetin. Většinou bývá vazba na předchozí zátěž (chůze, stres, jídlo,)
- trvá typicky několik minut a postupně odeznívá po odstranění vyvolávajícího momentu.



ICHS - angina pectoris

Diagnostika:

- Anamnéza - rodinná, osobní, farmakologická, sociální, pracovní
- Potíže - charakter obtíží, délka trvání, dobu od prvního vzniku bolesti, častost opakování, vazba na zátěž, atd.
- Kompletní klinické vyšetření, vyloučení nekardiální etiologie potíží (nervové, svalové, gastrointestinální, plicní, jiné.....)
- Laboratorní odběry – Troponin-I, CK-MB

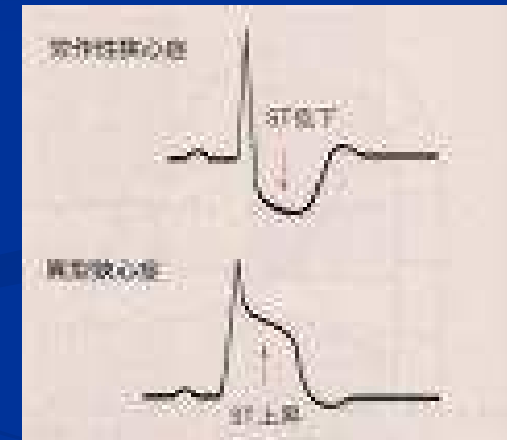


ICHS - angina pectoris

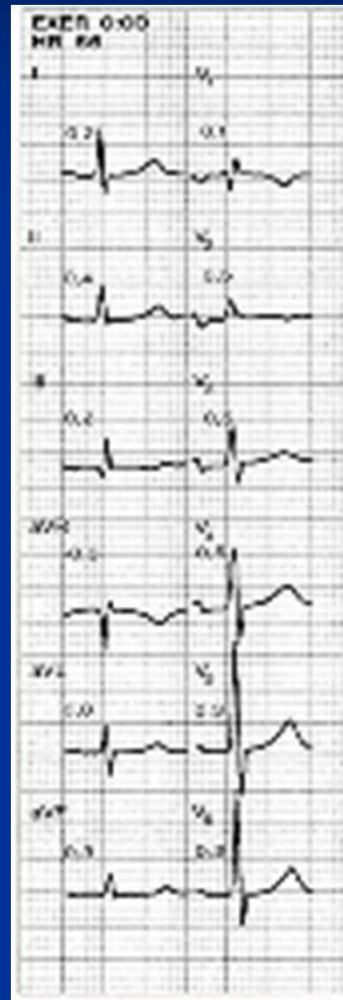
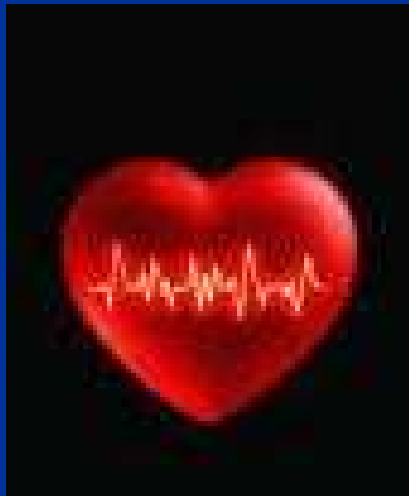
Diagnostika:

Pomocná vyšetření:

EKG – v klidu, při zátěži, ambulantní 24-hodinové monitorování; při záchvatu stenokardií nacházíme v typickém případě změny na ekg (deprese/elevace ST úseku), v období mezi záchvaty bývá ekg negativní.



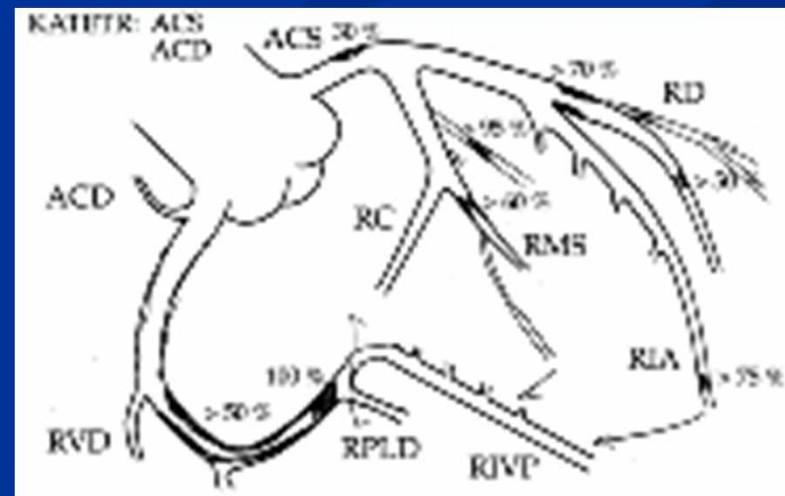
Zátěžový ergometrický test



ICHS - angina pectoris

Diagnostika - pokračování:

- Echokardiografie: klidové, zátěžové; hodnocení poruchy srdeční stažlivosti v klidu a při zátěži (i.v. podání dobutaminu).
- Koronarografie – slouží k přímému zobrazení koronárního řečiště za použití kontrastní látky nastříknuté do věnčitých tepen při současném RTG zobrazení, umožňuje přesnou identifikaci zúžení či uzávěru cévy, jeho významnost, případně určí zbytkový průtok postiženou tepnou.



ICHHS - léčba

- Cíl: zlepšení kvality života
zlepšení prognózy nemocného
- Metody:
 1. zastavení či zpomalení postupu atherogeneze
 2. zlepšení průtoku ischemickým myokardem
 3. zabránění uzávěru cévy trombem



ICHS - léčba

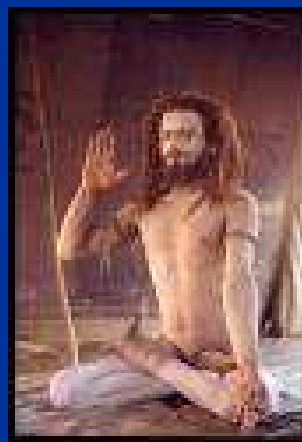
- Prostředky:
 - nefarmakologické – změny životního stylu
 - farmakologické – medikamentózní terapie
 - intervenční – PTCA s/bez implantace stentu
chirurgická revaskularizace



ICHS - léčba

Metody nefarmakologické léčby:

- Pohybový režim – aerobní zátěž (běh, plavání, jízda na kole,...)
- Dietní opatření – změna stravovacích návyků (omezení nasycených tuků, zvýšit podíl nenasycených tuků, ryby, zelenina, ovoce)
- Abstinence kouření, alkohol s mírou
- Psychická relaxace – sport, kultura, jóga, psychoterapie
- Kontrola diabetu a hypertenze



ICHS - léčba

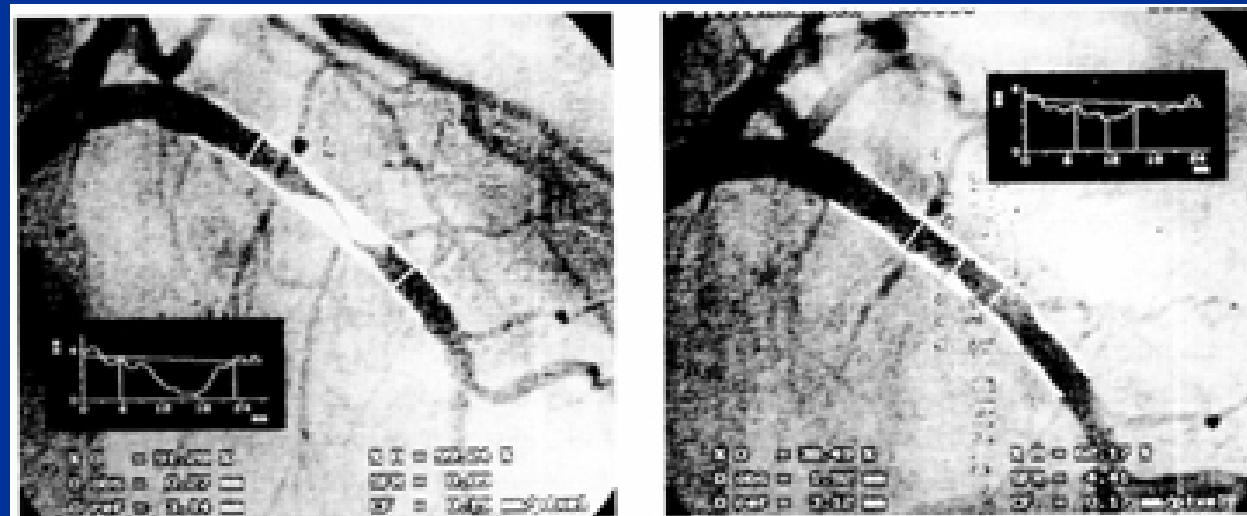
Metody intervenční léčby:

