

7. SEKUNDARNA PREVENCIJA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

7.1 Lekovi u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca

Lečenje stabilne angine pectoris podrazumeva pet aspekata (1):

- a. identifikaciju i lečenje udruženih bolesti koje mogu da pogoršaju anginu pectoris (anemija, hipertireoza, groznica, infekcije),
- b. redukciju koronarnih faktora rizika,
- c. opšte i nefarmakološke mere lečenja (prvenstveno promena načina života),
- d. farmakološko (medikamentno) lečenje,
- e. revaskularizaciju miokarda (balon dilatacija = PTCA; aortokoronarna bypass hirurgija = CABG)

U zavisnosti kada je bolesnik pregledan i procenjeno njegovo kliničko stanje često su lekari praktičari u dilemi koji od navedenih pristupa treba primeniti. Ali se uvek svih pet moraju imati na umu.

U patofiziološkom smislu lečenje IBS ima za cilj ili povećanje koronarnog protoka i/ili smanjenje potrebe miokarda za kiseonikom.

U kliničkom smislu ciljevi lečenja angine pectoris su **(2)**:

- ublaženje i/ili prestanak simptoma (kontrola simptoma);
- prevencija nastanka infarkta miokarda;
- prevencija iznenadne srčane smrti;
- povećano preživljavanje.

Ipak, centralno mesto u lečenju stabilne angine pectoris imaju dva pristupa: nastavak borbe protiv faktora rizika i u tom smislu sekundarna prevencija kod hronicne ishemijske bolesti srca predstavlja produžetak primarne prevencije ; i drugi momenat je ublažavanje subjektivnih tegoba tj. smanjenje jačine i učestalosti anginoznih bolova. U tom svetlu antiishemijsko i antianginozno delovanje nekoliko grupa lekova je dokazano. Treba istaći da aspirin, beta blokatori, statini i ACE inhibitori smanjuju i mortaliteti i morbiditet kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. Ostali lekovi (nitrati, antagonosti kalcijuma, diuretici) samo smanjuju subjektivne tegobe i morbiditet, a povećavaju toleranciju na napor, ali ne povećavaju preživljavanje **(2)**.

U sekundarnoj prevenciji potrebno je da bolesnici još rigoroznije primenjuju sve one mere navedene u primarnoj prevenciji koje kontrolišu faktore rizika za aterosklerozu.

7.1.1. Aspirin i antitrombocitni lekovi

Ishemijska bolest srca u svom patofiziološkom mehanizmu nastanka podrazumeva primarno dva osnovna procesa (iako je skoro uvek prisutan i spazam koronarnih arterija) koji se nadovezuju jedan na drugi i dovode do okluzivne trombotske bolesti koronarnih arterija: ateroskleroze i tromboze.

Formiranje tromba je posledica poremećenog finog balansa između protrombotskih i antitrombotskih mehanizama koji upliviše i kontroliše endotel krvnih sudova, pri čemu, u slučaju tromboze, prevladaju protrombotski mehanizmi (3). Zato je tromboza posledica prvobitnog čisto mehaničkog oštećenja krvnog suda (ateroskleroza) uz kasniju aktivaciju trombocita, antifibrinskih i prokoagulantnih faktora. Oštećenje endotela dovodi do poremećaja vazoregulacije koja ide u prilog vazokonstrikcije tj. spazma epikardijalnih koronarnih arterija i/ili intramuralnih grana.

Kako trombociti, na osnovu sadašnjih saznanja, imaju najvažniju ulogu u formiranju tromba svojom adhezijom, aktivacijom i konačno agregacijom, upotreba lekova koji

onemogućavaju ove procese učinila ih je jednim od najznačajnijih u medikamentnom lečenju ishemijske bolesti srca.

Antiagregacijski lekovi svoj efekat ispoljavaju na jedan od četiri različita načina:

1. blokadom enzima ciklooksigenaze (aspirin i srodne supstance)
2. inhibicijom fosfodiesteraze (dipiridamol)
3. inhibicijom ADP (tiklopidin i klopidogrel)
4. blokadom trombocitnih IIb/IIIa receptora (abciximab, tirofiban, itd)

Uloga aspirina i drugih antitrombocitnih lekova je bolje proučena u sekundanoj nego primarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca zahvaljujući velikom broju dobro randomizovanih i placebo kontrolisanim studijama.

Praćenjem više od 3000 bolesnika sa stabilnom anginom pectoris pokazalo je da aspirin smanjuje rizik od nastanka nepovoljnih KV događaja za oko 33% (4). To je potvrdila i *The Aniplatlet Trialists' s Collaboration studija*.

The Aniplatlet Trialists' s Collaboration studija je velika meta-analička studija koja je analizirala oko 145 studija u kojima je ordiniran aspirin kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca (oko 54000 ispitanika). Rezultati ukazuju na smanjenje rizika od nepoželjnih kardiovaskularnih događaja (nefatalnih IM, KV smrti i CVI) za oko 25%. Ovo smanjenje se odnosi kako na muškarce tako i na žene, kako na sredovečne tako i na starije pacijente, kako na dijabetičare, tako i na nedijabetičare (5).

I studija *SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial)* je pokazala da uz sotalol dodatak aspirina u dozi od 76mg dnevno kod bolesnika sa SAP dovodi do redukcije rizika od nastanka IM i iznenadne smrti za 34%, uz smanjenje rizika od sekundarnih KV događaja za 32% (6)

I studija *Physicians Health Study* je pokazala da aspirin u dozi od 325mg dnevno ordiniran asimptomatskim bolesnicima smanjuje incidencu IM (7).

Jedna velika studija koja je pratila 2368 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i 8586 nedijabetičara u periodu od 5 godina pokazala je da su povoljni efekti ordinarnog aspirina izraženiji kod dijabetičara nego nedijabetičara /apsolutno smanjenje srčane smrti od 5% kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare/ (8).

Dipiridamol je pirimido-pirimidinski derivat i za njega je dokazano da čak i pri oralnoj aplikaciji povećava naporom izazvanu miokardnu ishemiju kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, *te se iz tih razloga ne preporučuje kao antiagregaciono sredstvo.*(9)

Što se tiče antiagregacionih lekova iz grupe *tieonopiridina (tiklopidin i klopidogrel)* eksperimentalni radovi su pokazali da je klopidogrel moćniji u svom antiagregacionom dejstvu od tiklopidina.

Klinička studija *CAPRIE* (19185 pacijenata sa prethodnim KV događajima)(10) i meta-analiza četiri studije (22656 pacijenata sa visokim rizikom od vaskularnih događaja) (11) su pokazale da klopidogrel ima umerenu ali značajnu prednost u odnosu na aspirin u sekundarnoj prevenciji CVI, AIM, i ponovnih hospitalizacija, uz manju incidencu GIT krvarenja i tegoba, ali uz povećanu incidencu neutropenija, raša i dijareja(do 1%). Zato minimalno veću efikasnost klopidogrela i tiklopidina u odnosu na aspirin treba uvek dobro razmotriti u odnosu na cenu koštanja.

Studija *CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Reccurent Events)* je pokazala da kombinacija klopidogrela i aspirina efikasnija od davanja samo aspirina. Akutni efekat 4tbl Klopidogrela odjednom(300mg) kod bolesnika sa AKS(bez elevacije ST-segmenta vece od 1mm) uz nastavak terapije do 12 meseci dovodi znacajnog smanjenja KV mortaliteta, nastanka nefatalnog IM i CVI (11a). Poredjenje aspirina sa drugim antiagregacionim lekovima je vršeno u više studija i za sada nema dovoljnih dokaza da su drugi antiagregacioni lekovi bolji od aspirina u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca. Prava efikasnost

blokatora GPIIb/IIIa receptora i drugih antitrombotskih lekova u bolesnika sa stabilnom anginom pectoris još nije utvrđena (12).

