

# LIEKY PRI ANGINA PECTORIS

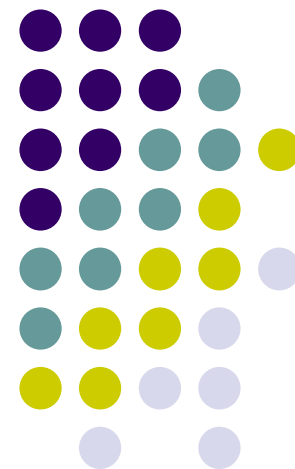
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika

Lekárska fakulta

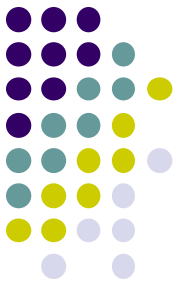
Ústav farmakológie

Košice

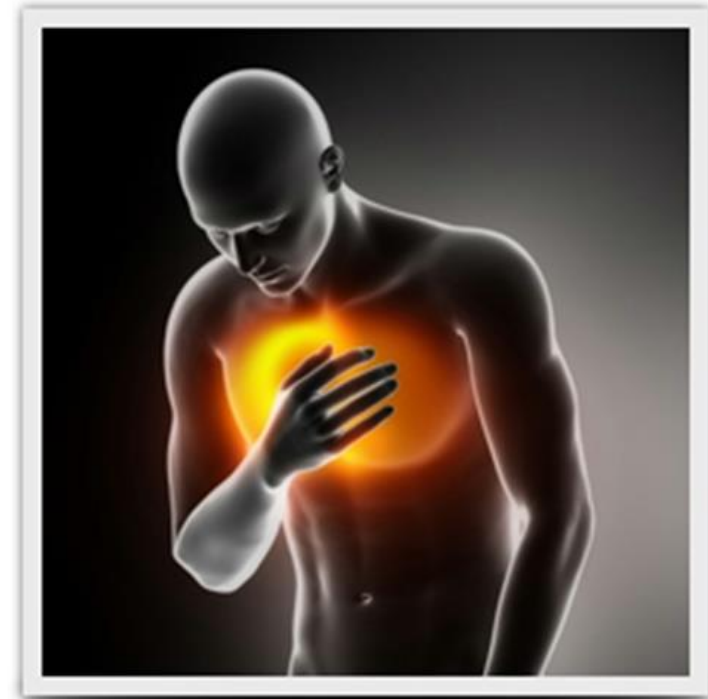


# Angina pectoris (AP)

## Prehľad



- **Angina pectoris** - náhla, silná, kompresívna bolesť hrudníka začínajúca substernálne & vyžarujúca do ľavého ramena:
  - môže byť sprevádzaná **nauseou**, **vracaním** alebo **potením**
  - následkom nerovnováhy medzi:
    - ❖ **myokardiálnou potrebou kyslíka**
    - ❖ & **dodávkou kyslíka**



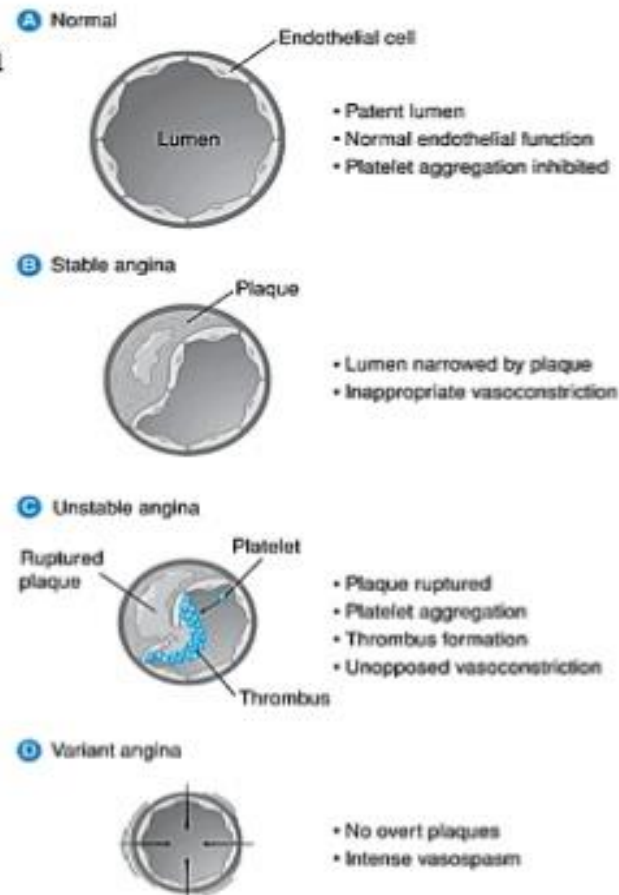
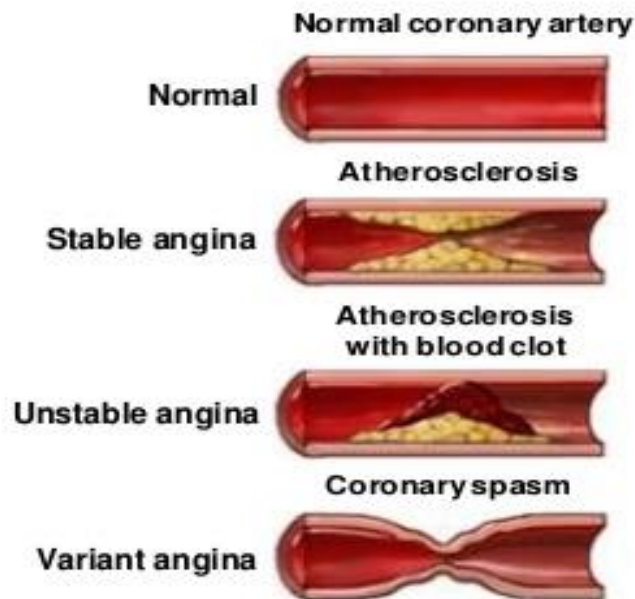
# AP

## Klasifikácia



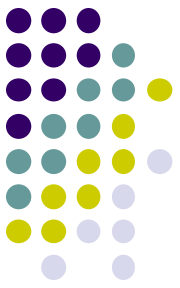
### Three types of angina

- **Stable angina/Classic angina/Effort angina**
- **Unstable angina/Crescendo angina**
- **Variant angina/Prinzmetal angina**

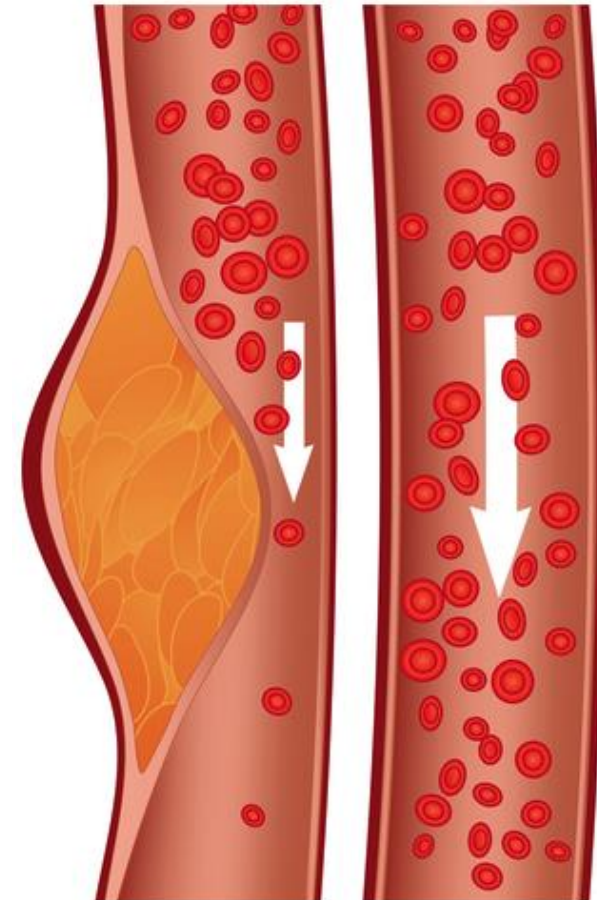


# Stabilná AP

## Charakteristika



- **Najčastejšia** & predvídateľná:
  - spôsobená redukciou koronárnej perfúzie v dôsledku fixnej obštrukcie spôsobenej **koronárnou aterosklerózou**
- Objavuje sa pri **↑ práce srdca** pri:
  - fyzickej námahe alebo cvičení
  - expozícii chladu
  - emočnom strese
  - jedení
  - ↓ obsahu kyslíka vo vzduchu
  - používaním stimulantov ako *kofeín* alebo fajčením (↓ množstvo kyslíka v krvi)



# Stabilná AP

## Symptómy



- **Silná, pálivá,**  
alebo **zvierajúca bolesť** hrudníka:
  - vznik symptómov – na základe regularity  
(charakteristické & predpovedateľné epizódy)
  - po **krátkej nárazovej námahe** (u väčšiny pacientov)
  - obvykle trvajú **< ako 5 minút**
  - prestávajú zvyčajne po:
    - ❖ oddychu alebo
    - ❖ požití lieku (napr. **nitroglycerín** pod jazyk)

# Anginózne symptómy

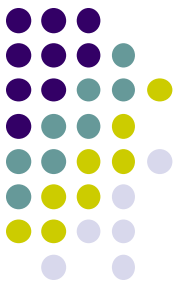
## Iné príčiny



- Blokáda koronárnych artérií **krvnou zrazeninou** alebo **kompresiou** z vonkajšej strany artérie
- **Zápal** alebo **infekcia** koronárnych artérií
- **Poranenie** koronárnych artérií
- Zlé fungovanie tenkých krvných ciev v srdci (mikrovaskulárna angina)

# Stabilná AP

## Terapeutické ciele



- ↑↑ myokardiálny krvný prietok dilatáciou koronárnych artérií & arteriol

↑↑ prísun kyslíka

- ↓↓ prácu srdca

preload & afterload

- ↓↓ frekvenciu srdca

↓↓ spotrebu kyslíka

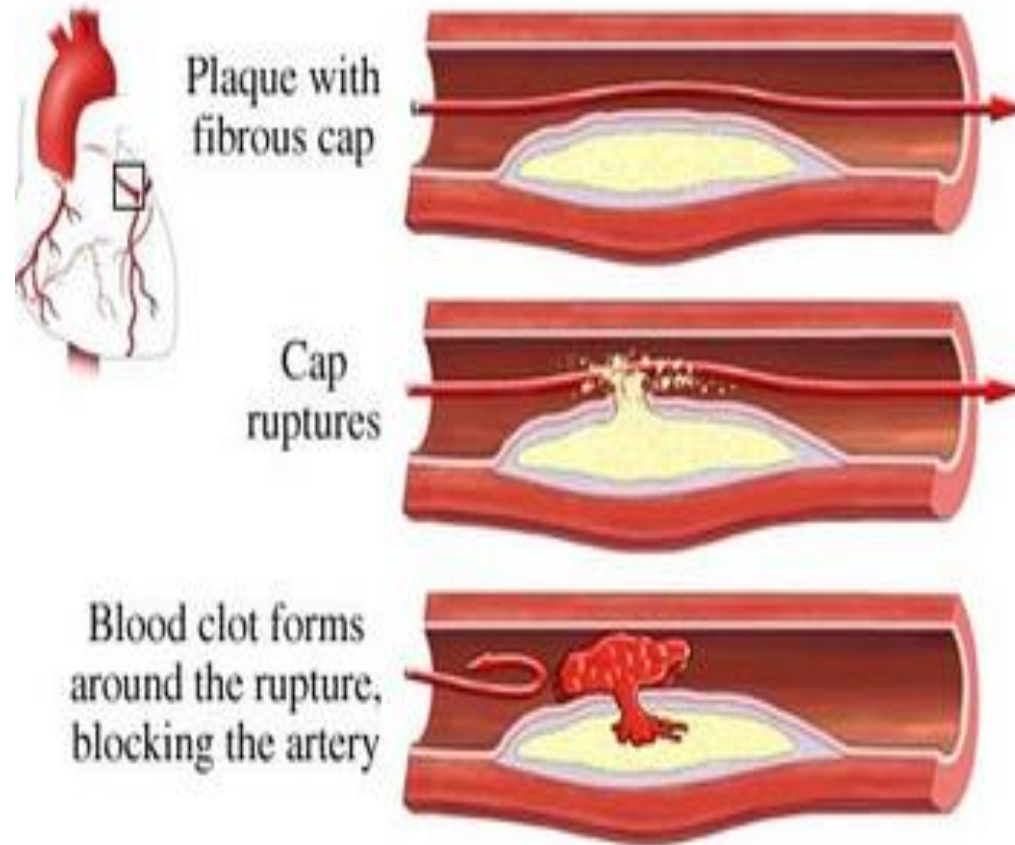


# Nestabilná AP

## Charakteristika



- Patrí medzi
  - **stabilnú AP** na jednej strane &
  - **MI** na strane druhej
- Môže znamenať zhoršenie stabilnej AP (ale niekedy sa zjavuje u pacienta primárne už ako nestabilná)