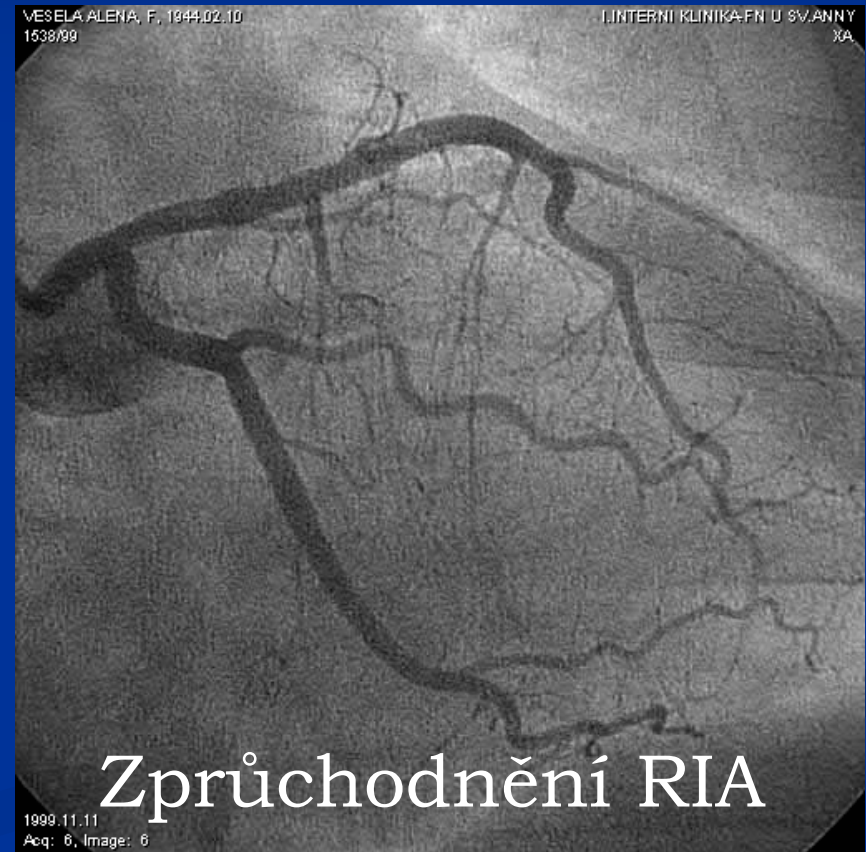
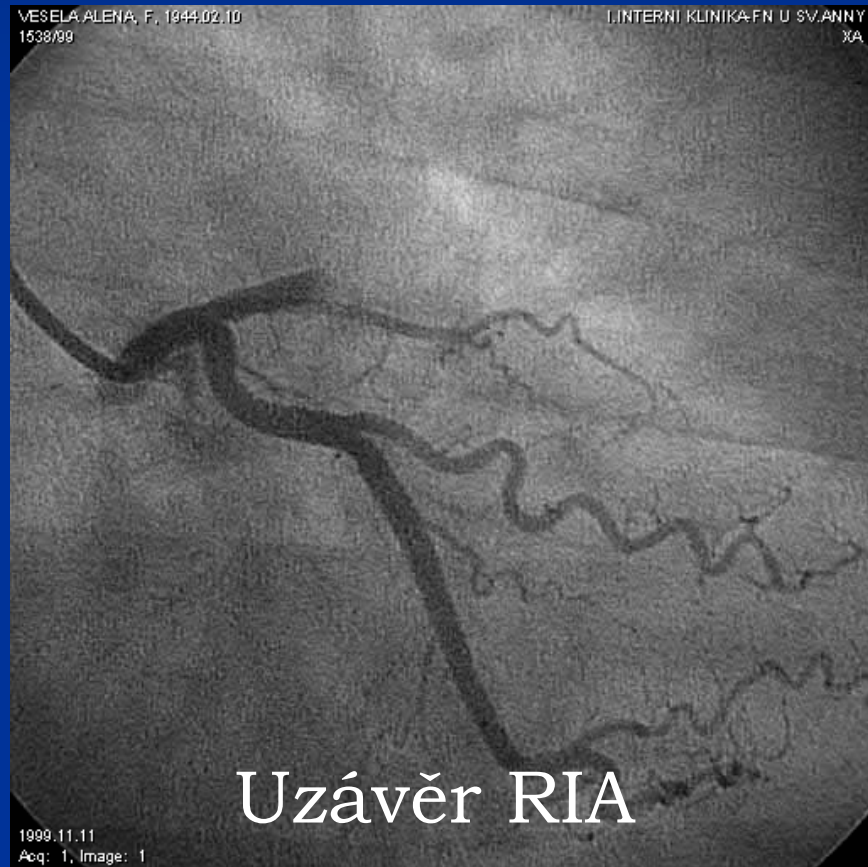
- Perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA)