Preporuke za primenu aspirina u sekundarnoj prevenciji:

Klasa I (nivo dokaza A):

1. Antitrombocitnu terapiju treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze IBS (SAP, NAP, AIM) i nastaviti je na neodređeno vreme (doživotno)
2. Pacijenti sa IBS (SAP, NAP, AIM) treba da uzimaju ASA svakog dana u jednoj dozi od 75 – 325 mg (100 – 150 mg)
3. ASA je lek prvog izbora i tienopiridinski preparati se daju samo ako postoji prava senzitivnost na aspirin ili izraziti i nepoželjni efekti aspirina
4. Blokatori GP IIb/IIIa receptora se ne preporučuju kao rutinski antitrombocitni lekovi, ali ih treba dodati ASA kod produžene ishemijske i planirane PCI
5. Klipodogrel u dozi od 300mg(4tbl) sa aspirinom u AKS uz nastavka Kloidogrela 75mg i aspirina od 75-325mg do 12 meseci

Klasa IIa:

niko

Klasa IIb:

Aspirin uz blokatore IIb/IIIa u AKS

Klasa III (nivo dokaza A):

1. Bolesnici sa verifikovanom ulkusnom bolešću i podacima o gastrointestinalnim krvarenjima

7.1.2. Beta blokatori

Beta blokatori predstavljaju važnu terapiju za ublažavanje simptoma kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris koji nisu preležali akutni infarkt miokarda (13). U toj grupi bolesnika nije zapaženo da smanjuju morbiditet i mortalitet (14). Međutim, grupa bolesnika koja je preležala infarkt miokarda i ima stabilnu anginu pectoris ima koristi od terapije beta blokatorima, ne samo u kontroli simptoma već i u smanjenju morbiditeta i mortaliteta (15).

Dosadašnja ispitivanja pokazala su da su svi beta blokatori podjednako efikasni u lečenju stabilne angine pectoris (16). Isto tako, oni se, uopšteno gledano, dobro podnose.

Kombinovani beta i alfa-blokatori (labetalol i karvedilol) su takođe pokazali svoju efikasnost u lečenju bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (17). U tom smislu rezultati randomiziranih studija sa karvedilolom ukazuju na smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta kod bolesnika sa hiberniranim miokardom (CHRISTMAS) ili kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore posle AIM (PRECISE, CAPRICORN)-(17a,17b). Karvedilol može imati prednost u odnosu na ostale beta blokatore kod bolesnika sa anginom pectoris i preležanim infarktom miokarda, odnosno srčanom insuficijencijom od II-IV NYHA funkcionalne grupe.

Iako se po preporukama ACC/AHA za bolesnike sa AIM beta blokatori nalaze u indikacionoj klasi IIb i III, po najnovijim preporukama ACC/AHA za lečenje srčane insuficijencije koja je navedena, beta blokatori se nalaze u indikacionoj klasi I.

Preporuke za beta blokatore u sekundarnoj prevenciji IBS (17c):

Klasa I:

1. kao inicijalna terapija kod pacijenata sa SAP i prethodnim IM (nivo dokaza A)
2. kao inicijalna terapija kod pacijentata sa SAP bez prethodnog IM (nivo dokaza B)

| |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 3. kod pacijenata sa AKS BB intravenski (prvih 12 h), a potom per os (nivo dokaza B) 4. kod pacijenata sa NAP sa ili bez prethodnog IM 5. kod pacijenata sa AIM i tahiaritmijom (AF) i bez klinickih znakova popustanja leve komore 6. kod pacijenata u akutnoj fazi non-Q IM 7. kod asimptomatskih bolesnika sa recentnim IM bez obzira na EF (nivo dokaza A)- (17c) 8. kod stabilnih simptomatskih bolesnika sa SI ali bez znakova retencije tecnosti koji nisu prethodno primali inotropne lekove – (17c) |
| Klasa IIa : |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. pacijenti posle prelezanog non-Q IM 2. kod pacijenata posle IM sa malim rizikom |
| Klasa IIb (nivo dokaza B): |
| Niko |
| Klasa III: |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. kod pacijenata sa IBS i prisutnim AV blokom II i III stepena |

7.1.3. Statini

Još su studije u kojima je nivo holesterola snižavan sa fibratima, rezinima, gemfibrozilom, dijetom, pokazale da je moguće snižavanjem nivo holesterola za 1% smanjiti učestalost koronarnih događaja za 2%(18). Međutim, ova terapija nije snižavala totalni mortalitet. Tek je studija sa statinom (Scandinavian Simvastatin Survival Study- 4S) objavljena 1994. godine pokazala da je moguće značajno spustiti ne samo kardiovaskularni već i totalni mortalitet kod bolesnika sa anginom kao i posle infarkta miokarda, sa vrednostima ukupnog holesterola >5,4 mmol/l.(19). Slično su zatim dokazale LIPID i CARE studija, (20,21), a u AVERT studiji pad morbiditeta (22). Heart Protection Study je do sada najveća studija predominantno u sekundarnoj prevenciji ateroksleroze koja je ubedljivo potvrdila sve ranije ohrabrujuće rezultate manjih studija (vidi stranu ???). Upotreba statina je napravila bitan konceptualni preokret u razumevanju procesa ateroksleroze, jer je skrenula pažnju na sastav aterokslerotičnog plaka koji je važniji nego stenoza koju taj aterokslerotični plak prouzrokuje protruzijom u lumen koronarne arterije. Angiografske, a zatim i studije sa intravaskularnim ultrazvukom su pokazale da statini vrlo malo redukuju stepen suženja krvnog suda, ali značajno menjaju kompoziciju aterokslerotičnog plaka u smislu smanjenja lipidnog bazena i zadebljanja fibrozne kape. Na taj način aterokslerotični plak se stabilizuje, odnosno manje je sklon rupturi ili erozijama, i posledičnoj aterotrombozi koja je uzrok nestabilnoj angini pectoris, akutnom infarktu miokarda i iznenadnoj smrti. Smatra se da su u sekundarnoj prevenciji statini po broju spasenih života na 100 lečenih bolesnika još isplativiji, te se obavezno preporučuje njihova primena. Ukoliko se sa dijetom (unos manje od 7% zasićenih masti i manje od 200mg na dan holesterola), fizičkom aktivnošću, redukcijom telesne težine i uzimanjem omega-3 nezasićenih masnih kiselina ne postignu vrednosti LDL holesterola manje od 3,2 mmol/l, a LDL je između 3,3 i 4,1 mmol/l i veći preporučuje se antilipidna terapija prema tabeli 7.1..