# Nestabilná AP

## Symptómy

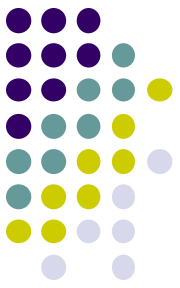


- Symptómy sú **horšie** – bolesť je:
  - ✚ častejšia
  - ✚ silnejšia
  - ✚ dlhšia
  - ✚ aj v kľude
  - ✚ neustupuje po *NGC*
- Pacient môže potrebovať hospitalizáciu pre prevenciu MI



# Nestabilná AP

## Terapeutické ciele



- Dilatovať koronárne artérie

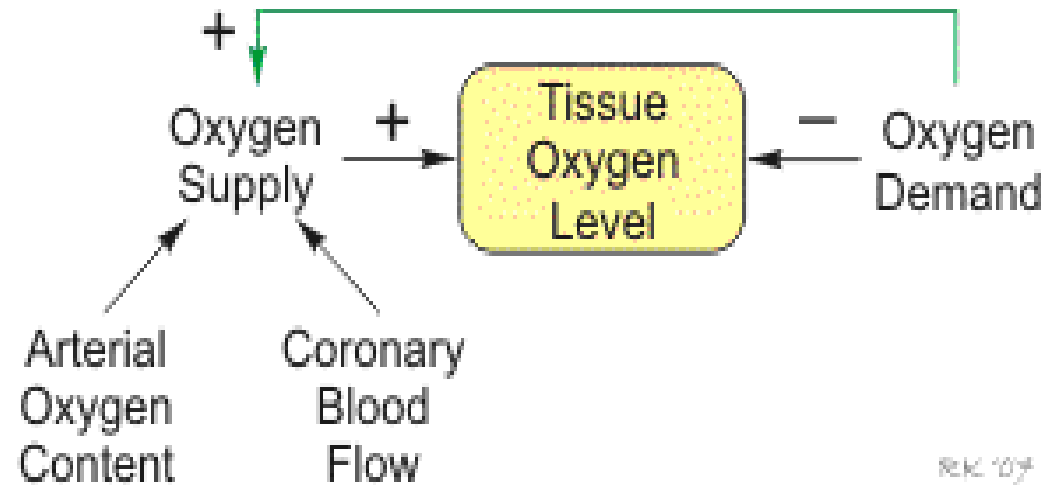
↑ prísun kyslíka

- ↓ kardiálnu záťaž

↓ dopyt po kyslíku

- ↓ agregáciu trombocytov & tvorbu trombu

↑ prísun kyslíka

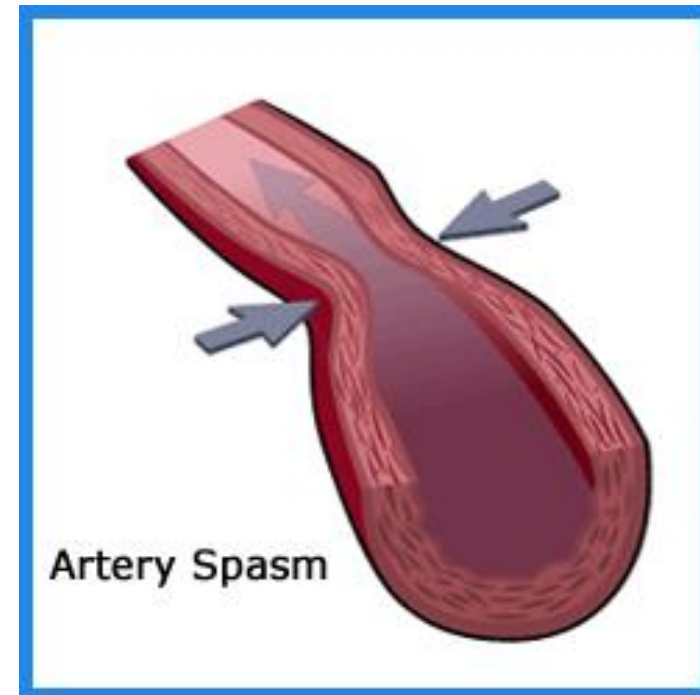


# Spazmus koronárnej artérie

## Variantná alebo Prinzmetalová angína

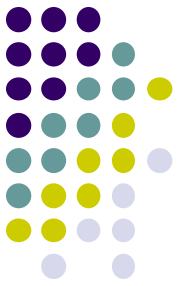


- Spazmus svalov obkružujúcich koronárne artérie (s alebo bez aterosklerotických lézií) ich **dočasne zužuje** alebo **uzatvára**
- Bez jednoznačnej príčiny:
  - často **v klúde**
  - alebo **počas spánku**
- **Zneužívanie kokáínu** (môže spôsobovať výrazné spazmy koronárnych artérií a viesť k MI)



# Prinzmetalova angina

## Terapeutické ciele



- Väčšinou promptne odpovedá na **koronárne vazodilatanciá**, ako napr.
  - **NGC**
  - ***blokátory  $Ca^{2+}$  kanálov***
- ↓ vazospazmus koronárnych ciev  
(*blokátory  $Ca^{2+}$  kanálov* sú účinné u > 70 % pacientov)
- ↑↑ **prísun kyslíka**

# Hlavné príčiny AP

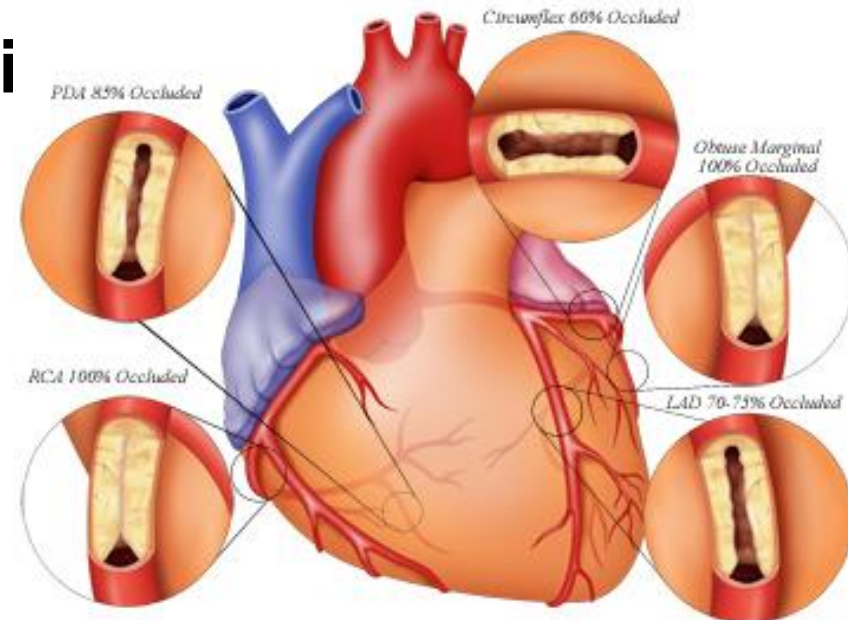


- Najčastejšia spoločná príčina srdcových ochorení:  
**ateroskleróza** →

**nedostatok krvného zásobeni**



- koronárna choroba srdca
- tiež
- choroba koronárnych artérií



# Hlavné príčiny choroby koronárnych artérií

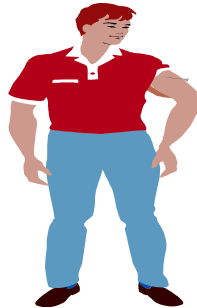


- Hypertenzia
- Diabetes
- Fajčenie
- Hyperlipidémie
- Genetická predispozícia (rodinná záťaž)
- Mužské pohlavie
- Inaktívny životný štýl, obezita
- Starnutie
- Pravidelné používanie stimulancií (*nikotín, kokaín, amfetamíny, teofylín, inhalačné  $\beta$ -agonisty, kofeín, anorektiká, dekongestíva*)

# Profylaxia – všeobecné princípy



Stop smoking

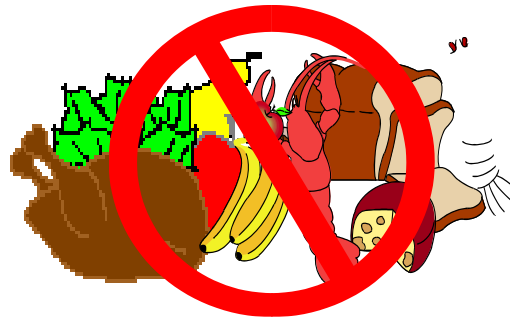


Reduce weight

Treat hypertension,  
hypercholesterolemia  
& diabetes



**AVOID**  
Severe  
exertion



Heavy meal



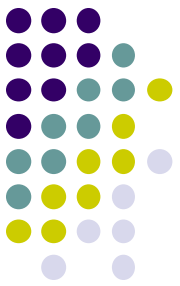
Emotions



Cold Weather

**Primerane stupňované cvičenie môže otvárať nové kolaterály**

# Hlavné ciele liečby



**Cítiť sa lepšie**



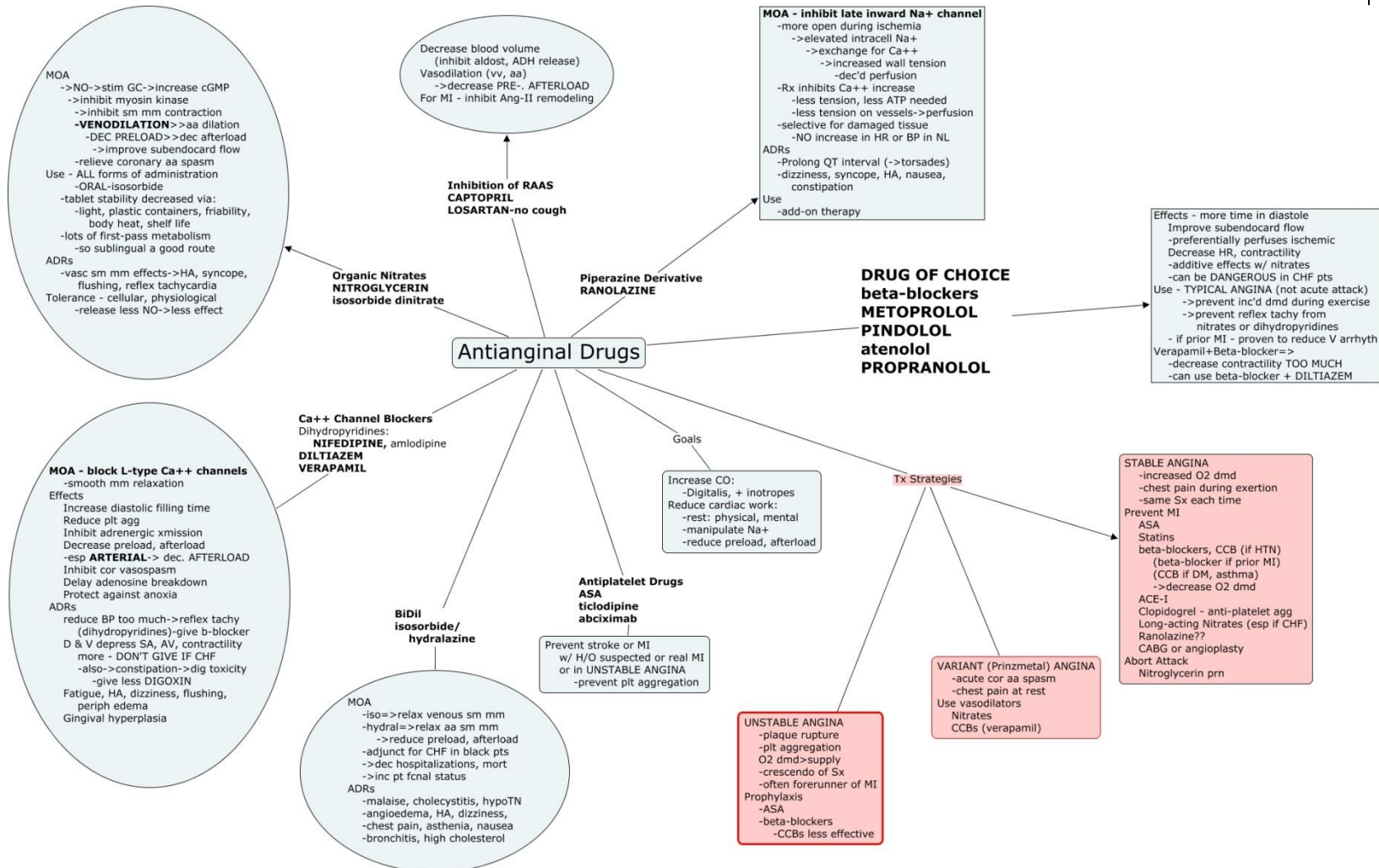
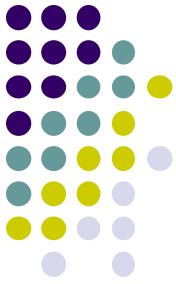
**Žiť dobre a dlhšie**