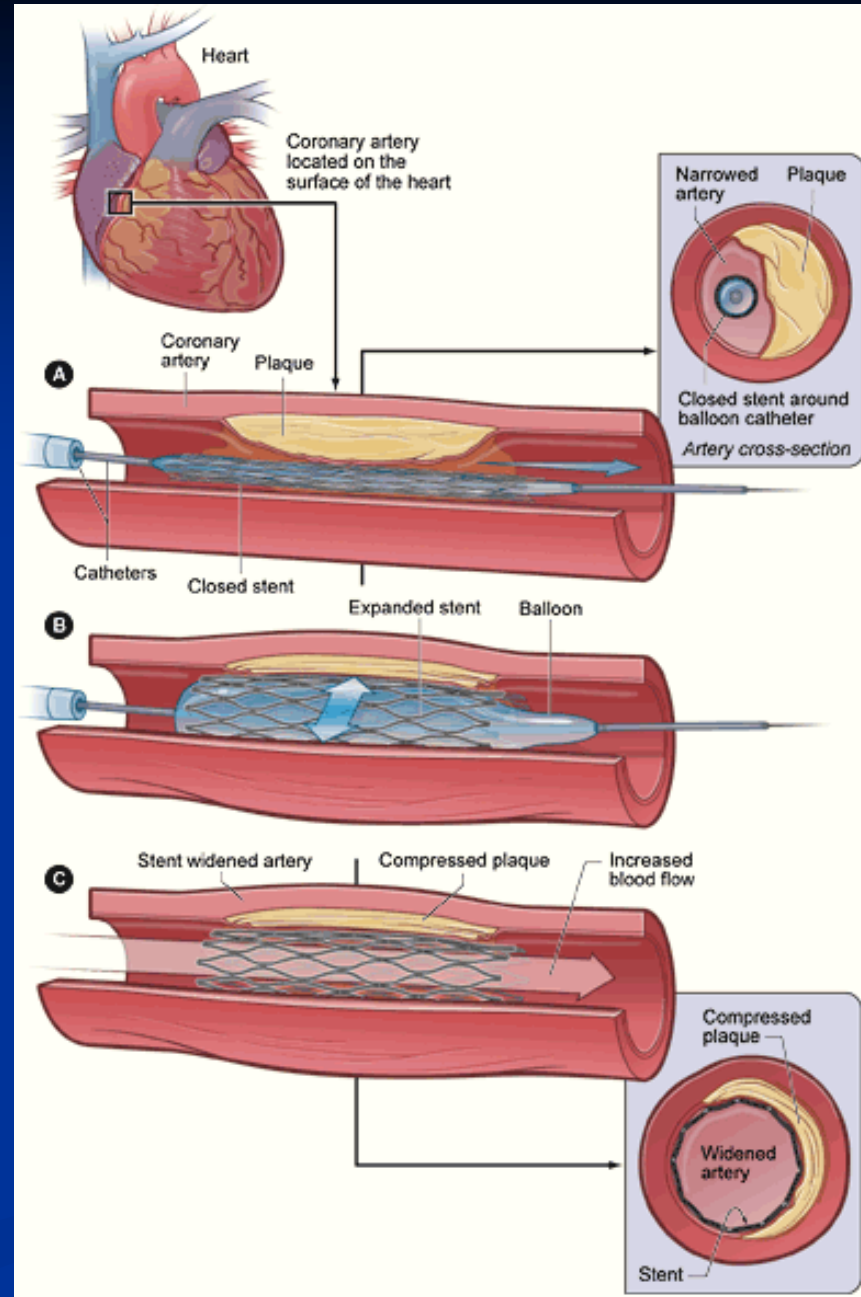
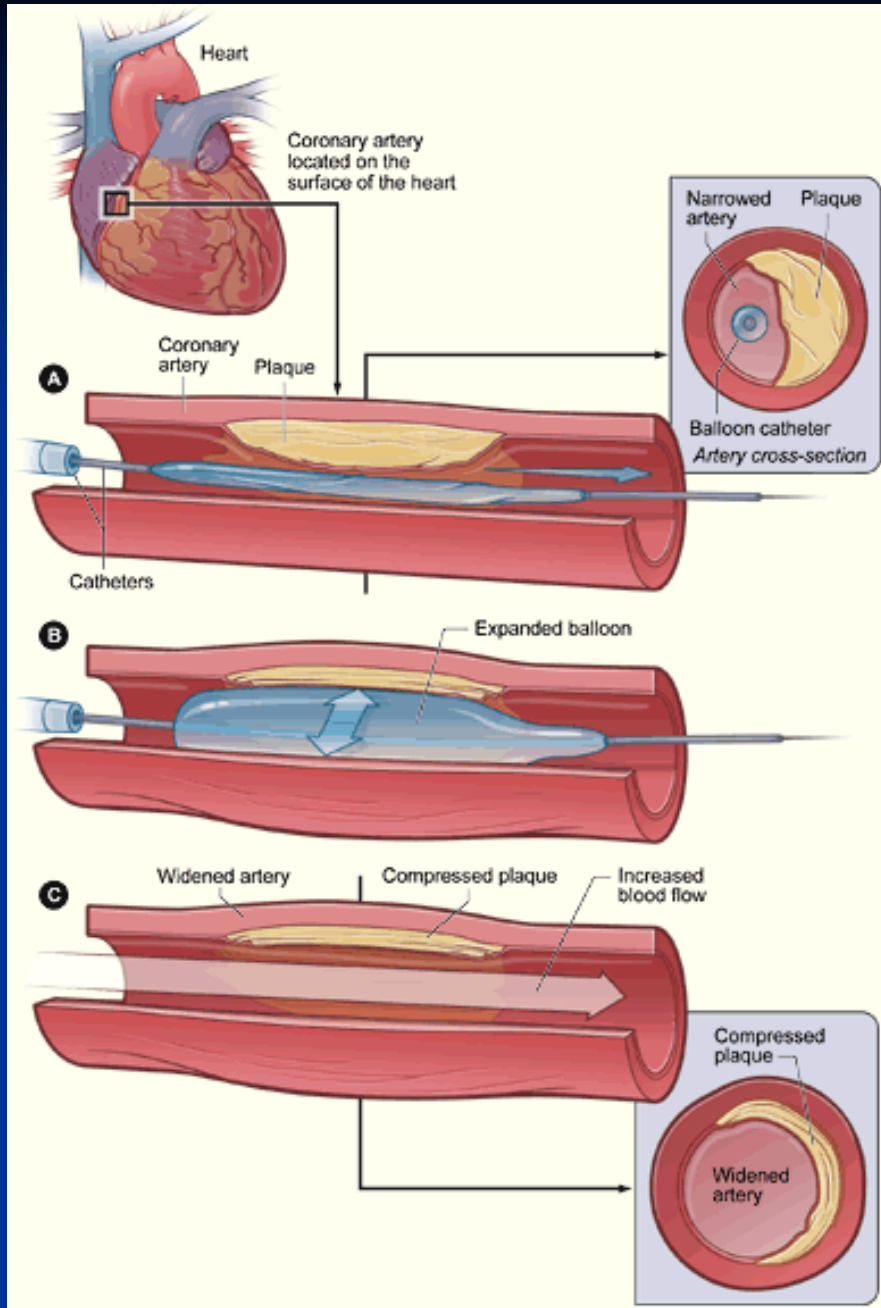
Princip spočívá v zavedení katetru (tenká hadička) na jehož konci je válcovitý balónek, do zúžené či uzavřené věnčité tepny a rozepětím balónku dochází k rozšíření zúžené cévy. Katetr se zavádí nejčastěji z pravého třísla nebo z a.radialis tepennou cestou až do aorty a dále do příslušné koronární artérie. V dalším kroku může následovat implantace stentu (kovová výztuha) v místě předchozího zúžení.



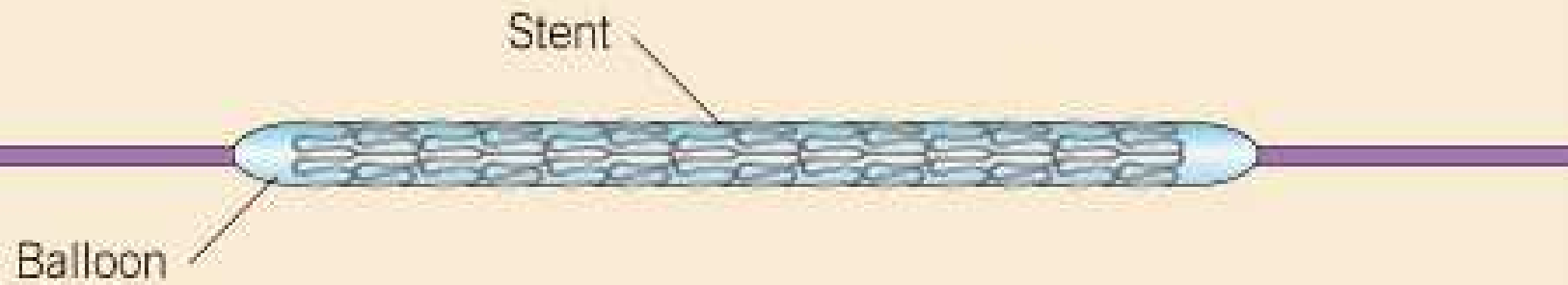
Kritická stenóza na levé koronární tepně řešená úspěšně pomocí PTCA s implantací stentu.