Tabela 7.1. AHA/ACC SEKUNDARNA PREVENCIJA KOD BOLESNIKA SA KORONARNOM i DRUGOM VASKULARNOM BOLEŠĆU (Smith SCJr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. A Statement for Healthcare Professionals From the AHA and ACC. Circulation 2001; 104: 1577-9).

| CILJEVI | PREPORUKE ZA INTERVENCIJU | | |
|---|---|---|---|
| PUŠENJE: Cilj: Potpuni prestanak | <ul style="list-style-type: none"> - Kvantifikovati upotrebu duvana. - Apelovati na bolesnika i na porodicu da se obavezno prekine pušenje i izbegne udisanje dima drugih pušača. - Obezbediti praktična uputstva, farmakološku terapiju, uključujući supstituciju nikotina i bupropion i organizovane programe za odvikavanje od pušenja | | |
| KONTROLA ARTERIJSKOG PRITISKA: Ciljevi: <140/90 mmHg ili <130/85 mmHg u srčanoj i bubrežnoj insuficijenciji | <ul style="list-style-type: none"> - Inicirati promene načina života (kontrola telesne težine, fizička aktivnost, umereno uzimanje alkohola, restrikciju unosa soli, podsticanje unosa voća i povrća i namirnica na niskim procentom masti) kod svih bolesnika sa sistolnim arterijskim pritiskom >130 mmHg i dijastolnim >80 mmHg. - Započeti medikamentoznu terapiju prilagodjenu specifičnostima svakog bolesnika ukoliko sistolni pritisak nije <140 mmHg, a dijastolni nije <90 mmHg ili ukoliko - Sistolni pritisak nije manji od 130 mmHg, a dijastolni nije manji od 85 mmHg kod bolesnika sa bubrežnom ili srčanom insuficijencijom. Bolesnike sa dijabetesom treba lečiti već od dijastolnog pritiska >80 mmHg. | | |
| LEČENJE HIPERLIPIDEMIJA: Primarni cilj: LDL<2.58 mmol/l (100 mg/dl) | <ul style="list-style-type: none"> - Inicirati promene u ishrani kod svih bolesnika (<7% zasićenih masti i manje od 200 mg/dan holesterola), podsticanje redovne fizičke aktivnosti i redukcije telesne težine. - Savetovati unos omega-3 masnih kiselina. - Odrediti nivo lipida u krvi, ujutru pre uzimanja hrane, a kod svih bolesnika na prijemu, a posle 24 sata kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. - Medikamentozna terapija se daje prema sledećem uputstvu: | | |
| | LDL<2.58 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) <ul style="list-style-type: none"> - dalja terapija lekovima koji snižavaju LDL nije potrebna - Razmotriti primenu fibrata ili niacina ukoliko je HDL nizak, a trigliceridid visoki | LDL=3,3-4,1 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) Terapijske opcije: <ul style="list-style-type: none"> - intenzivirati medikamentozu terapiju (statini ili resini) - Dati fibrate ili niacin (ukoliko je HDL nizak, a visoki TG - Razmotriti davanje kombinovane medikamentozne terapije (statin+fibrat ili niacin)(ukoliko je nizak HDL ili su visoki trigliceridi | LDL>4,2 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) <ul style="list-style-type: none"> - intenzivirati terapiju koja snižava LDL (statini ili resini*) - dodati ili povećati postojeću medikamentoznu terapiji uz modifikaciju načina života |

Tabela 7.2. AHA/ACC SEKUNDARNA PREVENCIJA KOD BOLESNIKA SA KORONARNOM i DRUGOM VASKULARNOM BOLEŠĆU (nastavak)

| CILJEVI | PREPORUKE ZA INTERVENCIJU |
|---|--|
| LEČENJE HIPERLIPIDEMIJA: Sekundarni cilj: ukoliko su trigliceridi > 2,2 mmol/l (200 mg/dl), onda non-HDL treba da bude <4,1 mmol/l (130 mg/dl) | <ul style="list-style-type: none"> - ukoliko su trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) ili HDL <1 mmol/l (40 mg/dl): Redukcija telesne težine i fizička aktivnost. Savetovati prestanak pušenja - ukoliko su trigliceridi 2.2-5.5 mmol/l razmotriti davanje fibrata ili niacina POSLE lekova koji snižavaju LDL* - ukoliko su trigliceridi ≥ 5.5 mmol/l razmotriti davanje fibrata ili niacina PRE lekova koji snižavaju LDL* - Razmotriti davanje omega-3 masnih kiselina kao dopunske terapije kod visokih triglicerida |
| FIZIČKA AKTIVNOST: Minimalni cilj: 30 minuta, 3-4 dana u nedelji Optimalni cilj: 30 minuta, svakodnevno | <ul style="list-style-type: none"> - Procena kardiovaskularnog rizika, najbolje testom opterećenja, da bi se dozirala dalja fizička aktivnost - Podsticati fizičku aktivnost od najmanje 30-60 minuta, po mogućnosti svakodnevno ili najmanje 3-4 puta nedeljno (šetnja, trčanje, vožnja bicikla ili druge aerobne aktivnosti) dopunjeno sa intenziviranom fizičkom aktivnošću u toku posla ili u kući (šetnja u toku pauze na poslu, rad u bašti, kućni poslovi). Za bolesnike sa umerenim ili visokim kardiovaskularnim rizikom savetuje se fizička aktivnost pod nadzorom lekara. |
| LEČENJE GOJAZNOSTI: Cilj: BMI 18,5-24,9 kg/m ² | <ul style="list-style-type: none"> - Izračunati BMI i izmeriti obim struka prilikom prvog pregleda i u toku praćenja bolesnika. - Započeti redukciju telesne težine i intenzivirati fizičku aktivnost kod gojaznih. - Ciljani opseg BMI je 18,5-24,9 kg/m² - Kada je BMI ≥ 25 kg/m² ciljni obim struka je za muškarce <101,6 cm, a za žene <88.9 cm |
| LEČENJE DIJABETESA: Cilj: HbA _{1c} <7% | <ul style="list-style-type: none"> - Odgovarajuća hipoglikemijska terapija tako da se postignu vrednosti jutarnje glikemije bliske normalnim, procenjeno kroz vrednost HbA_{1c}. - Korekcija drugih faktora rizika (fizička aktivnost, gojaznost, hipertenzija, hiperholesterolemija) |
| ANTIAGREGACIONA/ ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA: | <ul style="list-style-type: none"> - Dati 75-325 mg aspirina dnevno (trajno) ukoliko nema kontraindikacija. - Dati clopidogrel 75 mg/dan ili warfarin ukoliko je aspirin kontraindikovan - Dozirati warfarin tako da INR bude 2-3 |
| ACE INHIBITORI: | <ul style="list-style-type: none"> - Stalna terapija kod svih bolesnika posle infarkta miokarda - Početi davanje lekova rano posle infarkta kod bolesnika sa visokim rizikom (prednji infarkt, ranije već preležan infarkt, Kilip klasa II (S3 galop, pukoti, znaci srčane insuficijencije na radiografiji). - Razmotriti stalu terapiju ACE inhibitorima kod svih drugih bolesnika sa koronarnom ili perifernom vaskularnom bolešću, sem ako su kontraindikovani. |
| BETA-BLOKATORI: | <ul style="list-style-type: none"> - Dati ih kod svih bolesnika koji su preležali akutni infarkt miokarda kao i kod bolesnika sa akutnim ishemijskim sindromom. Nastaviti trajno ovu terapiju uz kontrolu eventualne pojave sporednih efekata ili kontraindikacija. - Mogu se dati za terapiju angine pectoris, poremećaja ritma i hipertenziju |

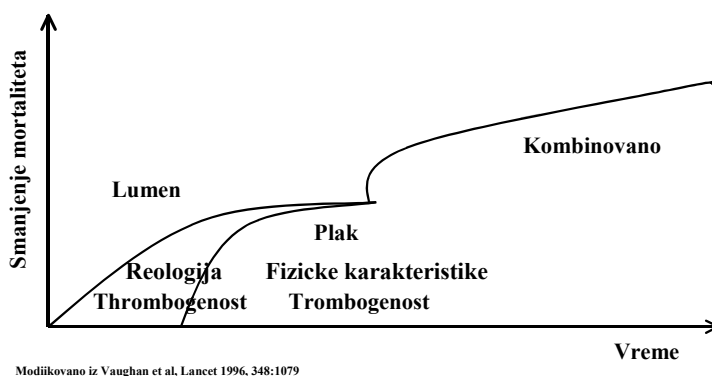
BMI – body mass index, * resini su relativno kontraindikovani kada su trigliceridi >2,25 mmol/l (200 mg/dl)

U današnjoj terapiji ateroskleroze nemoguće je dovoljno naglasiti neophodnost dostupnosti i primene statina, posebno u sekundarnoj prevenciji, jer oni smanjuju morbiditet ne samo od koronarne bolesti već i od cerebrovaskularne i periferne vaskularne bolesti. Studija 4S je pokazala da je bilo potrebno lečiti 11 bolesnika tokom 5 godina da bi se izbegao jedan nepovoljan kardiovaskularni događaj(19).

