

Farmakoterapija koronarne bolezni

Jurij Fürst

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
Oddelek za zdravila

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

Teme

- epidemiologija
- dejavniki tveganja za ateroskleroza
- patogeneza ateroskleroze
- klinične oblike ateroskleroze
- skupine zdravil za preprečevanje in zdravljenje koronarne bolezni
- primarna in sekundarna preventiva srčno-žilnih zapletov
- klinični pristop bolniku s koronarno boleznijo

Epidemiologija bolezni srca in ožilja (BSO)

- BSO (s koronarno in cerebrovaskularno boleznijo) so najpogostejši vzrok smrti pri odraslih v večini evropskih držav
- povzročijo 49 % vseh smrti v Evropi in 30 % smrti pred 65. letom
- 1 od 8 moških in 1 od 17 žensk umre zaradi BSO pred 65. letom
- 10-kratna razlika v umrljivosti za BSO med zahodno in vzhodnoevropskimi državami!
- umrljivost v vseh državah počasi upada, prevalenca pa se povečuje (starost - l. 2050 bo vsak 3. Evropejec star > 65 let)
- breme BSO močno narašča

Dejavniki tveganja za aterosklerozo

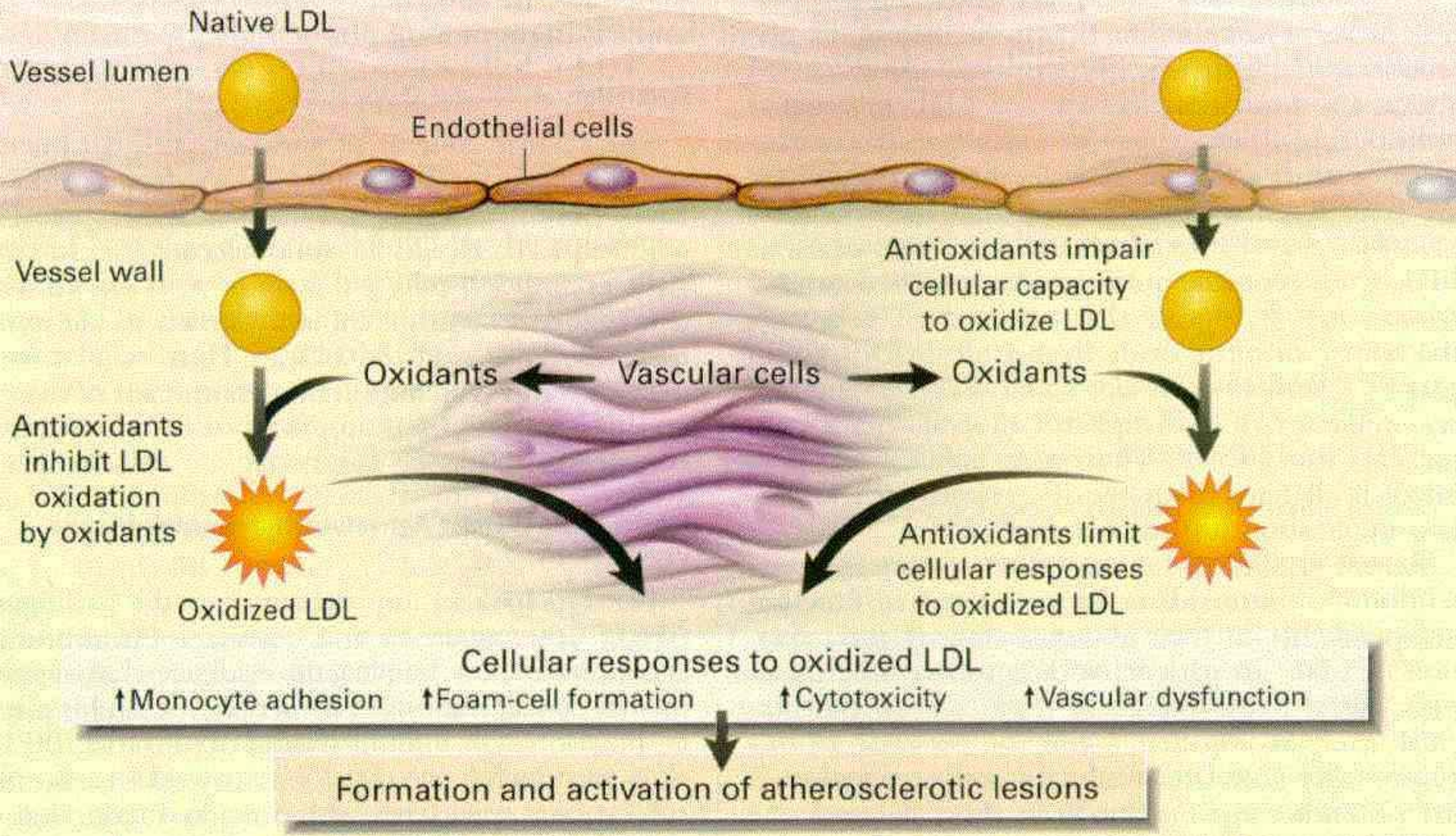
- Nanje lahko vplivamo z načinom življenja:
 - kajenje
 - debelost
 - telesna neaktivnost
- lahko vplivamo z načinom življenja in zdravili:
 - zvišana raven lipoproteinov
 - arterijska hipertenzija
 - inzulinska rezistenca in sladkorna bolezen
- ne moremo vplivati na:
 - starost
 - moški spol, pomenopavzalno stanje
 - genetski dejavniki
- ostali: homocistein, Lp(a), vnetje (obzobna tkiva)

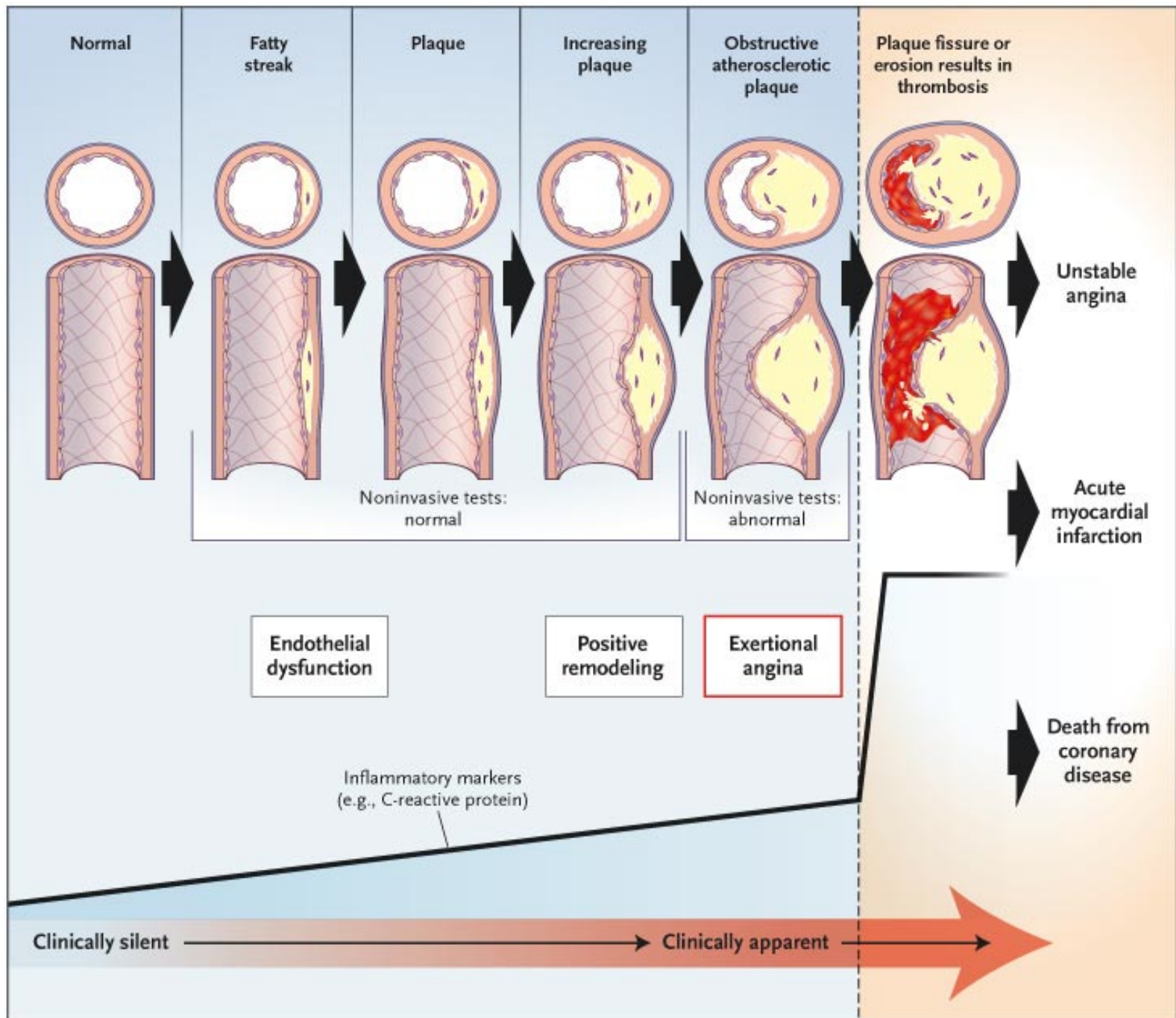
Patogeneza ateroskleroze

- nelinearen potek nastanka ateroskl. oblog (plakov) - od dolgotrajnega tihega poteka do nenadnih katastrofalnih situacij, npr. nenadna smrt, ki je lahko prva manifestacija ateroskleroze
- nastanek oblog:
 - nabiranje lipoproteinskih delcev v intimi
 - oksidativne spremembe lipoproteinov (izven dosega plazemskih antioksidativnih mehanizmov)
 - adhezija-lepljenje levkocitov (monocitov) in migracija v intimo
 - transformacija v penaste celice (foam cells - "požiranje" lipidov)
 - tvorba lipidne sredice in fibroznega pokrova
- ruptura plaka s krvavitvijo, agregacijo trombocitov in nenadno zaporo / trombozo žile vs. počasna zapora arterije