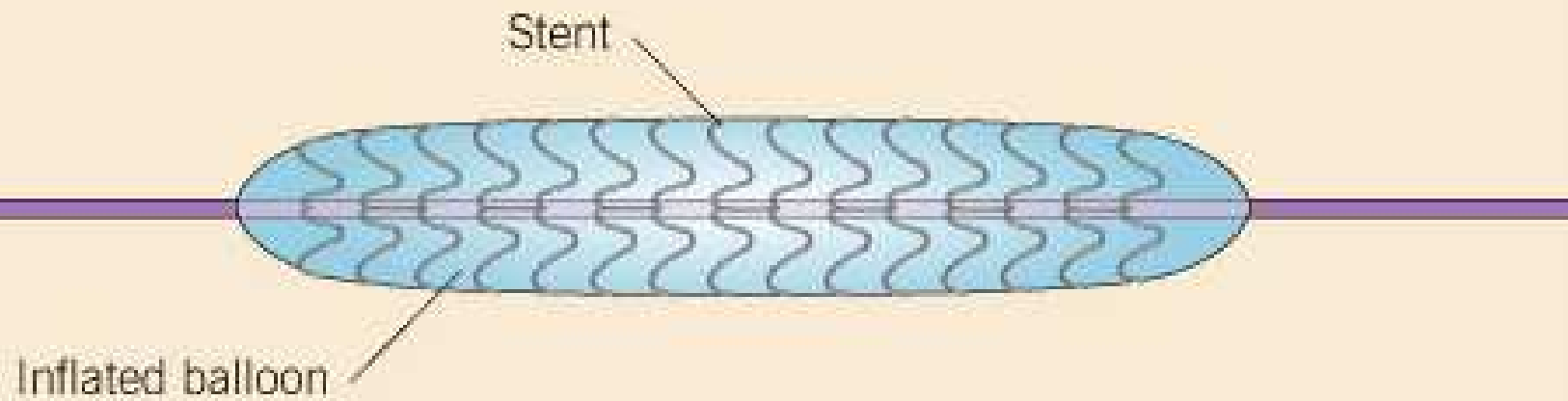




Deflated balloon with premounted stent



Delivery of stent with inflation of balloon

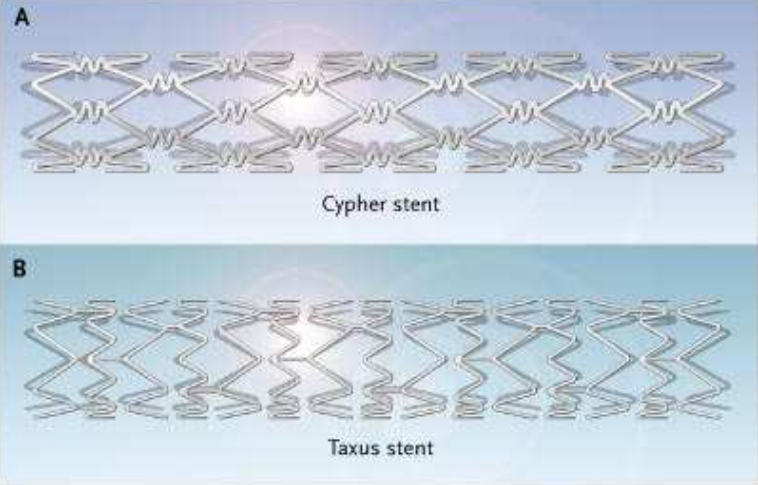
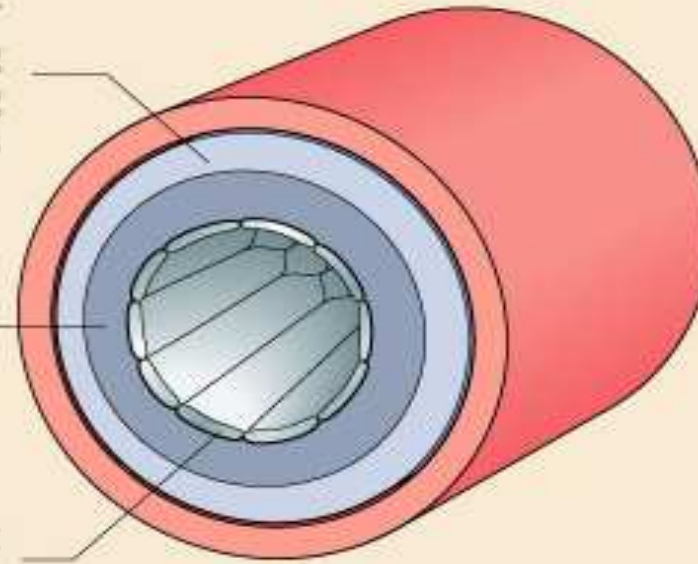


DRUG-ELUTING STENT

Top layer of drug-free polymer matrix diffusion-barrier to prolong release of drug. Release of drug ~ 80% , release within 30 days

Polymer matrix 5 μ m thick with 140 μ g Sirolimus/cm³

Stent strut (stainless steel)



Lékové stenty – DES

- | | |
|---------------------|------------|
| ■ Cypher | sirolimus |
| ■ Taxus | paclitaxel |
| ■ Biomatrix, Nobori | biolimus |
| ■ Xience | everolimus |
| ■ Endeavour | tacrolimus |

Cytostatikum brání neoproliferaci endotelu a vaziva. Indikovány, chron, okluze, ostiální léze, tepny pod 3,0 mm, prox.úsek magistralní tepny a u diabetiků bez ohledu na věk.

ICHS - léčba

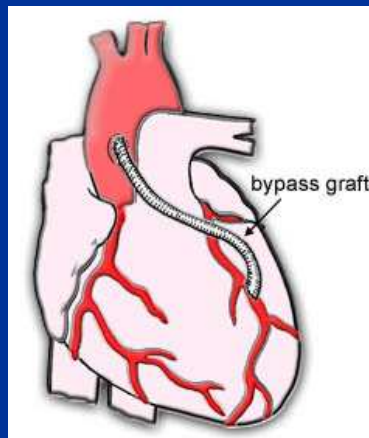
Metody intervenční léčby:

- Chirurgická revaskularizace

Našití žilní či tepenné spojky (bypassu) mezi aortou a stenotickou věnčitou tepnou s napojením za zúžením či uzávěrem. Jedná se o zatěžující výkon často s nutností použití mimotělního krevního oběhu.



Kritická stenóza na levé koronární tepně řešená úspěšně pomocí bypassové operace.



ICHS - léčba

Metody farmakologické léčby:

1. zastavení či zpomalení postupu aterogeneze
2. zlepšení průtoku ischemickým myokardem
3. zabránění uzávěru cévy trombem



ICHS - léčba

Metody farmakologické léčby:

1. zastavení či zpomalení postupu aterosklerózy

kontrola rizikových faktorů ICHS

- korekce TK – antihypertenzíva
- kontrola lipidového spektra – hypolipidemika
- diabetici - kompenzace diabetu



ICHS - léčba

2. zlepšení průtoku ischemickým myokardem

relaxace hladké svaloviny koronární tepny v místě stenózy

zpomalení srdeční frekvence – snížení metabolických nároků

snížení kontraktility myokardu – zlepšení koronární perfúze

snížené plnění levé komory srdeční (preload)

snížení systolického krevního tlaku (afterload)