Povoljan efekat statina na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u funkciji vremena prikazan je na grafikonu 7.1.. U prvih 6 meseci statini više deluju na trombogenost analogno aspirinu i na reologiju analogno pentoksifilinu (trentalu), a u daljem produženom uzimanju deluju i na fizičke karakteristike plaka u smislu zadebljanja fibrozne kape i smanjenja lipidnog bazena. Smatra se da statini sem preko svog lipidnog efekta (smanjenje LDL i povećanje HDL holesterola), imaju i tzv pleotropična dejstva, te je ukupni efekat:

1. usporavanje progresije ateroskleroze
2. smanjenje rupture plaka
3. smanjenje tromboze na rupturiranom plaku
4. smanjenje viskoznosti krvi

Vremenski tok efekata statina



Grafikon 7.1: Vremenski tok efekata statina

Svoje efekte statini ostvaruju na celokupnoj arterijskoj cirkulaciji. Potvrdu za svoj delotvoran efekat statini (atorvastatin) su pokazali i u AVERT studiji gde su bolesnici koji su imali indikacije za PTCA proceduru i ugradnju stenta randomizirani na grupu koja je dobijala veliku dozu statina (80 mg atorvastatina), a bez interventne revaskularizacije, ili na interventnu revaskularizaciju ali bez striktno primene statina. Tokom praćenja od 18 meseci manje neželjenih vaskularnih događaja, odnosno duže vreme do prvog neželjenog događaja, primećeno je u grupi bolesnika lečenoj statinima u odnosu na PTCA i stent grupu(22). Objašnjenje za to leži u činjenici da visoka doza statina stabilizuje celokupnu koronarnu i drugu arterijsku cirkulaciju, a PTCA stabilizuje samo jednu do dve lečene lezije. Zbog toga je LIPS studija ispitivala populaciju bolesnika gde su svi imali interventnu revaskularizaciju (PTCA i stent), a polovina je randomizovana na statin (fluvastatin), a druga polovina na placebo. Učestalost vaskularnih događaja je bio manji u grupi koja je dobijala statine(23). Ovakav kombinovani mehanički i biološki pristup u sekundarnoj prevenciji ateroskleroze danas sve više predominira u postojećim preporukama. Osim toga, sam mehanički pristup lečenju ateroskleroze implantacijom endovaskularnih proteza (stent) koji su impregnirani sa lekovima koji deluju na ćelijski ciklus odgovoran za njihovu replikaciju, imaju isti cilj: kombinaciju mehaničkog i biološkog pristupa.

Neželjena dejstva terapije statinima se manifestuju povećanjem hepatičnih enzima i muskularne kreatinin fosfokinaze, koja ako dodje do masivne rabdomiolize može da dovede do bubrežne insuficijencije. Svi statini koji su do sada bili u kliničkoj upotrebi su pokazali jako dobar sigurnosni profil, sa manje od 2% bolesnika koji ne mogu da tolerišu ove lekove. Kao indikacija za prekid lečenja statinima uzima se povećanje transaminaza za više od 3 puta iznad gornje granice normale i povećanje CPK za više od 9 puta. Međutim, potrebno je napomenuti da je zbog povećane frekvencije rabdomiolize kod lečenih bolesnika sa cerivastatin u visokoj dozi, ovaj lek od strane proizvođača povučen iz kliničke upotrebe avgusta 2001. godine. Kao apsolutna kontraindikacija za primenu statina smatra se postojanje aktivne ili hronične bolesti jetre, a kao relativna kontraindikacija navodi se istovremeno korišćenje ciklosporina, gemfibrozila, niacina, makrolidnih antibiotika, nekih antigljivičnih lekova i inhibitora cithroma P-450.

Preporuke za primenu statina u sekundarnoj prevenciji:

Klasa I: svi bolesnici koji nemaju kontraindikacije za uzimanje ovih lekova

7.1.4. ACE Inhibitori

Podaci iz HOPE studije (Heart Outcome Prevention Evaluation) sa ramiprilom pokazuju povoljna dejstva ACE inhibicije kod bolesnika sa visokim rizikom za kardiovaskularne događaje starijih od 55 godina, koji prevazilaze njihov antihipertenzivni efekat(24). Substudija HOPE-a je pokazala da je 10mg ramiprila dovodilo do zaustavljanja ili usporavanja procesa ateroskleroze procenjenog pomoću karotidnog ultrazvuka i debljine intime i medije.

Treba istaci da je u HOPE studiji kriterijum za ulazak bio prisustvo dijabetesa i najmanje još jedan faktor rizika, ili već dokazana aterosklerotska bolest, koronarna cerebralna ili periferna. Sastavom bolesnika ova studija pokriva i domen primarne prvenije ukljucujuci bolesnike sa velikim rizikom za nastanak ateroskleroze, a i sekundarne. Njeni rezultati predstavljaju tijumf eksploatisanja efekata inhibicije ACE koji se mogao naslutiti po rezultatima dosta manjih studija koje su pomenute u delu o primeni inhibitora ACE u primarnoj prveniji.

Rezultati upotrebe inhibitora ACE ne samo kod hronicne srcane insuficjencie već i u toku akutne faze infarkta miokarda, da se samo pomenu SAVE, AIRE, SMILE, (24a, 24b, 24c) takodje pokazuju njihovu delotvornost. Zbog svega ovoga njihovo indikaciono podrucje se znacajno prosirilo, malte ne pokrilo ceo spektar ishemijske bolesti srca - od onih sa prisustvom faktora rizika za ishemijsku bolest srca pa sve do kraja tog lanca nepovoljnih događaja – srcane insuficjencie..

Preporuke za ACE-Inhibitore u sekundarnoj prevenciji IBS (16,24d):

Klasa I:

1. pacijenti sa SAP kod kojih nije postignuta kontrola HTA beta blokatorima i nitratima, naročito ako postoji disfunkcija leve komore ili srčana insuficijencija (*nivo dokaza B*)
2. pacijenti sa AKS kod kojih nije postignuta kontrola HTA beta blokatorima i nitratima, naročito ako postoji disfunkcija leve komore ili srčana insuficijencija (*nivo dokaza B*)

3. svim pacijentima posle AIM (u prvih 24 h), naročito posle infarkta prednjeg zida ili sa prisutnom disfunkcijom LK/SI i nastaviti je najmanje još 3- 5 godina posle IM (*nivo dokaza A*)

Klasa IIa:

1. asimptomatski pacijenti sa anamnestičkim podatkom o preležanom IM i EF od 40-50%
2. svim pacijentima sa AKS i dijabetom (*nivo dokaza B*)

Klasa IIb:

1. pacijenti u neposrednom postinfarktnom oporavku od AIM sa normalnom i lako abnormalnom funkcijom LK

Klasa III:

1. hipotenzija (SP < 100 mmHg) i druge poznate kontraindikacije

7.1.5. Blokatori receptora angiotenzinogena II

U sekundranoj prevenciji ishemijske bolesti srca, kao što je napomenuto ranije (str. ???) blokatori receptora angiotenzinogena II nisu pokazali prednost u odnosu na inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima. Naime rezultati manje ELITE studije su demantovani većom ELITE II studijom. Međutim pokazano je u Val-HeFT studiji da u srčanoj inusuficijenciji kod bolesnika koji nisu bili na inhibitorima ACE postoji koristan efekat.

