

Stabilná angina pectoris: patofyziológia, diagnostika a princípy liečby

František Mikla

I. Interná klinika FNsP a LFUK,
Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Ischémia myokardu

- Stav, kedy nie je zaistený dostatočný prívod O_2 do tkanív a nie sú dostatočne odplavované metabolity v dôsledku obmedzenia perfúzie
- prívod O_2 a živín do srdca zabezpečujú koronárne tepny
- Prietok v krvi zabezpečuje aortálny diastolický TK
- Koronárnymi tepnami preteká cca 5% srdcového výdaja, spotreba O_2 v myokarde je cca 12% celkovej spotreby organizmu

Ischémia myokardu

- Extrakcia O_2 z kapilárnej krvi v myokarde je oveľa vyššia ako v ostatných tkanivách
- V pokoji preteká koronárnymi tepnami cca 250 ml/min., pri fyzickej námahe sa môže zvýšiť na 1 l/min.
- V pokoji je kyslíková spotreba cca $3,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (= 1 MET)
- Požiadavky na prívod O_2 a na perfúziu závisia od práce, ktorú myokard vykonáva- teda od metabolických nárokov

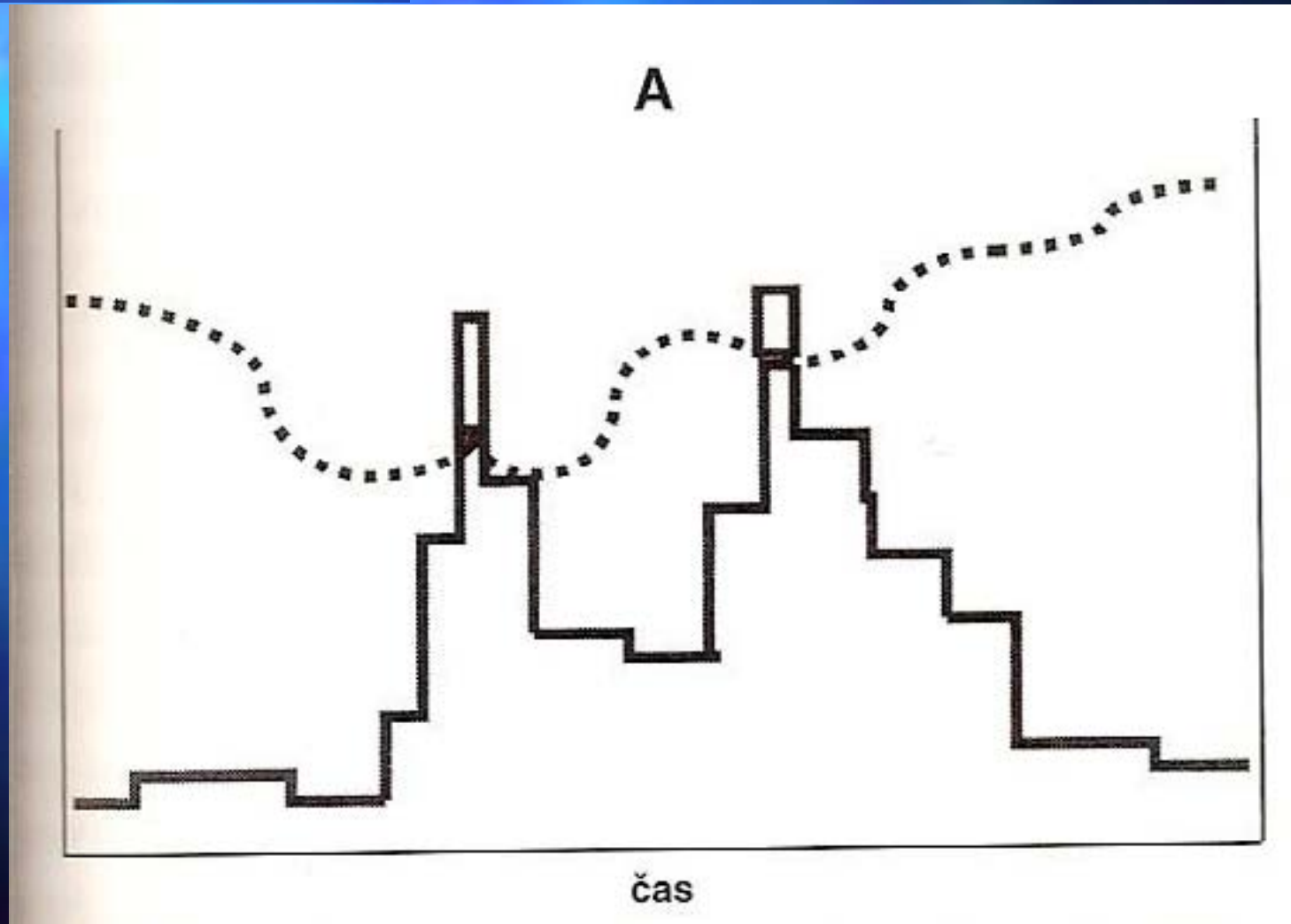
Ischémia myokardu

- Ischémia vzniká pri nerovnováhe medzi ponukou O_2 a dopytom
- Je príčinou zmeny metabolizmu z oxidačného/aeróbného na anaeróbny
- Sprievodnými prejavmi ischémie myokardu sú zmeny mechanickej a elektrickej aktivity a ischemická bolesť
- Ischémia je stav reverzibilný
- Po istej dobe trvania ischémie dochádza k nezvratnému poškodeniu buniek
- Lokalizovaná ischemická nekróza myokardu= IM