LDL-specific antioxidant action

Tissue-specific antioxidant action





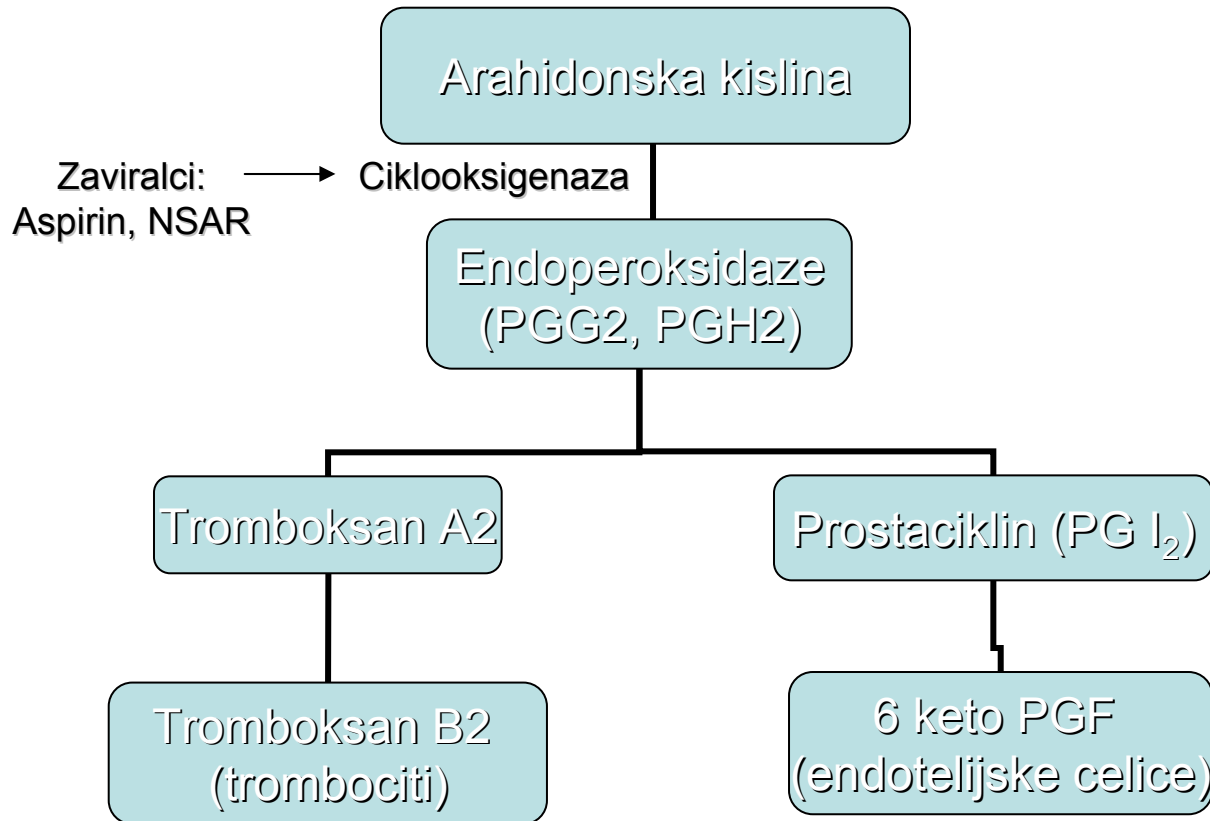
Hemostaza

- Po vsaki poškodbi (travmi, operaciji, rupturi plaka...) endotela žilne stene in kontakta krvi z vezivnim tkivom se sproži proces hemostaze
- Primarna hemostaza (po poškodbi, operaciji, rupturi plaka...):
 - tvorba trombocitne zapore na mestu poškodbe endotela
 - v nekaj sekundah in ustavi krvavitev v kapilarah, arteriolah, venulah
- Sekundarna hemostaza:
 - vključitev koagulacijskega sistema
 - tvorba fibrina
 - zapora večjih krvavitev
 - v nekaj minutah
- Oba sistema sta tesno povezana
- Motnje v regulaciji hemostaze lahko povzročijo
 - trombozo
 - embolijo
 - posledica: prekrvavitvene motnje organov ali smrt

Vloga trombocitov

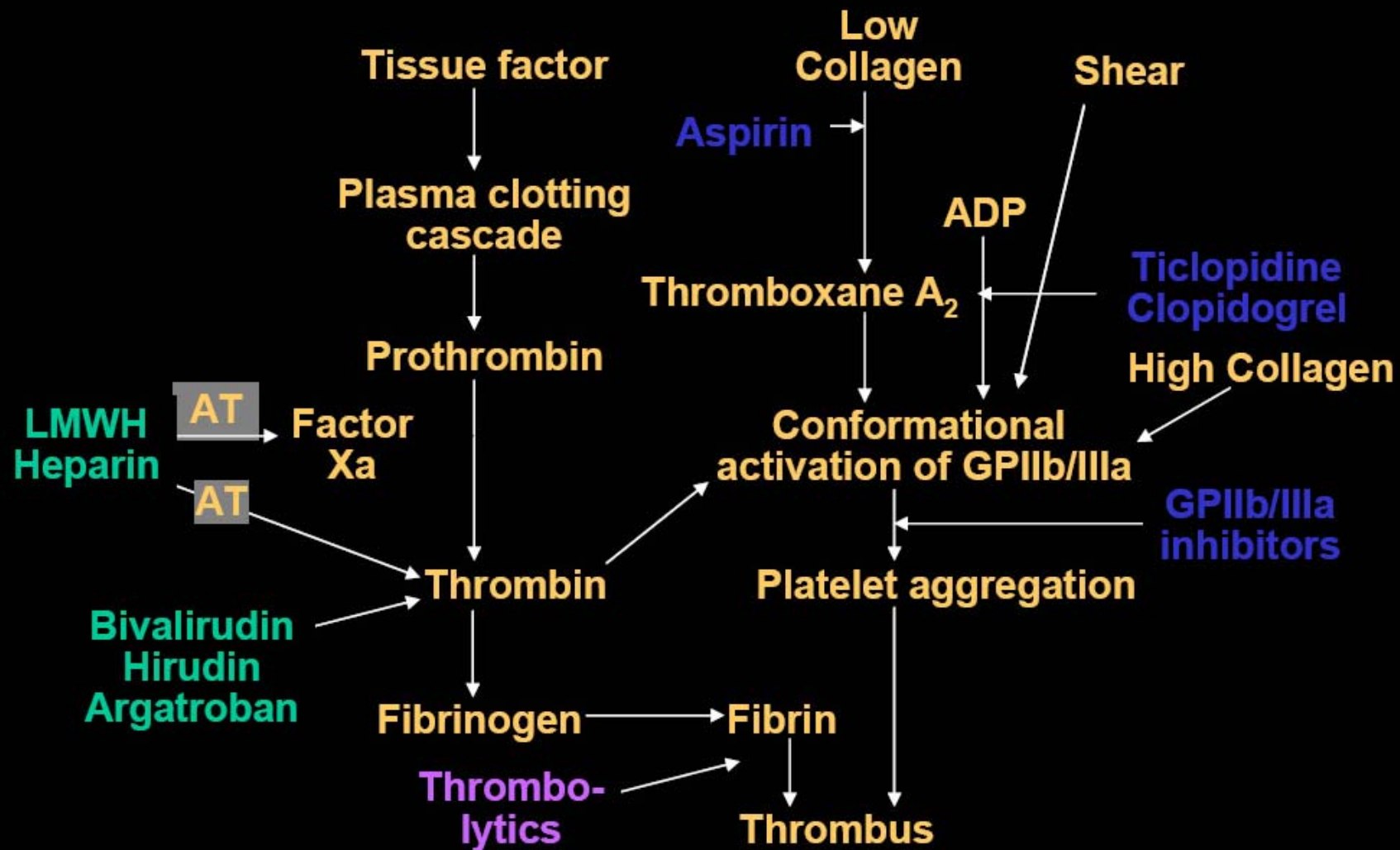
- Vsakodnevno se sprosti 10^{11} trombocitov
- Če je potrebno, se lahko produkcija podeseteri
- Njihova življenjska doba je največ 10 dni
- So brez jeder, torej nesposobni lastne sinteze proteinov, sintetizirajo pa prostanoide (tromboksan A_2)
- Trombociti sodelujejo v primarni hemostazi – takojšnja vključitev
- Tri stopnje v hemostazi:
 - adhezija trombocitov (lepljenje na fibrile kolagena)
 - sproščanje granul (sekrecija):
 - vezava adrenalina, kolagena ali trombina na površino aktivira dva membranska encima: fosfolipazo C in A_2 → sprostitvev arahidonske kisline iz membrane trombocita → sprožitvev ciklooksigenazne poti)
 - sproščanje vsebine granul v plazmo:
 - kalcij, serotonin, ADP, proteini (kemokini, citokini, rastni faktorji)
 - vzpodbujajo proces celjenja
 - agregacija trombocitov

Tvorba tromboksana A2 v trombocitih in prostaciklina v endoteljskih celicah



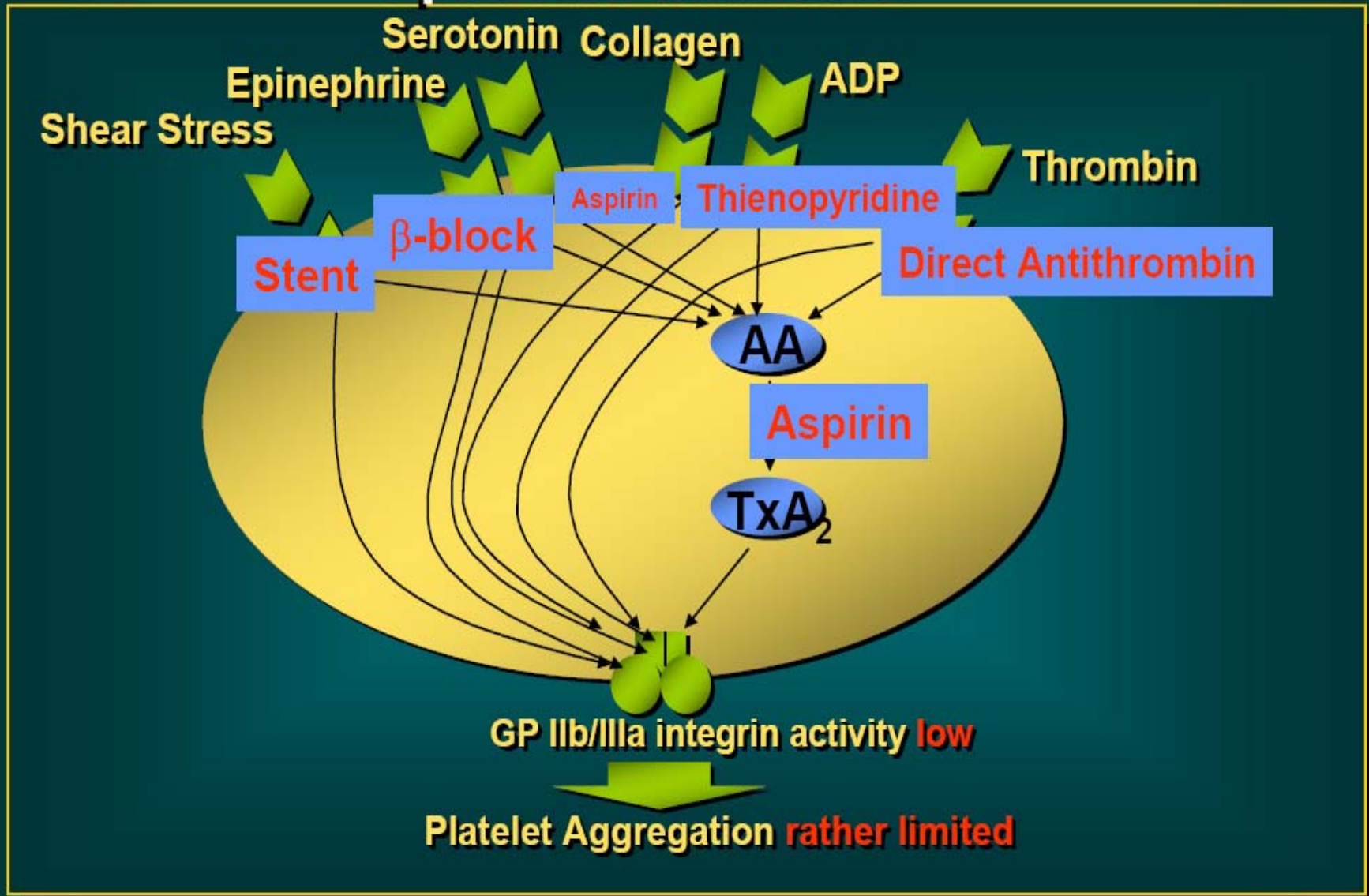
Tromboksan A2 stimulira aktivacijo trombocitov in sekrecijo
Prostaciklin zavira aktivacijo trombocitov

Sites of Anti-thrombotic Drug Action



Pluri-Potent Platelet Inhibition

“Upstream Inhibition”



Klinične oblike ateroskleroze (tipična, predilekcijska mesta!)