# Antianginózne lieky

## Prehľad



# História nitrátov

## Robotníci továrne na dynamit v 19. storočí



- **„Pondelková hlava“** - prudké rekurentné bolesti hlavy po návrate do práce (natretie stužky klobúka malým kúskom nitrátu znamenalo kontinuálnu expozíciu nitrátom aj mimo zamestnania a tak zmiernilo výrazne bolestivý začiatok nového týždňa)
- **„Náhle úmrtia pondelkového rána“** – prerušenie expozície nitrátom – konstriktcia ciev - ↓ krvný prietok srdca



Alfred Nobel

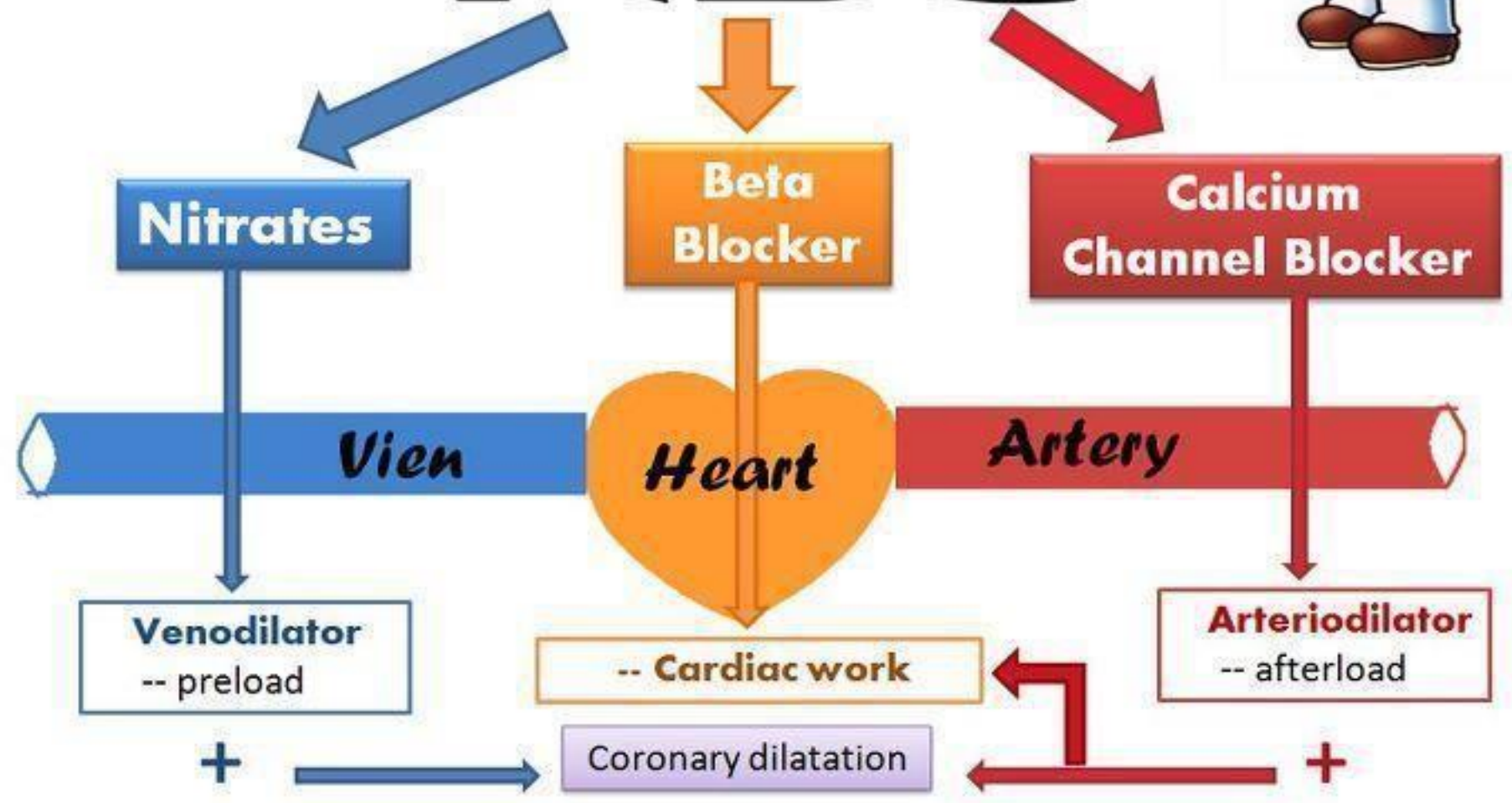
# História protiantianginózných liekov



- *Amylnitrát* & *nitroglycerín* – ich účinok prechodne odstrániť anginózne prejavy bol objavený v druhej polovici 19. storočia
- Následne bolo použitých viacero iných vazodilatátorov pri liečbe AP, ale dvojito-slepé klinické štúdie dokázali, že mnohé **neboli lepšie ako placebo**
- *$\beta$ -adrenergické blokátory* & *blokátory  $Ca^{2+}$  kanálov* boli vyvinuté počas 60-tych rokov 20. storočia & dnes sú intenzívne využívané v profylaxii a liečbe AP



# Treatment of Angina Pectoris



# Základné skupiny liekov pri AP



## ANTIANGINAL DRUGS

### ORGANIC NITRATES

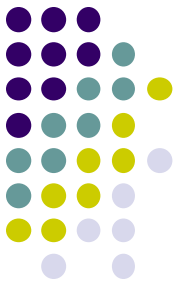
- *Isosorbide dinitrate*
- *Isosorbide mononitrate*
- *Nitroglycerin*

### $\beta$ -BLOCKERS

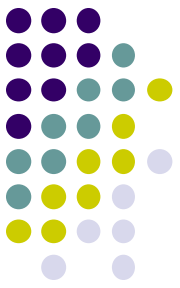
- *Acebutolol*
- *Atenolol*
- *Metoprolol*
- *Propranolol*

### Ca<sup>2+</sup> CHANNEL BLOCKERS

- *Amlodipine*
- *Diltiazem*
- *Felodipine*
- *Nicardipine*
- *Nifedipine*
- *Verapamil*

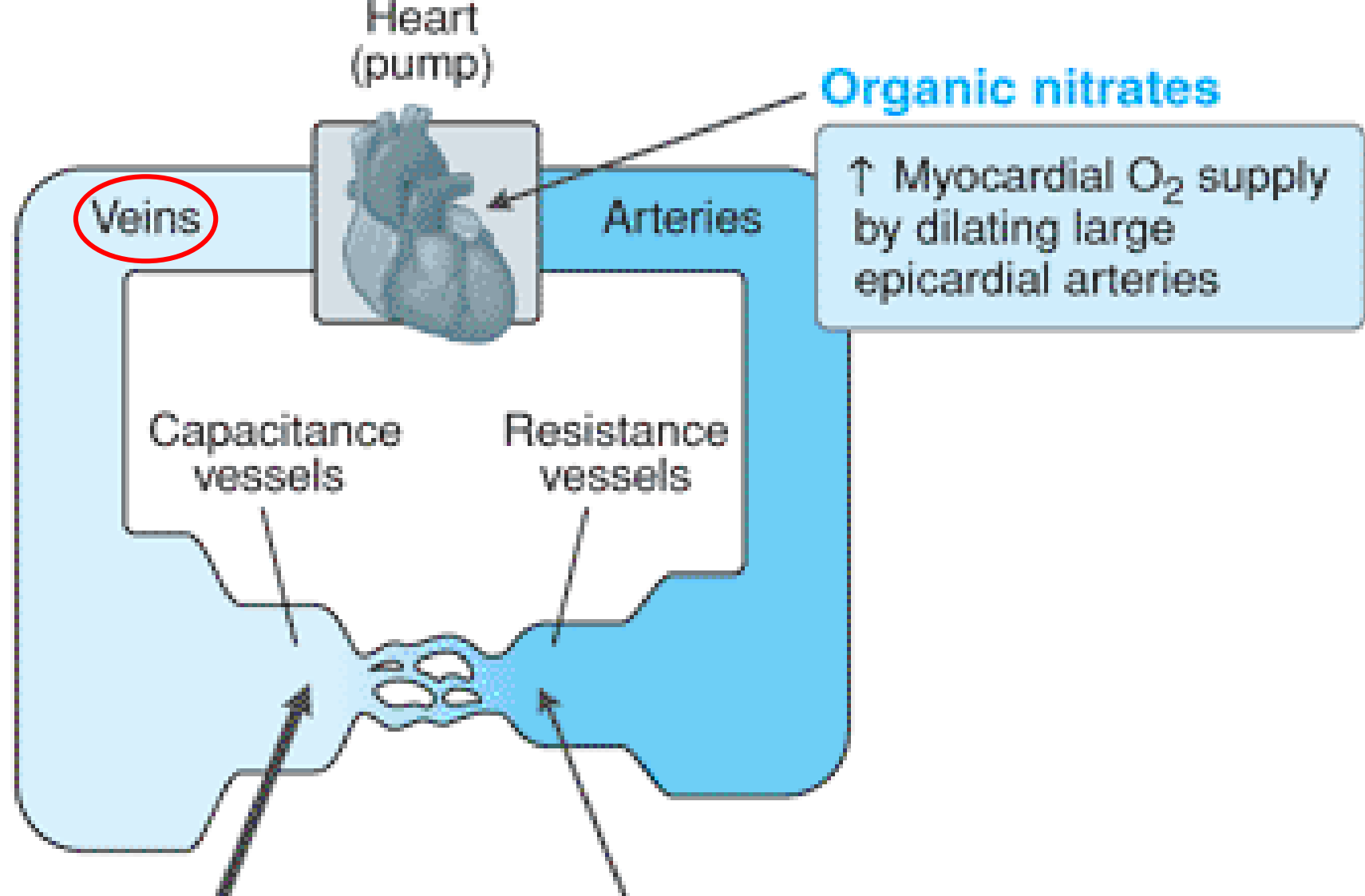


# Organické nitráty



- Organické nitráty pre liečbu AP sú jednoduché estery **nitritov & nitrátov glycerolu**:
- **Koronárne cievy:**
  - ↓ koronárnu **vazokonstrikcii** alebo spazmus
  - ↑ perfúziu myokardu **relaxáciou koronárnych artérií**
  - ↓ myokardiálnu spotrebu na  $O_2$  = rýchle odstránenie symptómov
- **Periférne cievy:**
  - **naviac relaxujú vény:** ↓ preload
  - účinkom na artérie ↓ afterload