redistribucí koronárního průtoku - lepší prokrvení myokardu

nitráty, beta-blokátory, antagonisté kalciových kanálů,
inhibitory If kanálů



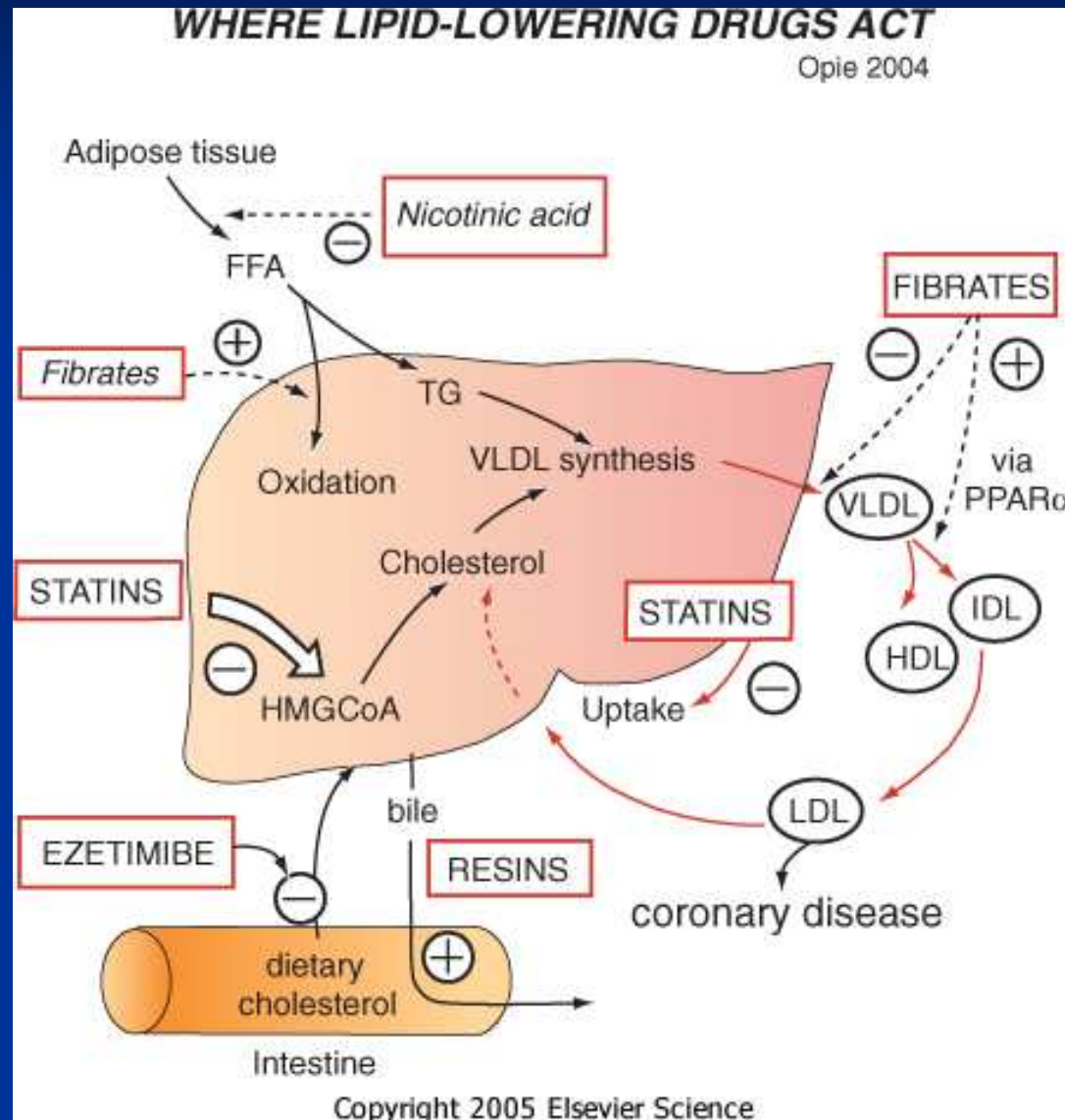
ICHS - léčba

3. zabránění uzávěru cévy trombem

antiagregancia, antikoagulancia



Hypolipidemická léčba



Hypolipidemická léčba

- ☯ **Statiny:** inhibice HMGCoA (3-OH-3 CH₃ glutaryl koenzym A) reductázy.
- ☯ **Fibráty:** aktivují lipoproteinovou lipázu, snižují VLDL a zvyšují HDL
- ☯ **Ezetimib:** blokuje vstřebávání chol.
- ☯ **Niacin:** blokuje rozpad tukové tkáně na FFA
- ☯ **Pryskyřice :** inhibující resorpci žlučových kyselin

ICHS - léčba

Hypolipidemika:

- **Statiny (kompetitivní inhibitory HM-CoA reductázy)**

HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A) reductáza je enzym katalyzující hlavní krok v syntéze cholesterolu a to přeměnu HMG-CoA na kyselinu mevalonovou. Jeho inhibicí je omezena intrahepatální syntéza cholesterolu, což vede ke zvýšení vychytávání LDL játry a poklesu krevního cholesterolu.

NÚ: Vzestup aktivity aminotransferáz a kreatinkinázy. V horším případě závažná myopatie kosterních svalů projevující se bolestmi. Nutné přerušení terapie jinak možnost přechodu v rabdomyolýzu s myoglobinúrií a selháním ledvin.

Zástupci: lovastatin, fluvastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin

ICHS - léčba

Hypolipidemika:

Fibráty (deriváty kyseliny fibrové)

Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy a blokují lipolýzu intracelulárně. Výsledkem je redukce kolujících VLDL (TAG) a zvýšení LDL. Lehce stoupá i množství HDL.

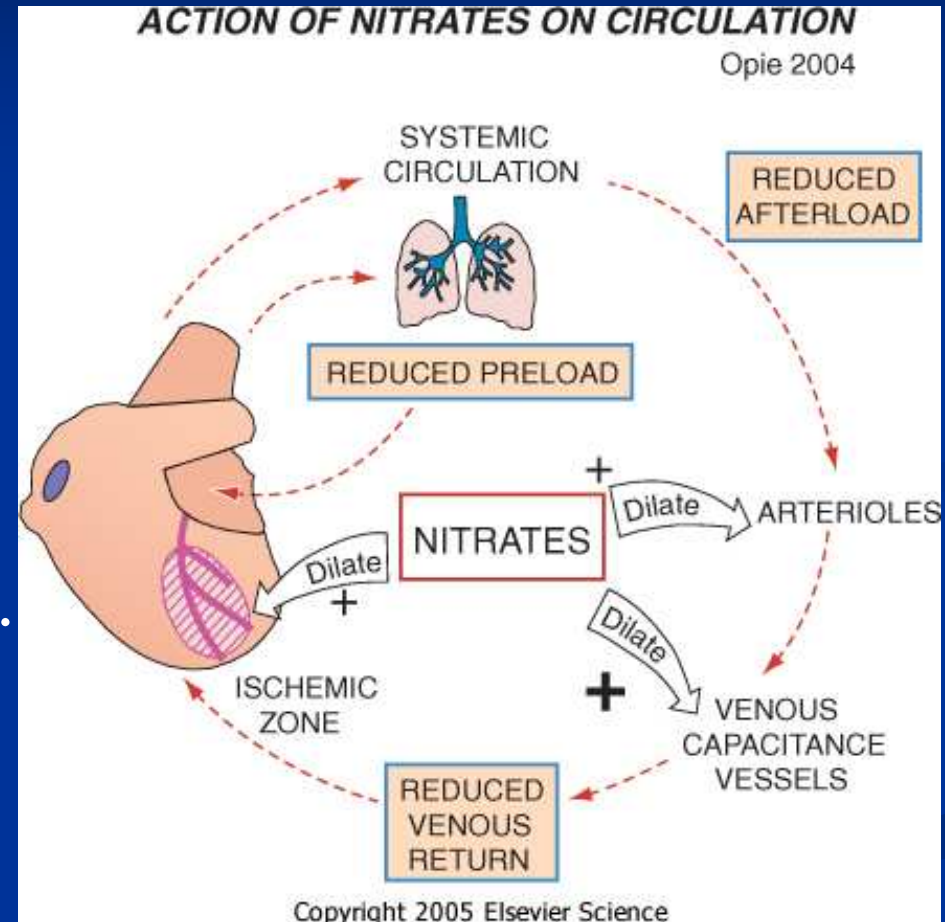
NÚ: Nauzea, zvracení a kožní vyrážky. Méně časté jsou myopatie - riziko se zvyšuje při současném podávání statinů. Fibráty jsou užívána k léčbě hypertriglyceridemií.

Zástupci: fenofibrát, klofibrát, bazafibrát, gemfibrozil, ciprofibrát



Nitráty

Působením volných SH skupin glutathionu se mění na nitrosothiol, z něhož se pak v endoteliích uvolňuje NO. Tato nestálá látka je totožná s endoteliálním relaxačním faktorem (EDRF). Stimulací guanylátcyklázy v hladké svalovině média dochází k relaxaci-vazodilataci, intraluminálně blokuje adhezivitu destiček.



Nitráty

Účinek: místní x systémový (dilatace koronárních tepen, venodilatace)

NÚ: bolest hlavy, ortostatická hypotenze, tolerance

Zástupci

Nitroglycerin (účinek za 1 min. po podání)

Izosorbit 2,5-dinitrát (nejpoužívanější, v játrech vznik aktivních metabolitů, s.l., p.o., inhal., i.v.)