- koronarna srčna bolezen
 - nenadna srčna smrt
 - miokardni infarkt
 - akutni koronarni sindrom
 - angina pectoris (lahko tudi nema ishemija)
- cerebrovaskularna (možganskožilna) bolezen
 - tranzitorna ishemična ataka - TIA
 - cerebrovaskularni inzult - CVI (možganska kap)
 - stenoza vratnih arterij (a. carotis)
- periferna arterijska okluzivna bolezen PAOB
 - intermitentna klavdikacija
 - gangrena
- ledvica
 - stenoza renalne arterije

Preprečevanje in zdravljenje koronarne bolezni

- zdravila:
 - vazodilatatorji (organski nitrati)
 - zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
 - kalcijevi antagonisti
 - antiagregacijska zdravila
 - zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov
 - zaviralci angiotenzinske konvertaze
 - trombolitična zdravila
- posegi:
 - perkutana koronarna intervencija (PCI) z žilno opornico (stent) ali brez
 - obvodna operacija (coronary artery by-pass grafting - CABG)

Vazodilatatorji

- organski nitrati
- trimetazidin
- ivabradin
- molsidomin
- nikorandil

Organski nitrati

- Fiziologija: sproščanje NO v procesu presnove L-arginina v citrulin (NO sintetaza) v endotelijskih celicah žilja in v gladkih mišicah → vazodilatacija.
- V aterosklerozi je endotelijska sinteza NO zmanjšana.
- Delovanje nitratov:
 - ob denitraciji sproščajo NO, ki aktivira gvanil ciklazo, ki poveča intracelularni ciklični GMP → vazodilatacija
 - sistemska venodilatacija (↓ venskega dotoka → ↓ porabe kisika miokarda)
 - dilatacija koronarnih arterij in povečanje pretoka v kolateralnem žilju
- Indikacije:
 - spontana in obremenitvena angina pectoris
 - nema ishemija
 - Prinzmetalova angina (variantna, nočna AP)
 - nestabilna AP
 - akutni miokardni infarkt
 - zastojna srčna odpoved

Organski nitrati - učinkovine

- gliceriltrinitrat (nitroglicerín, NTG) - ni nitrat!
 - zelo hiter učinek, odlična absorpcija skozi sluznice in kožo (maks. konc. v 4 min. po sublingvalni aplikaciji)
 - intenzivna biotransformacija v jetrih ($T_{1/2}$ 1-3 min)
 - sublingvalna tbl 0,5 mg
 - raztopina
 - tbl. s podaljšanim sproščanjem
 - transdermalni obliž
 - za iv. uporabo
- Organski nitrati so poliolni estri dušikove kisline
 - izosorbiddinitrat
 - $T_{1/2}$ 45 min.
 - izosorbidmononitrat
 - odlična biorazpoložljivost po po. vnosu
 - daljši razpolovni čas (2-5 ur)

Organski nitrati - klinična uporaba

- toleranca! (prekinjanje terapije za 8-12 ur dnevno (običajno v nočnem času, če bolnik nima nočnih AP
- ravnanje ob napadu AP: takoj sl. aplikacija (pršilo), po 5 min. dodaten odmerek, nato še enkrat - če ni izboljšanja → bolnišnica - sum na MI oz. akutni koronarni sindrom!
- možno tudi preventivno jemanje NTG, npr. pred naporom
- neželeni učinki: glavobol, ortostatska hipotenzija

Ostali vazodilatatorji

- trimetazidin
 - vpliv na oksidativne procese miokarda, pomanjkljivi znanstveni dokazi!
- ivabradin
 - deluje antianginozno z zmanjšanjem srčne frekvence (vpliva na sinusni vozle)
 - le za bolnike s sinusnim ritmom
- nikorandil
 - nitratom podobno delovanje
 - ester nikotinamida
 - aktivira K^+ kanale in stimulira gvanilat ciklazo (vazodilatacija ven in koronarnih arterij)
 - ni tolerance
- molsidomin
 - nitratom podobno delovanje (relaksacija gladkih mišic žilja)

Antiagregacijska zdravila

- ključna zdravila za preprečevanje KV dogodkov!
- Vpliv na agregacijo trombocitov, ki imajo pomembno vlogo pri tvorbi strdkov
- učinkovine:
 - acetilsalicilna kislina
 - tienopiridini (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)
 - dipiridamol
 - kombinacije

Evropske smernice za zdravljenje z antiagregacijskimi zdravili:

Patrono C et al. Expert Consensus document on the use of antiplatelet drugs. *European Heart Journal* 2004; 25: 166-81

Aspirin

- zavira agregacijo trombocitov - ireverzibilno zavira ciklooksigenazo, ki sintetizira tromboksan A₂ (prostaglandin, ki pospešuje agregacijo trombocitov in je močan vazokonstriktor)
- trombociti niso sposobni proteinske sinteze, zato traja učinek do konca življenjske dobe trombocitov (7-10 dni) - pomembno npr. zaradi načrtovanja operacij !
- terapevtski odmerek 100 mg/dan
- v tem odmerku aspirin ne zavira ciklooksigenaze 2, ki nastaja pri vnetju (analgetični in protivnetni odmerki so višji)
- je prvo zdravilo ob sumu na akutni infarkt (250 mg)
- neželeni učinki: krvavitve v zgornjih prebavilih (povečano tveganje za 50 %), poslabšanje astme
- krvavitve:
 - na 800 bolnikov, zdravljenih z aspirinom, 1 resna krvavitev*
- alergije (angioedem, bronhospazem)

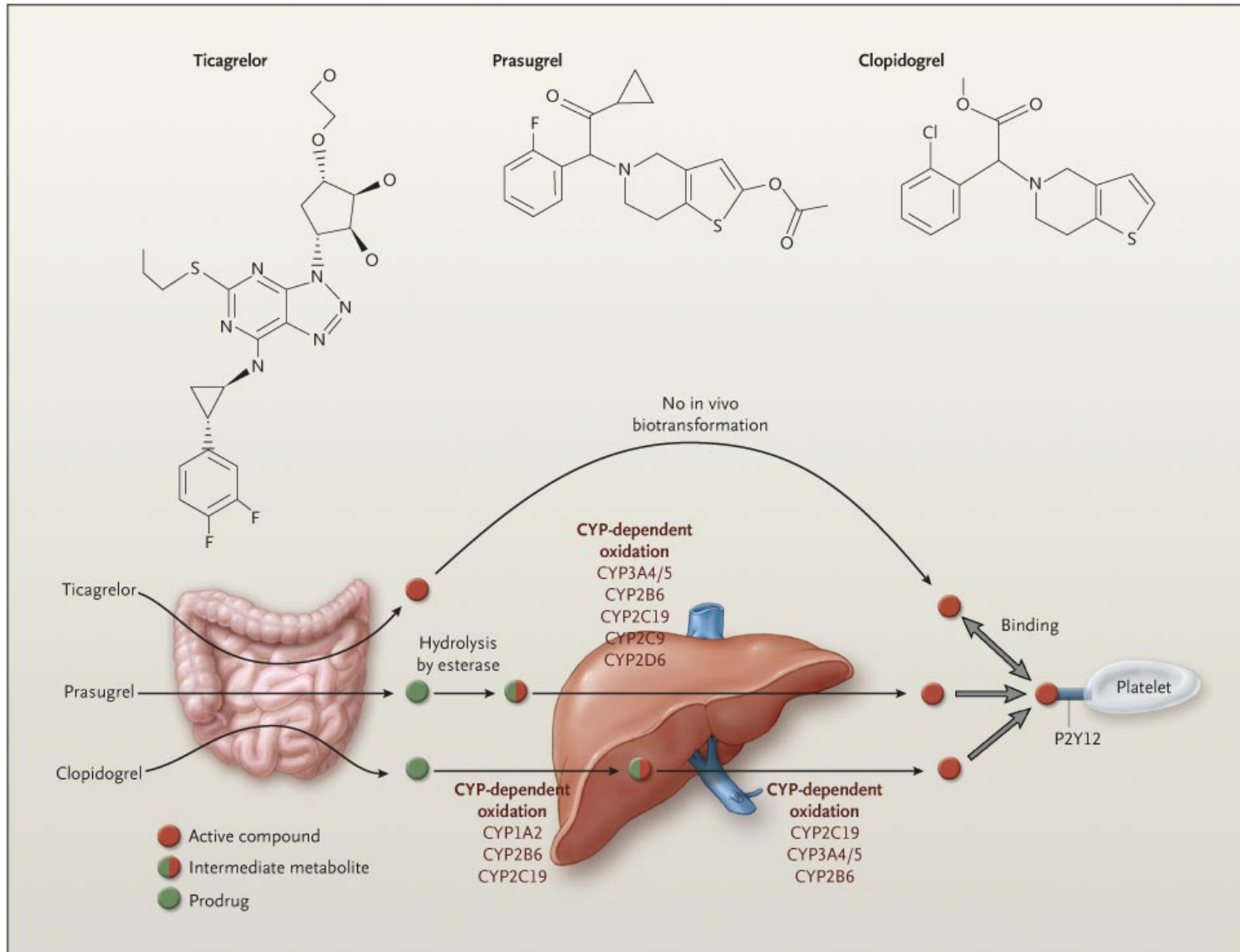
*McQuaid et al. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. Am J Med 2006;119: 624-38

Tienopiridini*

- Nepovratno zavirajo adenozin difosfat (ADP) receptor P2Y₁₂ na trombocitih, ki zavira agregacijo
- delovanje je neodvisno od aspirina
- tiklopidin: v 1 % hude nevtropenije, zato se opušča
- klopido­grel:
 - najpomembnejša študija: clopidogrel vs. aspirin (CAPRIE, 3x 6.000 bolnikov po CVI, svežem MI in simptomatski PAOB)
 - alternativa aspirinu v primeru kontraindikacij in alergije
 - zaradi presnove (predzdravilo) preko citokromov možnost interakcij z zaviralci protonske črpalke in zmanjšana klinična učinkovitost
 - odmerjanje: 75mg, 1x dnevno
- prasugrel:
 - tudi predzdravilo, a manj genetske variabilnosti, ni interakcij z zaviralci protonske črpalke
 - močnejši zaviralni učinek
 - pogostejše krvavitve
 - odmerjanje: 10 mg, 1x dnevno
- tikagrelor:
 - večja klinična učinkovitost
 - več krvavitev

*Schömig A. N Engl J Med 2009; 361 (11): 1108

Presnova tienopiridinov*



*Schömig A. N Engl J Med. 2009; 361 (11): 1108

Kombinacija aspirin+klopidogrel

- Učinkovitejše antiagregacijsko delovanje
- Namenjeno najbolj ogroženim bolnikom: akutni koronarni sindrom, miokardni infarkt brez dviga ST-spojnice (NSTEMI) in za bolnike po perkutani koronarni intervenciji (PCI) s koronarnimi opornicami ali brez
- Okvirno št. bolnikov letno v Sloveniji in trajanje zdravljenja:

| Poseg | Št. bolnikov | Trajanje zdravljenja v mesecih |
|---------------------|--------------|--------------------------------|
| Elektivna PCI+stent | 1080 | 3 |
| Drug eluting stents | 120 | 6 |
| Left main | 30 | 12 |
| PCI pri AKS | 1800 | 12 |
| NAP/NSTEMI | 1200 | 12 |
| Skupaj | 4230 | |