Účinné pri stabilnej AP, nestabilnej AP, aj variantnej AP



**Organic nitrates**

↓↓↓ Preload  
↓ Myocardial O<sub>2</sub> demand

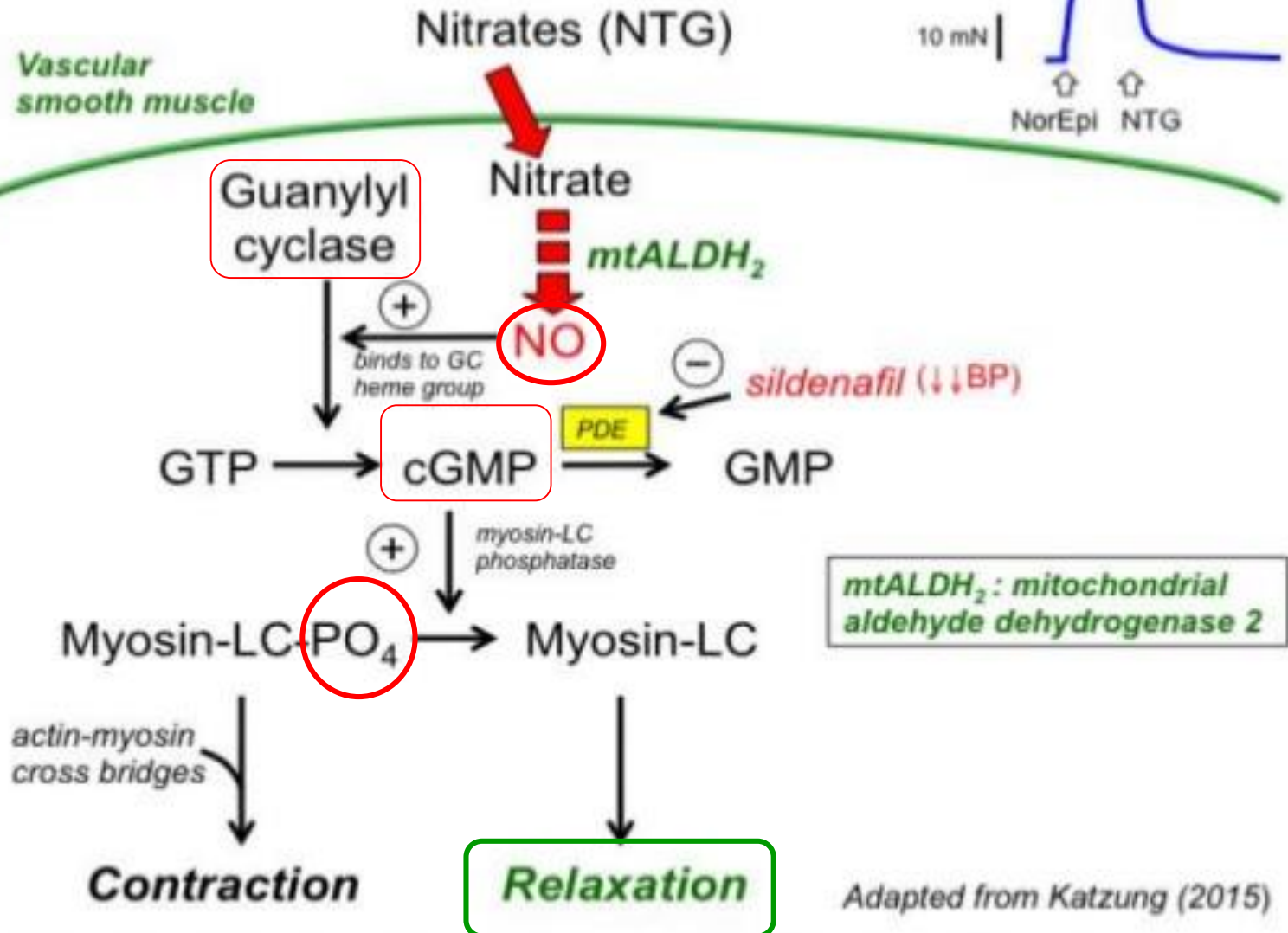
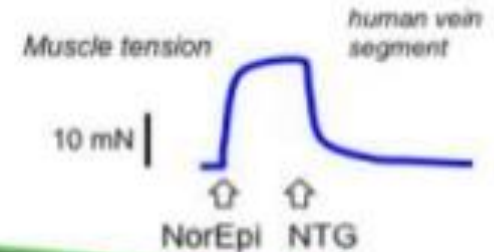
**Organic nitrates**

↓ Afterload  
↓ Myocardial O<sub>2</sub> demand

# Mechanism of action

## Nitrate Mechanism

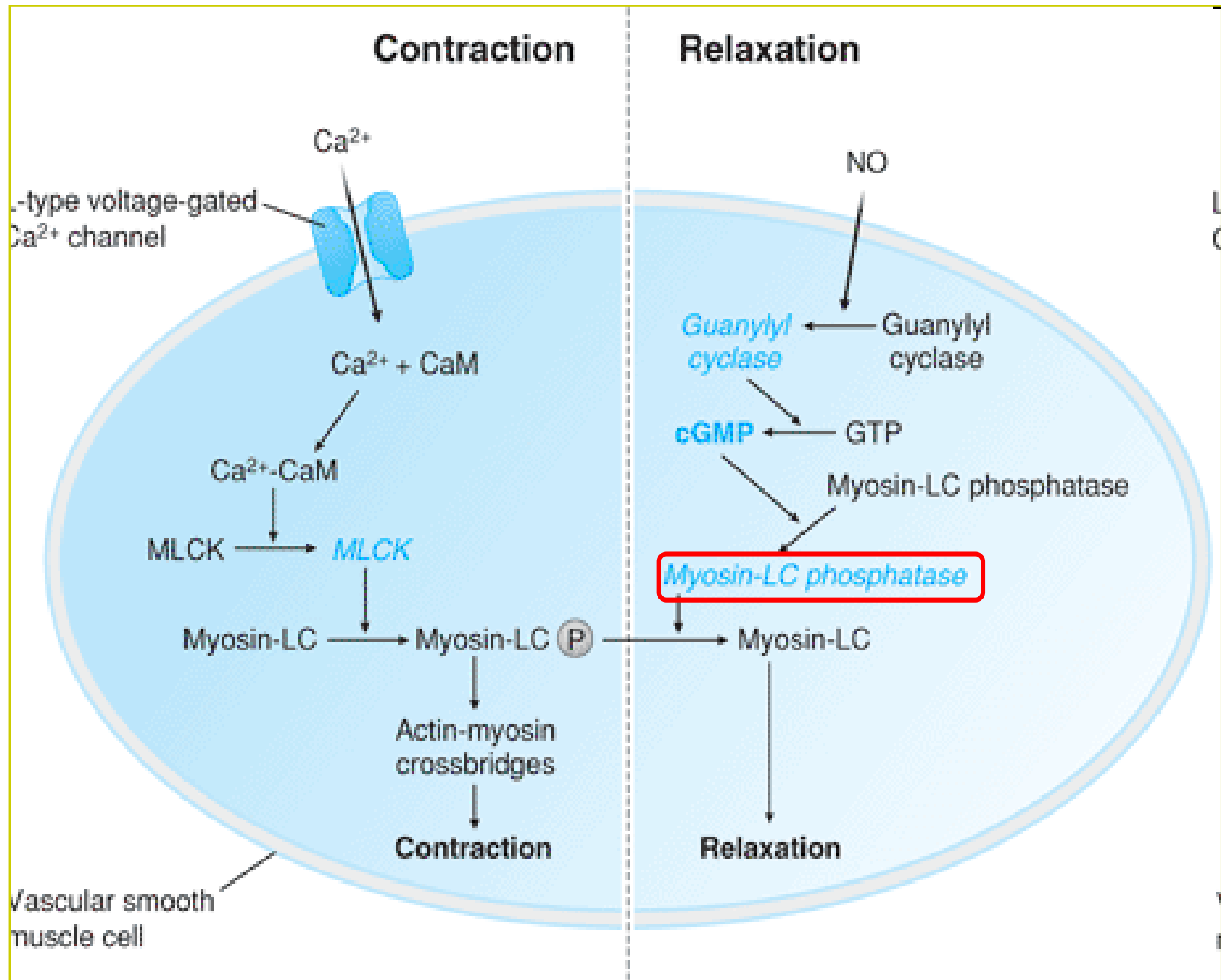
Vascular smooth muscle



Adapted from Katzung (2015)

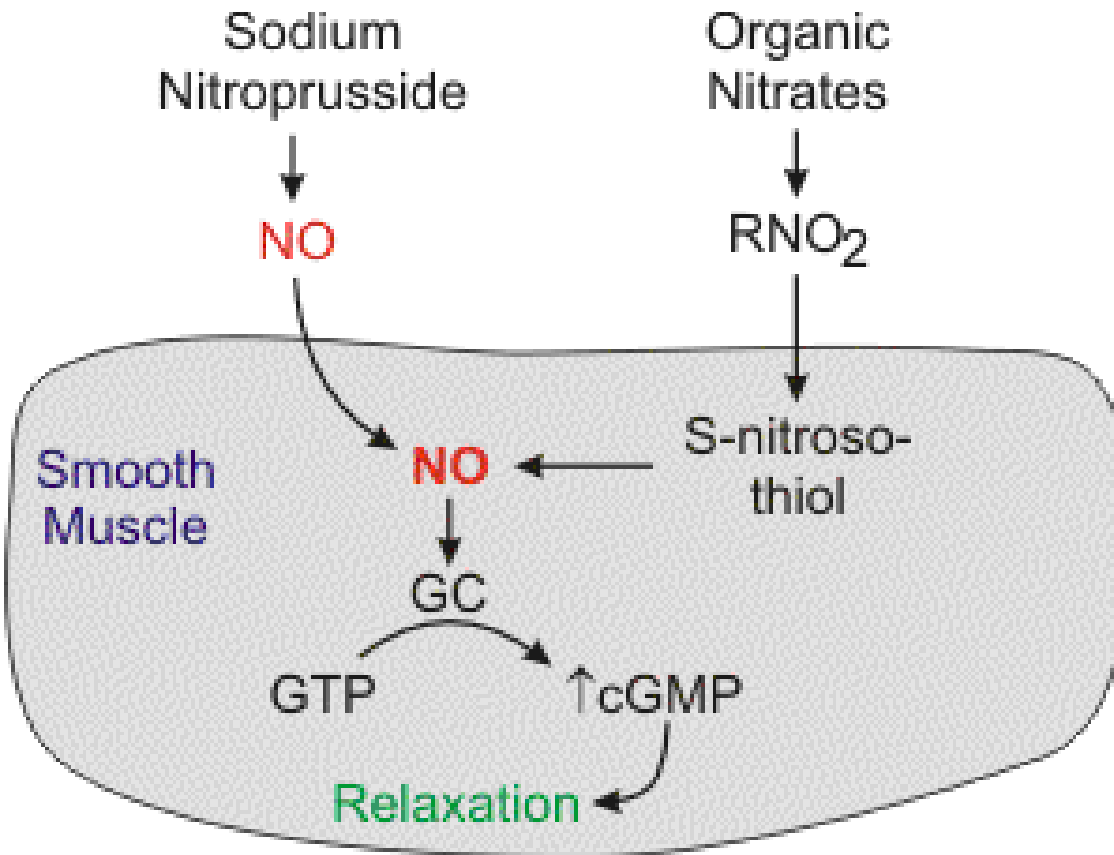


# NO-cGMP relaxácia



# Nitráty

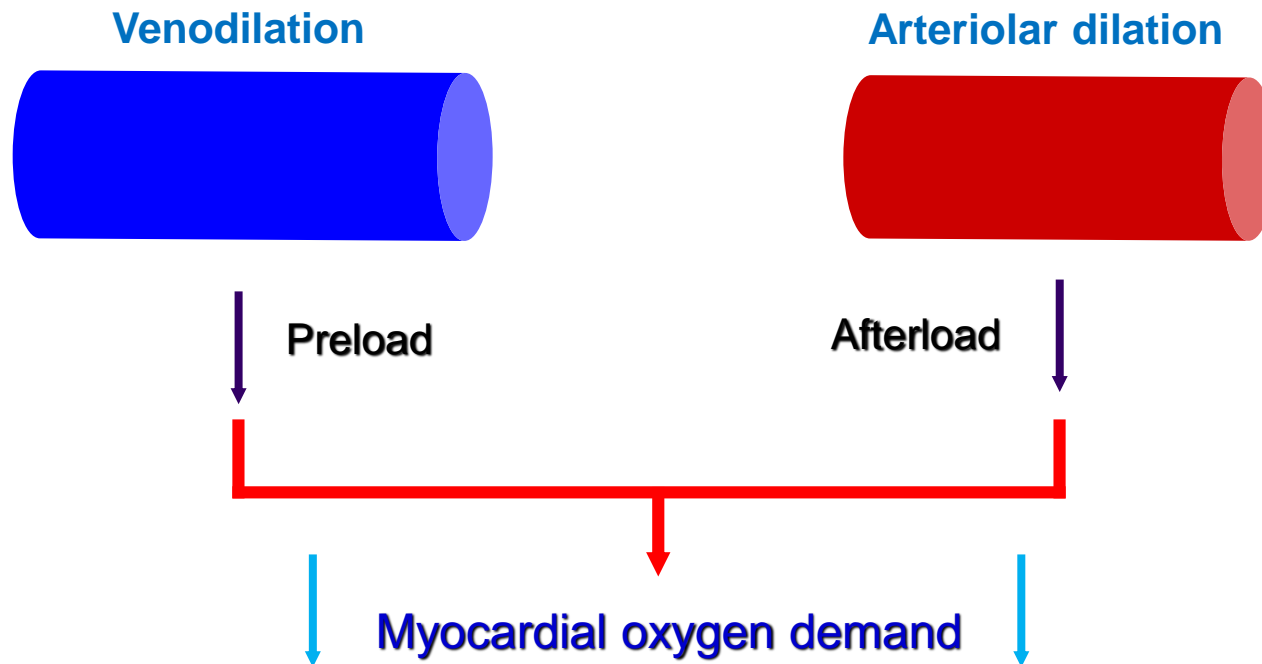
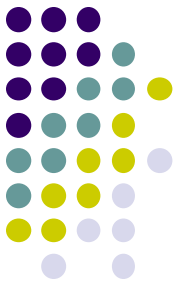
## Molekulárny MÚ