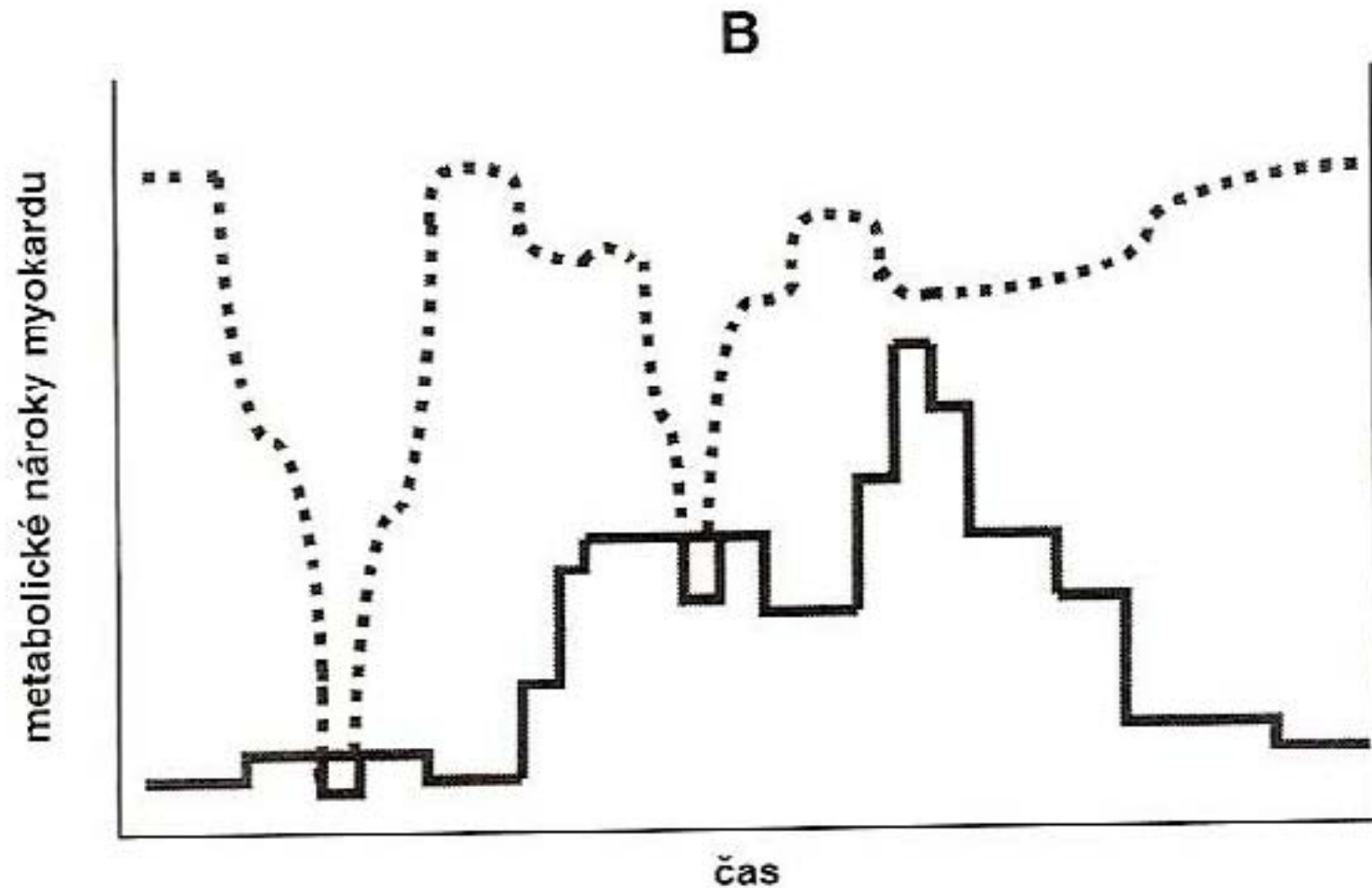
Ischémia myokardu

- Základnou úlohou koronárnej cirkulácie je uspokojovať metabolické potreby myokardu
- Metabolizmus myokardu je aeróbny-
koronárny prietok je potrebné posudzovať podľa spotreby O_2
- Faktory ovplyvňujúce spotrebu O_2 sú:
 - Srdcová frekvencia
 - Systolické napätie
 - Kontraktilita myokardu
- Zvýšená dodávka O_2 do svalu sa deje len zvyšovaním koronárneho prietoku