NAP: nestabilna angina pektoris

NSTEMI: miokardni infarkt brez specifičnih EKG sprememb

AKS: akutni koronarni sindrom

Rezultati študij tienopiridinov v kombinaciji z aspirinom

Table 1. Risks Associated with Platelet Adenosine Diphosphate–Receptor Antagonists in Patients with Acute Coronary Syndromes, According to Trial.*

| Event | CURE Trial (N=12,562) | | | TRITON–TIMI 38 (N=13,608) | | | PLATO (N=18,624) | | |
|--|-----------------------|---------------|---|---------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------------|-------------------|--|
| | Clopidogrel Group | Placebo Group | Relative Risk with Clopidogrel (95% CI) | Prasugrel Group | Clopidogrel Group | Relative Risk with Prasugrel (95% CI) | Ticagrelor Group | Clopidogrel Group | Relative Risk with Ticagrelor (95% CI) |
| Death from any cause | 5.7 | 6.2 | 0.93 (0.81–1.07) | 3.0 | 3.2 | 0.95 (0.78–1.16) | 4.5 | 5.9 | 0.78 (0.69–0.89) |
| Death from cardiovascular causes | 5.1 | 5.5 | 0.93 (0.79–1.08) | 2.1 | 2.4 | 0.89 (0.70–1.12) | 4.0 | 5.1 | 0.79 (0.69–0.91) |
| Myocardial infarction† | 5.2 | 6.7 | 0.77 (0.67–0.89) | 7.3 | 9.5 | 0.76 (0.67–0.85) | 5.8 | 6.9 | 0.84 (0.75–0.95) |
| Stroke† | 1.2 | 1.4 | 0.86 (0.63–1.18) | 1.0 | 1.0 | 1.02 (0.71–1.45) | 1.5 | 1.3 | 1.17 (0.91–1.52) |
| Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke†‡ | 9.3 | 11.4 | 0.80 (0.72–0.90) | 9.9 | 12.1 | 0.81 (0.73–0.90) | 9.8 | 11.7 | 0.84 (0.77–0.92) |
| Major bleeding | 3.7 | 2.7 | 1.38 (1.13–1.67) | 2.5 | 1.7 | 1.45 (1.15–1.83) | 11.6 | 11.2 | 1.04 (0.95–1.13) |

* The CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) trial¹ included patients who had acute coronary syndromes without ST-segment elevation; both PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes)⁹ and TRITON–TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38)⁸ included patients who had acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation.

† TRITON–TIMI 38 counted only nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke.

‡ Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke was the primary end point in all three studies.

Dipiridamol

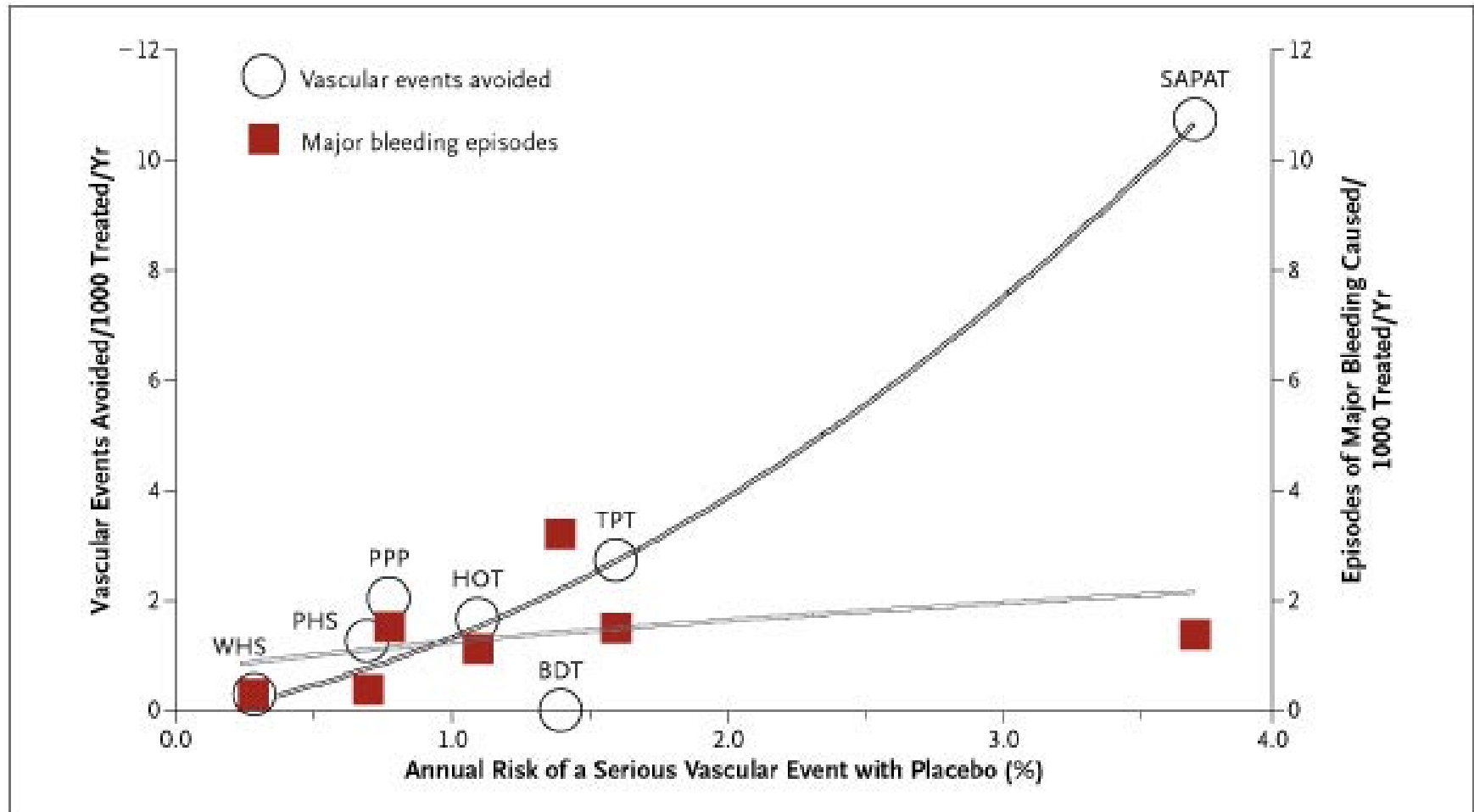
- Zavira ciklooksigenazo v trombocitih (\uparrow cAMP) in prevzem adenozina
- učinkovitost dokazana le v kombinaciji z aspirinom
- maksimalna učinkovitost 8-11 dni po uvedbi terapije
- uporaba le za sekundarno preventivo CVI po preboleli TIA ali CVI!
- Zdravilo:
 - dipiridamol: 75mg, odmerjanje 2x2 tbl + aspirin 100mg)
 - dipiridamol 200mg + aspirin 25mg, odmerjanje 2x1 tbl

Učinkovitost antiagregacijskih zdravil

- Zmanjšanje tveganje za hude žilne dogodke (smrt, MI CVI)¹: 13,2% / 10,7%
- Celokupno znižanje tveganja: za okrog 25%
 - pri skupini z visokim tveganjem: za 20-30%
 - pri skupini s srednje visokim tveganjem: za 15-20%
 - skupina z nizkim tveganjem: tveganje zapletov večje od koristi
- Ostala zdravila nimajo pred aspirinom nobenih statistično pomembnih prednosti! - morda le v posameznih kazalcih in ob zelo nizki stroškovni učinkovitosti (20.000 - 40.000 funtov za QALY)^{2,3}
- 20 - 80 preprečenih dogodkov na 1000 zdravljenih

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002 324: 71-86.
2. Jones J et al. Assessment report: A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events Spletni naslov: <http://www.nice.org.uk/pdf/HTAreportVascularDisease.pdf>
3. Marshal T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. BMJ 2003; 327: 1264-9.

Učinkovitost in tveganje zdravljenja z aspirinom v raziskavah primarne preventive (NEJM 2005; 353: 2373-83)



The numbers of vascular events avoided and episodes of major bleeding caused per 1000 patients treated with aspirin per year are plotted from the results of individual placebo-controlled trials of aspirin in different patient populations characterized by various degrees of cardiovascular risk, as noted on the abscissa. WHS denotes Women's Health Study, PHS Physicians' Health Study, PPP Primary Prevention Project, HOT Hypertension Optimal Treatment Study, BDT British Doctors Trial, TPT Thrombosis Prevention Trial, and SAPAT Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial. Data are modified from Patrono et al.

Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*

Background Low-dose aspirin is of definite and substantial net benefit for many people who already have occlusive vascular disease. We have assessed the benefits and risks in primary prevention.

Methods We undertook meta-analyses of serious vascular events (myocardial infarction, stroke, or vascular death) and major bleeds in six primary prevention trials (95 000 individuals at low average risk, 660 000 person-years, 3554 serious vascular events) and 16 secondary prevention trials (17 000 individuals at high average risk, 43 000 person-years, 3306 serious vascular events) that compared long-term aspirin versus control. We report intention-to-treat analyses of first events during the scheduled treatment period.

Findings In the primary prevention trials, aspirin allocation yielded a 12% proportional reduction in serious vascular events (0.51% aspirin vs 0.57% control per year, $p=0.0001$), due mainly to a reduction of about a fifth in non-fatal myocardial infarction (0.18% vs 0.23% per year, $p<0.0001$). The net effect on stroke was not significant (0.20% vs 0.21% per year, $p=0.4$: haemorrhagic stroke 0.04% vs 0.03%, $p=0.05$; other stroke 0.16% vs 0.18% per year, $p=0.08$). Vascular mortality did not differ significantly (0.19% vs 0.19% per year, $p=0.7$). Aspirin allocation increased major gastrointestinal and extracranial bleeds (0.10% vs 0.07% per year, $p<0.0001$), and the main risk factors for coronary disease were also risk factors for bleeding. In the secondary prevention trials, aspirin allocation yielded a greater absolute reduction in serious vascular events (6.7% vs 8.2% per year, $p<0.0001$), with a non-significant increase in haemorrhagic stroke but reductions of about a fifth in total stroke (2.08% vs 2.54% per year, $p=0.002$) and in coronary events (4.3% vs 5.3% per year, $p<0.0001$). In both primary and secondary prevention trials, the proportional reductions in the aggregate of all serious vascular events seemed similar for men and women.

