

Profylaktická léčba stabilní anginy pectoris

Jaromír Hradec

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Léčba stabilní anginy pectoris (AP) musí být komplexní. Tvoří ji nezbytná preventivní opatření, farmakologická léčba a v indikovaných případech revaskularizace myokardu, buď katetrizační, nebo chirurgická. Farmakologická a invazivní léčba nejsou konkurenční, ale vzájemně se doplňují. Článek přináší přehled farmakologické léčby stabilní AP. U každého nemocného musí být důsledně uplatňována všechna sekundární preventivní opatření, nefarmakologická i farmakologická. Vlastní farmakologickou léčbu AP je možné formálně rozdělit na léčbu ovlivňující prognózu (antiagregancia, statiny, inhibitory RAAS a betablokátory) a léčbu ovlivňující symptomy (betablokátory, ivabradin, blokátory kalciových kanálů, dlouhodobě působící nitráty a metabolicky působící léky). Betablokátory jako jediné léky ovlivňují prognózu i symptomy, jsou proto antianginózními léky první volby.

Klíčová slova: stabilní angina pectoris, farmakoterapie, antianginózní léky.

Prophylactic treatment of stable angina pectoris

Treatment of stable angina pectoris (AP) has to be complex. It consists of necessary preventive measures, pharmacological therapy and revascularization procedures, either catheterization or surgical. Pharmacological therapy and invasive revascularization procedures are not competitive, but they are complementary. The article brings an overview of pharmacological treatment of stable AP. In all patients secondary prevention measures has to be applied, non-pharmacological as well as pharmacological ones. It is possible to divide formally pharmacological treatment of stable AP into treatment influencing prognosis (antiplatelet drugs, statins, RAAS inhibitors and betablockers) and treatment influencing symptoms (betablockers, ivabradine, calcium channel blockers, long-acting nitrates and metabolically acting drugs). Betablockers as the only drugs improving both, the prognosis and symptoms, therefore they are the antianginal drugs of the first choice.

Key words: stable angina pectoris, pharmacotherapy, antianginal drugs.

Interv Akut Kardiolog 2013; 12(2): 88–92

Úvod

Stabilní angina pectoris (AP) je jednou z nejčastějších klinických manifestací ischemické choroby srdeční (IHS). Je prvomaniestací IHS přibližně u poloviny nemocných. Dnes se místo termínu stabilní AP stále častěji používá širší termín stabilní IHS. Léčba stabilní AP musí být komplexní, zahrnuje změny životního stylu, sekundární prevenci aterosklerózy a vlastní léčbu. Léčebné postupy jsou jednak farmakologické, jednak nefarmakologické – revaskularizace myokardu v indikovaných případech, ať již katetrizační nebo chirurgická. V následujícím textu je shrnuta profylaktická farmakologická léčba stabilní AP, tak jak ji podrobně popisuje Doporučený postup České kardiologické společnosti (ČKS) z r. 2010 (1). Od roku 2012 ČKS netvoří vlastní doporučené postupy, ale přebírá doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC). Nová guideline ESC o diagnostice a léčbě stabilní AP, resp. stabilní IHS mají být publikována v průběhu r. 2013. Nedávno byla publikována společná guidelines několika amerických odborných společností pro diagnostiku a léčbu stabilní IHS (2, 3), která jednoznačně zdůrazňují důležitá preventivní opatření a farmakoterapii jako léčbu první volby. Revaskularizace by měla zůstat vyhrazena pro indikované nemocné, u kterých farmakologická léčba buď dostatečně neodstraní symptomy, nebo u kterých může zlepšit prognózu.

Farmakologická léčba a revaskularizace myokardu nejsou konkurenčními léčebnými postupy, ale naopak se navzájem doplňují.