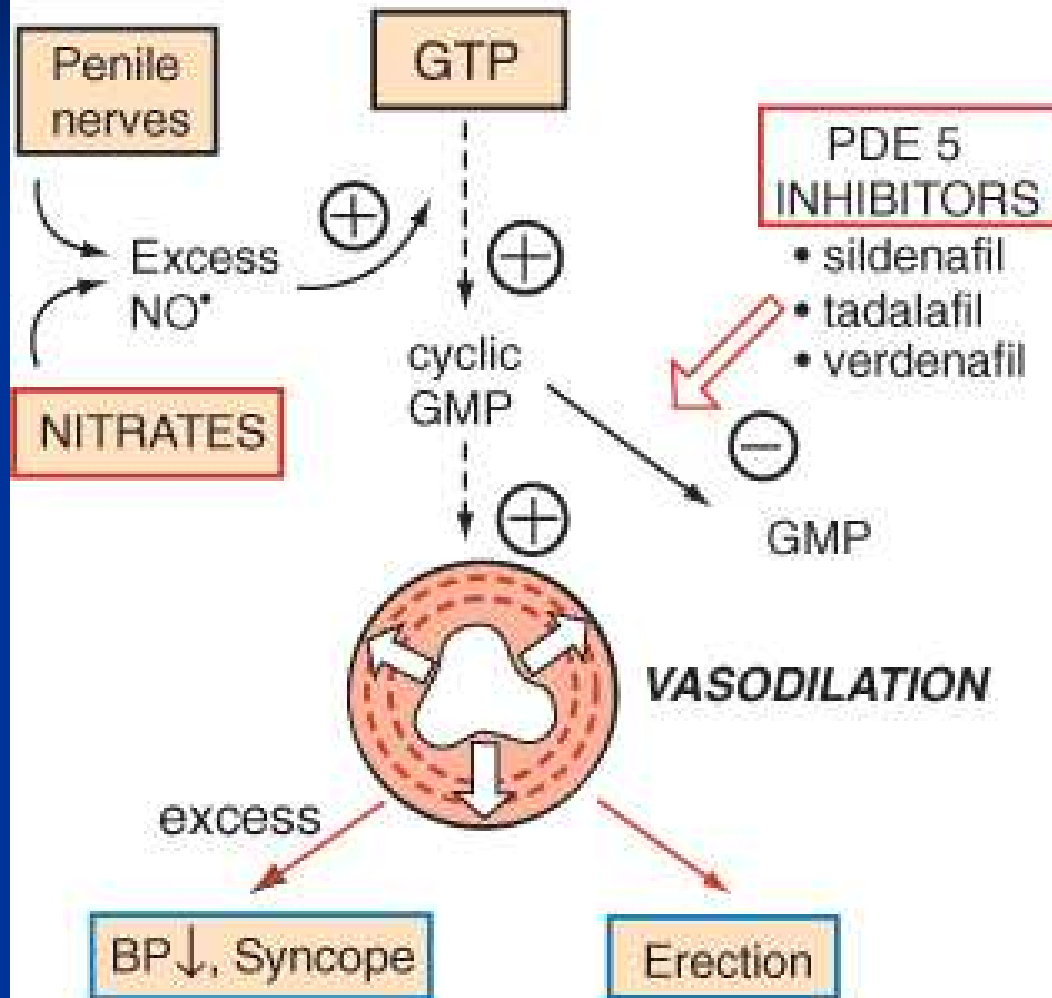
Izosorbit 5-mononitrát (efekt až 16h),

Molsidomin (nenavozuje toleranci, užití přes noc)

Trimetazidin (inhibice utilizace MK-glykolýza)

SERIOUS NITRATE INTERACTION

Ople 2004



Copyright 2005 Elsevier Science

Beta- blokátory

Snížení kontraktility myokardu s následným poklesem metabolických nároků a požadavků na perfúzi (prokrvení). Zpomalení srdeční frekvence, čímž zlepšují průtok krve v koronárním řečišti. Zvyšují fibrilační práh při akutní ischemii, mají tedy antiarytmický účinek.



Vliv snížení SF na rovnováhu mezi přísunem a nároky na kyslík



Beta- blokátory

NÚ: U spazmů věnčitých tepen se může zvýraznit alfa-adrenergní efekt (zvýšení tonu cév), poruchy převodu, bronchokonstrikce, negativní metabolické působení (zhoršení DM, zvýšení lipidů)

Kontraindikace:

absolutní: AV blok (stupeň 2 nebo 3), astma,

relativní: CHOPN, ICHDK, bradykardie pod 50/min, metabolický sy, porušená gluk. tolerance, diabetes mell., sportovci a fyzicky aktivní

Blokátory kalciových kanálů

Blokáda vápníkového kanálu v hladké svalovině cév, kontraktilních a vodivých buňkách myokardu. Dilatace koronárních arterií, dilatace rezistenčních arteriol v systémovém řečišti, snížení kontraktility a srdeční frekvence, pokles metabolických nároků myokardu a zlepšení průtoku koronárním řečištěm.



Blokátory kalciových kanálů

NÚ: pramení z vazodilatace a účinku na převodní systém, bolest hlavy, ortostatická hypotenze, palpitace, otoky kotníků, AV blokády

Zástupci: **Amlodipin, Felodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Isradipin** (všechny preparáty vykazují vysokou selektivitu vazodilatační při minimálním účinku kardioinhibičním, dlouhý poločas umožňující aplikaci v jedné denní dávce).

Nifedipin, Verapamil a Diltiazem (při kombinaci s beta-blokátory významná bradykardie).



Indikace ivabradinu

- Pacienti s ICHS a SR:
 - se stabilní AP a TF > 60/min (ASSOCIATE, BEAUTIFUL)
 - po IM, systolická dysfce LK a TF > 70/min (BEAUTIFUL)
 - s BB nebo bez BB (INITIATIVE, ASSOCIATE)
 - lepší antiischemický efekt než s amlodipinem (Ruzylo et al 2007)
- Pacienti s CHSS a SR (SHIFT):
 - stabilní NYHA II-IV a systolická dysfce LK
 - ischemická i neischemická etiologie selhání
 - s BB nebo bez BB



Ivabradin – KDY a PROČ?

- u pacientů se středním až těžkým srdečním selháním (NYHA II-IV) a systolickou dysfunkcí LK (EFLK \leq 35%), sinusovým rytmem a TF \geq 70/min
- přidáván ke standardní léčbě chronického srdečního selhání (ACEI/ARB, BB, diuretika, BRA, digitalis)
- může být přidán **místo** betablokátoru při jeho intoleranci/kontraindikaci
- nemá vliv na převodní systém (AV uzel), pouze na SA uzel
- studie SHIFT