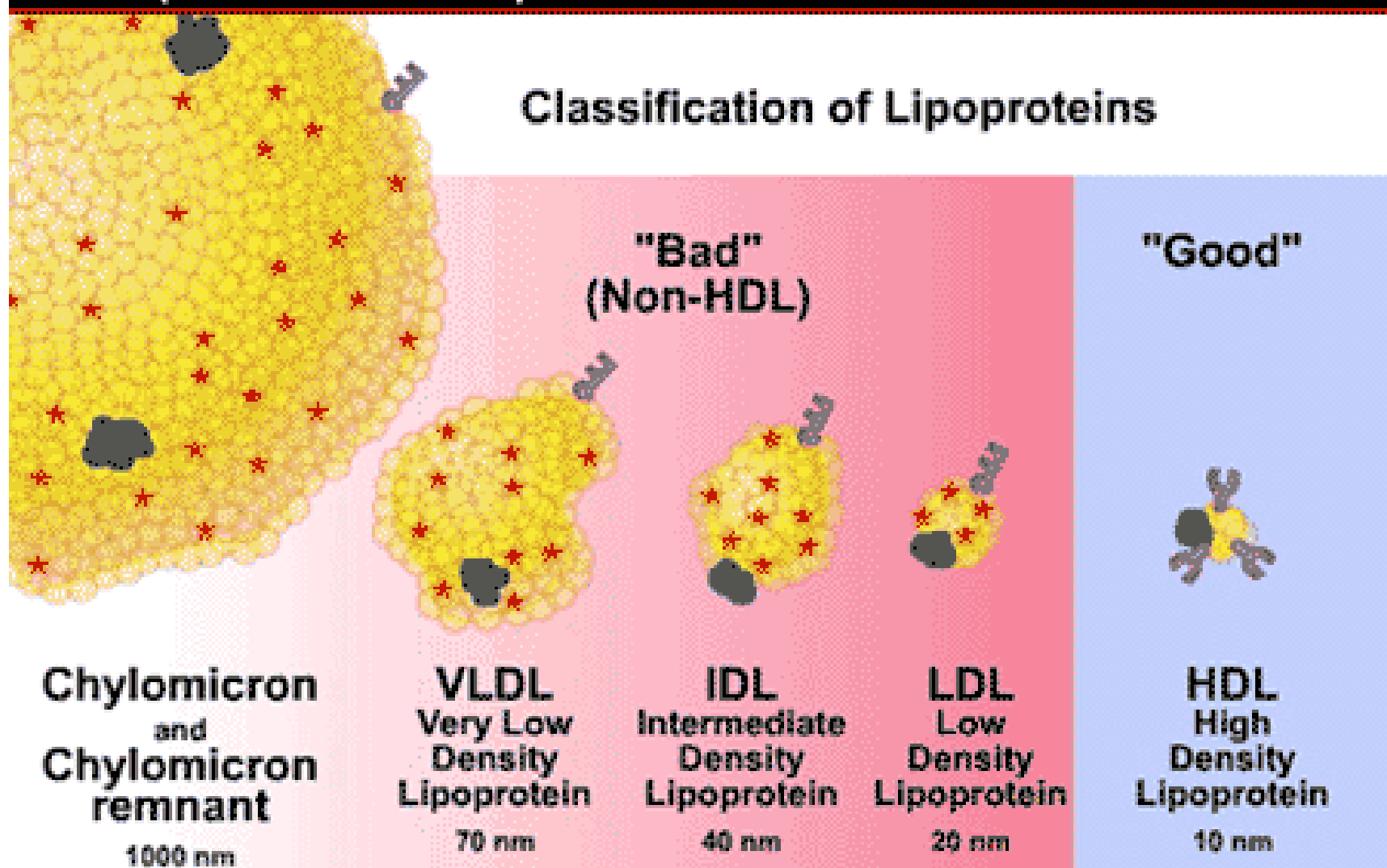
Interpretation In primary prevention without previous disease, aspirin is **of uncertain net value** as the reduction in occlusive events needs to be weighed against any increase in major bleeds. Further trials are in progress.

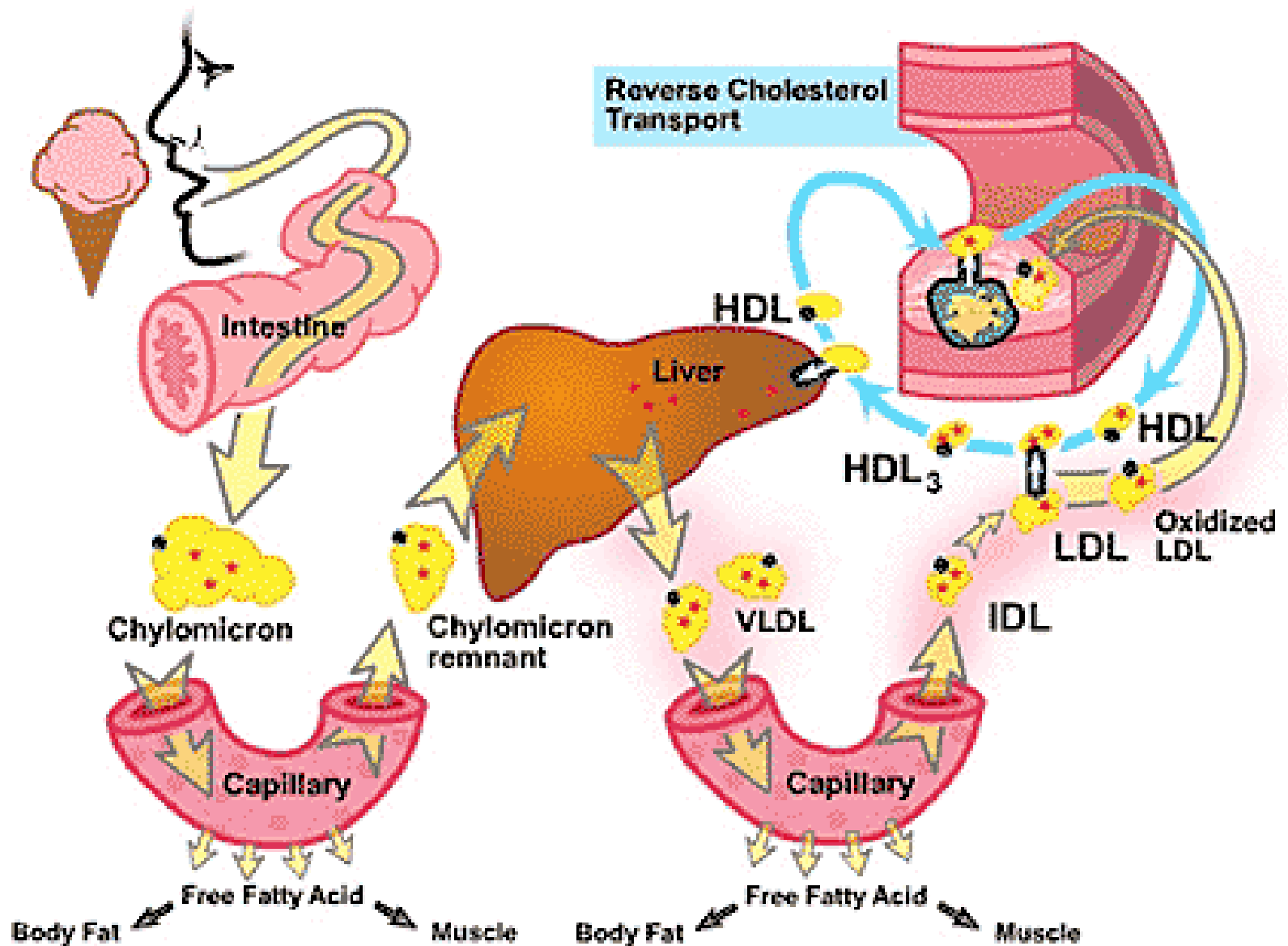
*The Lancet, [Volume 373, Issue 9678](#), Pages 1849 - 1860, 30 May 2009

Zdravila za zmanjševanje ravni serumskih lipidov

- Hiperlipoproteinemije
 - primarnega tipa (dedne, npr. familiarna hiperholeserolemija)
 - sekundarne:
 - sladkorna bolezen
 - odpoved ledvic
 - hipotiroza
 - alkoholizem
 - peroralni hormonski kontraceptivi
 - zaviralci beta adrenergičnih receptorjev

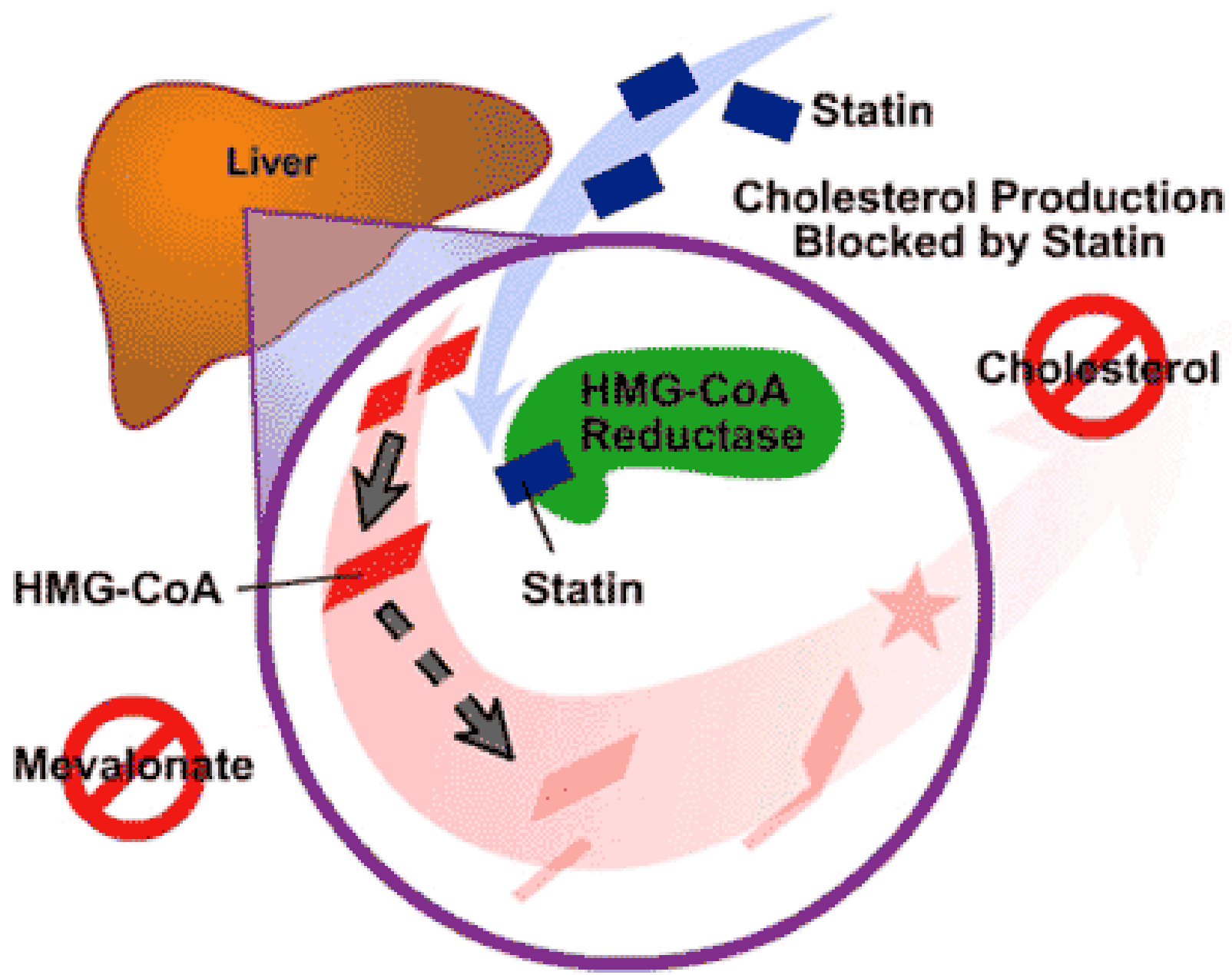
Classification of Lipoproteins





Lipolitiki - terapevtske skupine

- Zaviralci reduktaze HMG CoA (statini)
- Fibrati
- Adsorbenti žolčnih kislin
- Nikotinska kislina
- Ezetimib
- Omega-3 maščobne kisline