Péče o nemocného s chronickými formami IHS má dva aspekty: zlepšení prognózy a úpravu kvality života čili zbavení potíží. Z prognostického hlediska nemocného nejvíce ohrožuje akutní uzávěr věnčité tepny (akutní infarkt myokardu), poruchy srdečního rytmu (náhlá srdeční smrt) a vývoj dysfunkce levé komory (srdeční selhání). Symptomy (stenokardie či jejich ekvivalenty) mají příčinu hlavně v myokardiální ischemii. Jednotlivé léčebné kroky by proto měly vést k ovlivnění následujících momentů: zabránění uzávěru věnčité tepny trombem (antiagregancia), stabilizaci a zabránění progresi sklerotického plátu (statiny), prevenci vzniku arytmií či léčbě již přítomných poruch rytmu (betablokátory, antiarytmika), zamezení remodelace komory a vývoje srdeční insuficience (blokátory systému RAAS, léčba hypertenze) a konečně je třeba předcházet myokardiální ischemii (bradykardizující, vazodilatační a metabolickou antianginózní léčbou). Profylaxe ischemie zlepšuje kvalitu života, není však doložen její příznivý dopad na prognózu.

Sekundární prevence u nemocných se stabilní IHS

U nemocných se stabilní AP by se měl důsledně realizovat soubor opatření, která souhrn-

ně nazýváme sekundární prevence. Její zásady jsou totožné s primární prevencí u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem (4). Navíc přibývají některá preventivní opatření farmakologická.

Modifikace životního stylu a důsledná intervence všech ovlivnitelných rizikových faktorů včetně farmakoterapie hypertenze a dyslipidemií je tím nejzákladnějším a naprosto nutným opatřením u každého nemocného. Cílové hodnoty krevního tlaku (< 130/80 mm Hg) stejně jako celkového a LDL cholesterolu (< 4,5 mmol/l a < 2,5 mmol/l) jsou ale nižší než v primární prevenci. Zvláštní pozornost si zaslouží kouření. Kardiovaskulární mortalita nemocných, kteří i se stabilní AP kouří, je dvojnásobně vyšší nežli těch, kteří nekouří nebo kouřit přestali. Abstinence od kouření je tím nejúčinnějším opatřením v sekundární prevenci. Žádný lék nedokáže snížit mortalitu o 50%, jako to dokáže přerušení kuřáckého zlovyku.

Farmakologická léčba ovlivňující prognózu

1. Zabránění uzávěru tepny trombem – protidestičková léčba (antiagregancia)

Antiagregační léčba vede ke snížení mortality a výskytu reinfarktů o 20–25%. Je proto odůvodněné, aby byla všem nemocným se stabilní AP, kteří nemají absolutní kontraindikace, poskytnuta. Lékem první volby je **kyselina acetylsalicylová**

(ASA), ireverzibilně blokující destičkový enzym cyklooxygenázu-1 a působící tak po celou dobu cirkulace trombocytu. Doporučovaná denní dávka je mezi 75–150 mg, u nás je obvyklé dávkování 1 × denně 100 mg per os. Při této nízké dávce je riziko krvácivých komplikací minimální. Léčba by měla být celoživotní. Se zvyšující se dávkou antiagregační účinek nestoupá, ale narůstá riziko krvácivých komplikací a nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu.

Alternativou podávání ASA při jejich kontraindikacích či intoleranci jsou inhibitory destičkových receptorů pro adenosindifosfát (ADP): **ticlopidin**, **clopidogrel** a nově také **prasugrel** a **ticagrelor**. Tyto léky, patřící do skupiny thienopyridinů, jsou nekompetitivními inhibitory destičkového receptoru P2Y₁₂, klíčového receptoru pro ADP. Mají podobné protideštičkové účinky jako ASA. Ticlopidin byl takřka úplně nahrazen clopidogrelem, který je bezpečnější a zejména nepůsobí neutropenii.