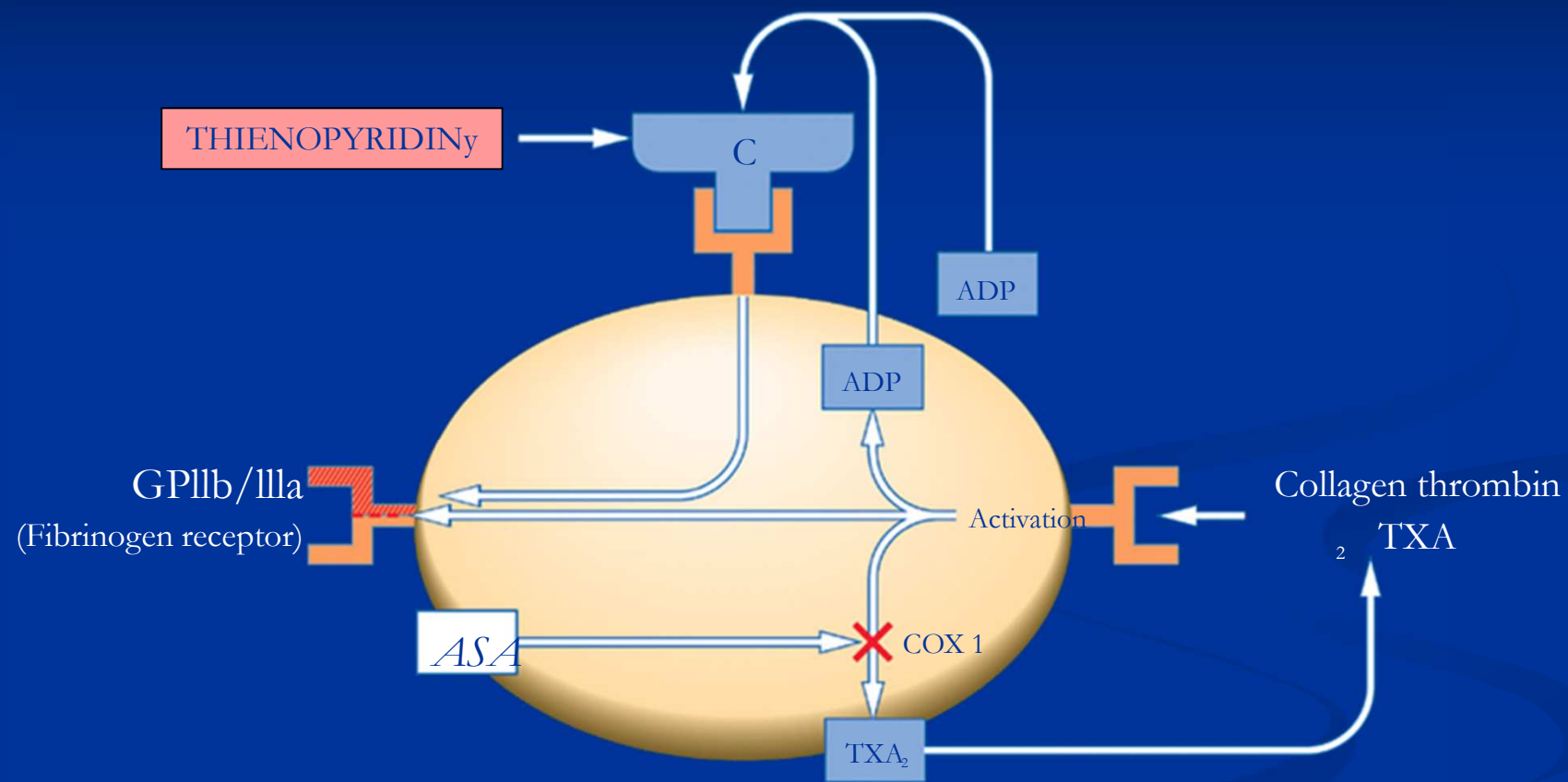


Ivabradin – dávkování

- startovací dávka 2x 5mg
- cílová dávka 2x 7,5 mg
- závislost na TF a toleranci



Cesty pôsobení antiagregancií



COX (cyclo-oxygenase)
ADP (adenosine diphosphate)
TXA₂ (thromboxane A₂)

1. Schafer AI. *Am J Med* 1996; 101: 199–209.

Antiagregancia

Významná skupina léků, která zasahuje do metabolismu a funkce trombocytů, zlepšuje prognózu nemocných s ICHS.

- **Kyselina acetylosalicylová** – antiagregační efekt plyne z blokády cyklo-oxygenázy, následného porušení syntézy tromboxanu A₂ v trombocytech, čímž ovlivňuje jednu z hlavních cest aktivace destiček. Blokáda je ireverzibilní, trvá po celou dobu cirkulace trombocytu (asi 7 dnů).

-



Antiagregancia

Indobufen – Inhibice destičkové cyklo-oxygenázy je reverzibilní, efekt je omezen na 12-24h, podávání 2x denně.

- **Ticlopidin** – Mechanismus účinku spočívá v blokádě fosfolipázy C, nástup účinku trvá asi 3 dny, po vysazení několik dnů přetrvává.
- **Klopidogrel** - Inhibicí IIb/IIIa receptorů zasahuje do agregace destiček, efekt nastupuje ihned po podání, účinek je ireverzibilní.



Antikoagulancia

Skupina léků, typu antivitaminu K, která se rutinně v léčbě anginy pectoris nepoužívá, má však svoje zvláštní indikace:

stav po infarktu myokardu s anamnézou embolie

aneuryzma (vyklenutí) levé komory srdeční s trombem

- **Warfarin** – derivát dikumarolu antagonizující syntézu koagulačních faktorů, které jsou závislé na vitamínu K (II, VII, IX, X), efekt nastupuje postupně v průběhu několika dnů, účinnost je třeba pravidelně kontrolovat dle aktuální hodnoty Quickova času.



Výhody LMWH

- 😊 antitrombotický (anti-Xa) účinek
- 😊 srovnatelná či vyšší účinnost než UFH
- 😊 nižší výskyt HIT(T) i krvácení
- 😊 delší biologický poločas
- 😊 pohodlné podávání bez nutnosti kontroly
- 😊 možnost domácí léčby

Indikace heparinu

Plicní embolie

AKS (NAP, NSTEMI,STEMI)

trombolýza

koronární angioplastika

pooperační profylaxe
(dlouhodobá)

profylaxe a léčba VTE

profylaxe tepenné trombózy

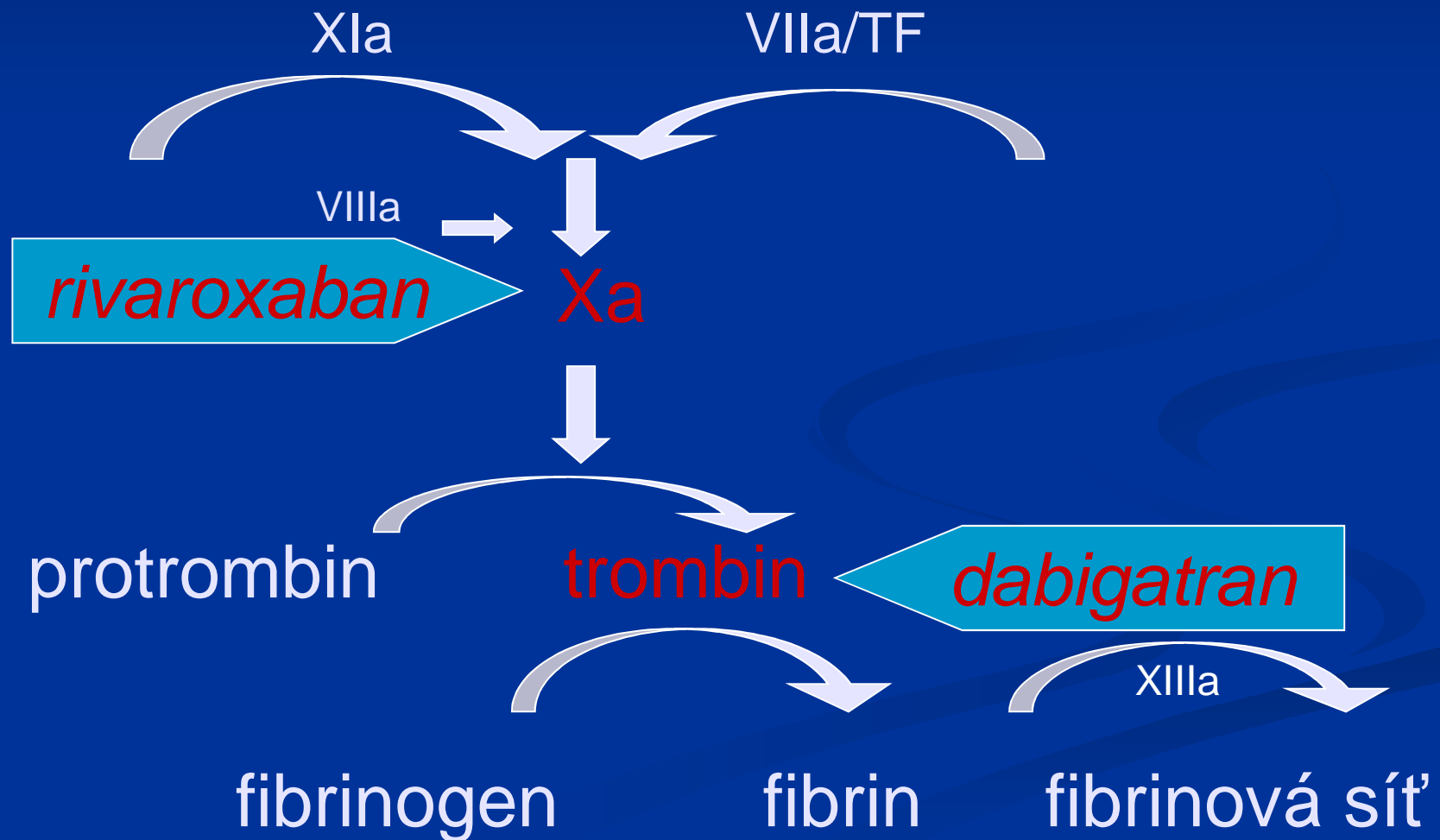
Kumariny - antivitaminy K

- Zasahují do metabolismu K-vitamin dependentních působků ovlivněním redukčních pochodů blokádou epoxid reductázy a reductázy.
- Brání karboxylaci gama glutamátových zbytků - faktorů II, VII, IX a X a inhibitorů - proteinu C a S