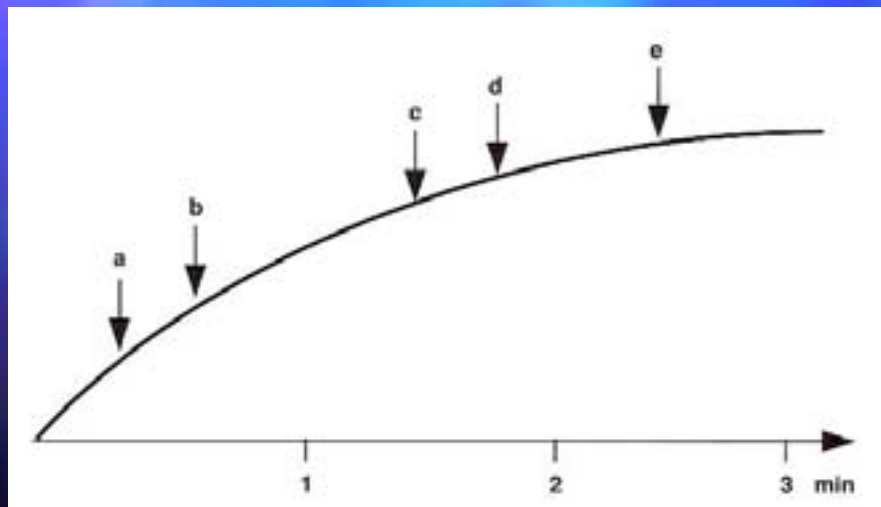
Ischémia pri námahovej AP



Ischémia pri variantnej AP



Prejavy ischemie myokardu



Ischemická kaskáda

a = Porucha perfúzie

b = Porucha diastol. f.

c = Porucha systol. f.

d = EKG zmeny

e = ischemická bolesť

Prejavy ischemie myokardu

- Poruchy kontraktility
- Arytmie a zmeny elektrického poľa srdca

Prejavy ischémie myokardu

- Stenokardie- prejav viacerých klinických jednotiek:
 - Angina pectoris
 - Variantná angina
 - Syndróm X
 - Nestabilaná AP
 - IM

Heberden (1786)

Postihnutí sú znehybnení počas chôdze (najmä ak kráčajú do kopca zavčasu po jedle). Ak by sa bolesť alebo nepríjemná tieseň na prsiach stupňovala, alebo trvala dlhšie, zdá sa že z obete vytlačia zvyšok života. Stačí sa však na chvíľu pozastaviť a znepokojujúci pocit odchádza.

Klinické formy chronickej ICHS

- Angina pectoris
- Tichá ischemia myokardu
- Variantná angina pectoris
- Koronárny syndróm X

Neinvazívne vyšetrenia pri ICHS

- RTG snímka hrudníka
- **EKG**, EKG holter
- Echokardiografia
- Neinvazívne záťažové testy
 - **Záťažové EKG**
 - Záťažová scintigrafia myokardu
 - Záťažová echokardiografia
- CT, MR
- Invazívne metódy (**SKG**, IVUS, ...)

RTG snímka hrudníka

- U väčšiny pacientov so stabilnou AP je nález negatívny
- Napriek tomu patrí medzi základné vyšetrenia
- Pomôže odhaliť:
 - Stázu na pľúcach
 - Kardionegátiu
 - Kalcifikáty v aorte, niekedy aj v koronárnych tepnách
 - Primárne pľúcne ochorenia- zápaly, CHOBCH, emfyzém
 - Chlopňovú chybu
 - Aneuryzmu hrudnej aorty

EKG

- V pokoji negatívny u viac ako $\frac{1}{2}$ pacientov s nepochybnou AP a u $\frac{3}{4}$ pacientov s prvými príznakmi AP
- Fyziologický EKG záznam svedčí pre normálnu funkciu LK
- Počas záchvatu AP je EKG normálny u viac než $\frac{1}{2}$ pacientov
- Najčastejšia zmena- depresie ST segmentu
- Zlý prognostický znak- hypertrofia LK (hypertenzia, stenóza Ao chlopne, HKMP)
- EKG holter:
 - Mnoho pacientov s AP má aj epizódy tichej (nebolestivej) ischémie
 - Senzitivita pre dôkaz ICHS je nízka

Echokardiografia

- Hľadáme odchýlky vo veľkosti a funkcii LK
- Dilatácia a znížená EF LK nie sú špecifické pre dg. ICHS
- Vysokošpecifické pre ICHS sú regionálne poruchy kinetiky
- Echokg vyšetrenie v pokoji má veľký význam pre určenie prognózy a miery rizika