Takodje postoji interesatna studija sa Valsartanom u prevenciji restenoza kod bolesnika koji su lećeni endovaskularnim protezama (stentovima) i to sa komplikovanijim koronarnim lezijama (B2/C lezije). U toj randomiziranoj, placebo kontrolisanoj, otvorenoj studiji (nije bila slepa) na 250 bolesnika pokazana je 50% redukcije instent restenoze ($p < 0.005$), i za 58% manje koronarnih reintervencija ($p < 0.005$). Međutim za ovaj problem, poućeni demantima rezultata manje ELITE studije sa većom ELITE II studijom potrebno je saćekati rezultate daljih ispitivanja. (24e).

Preporuka za korićenje blokatora receptora angiotenzinogena II u sekundarno prevenciji ishemijske bolesti srca:

Klasa IIa: kod bolesnika kod kojih je indikovana terapija inhibitorima ACE (zbog kašlja ili angioedema) ali je ne tolerišu (uglavnom se odnosi na kongestivnu srćanu insuficijenciju)

Klasa IIb: kod bolesnika sa kompleksnim lezijama na koronarnim arterijama lećenih implantacijom endovaskularnih proteza.

7.1.7. Nitrati dugog dejstva

Nitrati zajedno sa beta-blokatorima i antagonistima kalcijuma predstavljaju glavne lekove u kontroli simptoma u stabilnoj angini pectoris. Ova kontrola simptoma mođe biti kratkoroćna i dugoroćna. Šta više, nitrati tj. nitroglicerín sublingvalno, se smatraju lećkom prvog izbora u lećenju akutnog napada angine pectoris (25).

Sveukupni mehanizam antiishemijskog i antianginoznog delovanja je više posledica smanjenja potrebe miokarda za kiseonikom, (zbog smanjenja naprećanja leve srćane komore uslovljenog smanjenjem njena zapremine), nego povećane perfuzije miokarda (26). Ipak , treba reći da nitrati dilatiraju kako normalne tako i patološki izmenjenje koronarne arterije, i da mogu da smanje već postojećí spazam (27). Oni takodje dovode i do dilatacije kolateralnih krvnih sudova. Treba istaći da nitrati nemaju nikakav direktan inotropni ili hronotropni efekat na miokard (28).

Povoljan efekat nitrata u ishemijskoj bolesti srca dopunjuje i njihovo antiagregacijsko i antitrombotićeko dejstvo(28).

Najznačajniji ograničavajući efekt upotrebe nitrata je pojava tolerancije koja se brzo javlja posle njihove primene (24-48h posle aplikacije), i prati svako dugotrajnije davanje ovih lekova (25). Mehanizam tolerancija još nije razjašnjen i po svoj prilici pre je posledica smanjenja efekta nitrata na vaskulaturu nego njegove farmakokinetike. U kliničkom smislu tolerancija je važna ne samo što smanjuje neposredni efekt nitrata već povećava senzitivnost krvnih sudova na vazokonstrukciju (28).

Zato je prevencija tolerancije veliki klinički problem. Pokušano je prevazilaženje na više načina ali ni jedan do sada nije bio uspešan.

Najčešće korišćeni način prevencije tolerancije je intermitentno davanje nitrata tj. ekcentrično doziranje, što stvara tzv. slobodni interval delovanja nitrata. Smatra se da slobodni interval nitrata omogućava glatkim mišićnim celijama krvnih sudova da regenerišu suflhidrilnu grupu i da se ponovo uspostavi osetljivost krvnih sudova na nitrate.

Iako se u svetu koriste razni načini aplikacije nitrata (sublingvalni, bukalni, oralni, oralni sprej, intravenski i transdermalni) u našoj zemlji su u upotrebi samo nitrati sublingvalnog, oralnog, intravenskog i transdermalno načina aplikacije.

Nitroglicerina (NTG) se u stabilnoj angini pectoris koristi u dva oblika: za sublingvalnu i transdermalnu aplikaciju.

Sublingvalni NTG je lek izbora za prekid akutnog anginoznog napada. Daje u dozi od 0.5mg i može se ponoviti najviše tri puta u razmacima od 5min. Ako posle tri upotrebene lingvate bol ne prestane, a pri tom se bolesnik nalazi u stanju mirovanja, treba potražiti pomoć lekara.

Transdermalni NTG se aplicira u vidu posebnih flastera ili se jednostavno stavi na plastičnu foliju (ili najlon) u vidu parčeta 10x10cm (na ovu "zakrpu" aplicira se 1- 2cm dužine NTG masti)..

Zbog tolerancije testirana je intermitentna aplikacija flastera sa NTG-om (u dozi od 0.2mg, 0.6mg i 0.8mg/h) u trajanju od 12h (12h bez flastera) kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. Rezultati ispitivanja su pokazali da sve tri doze leka povećavaju toleranciju na napor i smanjuju ST depresiju od 1mm posle 30 dana terapije. Druga studija je to isto potvrdila, ali je i pokazala da NTG u ovom obliku ne smanjuje učestalost napada (29).

Oralni preparati nitrata koji se koriste u svetu nalaze se i na našem tržištu. To su: *Izosorbid dinitrat (ISDN)* i *izosorbid mononitrat (ISMN)*. Ovi preparati se upotrebljavaju za dugoročnu prevenciju anginoznih napada sa ciljem da im se smanji učestalost i jačina.

Iako ISMN ima blagu prednost u odnosu na ISDN zbog svoje bioraspodivnosti i nešto dužeg delovanja, problem tolerancije nije rešen, ni za jedan ni za drugi oblik leka. U prilog tome govori i nekoliko manjih studija koje su pokušale da prate bolesnike sa stabilnom anginom pectoris pod raznim doznim režimima ovih preparata, kako u jačini doze, tako i u učestalosti aplikacije (od jedne doze do 4x dan), uz pokušaj održavanja *ekcentričnog doziranja*. Za oba oblika je dokazano da samo povećavaju toleranciju na napor.

Danas se sve više koriste retard (long acting=slow release=extended release) oblici. Kod bolesnika sa anginom pectoris u naporu nitrata dugog dejstva treba davati u toku dana. Kod bolesnika koji pored ishemijske bolesti srca imaju i zastoju srčanu insuficijenciju, preporučuje se njihovo davanje u toku noci.

Iz navednog se vidi da prvenstveno zbog tolerancije nitrati dugog dejstva nisu lekovi prvog izbora u lečenju stabilne angine pectoris (28), što se da i zaključiti iz preporuka koje su date na kraju poglavlja (30).