Statini

- ↓ jetrne sinteze holesterola z zaviranjem hidrosimetilglutaril koencima A reduktaze
- ↑ št. LDL receptorjev na jetrni celici
- metabolizem vseh statinov v jetrih preko citokromov
- izločanje preko jeter
- odlično prenašanje
- v obsežnih študijah dokazana učinkovitost v primarni in sekundarni preventivi bolezni srca in ožilja
- pleiotropni učinki (vpliv na funkcijo endotela, zmanjšana viskoznost plazme, vazoreaktivnost, antioksidacijsko, protivnetno delovanje, stabilizacija plaka)

Statini - učinkovitost

| ekvivalentni odmerki | cel. hol | LDL hol. |
|---|----------|----------|
| <ul style="list-style-type: none">• rosuvastatin 5mg• atorvastatin 10mg• simvastatin 20mg• lovastatin 40mg• pravastatin 40mg• fluvastatin 80mg | -27% | -34% |
| <p>Podvojitve doze zniža cel. hol. za dodatnih 5% oz. LDL hol. za 7%. Vpliv na HDL hol. je neodvisen od doze in učinkovine (+7%) Vpliv na TG je odvisen od začetnih vrednosti TG (višje zač. vrednosti, višji učinek)</p> | | |

| Nivo znižanja | Zdravilo | % znižanja | Cena 1% znižanja [EUR/leto] | Cena letnega zdravljenja [EUR/leto] |
|-----------------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Znižanje od 10 do 19% | ezetimib 10 | 19 | 24,59 | 467,20 |
| Znižanje od 20 do 29% | simvastatin 10 | 27 | 2,16 | 58,40 |
| | lovastatin 20 | 29 | 3,02 | 87,60 |
| | pravastatin 10 | 20 | 4,02 | 80,30 |
| | fluvastatin 40 | 27 | 4,73 | 127,75 |
| | pravastatin 40 | 29 | 6,92 | 200,75 |
| | pravastatin 20 | 24 | 7,30 | 175,20 |
| Znižanje od 30 do 39% | atorvastatin 10 | 37 | 3,45 | 127,75 |
| | simvastatin 20 | 32 | 3,76 | 120,45 |
| | simvastatin 40 | 37 | 4,54 | 167,90 |
| | fluvastatin 80 | 33 | 5,86 | 193,45 |
| | ezetimib + pravastatin 10 | 34 | 16,10 | 547,50 |
| Znižanje od 40 do 49% | atorvastatin 20 | 43 | 5,43 | 233,60 |
| | rosuvastatin 10 | 43 | 5,94 | 255,50 |
| | atorvastatin 40 | 49 | 6,33 | 310,25 |
| | rosuvastatin 20 | 48 | 8,06 | 386,90 |
| | ezetimib + simvastatin 10 | 46 | 11,42 | 525,60 |
| | ezetimib + simvastatin 20 | 46 | 12,78 | 587,65 |
| | ezetimib + lovastatin 20 | 41 | 13,53 | 554,80 |
| | ezetimib + pravastatin 20 | 40 | 16,06 | 642,40 |
| Znižanje od 50 do 59% | atorvastatin 80 | 55 | 8,10 | 445,3 |
| | rosuvastatin 40 | 53 | 10,12 | 536,55 |
| | ezetimib + atorvastatin 10 | 53 | 11,22 | 594,95 |
| | ezetimib + simvastatin 40 | 56 | 11,28 | 631,45 |
| | ezetimib + atorvastatin 20 | 54 | 12,98 | 700,80 |
| | ezetimib + atorvastatin 40 | 56 | 13,88 | 777,45 |
| | ezetimib + rosuvastatin 40 | 70 | 14,34 | 1.003,75 |
| Znižanje nad 60 % | ezetimib + atorvastatin 80 | 61 | 14,96 | 912,50 |

Statini - neželeni učinki

- hepatotoksičnost - dvig serumskih transaminoferaz $>3x$ preko normalnih vrednosti: 0,1-2,7% - večina bolnikov je asimptomatskih (brez zlatenice itd.)
- za vsako podvojitve doze podvojitve frekvence dviga jetrnih encimov
- miopatija: bolečine v mišicah, do 10x zvišana kreatin fosfokinaza (CPK) $<1\%$ (v komb. 2-3%)
- miozitis, rabdomioliza - razkroj mišičnih vlaken, ev. z odpovedjo ledvične funkcije - redko (1 primer na 100 000 bolnikov/leto), verjetnost višja v kombinacijah s fibrati, ciklosporinom, pri bolnikih s hipotirozo ali ledvično odpovedjo

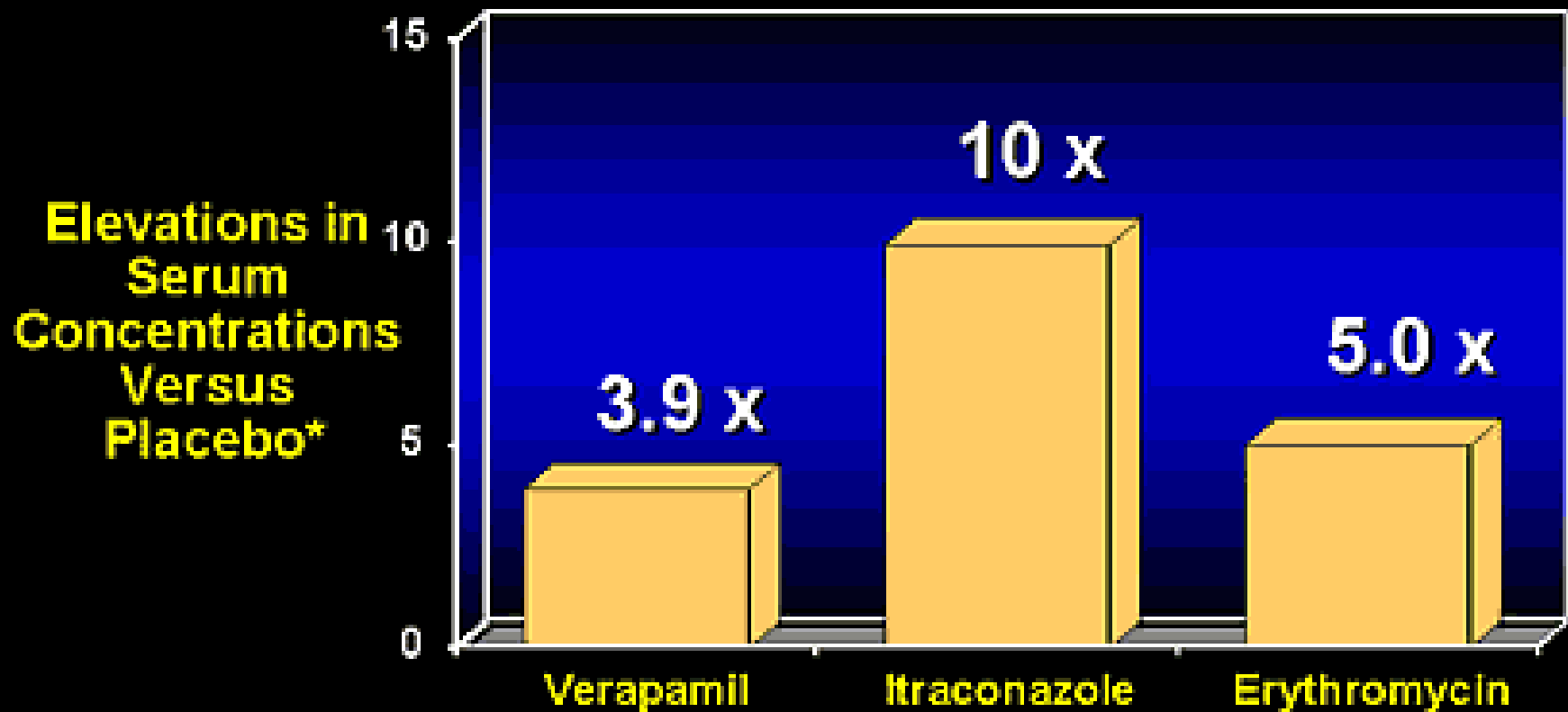
Statini - interakcije

Metabolizem preko citokromov v steni tankega črevesa in jetrih - vir najpomembnejših interakcij

- zaviralci CYP3A4: ↑ biorazpoložljivosti → ↑ stranskih učinkov
 - grenivkin sok
 - antimikotiki (itakonazol)
 - makrolidni antibiotiki
 - fibrati, zlasti gemfibrozil
 - kalcijevi antagonisti (diltiazem, verapamil)
 - imunosupresivi (ciklosporin)
 - antikoagulantni (varfarin)

Effects of CYP 3A4 Inhibitors on Statin Serum Concentrations

Simvastatin

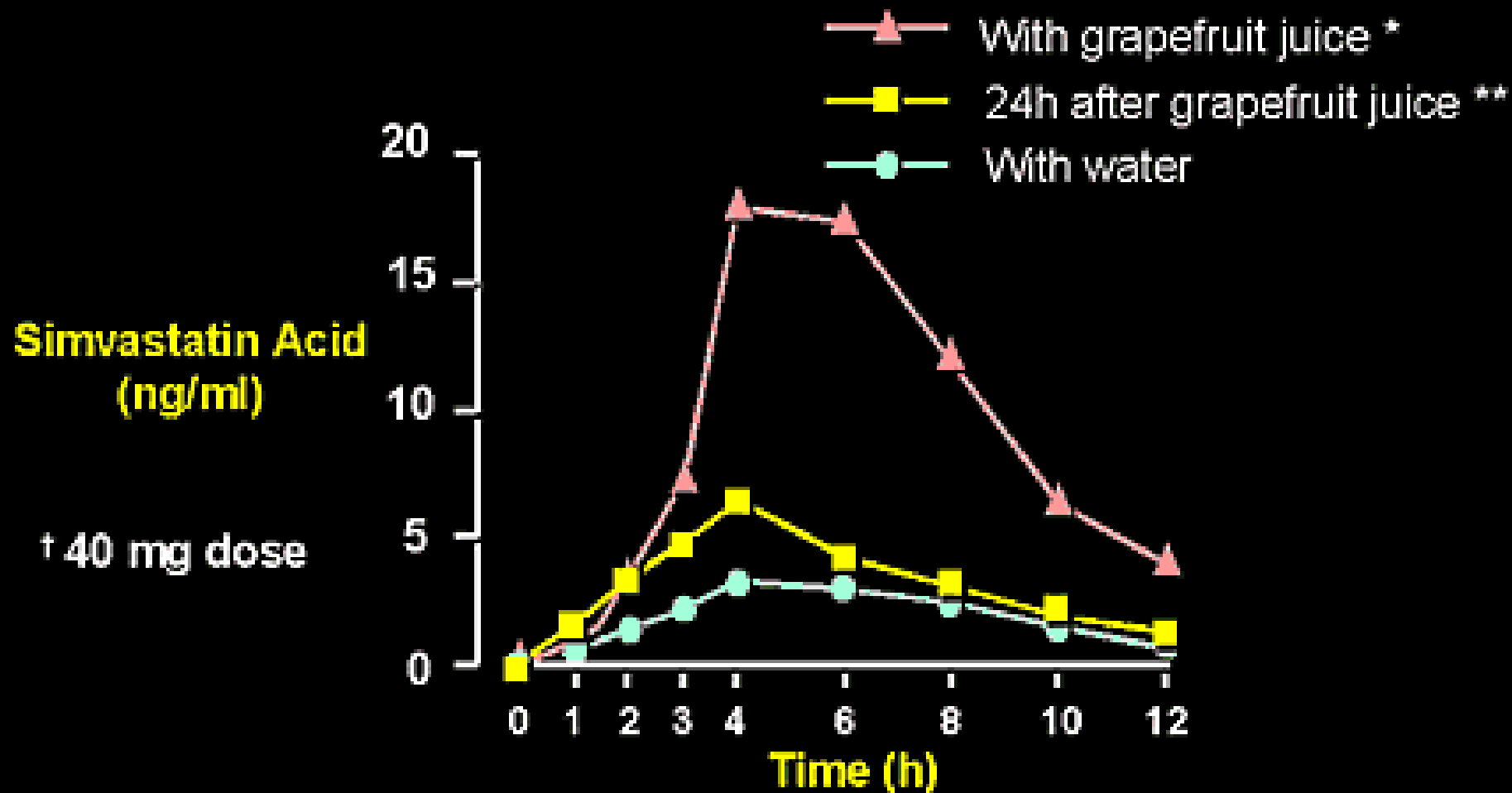


* Area under the concentration-time curve (AUC) of active simvastatin acid

Kantola T et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:177-182.