Neinvazívne záťažové testy

- Výťažnosť testu je malá v populácii, kde je nízka prevalencia ochorenia v populácii
- Ak je typická anamnéza, je ďalšie vyšetrowanie málo prínosné
- U pacientov so zjavnou AP a zmenami na pokojovom EKG neprinesú ďalšiu informáciu
- Slúžia na zhodnotenie tolerancie námahy
- Pomáhajú stanoviť prognózu
- Orientačne pomáhajú lokalizovať symptomatické stenózy
- Pomáhajú hodnotiť účinok liečby

Zátťažové EKG

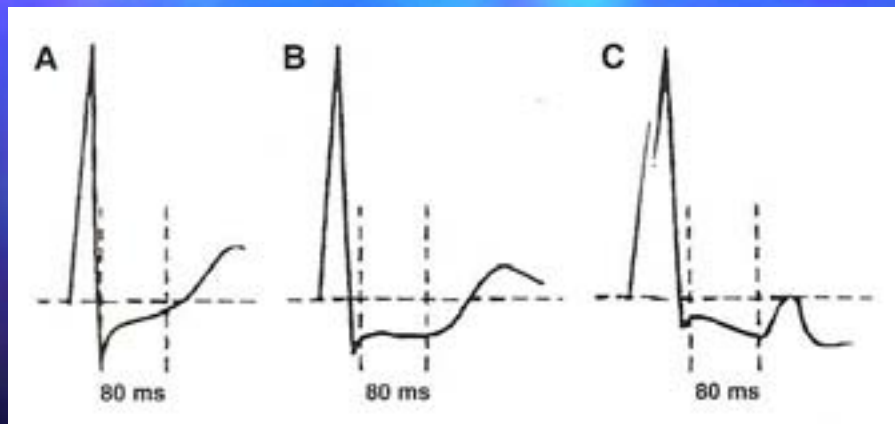
- Nenáročné, obvykle bežne dostupné vyšetrenie
- Najcennejším nálezom pre dôkaz ischemie sú horizontálne a descendentné depresie ST segmentu, ktoré sa objavujú pri záťaži a ustupujú pri odpočinku
- Ide o obraz ischemie subendokardiálnych vrstiev myokardu
- Senzitivita vyšetrenia je vyššia pri viacievnom postihnutí a stúpa s rozsahom AS postihnutia a s veľkosťou depresí ST
- Prediktívna hodnota pre diagnózu ICHS u pacientov so súčasne vyvolanou AP a depresiami ST o 1mm a viac je takmer 90%
- Námahou vyvolané depresie ST 2mm a viac pri súčasnej AP sú prakticky vždy diagnostické pre ICHS
- Ak sú prítomné depresie ST bez AP- prediktívna hodnota pre ICHS je cca 70% a pri depresiách ST 2mm a viac je to až 90%
- Antianginózna farmakologická liečba znižuje citlivosť záťažového testu

Rôzne typy depresií ST

A- junkčné depresie

B- horizontálne depresie

C- descendentné depresie



Hĺbka depresie sa
hodnotí 80 ms od konca
QRS komplexu

Zátťažová scintigrafia myokardu

- Oproti ergometrii lepšie informuje o lokalizácii postihnutej tepny
- Informuje o rozsahu nedostatočne prekrvanej oblasti
- Podáva informáciu aj u osôb s abnormálnou EKG krivkou (LVH, WPW sy., LBBB)
- Podáva informáciu o viabilite myokardu a rozsahu viabilného myokardiálneho tkaniva
- Je možné použiť farmakologickú záťaž (adenozín)
- Zátťažový test má väčšiu výpovednú hodnotu, pretože okrem vazodilatácie sa uplatňuje aj zvýšenie TKs a tachykardia

Zátťažová echokardiografia

- Umožňuje posúdiť celkovú i regionálnu funkciu LK v pokoji aj pri záťaži
- Ischemická oblasť sa prejaví ako novovzniknutá hypo- alebo akinéza
- Senzitivita a špecificita pre dôkaz ischemie sa udáva okolo 85%
- Alternatívou je dobutamínová záťaž
- Test má význam najmä pre určenie viability a kontraktilnej rezervy pred revaskularizáciou
- U zle vyšetriteľných pacientov možno použiť TEE
- Nový postup— kontrastná echokardiografia

očakávaný výskyt významných zmien na koronárnych tepnách u mužov a žien indikovaných na SKG (v %)

Věk (roky)	Atypická angina		Typická angina	
	muži	ženy	muži	ženy
30–39	34	12	76	26
40–49	51	22	87	55
50–59	65	31	93	73
60–69	72	51	94	86

Terapia ICHS

- Zmenšenie rozsahu ischémie
 - Zlepšenie prietoku myokardom
 - Zníženie metabolických nárokov myokardu
 - Optimalizácia metabolizmu myokardu
- Stabilizácia plátu a úprava endoteliálnej funkcie
- Zabránenie uzáveru cievy trombom
- Zabránenie vzniku arytmií
- Ovplyvnenie vývoja remodelácie LK