Interakce kumarinů s léky a potravinami

- zvýšení účinku warfarinu (NSAD)
- snížení účinku warfarinu (barbituráty; brokolice)
- vliv na vstřebávání (antacida) a produkci (ATB)
- vliv na cílový důsledek (ASA)

Dabigatran a rivaroxaban – mechanizmus účinku



Dabigatran a rivaroxaban

výhody a nevýhody - srovnání s warfarinem



- spolehlivý ef. bez nutnosti monitorovat či titrovat dávku (↓ variabilita efektu či rizika lék. interakcí)
- rychlý nástup a defin. délka účinku po perorálním podání (apl. 1-2x denně)
- vyšší adherence k léčbě

nedostupnost antidota

vyšší cena

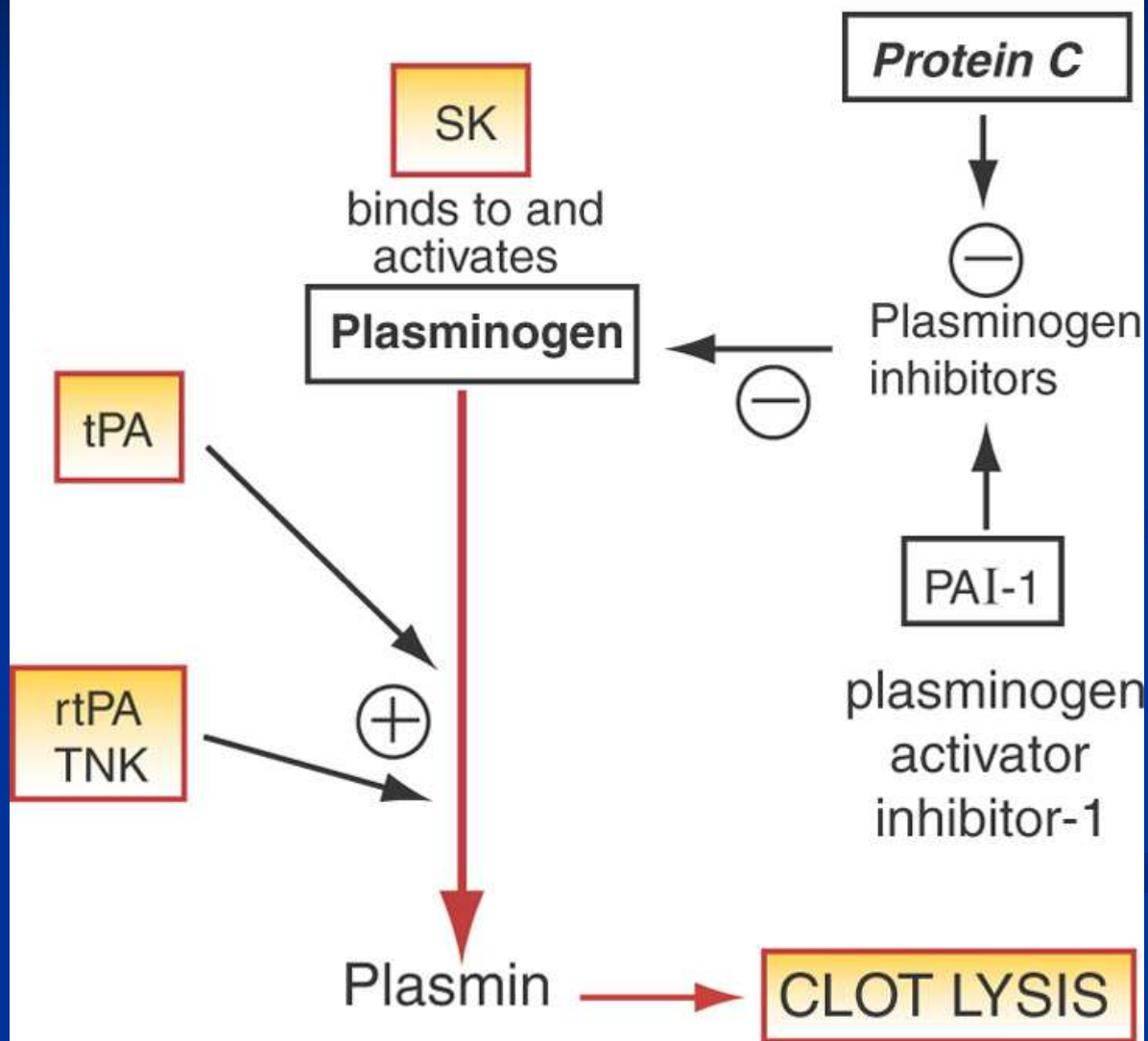
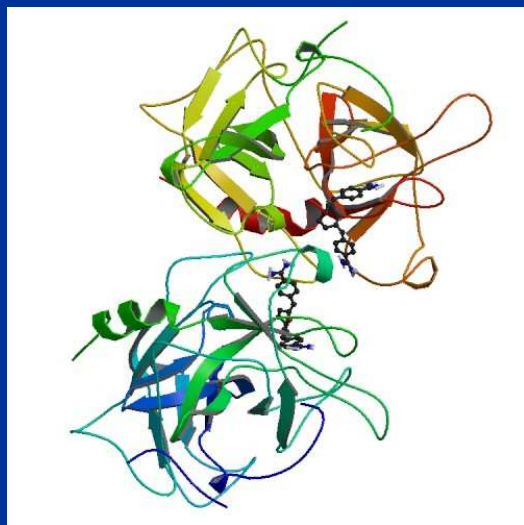


Indikace antikoagulační léčby

- žilní trombóza a embólie
- fibrilace síní
- trombus v srdci
- chlopňové srdeční náhrady
- umělé povrchy
- *DIC, APS*

THROMBOLYSIS

Opie 2008



tPA - altepláza (Actilyse)

- ✓ akutní masivní plicní embolie doprovázené porušenou hemodynamickou stabilitou.
- ✓ fibrinolytická léčba akutních ischemických centrálních mozkových příhod (CMP) je léčbu nutno zahájit do 6 hodin od vzniku příznaků mozkové příhody a po předchozím vyloučení intrakraniálního krvácení vhodnou zobrazovací metodou
- ✓ akutní infarkt myokardu, tam kde nelze do 90 minut provést PCI.

Kombinace antianginózních léků

- Nitráty + beta-blokátory – velmi vhodná kombinace, BB zamezíme na jedné straně nežádoucímu vzestupu tepové frekvence navozené nitráty, na druhé straně nitráty blokují případný vznik spazmu koronární tepny při léčbě beta-blokátorem.
- Nitráty + antagonisté kalciových kanálů – vhodné při současné nutnosti korekce TK



Kombinace antianginózních léků

- Beta-blokátory + antagonisté kalciových kanálů

– příznivý je vliv blokátorů kalcia na případný vznik spazmů, naopak beta-blokátory korigují zvýšení srdeční frekvence navozené blokátory kalcia. Pozor na kombinace s verapamilem či diltiazemem pro vznik významné bradykardie, převodních poruch či srdečnímu selhání.

- Nitráty + beta-blokátory + antagonisté

kalciových kanálů - trojkombinaci volíme u pacientů se závažným nálezem na koronárních tepnách a těžkými stenokardiemi.



ICHS - léčba

První pomoc v případě akutního záchvatu anginy pectoris:

- Nitráty: sublingválně v podobě spreje či tablety, intravenózně
- Kyselina acetylosalicylová: perorálně či intravenózně
- Vyloučení fyzické a psychické zátěže
- Telefonicky na čísle 155: v případě přetrvávání bolesti na hrudi déle jak 20 minut

Šťastný konec >>>> rychlý transport pacienta do nemocnice



POZOR!

Při poskytování první pomoci je nutné vybrat ten správný sanitní vůz