Pro nemocné, kteří prodělali infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) nebo koronární intervenci se zavedením intrakoronárního stentu přináší další prospěch duální antiagregační léčba – kombinace ASA a clopidogrelu, event. prasugrelu nebo ticagrelolu. Její podávání je časově omezené. Po zavedení metalického intrakoronárního stentu při PCI se doporučuje na dobu jednoho měsíce, u nemocných po NSTEMI na 6–12 měsíců a po zavedení stentu uvolňujícího léky není optimální doba podávání jasná, podle informací dostupných v současnosti by měla trvat alespoň 12 měsíců.

2. Úprava endoteliální dysfunkce, stabilizace plátu, zástava aterosogeneze

Stabilizace cévní stěny je účinným léčebným postupem snižujícím riziko trombotické okluze i progresu aterosklerotického postižení. Vedle abstinence od aktivního i pasivního kouření, kontroly případné hypertenze či diabetes mellitus je rozhodující důsledná léčba dyslipidemií. U nemocných s chronickou ICHS musí být snaha dosáhnout hodnot lipidogramu, při kterých dochází k regresi aterosklerotických plátů, tj. plazmatické koncentrace LDL cholesterolu < 2,5 mmol/l (4). Endoteliální dysfunkci také zlepšuje farmakologická blokáda RAAS, která působí komplexním mechanismem i v jiných etážích.

Statiny

K léčbě hypercholesterolemie, resp. dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu jsou nejúčinnější statiny. Jejich hypolipidemická účinnost stoupá v řadě pravastatin, lovastatin, fluvastatin (ve formě s prodlouženým účinkem),

simvastatin, atorvastatin a rosuvastatin. Zlepšení prognózy je závislé na dosaženém poklesu aterogenních lipidů. Poklesu LDL cholesterolu o > 50 %, při kterém je dokumentována regrese aterosklerotických plátů, je možné dosáhnout pouze vysokými dávkami atorvastatinu či rosuvastatinem. V dávkách obvykle užívaných je možno počítat s asi 20–30 % snížením mortality, pokles incidence IM je výraznější. Výskyt nežádoucích účinků je při léčbě statiny velmi nízký, vedle občasných drobných dyspeptických potíží či průjmu se mohou objevit zejména myalgie až lehké myopatie, potenciálně letální rhabdomyolýza je však mimořádně vzácná s výskytem 5–10 případů/milion léčených.

Nedosáhne-li se cílových hodnot lipidogramu ani vyššími dávkami statinů, je možná kombinace statinu s dalším hypolipidemikem – **ezetimibem**. Od přidání ezetimibu je možno očekávat další pokles LDL cholesterolu o 15–20 %, tedy obdobný účinek, jako má minimálně ztrojnásobení dávky statinu, výskyt nežádoucích účinků se však nezvyšuje.

Inhibitory ACE a sartany

Dalšími skupinami léků upravujících endoteliální dysfunkci jsou inhibitory ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II – sartany. Mechanismem pozitivního účinku je úprava hyperaktivované osy renin-angiotenzin-aldosteron, snížení krevního tlaku a zlepšení endoteliální funkce. Důkazy o příznivém dopadu léčby na prognózu a výskyt kardiovaskulárních příhod také u normotenzních nemocných s chronickou ICHS existují pro ramipril (5), perindopril (6) a telmisartan (7). Při srovnání jednotlivých inhibitorů ACE mezi sebou bylo u nemocných po prodělaném infarktu myokardu a nemocných s chronickým srdečním selháním pozorováno, že léčba ramipilem a perindopilem je spojena s nižší mortalitou ve srovnání s inhibitory ACE s kratší dobou účinku. Farmakologická blokáda RAAS inhibitory ACE nebo sartany vede v sekundární prevenci k poklesu závažné kardiovaskulární morbidity a mortality přibližně o 20 %. Léčba je indikována především u nemocných s hypertenzí, diabetes mellitus, dysfunkcí levé srdeční komory, srdečním selháním či při nefropatii s proteinurií.