Terapia ICHS

- BB
- CaB
- ACEI, ARB
- Nitráty, donory NO
- Metabolicky aktívne látky
- Aktivátory káliových kanálov
- Antiagregačná liečba (KAS, tiklopidín, klopidoogrel, antagonisty IIb/IIIa)
- Hypolipidemická liečba
- Inhibítory SA uzla
- Intervenčná a chirurgická liečba
- Terapeutická biorevaskularizácia

Betablokátory- mechanizmus účinku

- Zníženie minútového výdaja
- Inhibícia tvorby renínu
- Zníženie aktivity centrálného sympatikového tonusu
- Zníženie periférnej sympatickej aktivity
- Zníženie venózneho návratu a plazmatického objemu
- Zmena citlivosti baroreceptorov
- Zníženie uvoľňovania noradrenalínu
- Zvýšenie uvoľňovania prostaglandínov
- Zvýšenie produkcie ANP
- Zníženie presorickej odpovede na katecholamíny pri námahe a strese

Odporúčané dávky BB v liečbe ICHS

beta-blokátor	denní dávkování
acetabutolol	2× 200 mg
atenolol	1× 50–100 mg
betaxolol	1× 10–20 mg
bisoprolol	2× 2,5–5 mg
celiprolol	1× 200 mg
carvedilol	2× 25 mg
metipranol	3× 5–10 mg
metoprolol	2× 25–100 mg
metoprolol SR	1× 100–200 mg
talinolol	1× 50–300 mg

CaB- mechanizmus účinku

- Špecificky inhibujú prienik Ca^{2+} do buniek myokardu, prevodového systému a hladkého svalstva ciev
- Výsledkom je
 - zníženie kontrakility
 - spomalenie šírenia vzruchu
 - vazodilatácia

CaB- rozdelenie

- Dihydropyridíny
 - I. generácia (nife)
 - II. generácia (felo, isra, lercani, nife ret, nife GITS, nilva, nimo, nisol, nitren)
 - III. Generácia (amlo, barni, laci)
- Fenylalkylamíny
 - I. generácia (verapamil)
 - II. generácia (verapamil retard)
- Benzotiaepíny
 - I. generácia (diltiazem)
 - II. generácia (diltiazem retard)
- Ostatné (cinnarizin)

CaB v liečbe ICHS

- V súčasnosti sa podávajú:
 - Retardované formy diltiazemu
 - Retardované formy verapamilu
 - Dihydropyridíny II. a III. generácie
- Prednosť sa dáva BB a ACEI
- U pacientov so systolickou dysfunkciou ľK, s AP alebo ťažšou hypertenziou, sa CaB indikujú bez rizika zhoršenia prognózy:
 - Amlo (PRAISE, 1996)
 - Felo (V-HEFT III, 1997)
- Porovnanie v liečbe stabilnej AP a tichej ischémie (CAPE II, 2002)
 - CaB + BB sú účinnejšie ako CaB + nitráty
- CaB v monoterapii- spastické formy AP
- CaB v procese aterogenézy (PREVENT, 2000)
 - 825 pts s koronarograficky potvrdenou koronárnou AS
 - Amlo v porovnaní s placebom:
 - významne spomalil progresiu AS na karotídach
 - Nemal vplyv na celkovú mortalitu
 - Znížil výskyt NAP a potrebu revaskularizácie

Denné dávkovanie CaB v liečbe AP

generický názov	denní dávkování
amlodipin	1× 5–10 mg
barnidipin	1× 10–20 mg
felodipin	1× 5–10 mg
isradipin SRO	1× 5 mg
lacidipin	1× 2–4 mg
nitrendipin	1× 10–20 mg
diltiazem retard	2× 90 mg
verapamil SR	1× 120–240 mg

ACEI- mechanizmus účinku

- RAAS hrá dôležitú úlohu v mnohých procesoch:
 - Regulácia TK
 - Regulácia vodného a minerálneho prostredia
- ACEI
 - Zabraňujú premene A I na A II
 - Bránia rozpadu vazopresorických kinínov
 - Znižujú stimuláciu výdaja aldosterónu
 - Znižujú cirkulujúci A II
 - Znižujú vplyv tkanivového A II
 - Znižujú uvoľňovanie NORA z terminálnych neurónov
 - Zníženie A II vedie k poklesu tvorby vazokonstrikčného endotelínu z poškodeného endotelu
 - Znižujú tvorbu kolagénu v cievnej stene aj v myokarde
- Pre účinok ACEI je rozhodujúca plazmatická hladina renínu
 - Stenóza a. renalis, CHSZ- vysoká hladina renínu- odpoveď je výrazná
 - Starší pacienti, afroameričania- nízka hladina renínu- nižší účinok ACEI