- **NTG** – reaguje s tiolmi - vznik **S-nitrózotiolov**:
  - ostatné nitrovazodilatátory nepotrebujú nutne prítomnosť voľného tiolu na uvoľnenie NO (aj keď pridanie tiolov môže ↑ uvoľňovanie NO)
  - **tioly uľahčujú aktiváciu solubilnej GC** (cez mechanizmy, uvoľňujúce NO z parentálnych molekúl)

# Nitráty

## Systemová & kardiálna redistribúcia krvi



- **Redistribúcia** koronárneho prietoku do **subendokardia**
- **Dilatácia** koronárnych **kolaterálnych** ciev

# Nitráty

## FK



- **NGC** - nástup účinku od 1 - 5 min.  
- trvanie ~ 10 - 20 min.
- ❖ významný „first-pass“ efekt
- ❖ eliminovaný ~ 1 - 4 min. (**pečeň** – bežne sa podáva **sublinguálne** alebo ako **transdermálna** náplast', možno aj **i. v.**, čím sa obchádza táto eliminačná cesta)
- **Izosorbid mononitrát (IMN)** - lepšia biologická dostupnosť & dlhé trvanie účinku
  - → nástup do 30 min.
  - → trvanie 6 (tbl) alebo 8 – 14 hod. (náplast') → hepatálna metabolická stabilita
- **Izosorbid dinitrát (IDN)** p. o. - podlieha denitrácii na 2 mononitráty (obidva majú antianginóznou aktivitu)

# NGC

## Účinky

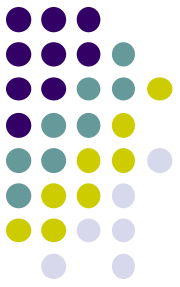


## NGC

- **Antianginózný & antihypertenzívny liek:**
  - priamy vazodilatátor periférnych kapacitných & rezistenčných ciev
  - pôsobí viac ako **venodilatátor** v porovnaní s artériami
  - ↑ kapacitu venózneho riečiska
  - ↓ preloadu ↓ koncový diastolický objem & tlak v ľavej komore
  - ↓ prácu srdca & požiadavku myokardu na kyslík
  - dilatuje tiež koronárne artérie & ↑ krvný prietok v ischemických častiach srdca
  - vo **vyšších dávkach** môže spôsobovať výraznú **arteriolárnu dilatáciu**, **hypotenziu** & **reflexnú tachykardiu**

# NGC

## Účinnok pri záchvate

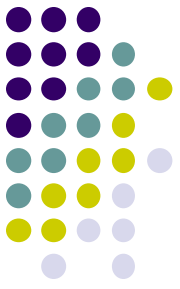


- **NGC** (sublinguálne tablety & spray)  
odstraňujú príznaky anginy:
  - redukciou potreby kyslíka srdcovým svalom
  - odstraňujú tiež spazmy koronárnych artérií a redistribujú koronárny krvný prietok do oblastí s najväčšou potrebou  
(krátko-účinný NGC sa môže opakovane podávať v 5 min. intervaloch;  
ak 3 dávky NGC neodstránia príznaky AP je potrebné prejsť na inú terapiu)



# Nitráty

## Dlhšie-účinné preparáty



*Izosorbid dinitrát (IDN), izosorbid mononitrát (IMN)*

- Dlhšie-účinné preparáty (tablety, transdermálne náplaste, krémy) sú použiteľné pri:
  - ✚ prevencii
  - ✚ redukciu frekvencie & intenzity epizód pri pacientoch s chronickou anginou
- **Nitráty** môžu byť nebezpečné pri kombinácii a vazodilatanciami, vrátane liekov na **erektilnú dysfunkciu** (*sildenafil*)

# Nitráty

## NÚ

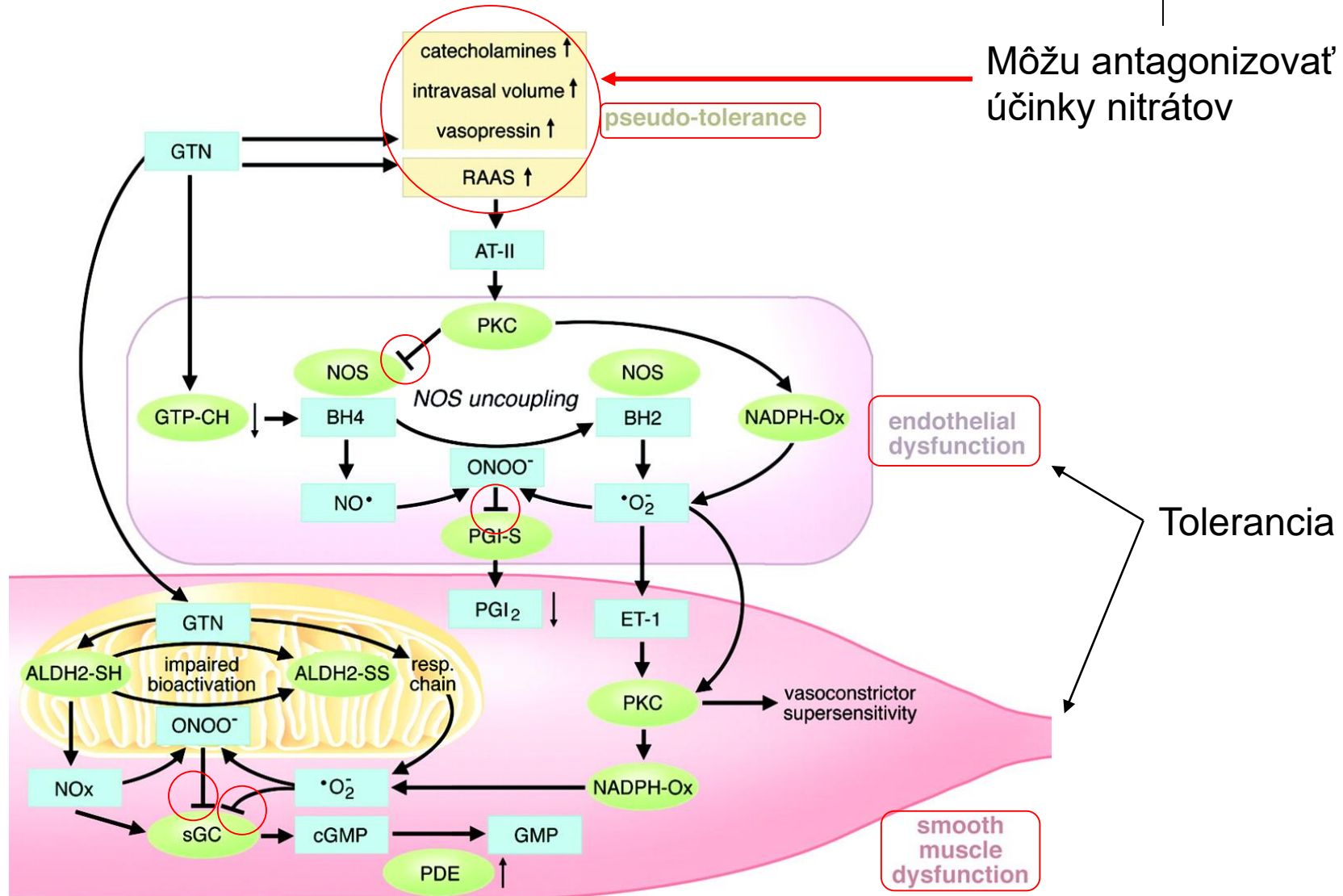
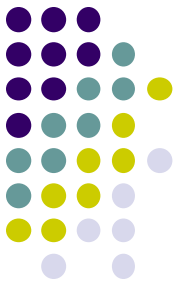


- Niektoré NÚ sú bežné a zvyčajne **sa zmierňujú/ustupujú s pokračujúcou liečbou**
- Sú to:
  - ✚ **hypotenzia** - ↓ preloadu & srdcového výdaja (nežiaduca hlavne pri cerebrálnej a renálnej perfúzii)
  - ✚ **bolesti hlavy**, závraty (30 – 60% pacientov: vazodilatácia a ↓ TK)
  - ✚ **reflexná tachykardia**, dysrytmie
  - ✚ začervenanie tváre & krku
  - ✚ nausea & vracanie
- KI pri **↑ intrakraniálnom tlaku** (dilatácia cerebrálnych kapacitných ciev → ↑ cerebrálneho objemu krvi ↑ intrakraniálneho tlaku)



# Tolerancia na nitráty

## Schéma mechanismu



# Nitráty

## Mechanizmy tolerancie

- **Mechanizmus tolerancie na nitráty** sa zdá byť multifaktoriálny:
- **Pseudotolerancia:**
  - sympatiková aktivácia po vazodilatácii (vyvoláva reflexnú vazokonstrikciu & retenciu  $\text{Na}^+$ )
  - vaskulárna produkcia endotelínu-1
  - expanzia plazmatického objemu (minimalizuje možnosť nitrátov ↓ ľavokomorový plniaci tlak)
- **Tolerancia:**
  - komplexná interakcia nitrátov s endotelom napomáha tvorbe superoxidu (to môže viesť k zhasaniu NO)
  - deplécia sufhydrylových donorov narúša intracelulárnu tvorbu NO & S-nitrózotiolov

# Nitráty

## Tolerancia



- Režimy navodzujúce vývoj tolerancie (príklady):
  - 24-hod. aplikácia transdermálneho *NTG*
  - kontinuálna infúzia i.v. *NTG*
  - *ISDN* tbl. s rýchlym uvoľňovaním podávaný 4x denne
  - *ISDN* tbl. s pomalým uvoľňovaním každých 12 hod.
  - *ISMN* tbl. s rýchlym uvoľňovaním každých 12 hod.
- Vyvíja sa rýchlo a môže byť upravovaná tzv. „denným beznitrátovým intervalom“ (vracia senzitivitu na nitrát):
  - je dostatočný v rozpätí 10 až 12 hod. (zvyčajne cez noc)
- **Variantná angina sa zhoršuje najčastejšie zrána, preto je lepšie u týchto pacientov realizovať „beznitrátovým interval“ v poobedňajšom čase !!!**