3. Prevence poruch srdečního rytmu

Betablokátory

Užití betablokátorů v léčbě chronických forem ICHS vede ke zlepšení prognózy i snížení výskytu ischemie myokardu a zlepšení tolerance zátěže. Komplexním účinkem, tj. snížením rizika závažných arytmií (vzestupem fibrilačního prahu), poklesem krevního tlaku či zlepšením myokardiální perfuze, se dosáhne poklesu výskytu náhlé

smrti o 30–40 %, reinfarktu o 30–35 % a celkové mortality o 20–25 %. (8) Pro výběr betablokátoru má největší význam afinita k receptorům β_1 či β_2 (tj. kardioselektivita). V kardiologických indikacích se užívají kardioselektivní přípravky, protože mají méně nežádoucích metabolických účinků a jsou lépe tolerovány. Pro výběr betablokátoru je důležitý i metabolický profil, konkrétně ovlivnění citlivosti k inzulinu. Betablokátory, zejména neselektivní, navozují inzulinorezistenci. Výjimkou jsou přípravky s přidatným vazodilatačním účinkem, jako je kombinovaný alfa- i betablokátor carvedilol, nebivolol, který uvolňuje oxid dusnatý, či blokátor β_1 -receptorů se stimulačním působením na β_2 -receptory celiprolol. U nich existují důkazy o příznivém, či alespoň neutrálním působení na glycidový metabolismus. U diabetiků a osob s vysokým rizikem vzniku cukrovky (obézní, s pozitivní rodinnou anamnézou či s vyšší glykemií nalačno) by měly být betablokátory s příznivým metabolickým profilem preferovány. Nutno zdůraznit, že diabetici jako nemocní s vysokým kardiovaskulárním rizikem profitují z podávání betablokátorů více než nediabetici.

U nemocných s AP nebyly s betablokátory provedeny žádné prognostické studie, pouze se extrapolují příznivé výsledky z poinfarktových studií. Významným omezením platnosti jejich závěrů je, že poinfarktové studie s betablokátory byly většinou provedeny v osmdesátých letech minulého století, tedy v době, kdy se ještě nepoužívala sekundárně preventivní farmakoterapie, jakou představují statiny či inhibitory ACE. Rozdíly v terapeutickém přístupu proto vzbuzují určité pochybnosti, zda závěry těchto studií platí i při současné léčbě. Nicméně stále platí, že betablokátory jsou u nemocných s AP i němou ischemií, kteří nemají kontraindikace, považovány za antianginózní léky první volby.

Velmi důležitá je otázka dávky. Vzhledem k interindividuálním rozdílům v působení je nejlepší se orientovat podle dosažené klidové srdeční frekvence. Tento postup je podložen i výsledky klinických studií, snížení mortality je přímo úměrné bradykardizujícímu účinku (8). Optimální hodnoty klidové srdeční frekvence jsou pro většinu nemocných v rozmezí 50–60 min⁻¹. Při této frekvenci je předpoklad dostatečné sympatoadrenální inhibice a navíc se docílí i optimální perfuze koronárními tepnami. Nemá-li nemocný potíže, pak není třeba se obávat ani klidové bradykardie pod 50/min. Ideálně by podávaná dávka betablokátoru měla též limitovat vzestup srdeční frekvence při zátěži na 75 % srdeční frekvence, která vyvolává ischemii myokardu. Ukončení léčby betablokátory nesmí být náhlé, lék se musí vysazovat postupně během několika dnů. Při náhlém vysazení hrozí