ACEI- rozdelenie

- Podľa ligandu, ktorým sa I viaže na ACE
 - Sulfhydrylová skupina (capto)
 - Karboxylová skupina (cilaza, enala, imida, lisino, moexi, perindo, quina, rami, spira, trandola)
 - Fosforylová skupina (fosino)
- Podľa farmakokinetických vlastností
 - Aktívny liek (capto)
 - Neaktívny liek (v pečeni sa metabolizuje na aktívnu zložku (cilaza, enala, fosino, imida, moexi, perindo, quina, rami, spira, trandola))
 - Hydrofilná- priamo aktívna nemetabolizujúca sa látka (lisino)

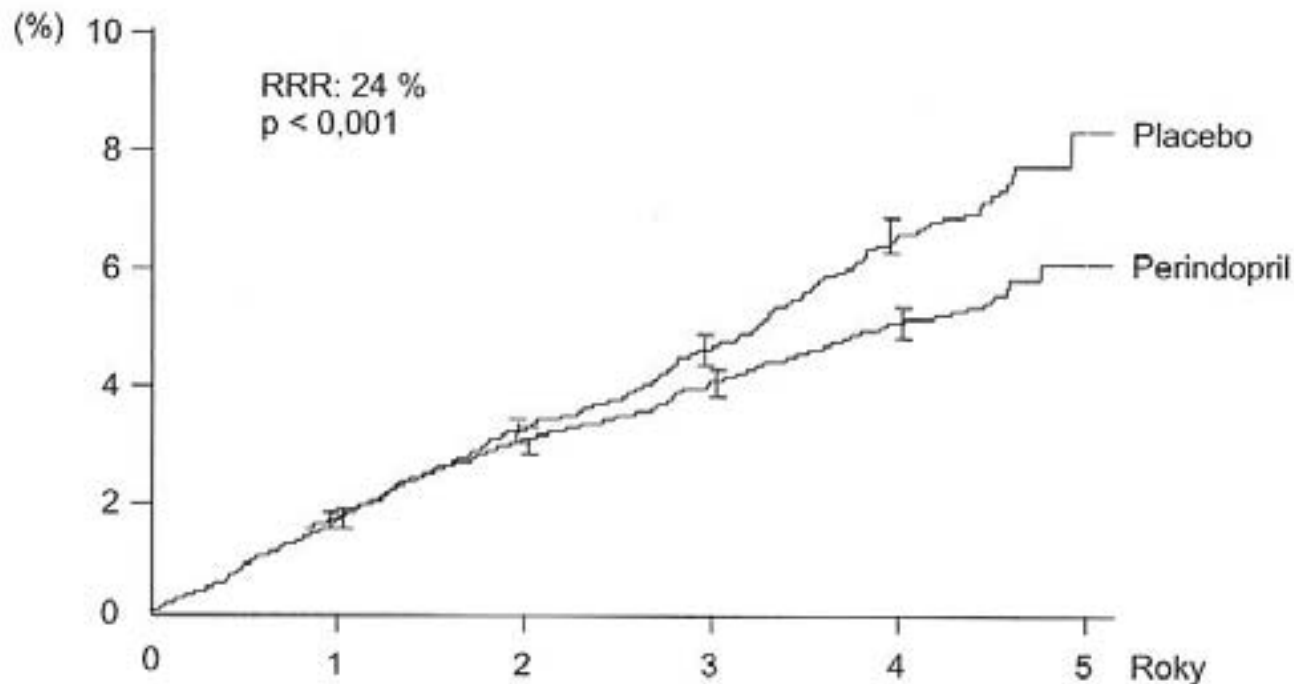
ACEI pri ICHS- preventívne použitie

- HOPE (**H**ear**O**utcome **P**revention **E**valuation Study) 9541 pts, > 55 r., trvanie cca 4,5 r., ramipril 10mg vs plac.)
 - Ramipril signifikantne redukoval výskyt
 - IM/CMP/KVO
 - IM
 - CMP
 - Celkovú mortalitu
 - Náhlu smrť
 - Výskyt CHSZ
 - Úmrtie na CHSZ