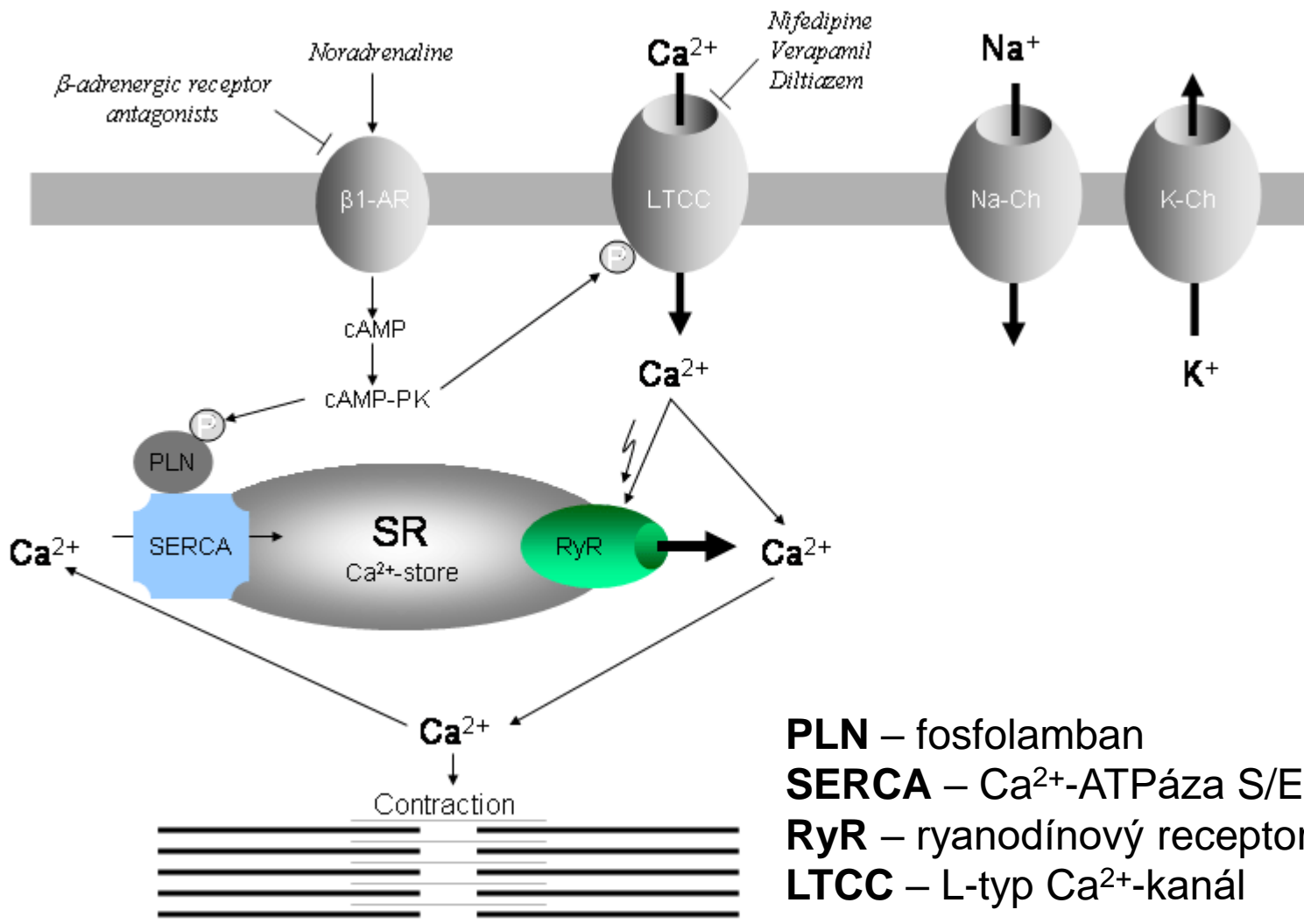
# $\beta$ - blokátory

## Terapeutické opodstatnenie



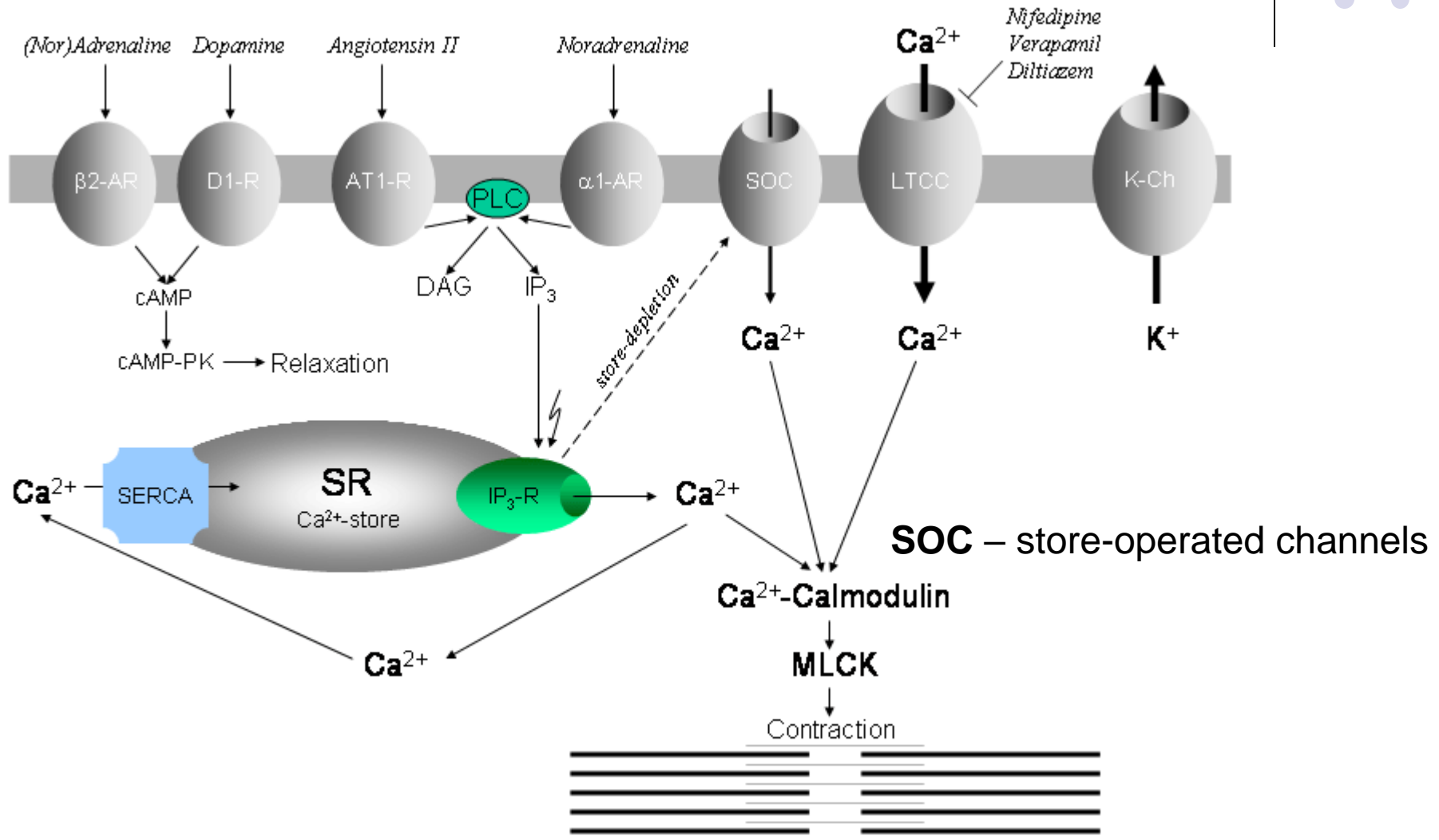
- Hlavné využitie u pacientov s ICHS:
  - profylaxia AP
  - ↓ rizika náhlej smrti (alebo reinfarktu po MI - "sekundárna prevencia")
- *$\beta$  -blokátory* sa používajú v liečbe hypertenzie, srdcových dysrytmií, u pacientov s esenciálnym tremorom & na potláčanie symptómov hypertyroidizmu pred začatím účinkovania špecifickejšej terapie (rizikové faktory choroby koronárnych artérií - CAD)

# Regulácia kontrakcie v kardiomyocyte



**PLN** – fosfolamban  
**SERCA** – Ca<sup>2+</sup>-ATPáza S/E retikula  
**RyR** – ryanodínový receptor  
**LTCC** – L-typ Ca<sup>2+</sup>-kanál

# Regulácia kontrakcie v hladkom svale

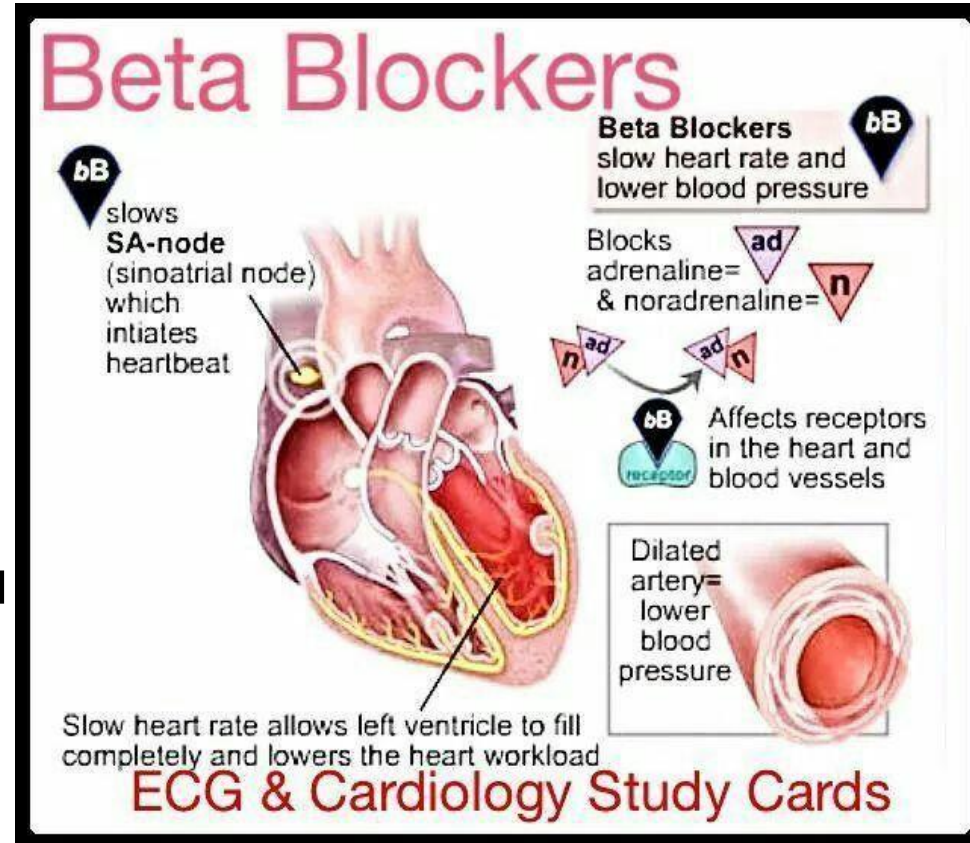


# $\beta$ - blokátory

## Terapeutický zámer



- **$\beta$  - blokátory** odstraňujú anginu ↓:
    - + účinku *E* na srdce
  - ↓ účinku *E* = ↓:
    - + frekvencie srdca
    - + TK
    - + ejekčnej sily srdcového svalu
- ↓
- Redukuje spotrebu kyslíka srdcovým tkanivom



# $\beta$ - blokátory



## Kardio-selektívne:

- $\beta_1$  – *atenolol*  
*metoprolol*
- $\beta_1$  s ISA - *acebutolol*
- $\beta_1 + \alpha_1$  – *labetalol*  
*karvedilol*

## Kardio neselektívne:

- $\beta_1 + \beta_2$  – *metiprolol*  
*propranolol*  
*nadolol*  
*timolol*
- $\beta_1 + \beta_2$  s ISA - *pindolol*



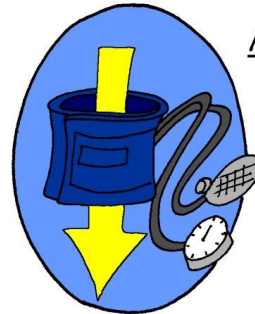
- ❖ **ISA** môže byť výhodou u pacientov s astmou - **robia bronchodilatáciu**
- ❖ majú **slabší vplyv na metabolizmus lipidov**
- ❖ **slabší vazospastický**
- ❖ **slabší negatívny inotropný efekt**



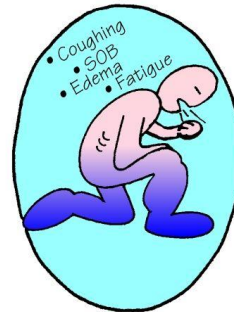
# $\beta$ - blokátory NÚ



- **NÚ  $\beta$  - blokátorov:**
- + zhoršenie astmy
- + výrazné  $\downarrow$  frekvencie srdca & TK
- + depresiu
- + únavu
- + impotenciu
- +  $\uparrow$  hladín cholesterolu
- + dušnosť pre  $\downarrow$  funkcie srdcového svalu (kongestívna choroba srdca)



Hypotension

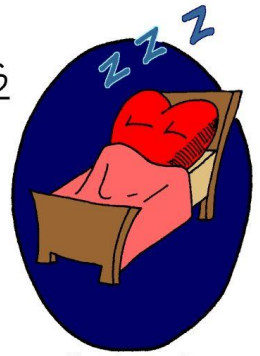


Symptoms of CHF

## SIDE EFFECTS OF ADRENERGIC ANTAGONISTS **$\beta$** -BLOCKERS

### Examples:

Propranolol  
(Inderal)  
Atenolol  
(Tenormin)  
Metoprolol  
(Lopressor)



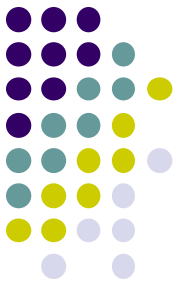
Bradycardia  
(AV-Block)



Drowsiness,  
Depression

# Blokátory $\text{Ca}^{2+}$ kanálov

Terapeutický zámer



- **Blokátory  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov odstraňujú symptómy anginy:**