Tabulka 1. Mechanismus účinku profylaktické antianginózní léčby

Zlepšení průtoku ischemickým myokardem	
Maximální dilatace v místě stenózy a prevence spazmu	Nitráty, blokátory kalciových kanálů, aktivátory kaliového kanálu
Zpomalení srdeční frekvence	Betablokátory, ivabradin, bradykardizující blokátory kalciových kanálů
Stimulace novotvorby kolaterál	Fyzická aktivita
Obnova průtoku stenózovanou tepnou	Revaskularizační intervence (PCI, CABG)
Snížení metabolických nároků myokardu	
Zpomalení srdeční frekvence	Betablokátory, ivabradin, bradykardizující blokátory kalciových kanálů
Snížení kontraktility myokardu	Betablokátory, bradykardizující blokátory kalciových kanálů
Akutní snížení telediastolické náplně LK při poklesu žilního návratu	Rychle působící nitráty
Ovlivnění metabolismu myokardu – optimalizace využití energie a funkce iontových kanálů	
Zlepšení využití energie (útlumem b-oxidace mastných kyselin a stimulací glykolýzy)	Inhibitory 3-ketoacyl-CoA-tiolázy (3-KAT): trimetazidin
Prevence vzestupu sarkoplazmatické koncentrace kalcia v důsledku ischemie	Blokátory pozdního sodíkového kanálu INaL: ranolazin

vznik ischemie myokardu, akcentace anginózních potíží a v závažně až vznik infarktu myokardu.

Farmakologická léčba ovlivňující symptomy a ischemii

K přerušení anginózního záchvatu se používají krátkodobě působící nitráty – nitroglycerin nebo isosorbit dinitrát v různých aplikačních formách, většinou sublinguálních a intraorálních. V tomto přehledu se ale věnujeme pouze dlouhodobé profylaktické léčbě.

Profylaktická antianginózní léčba má za cíl odstranit nebo alespoň zmenšit potíže nemocného. S výjimkou betablokátorů však neovlivňuje prognózu. K dispozici jsou následující léky, rozdělené do skupin podle mechanismu účinku (viz tabulka 1): 1. bradykardizující léčba – betablokátory nebo ivabradin, 2. vazodilatační léčba – blokátory kalciových kanálů nebo dlouhodobě působící nitráty, 3. metabolická léčba – trimetazidin nebo ranolazin. Přípravky z různých skupin lze s výhodou vzájemně kombinovat. Léčba se obvykle zahajuje monoterapií, pokud není dostatečně účinná, přechází se na dvojkombinaci a u značně symptomatických nemocných výjimečně i na trojkombinaci léků. Kombinace antianginózních léků však zvyšuje antianginózní a antiischemický účinek již jen málo, a proto by u každého výrazně symptomatického nemocného měla být provedena koronární angiografie a zvážena indikace k revaskularizaci, ať již katetrizační (PCI), nebo chirurgické (CABG).

1. Léky zpomalující srdeční frekvenci

Dosažení optimální klidové srdeční frekvence (zpravidla mezi 50–60/min) je důležité, protože jednak se prodloužením diastolické fáze srdeční

ho cyklu zlepší perfuze myokardu, jednak se sníží metabolické nároky myokardu. Dosáhnout zpomalení srdeční frekvence lze betablokátory, ivabradinem a bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů typu L (verapamil a diltiazem).

Betablokátory jsou velmi účinnými antianginózními léky. Zvyšují toleranci zátěže a snižují počet symptomatických i němých epizod ischemie myokardu. Současně jako jediná skupina antianginózních léků mají pravděpodobně také příznivý vliv na prognózu nemocných s chronickou ICHS. Snižují výskyt kardiovaskulárních příhod a zlepšují přežívání nemocných po infarktu myokardu, hypertonií a nemocných s chronickým srdečním selháním. Proto by při nepřítomnosti kontraindikací a intolerance měly být u všech nemocných se stabilní AP antianginózními léky první volby. Jejich antianginózní účinek je dán negativně chronotropním působením s následným prodloužením diastoly a zlepšením perfuze myokardu spolu s negativně inotropním účinkem se snížením spotřeby kyslíku v myokardu.