Preporuke za nitrate u sekundarnoj prevenciji IBS:

Klasa I:

1. Nitrati dugog dejstva kao inicijalna terapija kod pacijenata sa SAP kada su beta blokatori kontrindikovani (*nivo dokaza B*)
2. Nitrati dugog dejstva kao dodatna terapija beta blokatorima kada beta blokatori nisu imali efekta kod bolesnika sa SAP (*nivo dokaza B*)
3. Nitrati dugog dejstva substitucionna terapija za beta blokatore kada su beta blokatori imali izražena i neprihvatljiva neželjena dejstva (*nivo dokaza C*)
4. NTG sublingvalno (ili kao sprej) kod akutnog napada angine radi trenutnog smanjenja bola (*nivo dokaza C*)
5. NTG sublingvalno (ili kao sprej) kod akutnog napada angine radi trenutnog smanjenja bola uz nastavak davanja NTG intravenski kod bolesnika sa AKS (*nivo dokaza C*)

Klasa IIa:

1. niko

Klasa IIb:

1. niko

Klasa III:

1. Ntg ili drugi nitrati u periodu od 24h od uzimanja sildenafil (Viagra)-(*nivo dokaza C*)
2. hipotenzija i bradikardija za intravenski nitroglicerol

7.1.8. Antagonisti jona kalcijuma

Antagonisti jona kalcijuma predstavljaju raznorodnu grupu lekova koji se dele u tri osnovne grupe prema hemijskoj strukturi:

- *Dihidropiridinski preparati* (nifedipin, amlodipin, felodipin, nitrendipin, nikardipin itd.);
- *Verapamil* (slična struktura papaverinu);
- *Diltiazem* (benzotiapinski derivat).

Bepridil se ne koristi u našoj zemlji, a mibefradil, antagonist kalcijumskih T kanala, zbog interakcije sa drugim lekovima povučen je sa tržišta.

Zajedničko za sve antagoniste kalcijuma je mehanizam delovanja koji se ogleda u blokiranju receptora na kanalima za kalcijum na površini glatkih mišićnih ćelija. Najveći broj lekova blokira tzv. kalcijumove kanale L-tipa iz grupe naponski-osetljivih kalcijumskih kanala.

Ova blokada u kliničkom smislu dovodi do vazodilatacije krvnih sudova prvenstveno arterija i arteriola kako sistemske cirkulacije, tako i epikardnih koronarnih arterija. Ovaj vazodilatatorni efekt je više izražen kod dihidropiridinskih derivata nego kod verapamila i diltiazema. Vazodilatacija je dozna zavisna. Dihidropiridinski derivati utiču i na razvoj kolateralnih krvnih sudova.

Verapamil ima slabije vazodilatatorno dejstvo od dihidropiridinskih preparata, ali zato ima negativno hronotropno i dromotropno dejstvo na sinusni i AV čvor.

Diltiazem je blag sistemski vazodilatator, ali moćan koronarni vazodilatator. Takođe ima negativno hronotropno i dromotropno dejstvo na automatizam sinusnog čvora i provodjenje kroz AV čvor. Diltiazem za razliku od verapamila i dihidropiridinskih preparata nema negativan inotropni efekt, tj. ne deluje direktno na miokard.

Iz navednog se vidi da je antianginozni i antiishemijski efekt antagonista kalcijuma pre rezultat pojačane koronarne perfuzije nego smanjenja potrebe miokarda za kiseonikom, iako je i ona prisutna zbog smanjenja postopterećenja i antihipertenzivnog efekta antagonista kalcijuma (31).

Efikasnost antagonista kalcijuma u lečenju bolesnika sa stabilnom anginom pectoris dokazana je u više randomiziranih placebo kontrolisanih studija (32).

Njihova efikasnost se ogleda u smanjenoj učestalosti i jacinu napada, kao i u smanjenju nepovoljnih kardiovaskularnih događaja.

Dihidropiridinski antagonisti kalcijuma druge generacije (amlodipin i nikardipin) su također ispitivani u stabilnoj angini pectoris. Za amlodipin, agens dugog dejstva, je dokazano da smanjuje učestalost i dužinu anginoznih napada, kao i uzimanje NTG. Takođe povećava toleranciju na napor (33).

Nikardipin (lek kratkog dejstva) je također efikasan u stabilnoj angini pectoris i ima slične negative efekte kao nifedipin.

Da bi se utvrdilo koji je od antagonista kalcijuma efikasniji u stabilnoj angini pectoris radjene su komparativne studije.

U tim studijama verapamil i diltiazem su se pokazali uspešnijim od nifedipina (diltiazem jer imao manje neželjenih dejstva).

Pored antianginoznog i antiishemijskog dejstva antagonisti kalcijuma imaju ulogu i u prevenciji ateroskleroze kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. To su pokazale studije INTACT (International Nifedipin Trail on Antiatherosclerotic Therapy) i studija PREVENT (amlodipin).

Nažalost, i pored ove efikasnosti antagonisti kalcijuma su pored uobičajenih nus-efekata (glavobolja, crvenilo lica, vrtoglavica ili periferni edemi) koji se javljaju kod 10-20% bolesnika pokazali i mnogo ozbiljnije negativne efekte.

Osnovni negativan efekt je negativno inotropno dejstvo ali ono nije podjednako izraženo kod svih antagonista kalcijumu. Generalno gledano, dihidropiridinski lekovi imaju izraženije negativno inotropno dejstvo nego verapamil i diltiazem. Ali i među dihidropiridinskim agensima postoji razlika. Tako nifedipin kratkog dejstva ima najizraženije negativno inotropno dejstvo. Felodipin, izradipin, nikardipin, nizoldipin i nifedipin dugog dejstva imaju manje izražen negativan inotropni efekt. Amlodipin kao lek dugog dejstva uopšte nema negativno inotropno dejstvo.

Ipak, u kliničkoj praksi, pokazalo se da samo nifedipin kratkog dejstva ima opasno negativno inotropno dejstvo, kao i kombinacija verapamila i diltiazema sa beta blokatorima. Amlodipin se može sa sigurnošću davati i bolesnicima sa hipertenzijom i zastoju srčanom insuficijencijom. Studija PRAISE 2 je pokazala da se amlodipin, za razliku od drugih antagonista kalcijuma, može davati u teskoj srčanoj insuficijenciji jer nije doveo do pogorsanja, iako nije smanjio ni mortalitet kod srčane insuficijencije neishemijske etiologije (33a).

Rezultati studija o povezanosti antagonista kalcijuma sa gastrointestinalnim krvarenjem i pojavom kancera raznih lokalizacija još uvek su kontroverzni.

Ono što je sa sigurnošću dokazano, i što predstavlja glavni argument protiv korišćenja antagonista kalcijuma kratkog dejstva, je povećan rizik od nastanka infarkta miokarda kod bolesnika sa hipertenzijom koji su primali antagoniste kalcijuma kratkog dejstva. Isto tako, dokazana je povećana smrtnost kod bolesnika u neposrednom postinfarktnom periodu koji su primali visoke doze nifedipina kratkog dejstva. (34). Studije (HOT i STOP-2) sa antagonistima kalcijuma dugog dejstva nisu pokazala ovo pogubno dejstvo. Šta više antagonisti kalcijuma dugog dejstva imaju preventivno dejstvo (35,36) kod ovih bolesnika kao i ACE inhibitori (ali ne u toj meri).

Sa druge strane, neke studije (DAVIT II i Multicenter Diltiazem Post Infarction Trail Research Group), su pokazale da davanje verapamila i diltiazema kratkog dejstva ne dovodi do povećana rizika od smrti kod bolesnika bez znakova srčane insuficijencije (37).

Iz navedenog se može zaključiti da sa davanjem antagonista kalcijuma kratkog dejstva treba biti krajnje opazriv. Iako je moguće da neki pacijenti imaju korist od ovih lekova (bolesnici sa non-Q infarkt), oni se za sada ne preporučuju kao lekovi za rutinsku upotrebu.

Generalno, upotreba kalcijumskih antagonista u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, posebno kod bolesnika sa disfunkcijom leve srčane komore i/ili znacima srčane isnuficijencije, se ne preporučuje jer mogu da štete. Jedino se amlodipin izuzima iz ove generalne preporuke.