Neuvonen PJ et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:322-341.

Effects of Grapefruit Juice on Simvastatin[†] Plasma Concentrations



* 200 ml 2x strength grapefruit juice tid for 2 days

** simvastatin administered 24 hours after last dose of grapefruit juice in above regimen

Lilja et al, Clin Pharm Ther, 2000;68: 384

Fibrati

- derivati fibrične kisline
- ↓ nivo trigliceridnih lipoproteinov (VLDL)
- ↓ TG do 40%
- ↑ HDL (5-15%) in ↑ ali ↓ LDL holesterola
- mehanizem:
 - ↑ aktivnost lipoproteinske lipaze
 - ↑ katabolizem (razgradnja) VLDL
 - ↓ sinteze maščobnih kislin
- Uporaba: hipertrigliceridemija, večji pomen zlasti pri sladkorni bolezni

Fibrati - neželeni učinki, učinkovine

- gastrointestinalni (bolečina v želodcu)
- ↑ jetrni testi (2-3%), hepatitis
- žolčni kamni (dvakratni porast incidence)
- miopatija, miozitis (zlasti v kombinacijah, gl. statini)

Učinkovine:

- fenofibrat
- gemfibrozil

Nikotinska kislina

- ↓ raven LDL, VLDL in celotnega holesterola ter apo B
- ↓ TG
- ↓ Lp(a)
- ↑ HDL
- ne povsem jasen mehanizem delovanja:
 - zavira sproščanje prostih maščobnih kislin iz maščobnega tkiva
 - možno zaviranje de novo lipogeneze in esterifikacija maščobnih kislin v trigliceride v jetrih
- Le v kombinaciji s statini!
- Raziskava Coronary Drug Project, petletna, leta 1975 končana študija je pokazala, da nikotinska kislina statistično značilno pripomore k zmanjšanju števila neusodnih ponovnih miokardnih infarktov (MI) pri moških od 30. do 64. leta starosti z anamnezo MI. Po petih letih je bila sicer celotna umrljivost v obeh skupinah podobna, a med petnajstletnim kumulativnim spremljanjem so v skupini, ki je dobivala nikotinsko kislino, ugotovili 11 % manj smrti kot v kohorti s placebom.
- Učinkovina:
 - nikotinska kislina + laropirant (1000/20mg)
 - laropirant zmanjšuje zardevanje, najpogostejši stranski učinek

Učinkovitost lipolitikov

| Razred zdravil | LDL holesterol (% spremembe) | Trigliceridi (%spremembe) | HDL holesterol (%spremembe) |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Statini | - 18-55% | - 7-30% | + 5-15% |
| Nikotinska kislina | - 5-25% | - 20-50% | + 15-35% |
| Fibrati | - 5-20% | - 20-50% | + 10-20% |
| Ezetimib | - 17-22% | - 4-11% | + 2-5% |
| Izmenjevalci žolčnih kislin | - 15-30% | Brez spremembe ali zvišanje | + 3-5% |

Vir: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486–2497.

Adsorbenti žolčnih kislin in ezetimib

ionski izmenjevalci - polimerne smole

- vezava žolčnih kislin v GIT oz. izmenjava s Cl^- ioni (žolčne kisline nenehno krožijo v GIT - enterohepatična cirkulacija)
- večja poraba holesterola v jetrih za sintezo žolčnih kislin
- olestiramin,olestipol (nista več na slov. trgu)
- indikacija: huda hiperholesterolemija, kot dodatna terapija oz. v kombinaciji s statini
- lokalni stranski učinki, interakcije (adsorbcija negativno nabitih molekul)

ezetimib

- zavira intestinalno absorbcijo holesterola
- indiciran le kot dodatno zdravljenje v kombinaciji s statini, kadar s statini ne dosežemo ciljnih vrednosti holesterola
- doslej brez dokazov za dolgoročno klinično učinkovitost

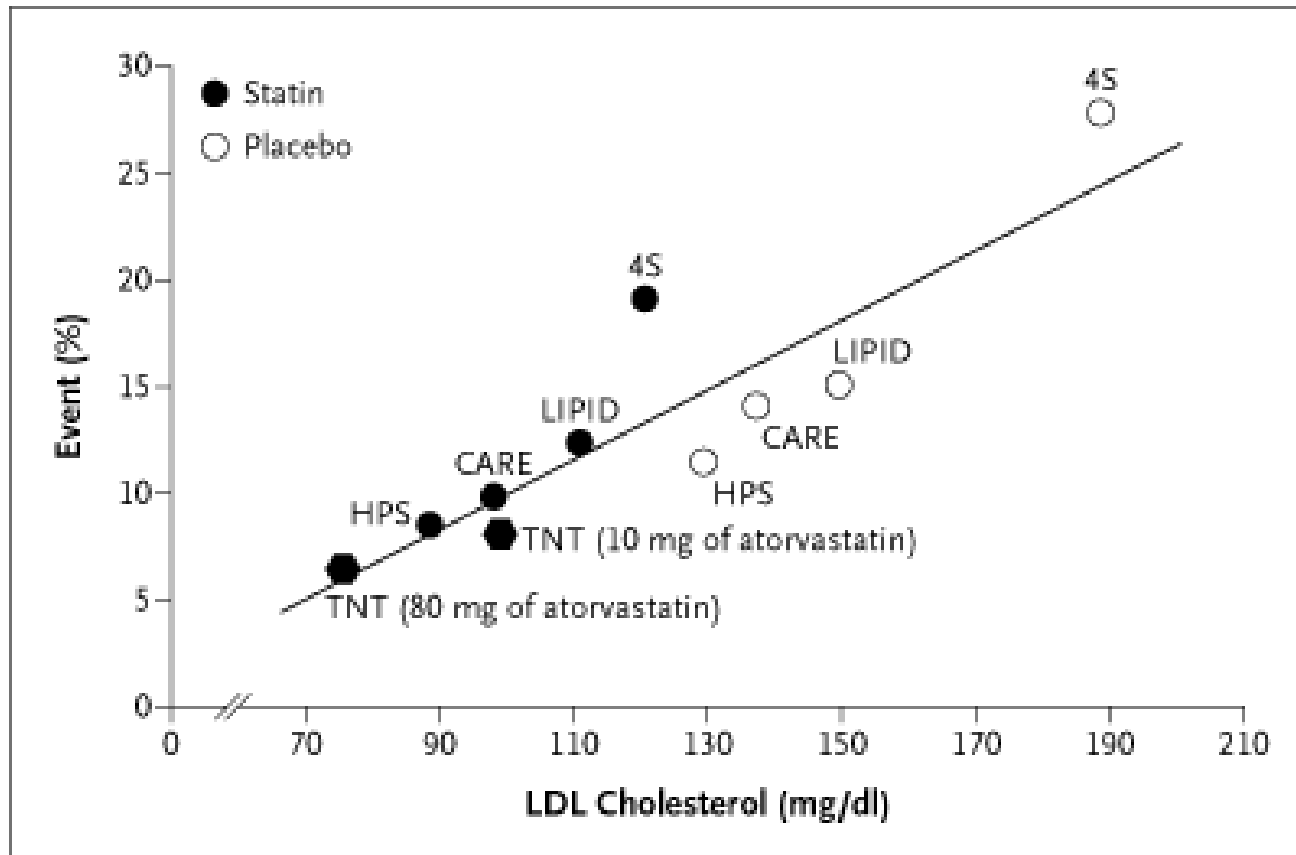
Omega-3 maščobne kisline

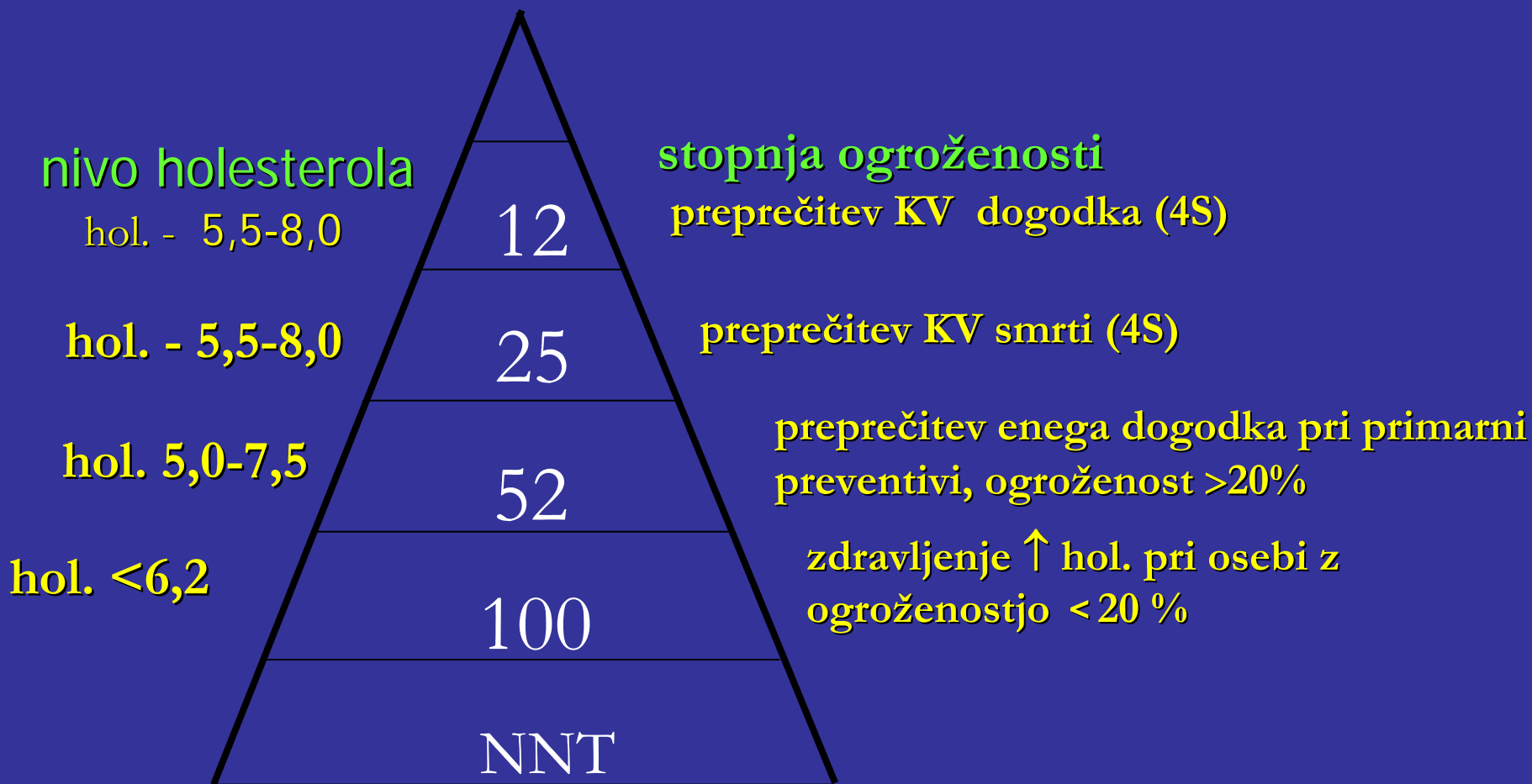
- IZVOR: ribje olje severnomorskih rib
- VSEBNOST: večkrat nenasičene maščobne kisline:
 - eikozapentaenojska kislina (EPK)
 - dokozaheksaenojska kislina (DHK)
- DELOVANJE:
 - zmanjšajo sintezo trigliceridov v jetrih
 - EPK in DHK sta slaba substrata encimov v jetrih, zato zavirata zaestritev drugih maščobnih kislin
- INDIKACIJE:
 - hipertrigliceridemija, kot dodatek dieti, če le-ta ni uspešna
 - adjuvantno zdravljenje v sekundarni preventivi po miokardnem infarktu
- terapevtski odmerek 1 g/dan za sekundarno preventivo; za zdravljenje hipertrigliceridemije do 3 g/dan
- Zdravila: Omacor (Rp), ostali pripravki so prehranski dodatki