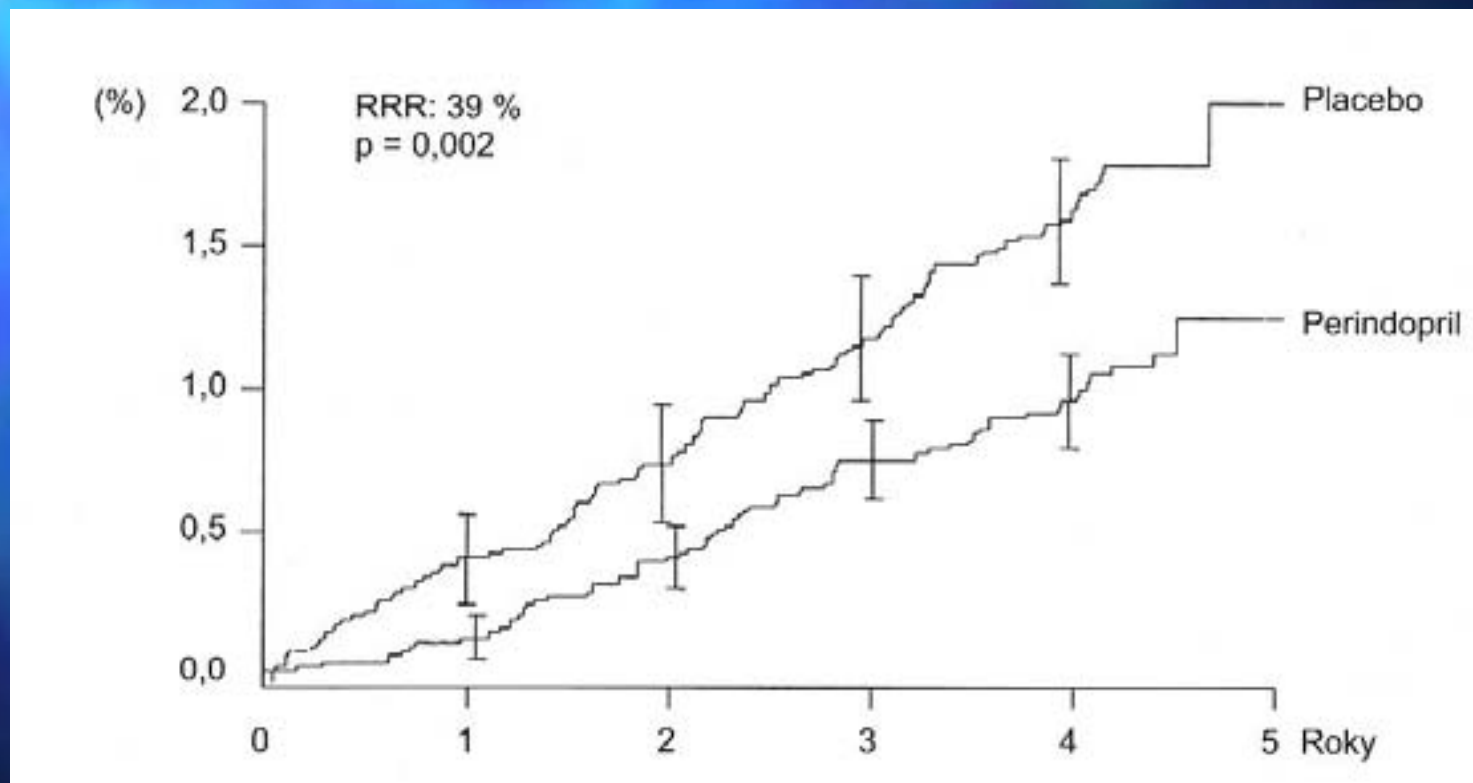
ACEI pri ICHS- preventívne použitie

- EUROPA (**EU**ropean trial **O**n reduction of cardiac events with **P**erindopril in stable coronary **A**rtery disease)
 - Celkovo 12218 pts, > 18 r., 4,2 r.
 - Zníženie výskytu úmrtia, nefatálneho IM a resuscitácie o 20%
 - Zníženie výskytu CHSZ o 39%
 - Zníženie výskytu IM o 24%