Preporuke za antagoniste kalcijuma

Klasa I:

1. antagonisti kalcijuma dugog dejstva kao inicijalna terapija kod bolesnika sa SAP kada su beta blokatori kontraindikovani (nivo dokaza B)
2. antagonisti kalcijuma dugog dejstva kao dodatna terapija beta blokatorima kada beta blokatori nisu imali efekta kod pacijenata sa SAP (nivo dokaza B)
3. antagonisti kalcijuma dugog dejstva kao supstituciona terapija za beta blokatore kada su beta blokatori imali izražena i neprihvatljiva neželjena dejstva kod pacijenata sa SAP (nivo dokaza C)
4. kod pacijenata sa AKS (NAP) koji imaju stalne bolove kada su beta blokatori kontraindikovani ordinirati verapamil ili diltiazem kao inicijalnu terapiju ali u odsustvu disfunkcije LK ili ZSI (nivo dokaza B)
5. antagonisti kalcijuma dugog dejstva kod vazospasticne angine (nivo dokaza B)

Klasa IIa:

1. kod pacijenata sa AIM verapamil i diltiazem se mogu dati kada su beta blokatori neefikasni ili postoji kontraindikacija za njihovu primenu (bronhospazam) (nivo dokaza C)
2. kod pacijenata sa AIM radi kontrole AF sa brzim ventrikularnim odgovorom u odsustvu ZSI, disfunkcije LK ili AV bloka
3. dugodelujuci kalcijumski antagonisti umesto beta blokatora kao inicijalna terapija SAP (nivo dokaza B)
4. nedihidropiridinski antagonisti kalcijuma, oralno i/ili i.v. kod bolesnika sa AKS (NAP) kao inicijalna terapija u odsustvu teske disfunkcije LK ili drugih kontraindikacija (nivo dokaza B)
5. oralni dugodelujuci dihidropiridinski antagonisti kalcijuma kod bolesnika sa AKS (NAP) u slucaju rekurentne ishemijske i pored upotrebe beta blokatora i nitrata (nivo dokaza B)

Klasa IIb:

1. kod pacijenata sa subendokardnim IM može se dati diltiazem (bez SI ili disfunkcije LK). Terapiju treba otpočeti posle 24h od nastanka IM i davati je do 1 godine.
2. dugodelujuci nedihidropiridinski antagonisti kalcijumskih kanala umesto beta blokera kod bolesnika sa AKS (NAP) (nivo dokaza B)
3. dihidropiridinski antagonisti kalcijuma brzog delovanja zajedno sa beta blokatorima u AKS (NAP) (nivo dokaza B)

Klasa III:

1. nifedipin kratkog dejstva je generalno kontrindikovan u rutinskom lečenju bolesnika sa IBS, narocito sa AKS (nivo dokaza A)
2. verapamil i diltiazem su kontraindikovani kod pacijenata koji imaju ZSI ili disfunkciju LK

7.1.9. Hormonska supstituciona terapija

Iako nema velikih randomiziranih studija koje su ispitivale efekat hormonske supstitucione terapije u koronarnoj bolesti, negativni rezultati HERS II i Women's Health Initiative studija impliciraju da se ona ne primenjuje ni u sekundarnoj prevenciji (38, 39)

| |
|---|
| Preporuke: |
| Klasa I: |
| niko (nivo dokaza A) |
| Klasa IIa: |
| 1. kratkotrajna terapija kod žena kod kojih se valunzi ne mogu kontrolisati drugim merama (nivo dokaza A) |
| 2. izrazito teška osteoporoza |
| Klasa IIb: umerena osteoporoza |
| Klasa III: svi ostali |

7.1.10. Antioksidansi

Uloga antioksidansa u sekundarnoj prevenciji IBS nije još uvek razjasnjena, a rezultati su kontroverzni. Do sada su radjene 4 studije o ulozi ovih supstanci na KV događaje kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Studije The Finnish ATBC Cancer Prevention Study (alfa tokoferol i beta karoten), HOPE studija (Vit E) i GISSI prevential trail (Vit E i riblje ulje) nisu pokazale da antioksidansi imaju povoljan efekat kod bolesnika sa IBS u smislu smanjenja morbiditeta, mortaliteta i KV smrti (40). Jedino je engleska studija CHAOS pokazala da Vit E signifikantno smanjuje nastanak nefatalnih infarkta, ali bez redukcije KV smrti (period istraživanja je bio kratak), kako kod muskaraca, tako i žena. (41)

Za ove preparate važi preporuke kao i u primarnoj prevenciji, odnosno nije dokazano njihovo povoljno dejstvo

Na osnovu dostupnih studija za sada se ne preporučuju antioksidanti u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

Preporuke za davanje oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika koji su preležali infarkt miokarda

Oralna antikoagulantna terapija

Nema mnogo randomizovanih studija o upotrebi antikoagulantne terapije kod bolesnika sa IBS. navedene su preporuke koje postoje u savremenoj literaturi.

| |
|--|
| Klasa I: |
| 1. za sekundarnu prevenciju miokardnog infarkta kod postinfarktних bolesnika koji ne mogu da uzimaju aspirin |
| 2. bolesnici sa perzistentnom atrijskom fibrilacijom |
| 3. bolesnici sa trombom u levoj komori |
| Klasa IIa: |
| 1. Bolesnici sa velikim segmentnim ispadima u kontraktilitetu (aneurizma) i lošom EF |
| 2. Bolesnici sa paroksizmalnom atrijskom fibrilacijom |

Klasa IIb:

1. Bolesnici sa lošom EF sa ili bez znakova srčane insuficijencije, ali bez aneurizme leve komore

7.1.10. Diuretici

Studija RALES (35), prva je pokazala da je sa diureticima moguće smanjiti mortalitet medju bolesnicima sa srčanom insuficijencijom ukoliko se u terapiju sa ACE inhibitorima, diureticima Henleove petlje i ev. digoksinom, doda i spironolakton. Ovaj lek ne deluje samo kao diuretik već, obzirom da se radi o antagonistu aldosterone, i kao modulator hormonskog odgovora. Inače, diuretici Henleove petlje su lekovi u sekundarnoj prevenciji za koje se nije dokazalo da smanjuju mortalitet, ali sigurno poboljšavaju kvalitet života i neophodni su da bi se bolesnik uveo u tzv. “suvo stanje” (euvolemiju), da bimo glava da se započne terapija sa beta blokatorima. Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji su hipotenzivni pre uvođenja ACE inhibitora potrebno je dan-dva obustaviti diuretik (17c).

Preporuke za upotrebu diuretika

Klasa I: kongestivna srčana insuficijencija sa retencijom tečnosti

Klasa IIa: spironolakton kod bolesnika u NYHA IV klasi sa očuvanom renalnom funkcijom i normalnim kalijumom.

1.1.11. Kombinovani alfa i beta blokatori

Kombinovanim, alfa 1 i neselaktivnim beta blokatorima tj. karvedilolu pripala je slava da su jednu klasičnu kontraindikaciju za njihovu primenu – srčanu insuficijenciju, pretvorili u svoju indicaciju. Iako se danas smatra da kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom obavezno treba pokušati uvesti u terapiju beta blokator, da će on biti podnošljiv u 85% bolesnika, postoje indicije da kombinovani alfa 1 i beta blokatori imaju nešto povoljnije efekte nego izdvojeni selektivni ili neselektivni beta blokatori (17a, 17b, 17c) (videti str 159 za preporuke).