Ivabradin je prvním klinicky používaným zástupcem nové skupiny antianginózních léků, tzv. inhibitorů sinusového uzlu (také bradinů nebo blokátorů kanálů If). Selektivně zpomaluje spontánní depolarizaci buněk sinusového uzlu a zpomaluje tak srdeční frekvenci. Antianginózní účinky ivabradinu a zlepšení tolerance zátěže jsou srovnatelné s betablokátory nebo amlodipinem (9). Ivabradin je u nemocných se sinusovým rytmem alternativou k betablokátorům při jejich intoleranci či kontraindikacích. Pokles srdeční frekvence po podání ivabradinu je srovnatelný s betablokátory. Ivabradin lze také s betablokátory bezpečně kombinovat, antianginózní

účinek je pak aditivní. Zdá se, že u nemocných s klidovou srdeční frekvencí ≥ 70 min⁻¹ (10) a stabilní AP také příznivě ovlivňuje prognózu (11).

Bradykardizující blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem) představují další alternativu bradykardizující antianginózní léčby. Pokles srdeční frekvence je proti oběma předchozím skupinám léků menší, mají ale mírné vazodilatační účinky. Pro obdobné negativně inotropní a negativně dromotropní účinky je kombinace verapamilu či diltiazemu s betablokátory nevhodná. Hrozí při ní vznik síňokomorových blokády vyššího stupně anebo zhoršení systolické funkce levé komory až vznik srdečního selhání.

2. Léky zlepšující myokardiální perfuzi relaxací koronárního řečiště

Jestliže není myokardiální ischemie spolehlivě kontrolována betablokátor, spolupodílí se koronární spazmy či je přítomna hypertenze, je výhodná léčba působící relaxaci svaloviny epikardiální části koronárního řečiště. Koronární vazodilatancia lze výhodně kombinovat s bradykardizující léčbou, ať již s betablokátory nebo s ivabradinem. Do této široké skupiny léků patří blokátory kalciového kanálu, dlouhodobě působící nitráty a jiné donátory NO. Aktivátor draslíkových kanálů nicorandil, který mechanismem účinku patří také do této skupiny, není v ČR registrován.

Blokátory kalciových kanálů (BKK) dihydropyridinového typu mají vysokou cévní selektivitu. Vedou k relaxaci arterií i rezistenčních arteriol a přitom mají minimální účinek na kontraktilitu myokardu a tvorbu i vedení vzruchu. Vzhledem k tomu, že rychle navozená periferní vazodilatace může vést k sympatoadrenální aktivaci, volí se výhradně BKK s pomalým nástupem účinku. K profylaxi ischemie myokardu jsou s dihydropyridinových přípravků u nás registrovány pouze **amlodipin** a **felodipin**. Amlodipin je výhodný jak pro pomalý nástup účinku, dlouhodobé působení, ale také pro minimální riziko lékových interakcí a možnost podávat ho i při dysfunkci levé komory. Vhodnou alternativou k profylaxi ischemie myokardu je také **verapamil**, eventuálně **diltiazem**, oba podávané v retardované formě. Ve srovnání s BKK dihydropyridinového typu mají menší cévní selektivitu a negativní dromotropní, chronotropní i inotropní účinky. Účinek na převodní systém je výhodný u nemocných s AP a fibrilací síní s rychlejší komorovou odpovědí. Kvůli negativně inotropnímu účinku jsou non-dihydropyridinové BKK kontraindikovány u nemocných se systolickou dysfunkcí levé srdeční komory nebo srdečním selháním. Nelze je také kombinovat s betablokátory, ale mohou být jejich alternativou při kontraindika-

cích nebo intoleranci. K léčbě AP nejsou vhodné krátkodobě působící BKK, zejména nifedipin, a to ani ve formě s prodlouženým účinkem, neboť byl doložen negativní prognostický dopad.