Lipolitiki - klinična učinkovitost

- Primarna preventiva (raziskave WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS...):
 - statini znižajo pojav kardiovaskularnih (KV) dogodkov, ne pa celokupne umrljivosti (abs. znižanje tveganja do 0,7%)
 - pri višjem KV tveganju je učinek statinov večji
- Sekundarna preventiva (raziskave 4S, CARE...)
 - tudi znižanje celokupne umrljivosti
 - absolutno znižanje tveganja do 1,8%: npr. simvastatin 12,9%, placebo 14,7%,
 - relativno znižanje smrtnosti 20-30%
 - relativno znižanje tveganja za koronarne dogodke:
 - 4S: 34%
 - CARE: 24%
 - LIPID: 24%

Pogostnost dogodkov glede na LDL hol. v raziskavah sekundarne preventive





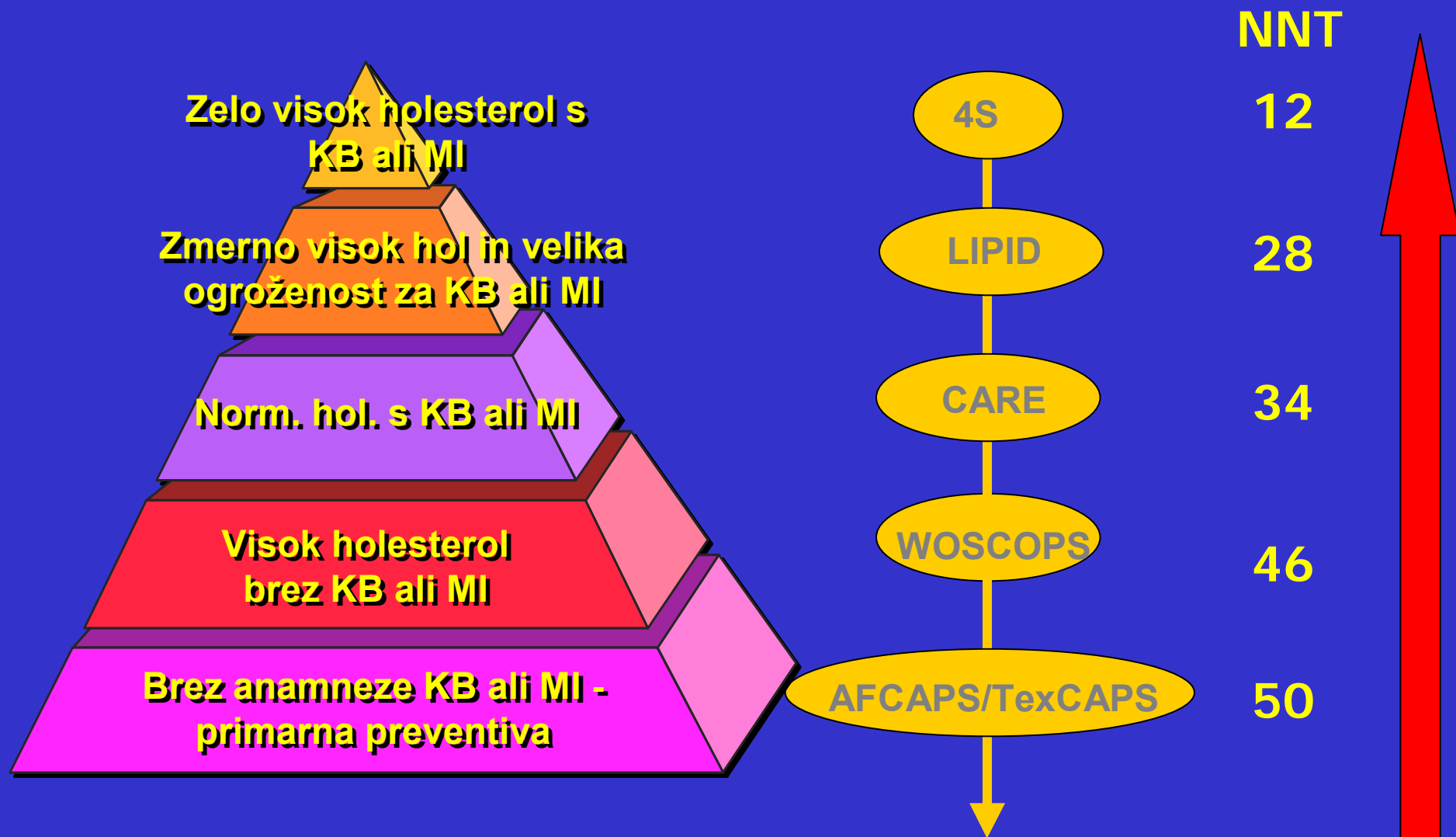
stroški za preprečitev 1 dogodka (simvastatin 20 mg – NPV – 178 SIT)

NNT= 12 12 x 64.950 = **779.379**

NNT= 52 52 x 64.950 = **3,377.310**

NNT= 100 100 x 64.950 = **6,495.000**

Piramida raziskav s statini relat. velikost posameznih skupin bolnikov in NNT



Lipolitiki – pomembna vprašanja

- Je mogoče zaustaviti proces ateroskleroze?
- Kako nizko znižati vrednosti lipidov (LDL holesterola) v primarni in v sekundarni preventivi?
- Izbira med statini
- Klinični učinek se veča z večjim znižanjem LDL
- Smernice za primarno preventivo: LDL < 3,0 mmol/l
- Smernice za sekundarno preventivo bolnikov z visokim tveganjem: LDL < 2,5 mmol/l oz. znižanje za 30-40%

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta - delovanje

- zmanjšujejo jakost in pogostost napadov AP
- podaljšujejo preživetje bolnikov s prebolelim MI
- dvigujejo prag za nastanek AP
- niso učinkoviti za preprečevanje vazospastične AP
- znižujejo krvni tlak
- znižujejo miokardno porabo kisika, zlasti med obremenitvijo
- (negativni inotropni in kronotropni učinek)

Antagonisti kalcijevih kanalov

- zmanjšujejo koronarno vaskularno upornost in povečujejo koronarni pretok
- znižujejo krvni tlak, kontraktilnost miokarda in srčno frekvenco
- znižujejo sistemske vaskularne upornosti (arteriole)
- verapamil in diltiazem znižujeta srčno frekvenco
- učinkovitost tako pri obremenitveni AP kot vazospastični AP

Zaviralci angiotenzinske konvertaze

- Dokazan učinek na zmanjšanje smrtnosti in žilnih zapletov pri bolnikih s koronarno boleznijo in visokim tveganjem za srčno-žilne dogodke brez srčnega popuščanja in brez sistolične disfunkcije levega prekata
- ramipril: raziskava HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)
- perindopril: raziskava EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease)
- Možni mehanizmi:
 - zmanjšanje prostih radikalov – preko zaviranja angiotenzina II, znižanja bradikinina ali znižanja aktivnosti NADPH
 - znižanje vnetja žilja
 - izboljšanje funkcije endotela
 - zvečanje stabilnosti plaka
 - zmanjšanje nagnjenosti k trombozi
 - zvišanje fibrinolize

Trombolitična (fibrinolitična) zdravila

- trombolitiki pospešujejo konverzijo proencima plazminogena v aktivni encim plazmin, ki raztopi fibrinski tromb - strdek
- cilj je vzpostavitev prekrvavitve v trombozirani arteriji ('reperfuzija') in rešitev tkiva
- nujna je čim zgodnejša aplikacija ob postavitvi diagnoze miokardni infarkt
- akutno in dolgoročno znižanje umrljivosti (50% relativno znižanje, 15-25% absolutno znižanje)
- zdravila: streptokinaza, urokinaza, alteplaza (tudi za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi)

Primarna in sekundarna preventiva srčno-žilnih zapletov

- Primarna preventiva:
 - zdrav način življenja
 - ugotavljanje nivoja tveganja - ogroženosti s preventivnimi pregledi
 - zdravljenje oz. modificiranje dejavnikov tveganja
- Sekundarna preventiva:
 - zgodnje zdravljenje zapletov
 - preprečevanje zapletov - smrti, ponovnih infarktov itd.

Koncept ugotavljanja celokupne koronarne ogroženosti

- Tabele ogroženosti, ki upoštevajo:
 - prisotnost ali odsotnost sladkorne bolezni
 - spol
 - kajenje - nekajenje
 - starost
 - sistolični krvni tlak
 - celokupni holesterol
- Verjetnost koronarnega dogodka:
 - zelo velika >40%
 - velika 20-40%
 - zmerna 10-20%
 - blaga 5-10%
 - majhna <5%

Ciljne vrednosti lipidov

- Pravilo 5, 3, 2, 1
- Celokupni holesterol <5 mmol/l
- LDL holesterol <3 (<2,5 v sek. preventivi) mmol/l
- Trigliceridi <2 mmol/l
- HDL holesterol >1 mmol/l

Diagnostični postopki

- Osebna anamneza, družinska obremenjenost
- status
- EKG
- obremenitveno testiranje (tekoči trak, kolo) - dvojni produkt (frekvenca x sistolični krvni tlak)
- scintigrafija miokarda
- koronarografija

Pristopi k zdravljenju

- Primarni: zaviralci beta adrenergičnih receptorjev, NTG pp.
- dodajanje organskih nitratov
- ev. dodatno antagonisti kalcijevih kanalov (primarni pri vazospastični AP)
- trotirna terapija je prej izjema kot pravilo

Koronarne intervencije – internistični poseg: PCI + / - žilna opornica (stent)

- kovinski stent – BMS (bare metal stent) Problem: zgodnja tromboza
- "drug eluting stent - DES" namenjen preprečevanju hiperplazije intime – preraščanja stenta (problem: kasna tromboza):
 - paklitaksel (taksan, antineoplastično zdravilo)
 - sirolimus (imunosupresiv)

Kirurški poseg: aortokoronarna premostitev (arterijski graft z notranjo prsno arterijo in/ali venski graft z veno safeno – noga)

Literatura

- Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice . European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10(Suppl 1): S1-S78.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002 324: 71-86.
- Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

jurij.furst@zzzs.si