7.1.12. Selektivni alfa 1 blokatori

Obzirom da se kod hipertenzivnih bolesnika u ALLHAT studiji koji su bili na Doxasinu pojavila u većem procentu srčana insuficijencija, potreban je oprez sa ovim lekom kod onih koji imaju latentnu srčanu insuficijenciju. Danas se smatra da se oni mogu koristiti u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca kod bolesnika kod kojih je kontrolisan volumen tečnosti, a imaju indicaciju naročito kod onih koji imaju istovremeno i hiperplaziju porstate (17c).

Literatura:

1. Rutherford JD. Chronic stable angina: Medical Management. In Fuster V, Ross R, Eric Topol(eds). Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia, JB Lippincot, 1996. 1419-1932.
2. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery Disease.In Heart Disease , A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald E, (ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997. 1289-1365.
3. Schafer AI, Aki NM, Levine GN.Hemostasis, thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease. In Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. Brauwald E, Zipes DP, Libby P,(eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001. 2099-2132.
4. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina.A randomized, placebo controlled clinical trail. Ann Intern Med 1991; 114:835-839.
5. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy:prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1995;308:81-106.
6. Joul-Moller S, Edvardson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trail od aspirin in primary prevention od myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; 340:1421-1425.
7. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. N Eng J Med 1989; 321: 129-135.
8. Harpaz D, Gottlieb S, Graff E et al. Effect of aspirin treatment on survival in non-insulin-diabetic-dependent patients with coroaary artery disease. Izraeli Bezafibrate Infarction Prevention Group. Am J Med 1998; 105: 494-497.
9. Tsuya T, Okada M , Horie H, Ishikawa K. Effect of dipyridamole at the usual oral dose on exercise-induced myocardial ischemia in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1990; 66:275-278.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events(CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
11. Hankey GJ, Sudlow CL, Dumbadin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trails. Stroke 2000;
- 11a. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Reccurent Events Trail Investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Eng J Med 2001; 345: 494-502.
12. van den Bos AA, Deckers JW, Heyndrickx GR et al. Safety and efficacy of recombinant hirudin(CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina pectoris undergoing coronary angioplasty. Criculation 1993; 88: 2058-2066.
13. Warren SG, Brewer DL, Orgain ES. Long-term propranolol therapy for angina pectoris. Am J Cardiol 1976; 37:420.
14. Kannan JP, Aroesty JM, Gersch BJ. Beta blockers in the management of stable angina pectoris. UpToDate, 9.2. 2001.
15. Depelshin P, Sobolski J, Jottrand M, Flanet C. Secondary prevention after myocardial infraction.Effects of beta blocking agents and calcium antagonists. Cardiovasc Drug Ther 1988;2:139.
16. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33(7):2135-2154.

17. Prida XE, Hill JA, Feldman RL. Systemic and coronary haemodynamic effects of combined alpha- and beta-adrenergic blockade (labetalol) in normtensive patients with stable angina pectoris and positive exercise stress responses. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1084-1088.
- 17a. Packer M, Colluci WS, Sackner-Bernstein JD. Double-blind, placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: The PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94:2793-2799.
- 17b. Dargie HJ et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357 (9266):1385-1390.
- 17c. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure (Committee on Management of Patients With Chronic Heart Failure). 2001. American College of Cardiology-www.acc.org /American Heart Association-www.Americanheart.org.
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Eng J Med* 1999; 341:410-418.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The 4S. *Lancet* 1994; 1383-1389.
20. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 1349-1357.
21. Lewis SG, Sacks FM, Mitchell JS et al. Effects of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 140-146.
22. Pitt B, Wabers D, Brown WV et al. for Atorvastatin versus Revascularisation Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary heart disease. *N Eng J Med* 1999; 341: 70-76.
23. Serruys P. LIPS: Fluvastatin reduces events post-PCI. www.theheart.org/index.cfm?doc_id=29239
24. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342:145-155.
- 24a. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al: Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement Trial. *N. Engl J Med* 1992; 327: 669-667.
- 24b. The AIRE Study investigators: Effects of ramipril on mortality and morbidity of survival of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
- 24c. Ambrosini E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study investigators; The effects of ACE inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J med* 1995; 332: 80-85.
- 24d. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). 1999. Updated ACC/AHA AMI Guidelines. American College of Cardiology-www.acc.org /American Heart Association-www.Americanheart.org (Web Version).
- 24e Peters S et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type IIb/c lesions: the Val-PREST Trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13:(2):93-97

25. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Eng J Med* 1998; 338:520.
26. Abrams J. Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am Heart J* 1985; 110:216.
27. Brown BG, Bolson E, Petersen RB et al. The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilation as major component of the drug response. *Circulation* 1981; 64: 1089.
28. Kannam JP, Gersh BJ. Nitrates in the management of stable angina pectoris. *UpToDate*, 9.2. 2001.
29. Thadami U, Maranda CR, Amsterdam E et al. Lack of pharmacological tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann Intern Med* 1994; 120:353.
30. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Patients with Unstable Angina). 2002. American College of Cardiology-www.acc.org /American Heart Association-www.americanheart.org. 1-95.
31. Kannam JP, Aroesty JM, Gersh BJ. K. Calcium channel blockers in the management of stable angina. *UpToDate*, 9.2. 2001.
32. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. on the behalf of the IMAGE study group. Combination therapy with metoprolol nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:311.
33. Dunselman PHJM, van Kempen LHJ, Bouwens LHM et al. Value of the addition of amlodipine to atenolol in patients with angina pectoris despite adequate beta blockade. *Am J Cardiol* 1998; 81:128.
- 33a. Packer M. PRAISE 2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Study). Presented at the 49th American College of Cardiology Meetings. Anaheim. Ca, March 2000.
34. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-Related increase in Mortality in patients with coronary heart disease.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study patients characteristics. Randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Press* 1994; 3: 322-327.
36. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients. Cardiovascular mortality and morbidity The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
37. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effects of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT-II). *Am J Cardiol* 1990; 66:779-785.
38. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease on postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280(7):605-613.
39. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incidence nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285:206.
40. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342:154
41. Tangney CC, Rosenson RS. Antioxidants in coronary heart disease : Vitamin E and beta carotene. *UpToDate*, vol. 9, No.2 ; 2001.

7.2. Preporuke za reavskularizaciju miokarda perkutanom interventnim procedurama, ili hirurškom intervencijom

U poslednjih 10 godina sekundarna prevencija IBS perkutanom koronarnim procedurama i hirurškim metodama je preteprela značajne promene kako u tehničkom tako i u suštinskom, biološkom, smislu. Perkutane koronarne intervencije su usavršene primenom sve novijih generacija balona i endovaskularnih proteza (stentova). Impregnacija endovaskularnih proteza koje služe kao platforma za lagano oslobađanje farmakološki aktivnih supstanci koje deluju na ćelijski ciklus u smislu blokiranja ekscesivne proliferacije intime, što je jedan od mehanizama restenoze, u RAVEL studiji je potpuno eliminisala ovu komplikaciju koja je inače bila Ahilova peta čitave metode. Godine pred nama će tek pokazati svu veličinu ovakvog pristupa u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

Koronarna hirurgija je takodje napredovala u smislu dalje redukcije operativne smrtnosti i perioperativnih komplikacija, kao i prolongiranjem prohodnosti bajpas graftova sve širom primenom arterijskih umesto venskih premošćenja. Primena hirurgije na kucajućem srcu kao i minimalno invazivna hirurgija, proširile su indikaciono područje ovog vida terapije

Ove intervencije spadaju u delokrug rada tercijarnih centara te zato u ovim preporukama neće biti razmatrane