- ↓ TK

- ↓ ejekčnej sily srdcového svalu



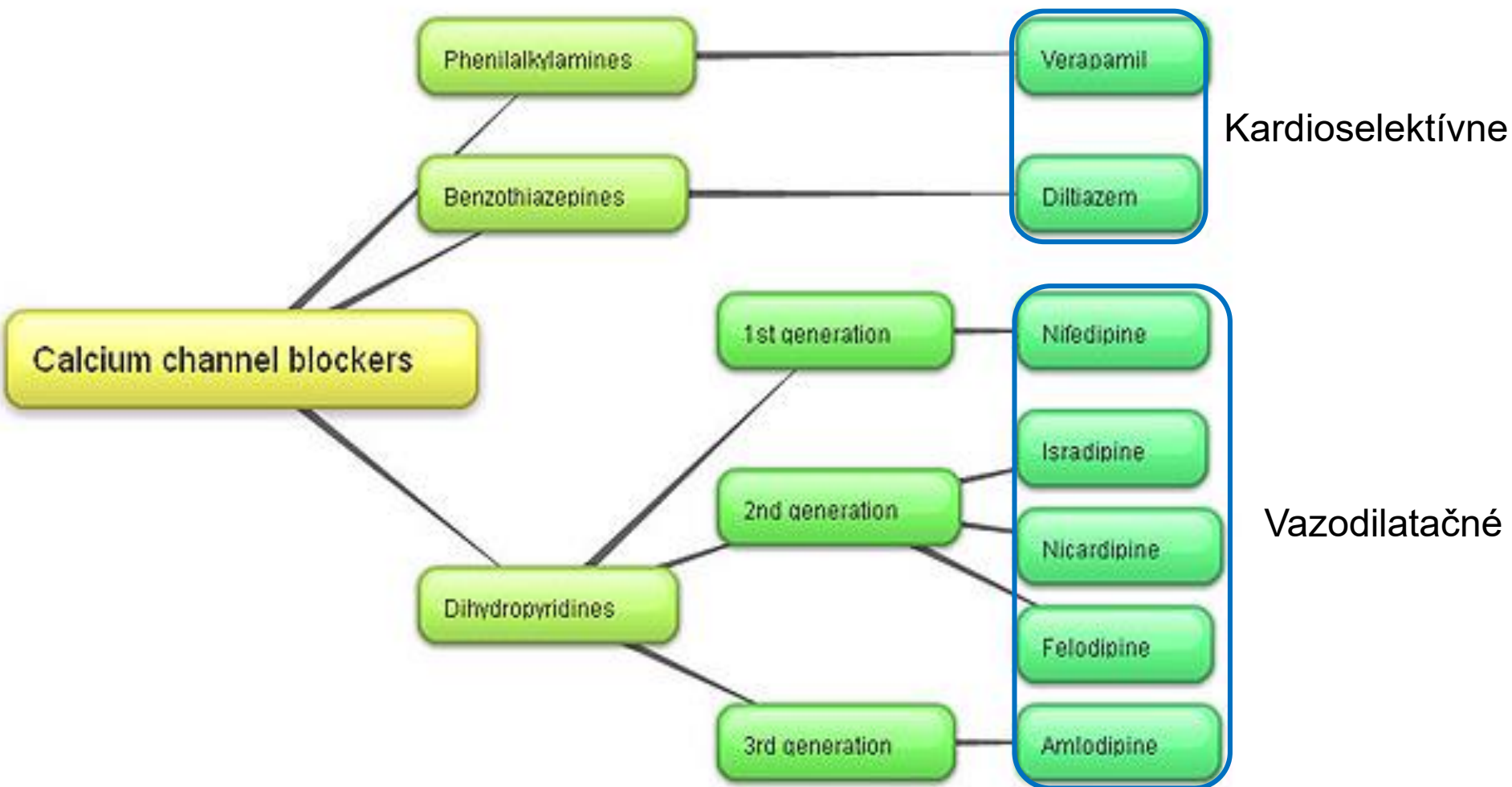
- Tým ↓ dopyt po kyslíku

- Odstraňujú tiež spazmus koronárnych artérií

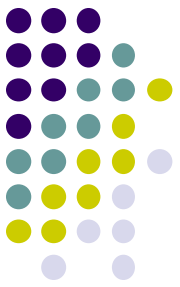


# Blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálov

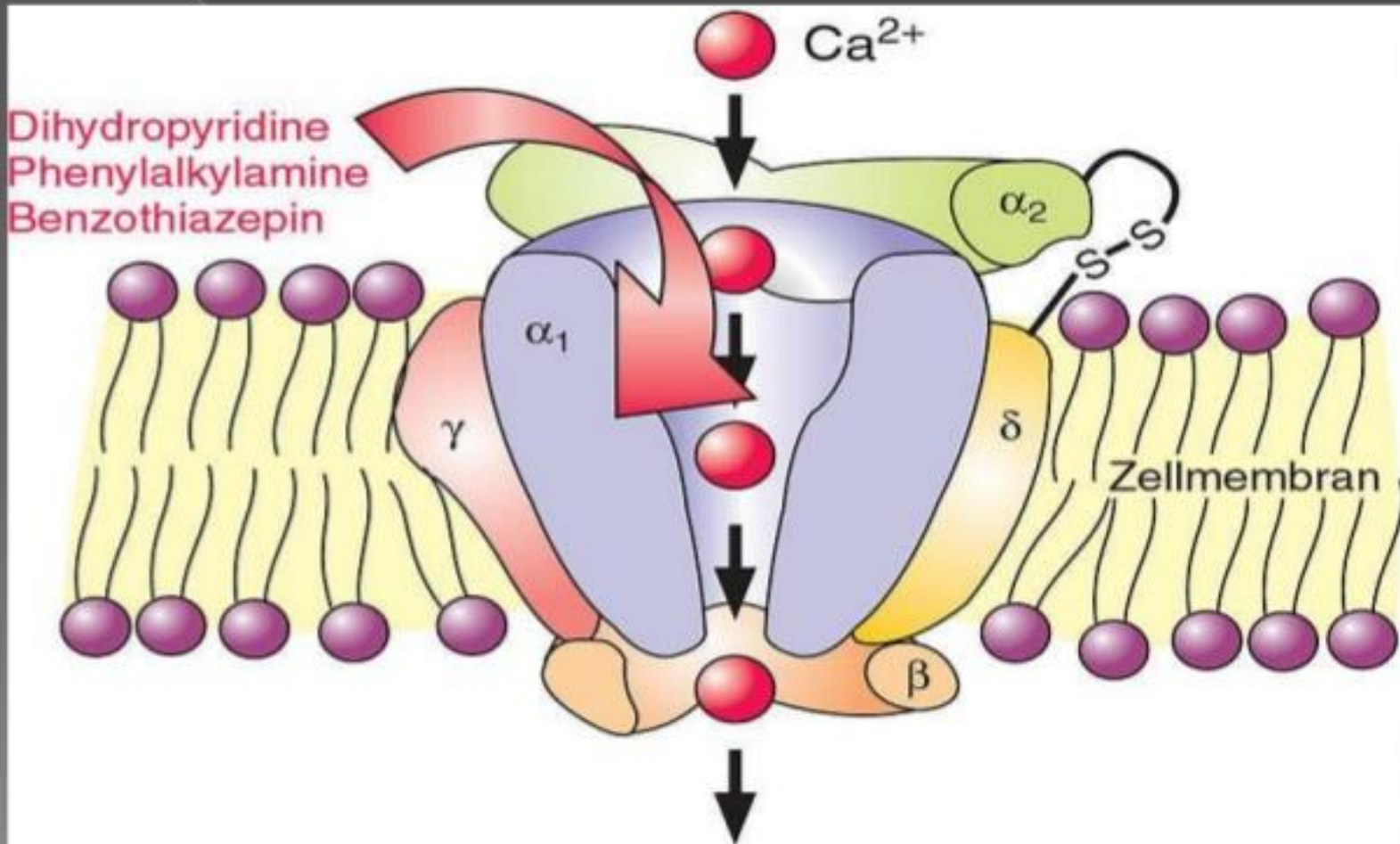
## Klasifikácia



# Blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálov

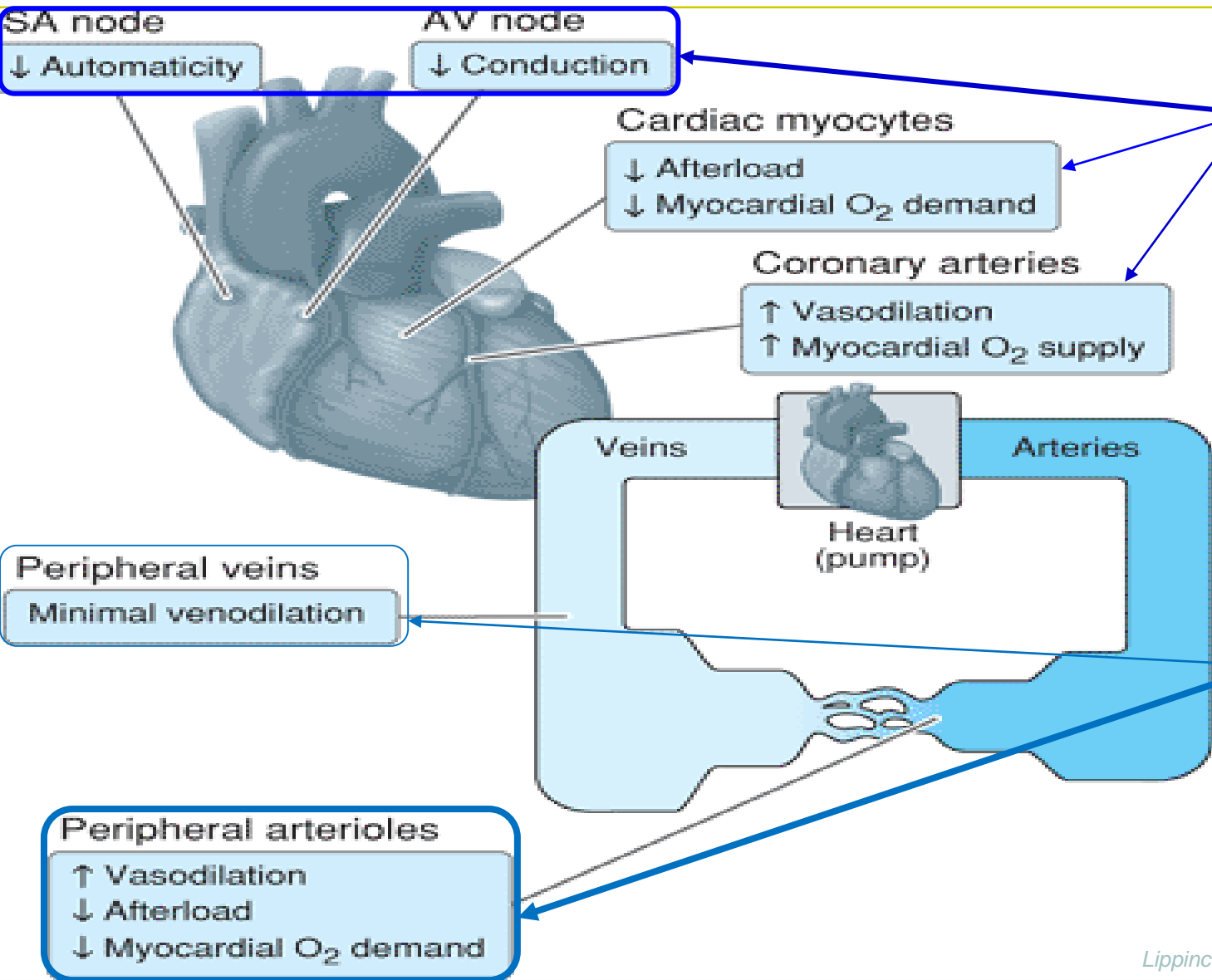


## MECHANISM OF ACTION



# Blokátory Ca<sup>2+</sup> kanála

## Miesta účinku

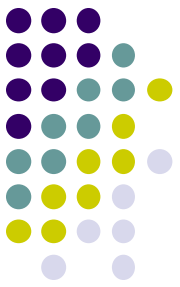


Kardioselektívne

Vazodilatačné

# Blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálov

## Vazodilatačné



- ***Nifedipín, nikardipín, nimodipín, amlodipín***
  - ✚ vyvolávajú výraznú dilatáciu s aktiváciou sympatikových reflexov
  - ✚ relatívne selektívne pre **vaskulárne hladké svaly (arteriálne)**
- ***Lacidipín, isradipín, felodipín***
  - 2. generácia
  - ✚ silnejšia vazodilatácia
  - ✚ slabšie negatívne inotropné a chronotropné účinky



# Blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálov

Kardioselektívne



- **Verapamil, diltiazem**

- ✚ pôsobia na napäťovo závislé Ca<sup>2+</sup> kanály v **prevodovom tkanive srdca**
- ✚ **vazodilatácia**
- ✚ blokujú tiež vstup Ca<sup>2+</sup> do GI hladkého svalu a vyvolávajú tak **obstipáciu**