EUROPA- fatálny a nefatálny IM

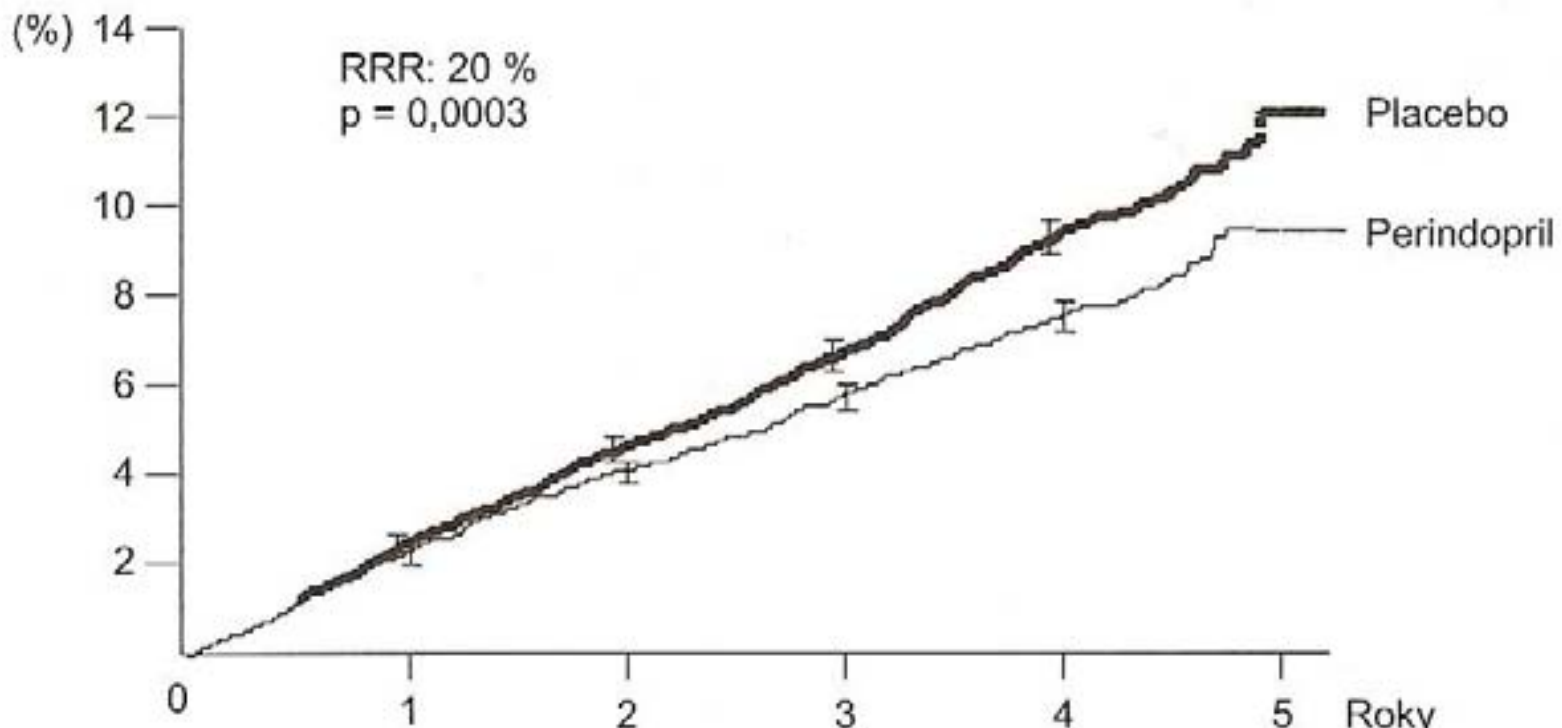


EUROPA- srdcové zlyhávanie



EUROPA- primárny cieľ

KV mortalita, IM zastavenie srdca



Ročný výskyt príhod na placebe: 2,4%

ARB- mechanizmus účinku

- V porovnaní s ACEI blokujú RAAS selektívnejšie a komplexnejšie
- Stimulácia AT_2 receptorov pôsobí na orgány
 - Protektívne
 - Antiproliferatívne
 - A II pri blokáde AT_1 receptorov v plazme stúpa, viaže pravdepodobne na AT_2 receptor, jeho stimulácia má presne opačné účinky než stimulácia AT_1 receptora, t.j. sprostredkuje vazodilatáciu a brzdí bunkový rast

ARB- rozdelenie

- 1. generácia: losartan, valsartan
- 2. generácia: candesartan, irbesartan, eprosartan, tasosartan, telmisartan
- Podľa štruktúry:
 - Bifenylové tetrazoly: losartan, candesartan, irbesartan
 - Tetrazoly, ktoré nemajú bifenylovú povahu: eprosartan
 - Nie heterocyklické: valsartan

Hypolipidemická liečba

- Statíny (atorva, fluva, prava, simva, rosuva,...)
- Fibráty (u nás najmä fenofibrát)
- Živice (cholestyramín, colestipol, colesevelam)
- Ezetimib
- Kyselina nikotínová

Antiagregačná liečba

- KAS (aspirín)
- Indobufén
- Dipyridamol
- Sulodexid
- Tiklopidín
- Klopidoogrel

Tiklopidín

- Patrí medzi thienopyridínové deriváty (ako klopidoogrel)
- Selektívne a ireverzibilne blokuje väzbu ADP na doštičkové receptory a tak bráni ADP dependentnej aktivácii komplexu IIb/IIIa a väzbe Tr s Fbg, spomaľuje väzbu fibrínovej siete medzi Tr navzájom a medzi cievnou stenou
- Inhibíciou aktivácie Tr je potlačené uvoľnenie mnohých látok z ich alfa granúl
- Po p.o. podaní je nástup účinku pomalý (vyžaduje premenu na aktívne látky)
- Pre plné rozvinutie účinku potrebuje podávanie asi 4-7 dní, po vysadení účinko pretrváva až 5 dní
- Asi u 5-15% pacientov bola popísaná rezistencia (podobne ako pri KAS)
- Indikácia: pri precitlivelosti na KAS alebo pri neznášanlivosti KAS (pri ischemických NCMP bol v štúdií TASS- Ticlopidine aspirin Stroke Study- bol podobne účinný ako KAS)
- Aclotin- dávkovanie 2x250 mg

Ďakujem za pozornosť