# Blokátory $\text{Ca}^{2+}$ kanálov

## NÚ



- **NÚ blokátorov  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov:**
  - ✚ opuch nôh
  - ✚ výrazné zníženie TK
  - ✚ výrazné zníženie srdcovej frekvencie (*verapamil, diltiazem*)
  - ✚ depresia funkcie srdca (*verapamil, diltiazem*)



**Actions:** Blocks calcium access to cells causing:

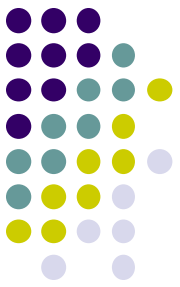
- ↓ Contractility +
- ↓ Conductivity of the heart

↓ Demand for oxygen

**Side Effects:**

- ↓ BP
- Bradycardia
- May precipitate AV block
- Headache
- Abdominal discomfort (constipation, nausea)
- Peripheral edema





# Ostatné antianginózne lieky

- **Ranolazín**
- Antiagregačná terapia
- Antihyperlipidemická terapia
- ACEI
- Sartány (AT1 blok)



# Ranolazín

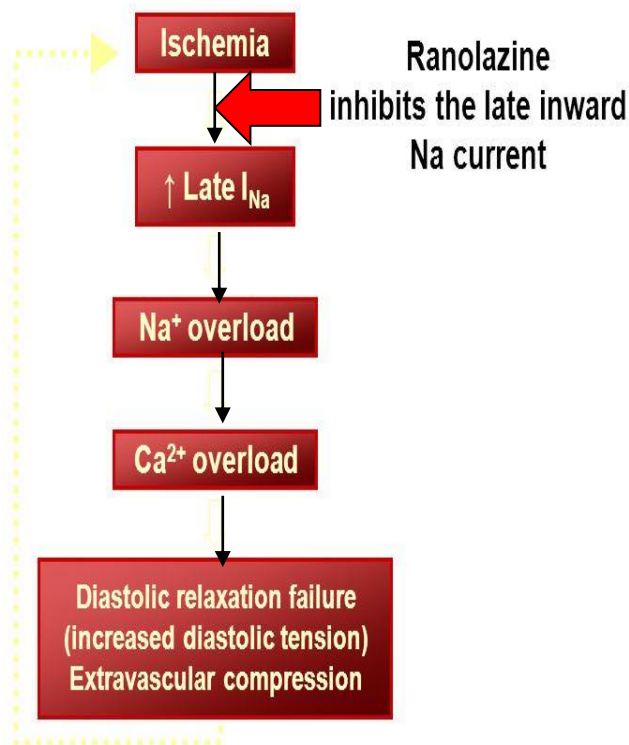
## Hlavný MÚ



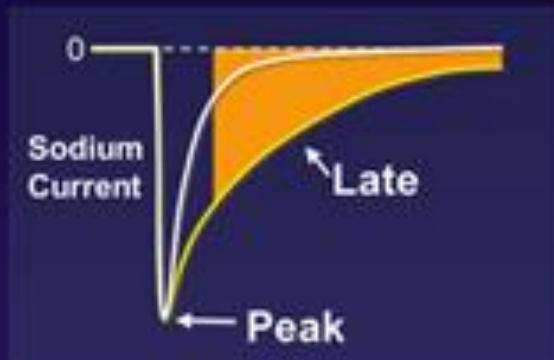
- Ovplyvňuje **Na<sup>+</sup>-dependentné Ca<sup>2+</sup> kanály** (počas ischémie myokardu zmenou intracelulárnej hladiny Na<sup>+</sup>):

- ↓↓ **perzistentné alebo oneskoré Na<sup>+</sup> prúdy** ( $I_{Na}$ ) do kardiomyocytu cez mnohé napäťovo-závislé Na<sup>+</sup> kanály
- nepriamo predchádza presýteniu Ca<sup>2+</sup>, čo ináč spôsobuje **kardiálnu ischémiu**

### Ranolazine: Mechanism of action

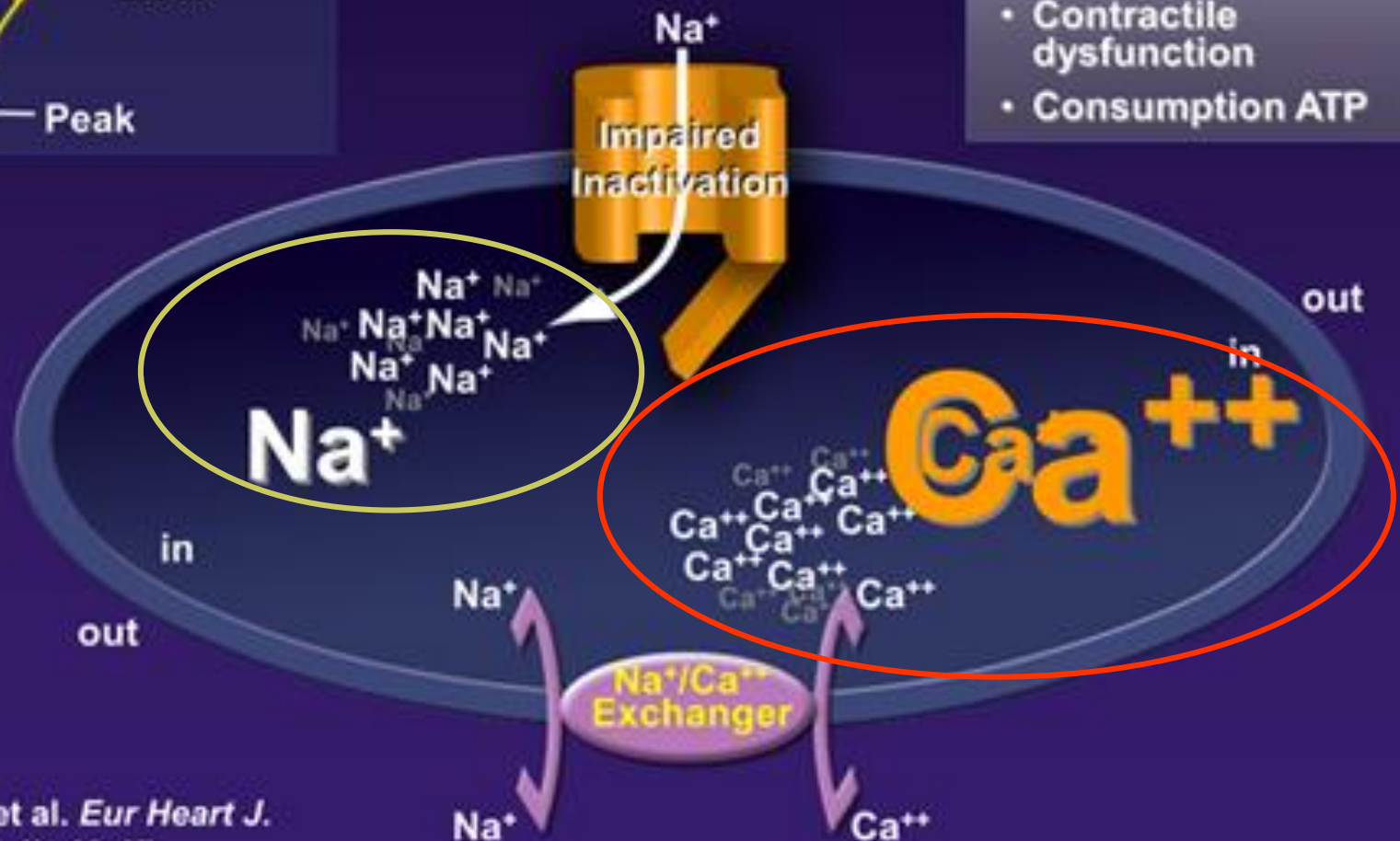


# Ranolazine is an Inhibitor of Late $I_{Na}$



**Calcium overload causes:**

- Electrical instability
- Contractile dysfunction
- Consumption ATP



# *Ranolazín*

## Ostatné MÚ



- ***Ranolazín*** je:
  - aj parciálnym **inhibítorom oxidácie mastných kyselín**
  - presúva tvorbu **ATP** z mastných kyselín na efektívnejšiu karbohydrátovú oxidáciu (kyslík ↓↓)
  - používa sa u pacientov s **chronickou AP**, u ktorých **pretrvávajú symptómy napriek liečbe β-blokátormi, blokátormi Ca<sup>2+</sup> kanála alebo nitrátmi**

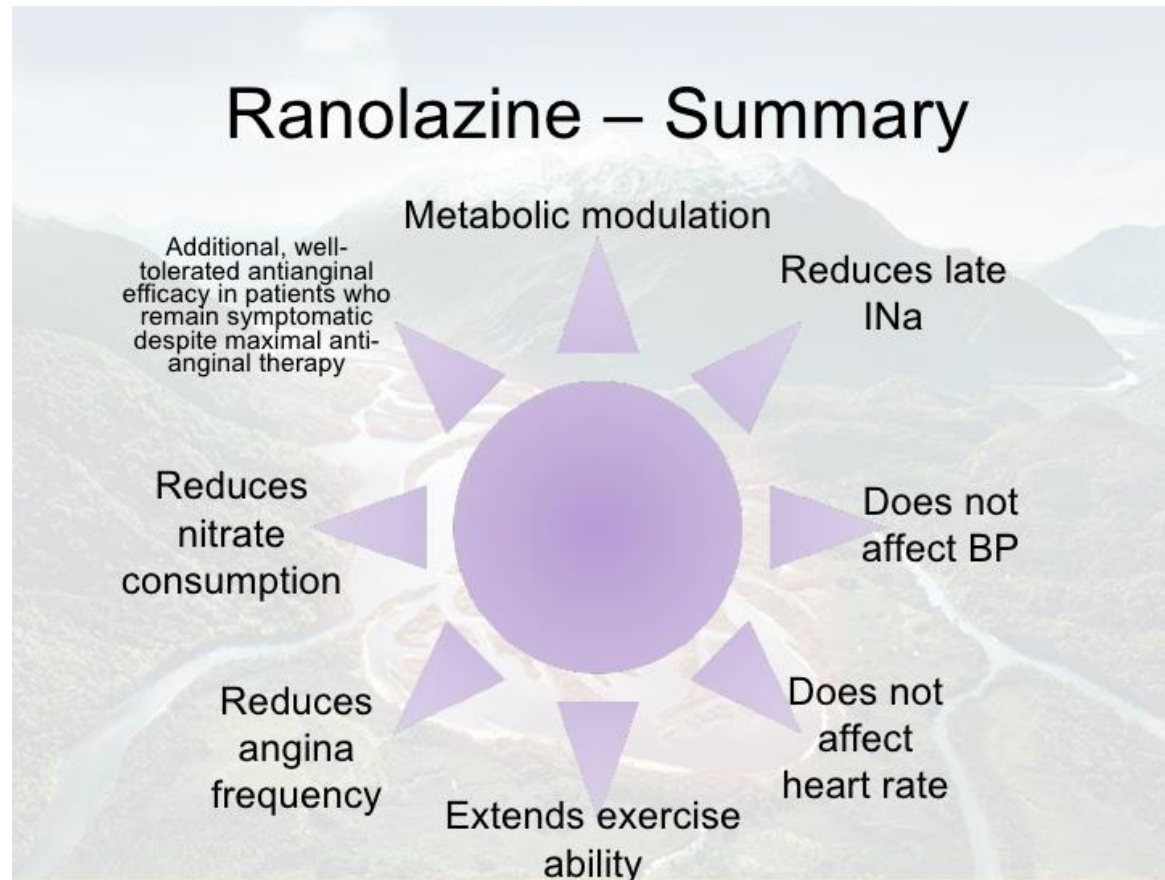
# Ranolazín

## Kombinácie



● **Ranolazín** pri liečbe **chronickej AP** môže byť používaný s:

- β - blokátormi
- nitrátmi
- blokátormi Ca<sup>2+</sup> kanála
- antiagreganciami
- hypolipidemikami
- ACEI
- blokátormi AT1



# Ranolazín

## NÚ



- **Bežné** (viac ako 1 zo 100 pacientov užívajúcich *ranolazín*):

- ✚ obstipácia
- ✚ závraty
- ✚ bolesti hlavy
- ✚ nausea
- ✚ vracanie
- ✚ slabosť

- **Zriedkavé** (viac ako 1 z 1000 pacientov užívajúcich *ranolazín*):

- ✚ abnormálne laboratórne testy
- ✚ krv v moči
- ✚ nejasné videnie
- ✚ sťažené dýchanie
- ✚ zmätenosť
- ✚ zmeny EKG.....

# ANGINA PECTORIS