Dlouhodobě působící nitráty a jiné donátory NO jsou druhou skupinou léčiv užívanou k profylaxi stenokardií při AP. Ve srovnání s BKK mají méně vyjádřený účinek na periferní rezistenci při srovnatelném vazodilatačním účinku na oblast epikardiálního koronárního řečiště. Pouze při podání rychle působícího nitrátu (vysoké akutní expozici) je nutno počítat s periferní vazodilatací, venodilatací a tedy i s rizikem náhlého poklesu krevního tlaku. Profylakticky podávané nitráty a donátory NO krevní tlak nesnižují. Díky větší selektivitě na epikardiální část koronárního řečiště jsou nitráty ve srovnání s BKK vhodnější k profylaxi AP při sklonu k hypotenzi, naopak BKK jsou ideální u nemocných s AP při normotenzii či hypertenzi. Při léčbě nitráty (nikoli však molsidominem) vzniká tachyfyaxe, v případě nitrátů mluvíme o navození tolerance. Důvodů ke snížení farmakodynamické odpovědi je více, rozhodující však je nedostatečná konverze nitrátu na NO při vyčerpání zdroje sulfhydrylových skupin – glutathionu. Z těchto důvodů se nitráty dávají tak, aby se uplatňovaly v době jejich potřeby, tj. u nemocných s AP či s koronárním syndromem X v době fyzické aktivity, tedy zpravidla během dne, naopak u nemocných s variantní anginou s převahou nočních a časných ranních stenokardií na noc. U molsidominu, který ke svému účinku nepotřebuje sulfhydrylové skupiny, tachyfyaxe nevzniká.

K profylaxi myokardiální ischemie jsou k dispozici nitráty – **isosorbid 5-mononitrát (ISMN)** a **isosorbid 2,5-dinitrát (ISDN)** – nebo **molsidomin**. Při srovnání obou nitrátů je ISMN výhodnější pro delší dobu účinku, v praxi mu proto dáváme přednost. Naopak při srovnání ISMN s molsidominem je výhodnější molsidomin, protože nenavozuje vznik tolerance a nezvyšuje oxidační stres. Molsidomin je proto neprávem nedoceněn. Oblíbená kombinace ISMN během dne a molsidominu k pokrytí nočních hodin nemá racionální základ, nicméně je možné ji užít při potřebě vysokých dávek nitrátu během dne a nutnosti zajistit nemocného i na noc. U naprosté většiny nemocných však vystačíme jen s jedním přípravkem. Glyceroltrinitrát není k profylaxi AP vhodný ani ve formě s prodlouženým účinkem. Důvodem je rychlé navození tolerance, riziko vzniku oxidačního stresu v cévní stěně a nedostatečná retardace dostupných přípravků. Nejčastějším nežádoucím účinkem nitrátů jsou bolesti hlavy, ve farmakoequivalentních dávkách jsou stejně časté u všech přípravků a nelze jim zabránit přechodem na jiné léčivo. Mohou vy-

mizet po snížení dávky, v profylaktické indikaci je většinou nutný přechod na BKK.

Kombinace nitrátů či molsidominu s BKK není obecně indikována, protože při užití dostatečných terapeutických dávek není přítomen aditivní účinek. Pouze u nemocných s variantní anginou může být kombinace, například noční aplikace dlouhodobě působícího nitrátu při udržovací léčbě BKK (nejlépe amlodipinem), výhodná. Dlouhodobě působící nitráty lze s výhodou kombinovat s betablokátory. Účinek na pokles myokardiální ischemie i stenokardií je u této kombinace aditivní, nitráty navíc sníží riziko vazospastických reakcí, které mohou betablokátory navodit. Je nutné upozornit na riziko fatální hypotenze při kombinaci nitrátu s inhibitory PDE-5, tj. sildenafilem, vardenafillem či tadalafillem. Riziko interakce trvá po užití prvních dvou inhibitorů PDE-5 po dobu 24 hodin, po tadalafilu až 48 hodin.

3. Metabolicky působící léky

Metabolicky aktivní léky jsou indikovány jako podpůrná antianginózní léčba tam, kde léčba přípravky prvních dvou skupin nebo jejich kombinací není dostatečně účinná nebo kdy ji nelze použít.

Trimetazidin je představitelem skupiny antianginózních léků, která se nazývají metabolické modulatory. Inhibuje enzym 3-ketoacyl-CoA-tiolázu (3-KAT), což v kardiomyocytech potlačuje β -oxidaci mastných kyselin nevýhodnou kvůli vysoké spotře-

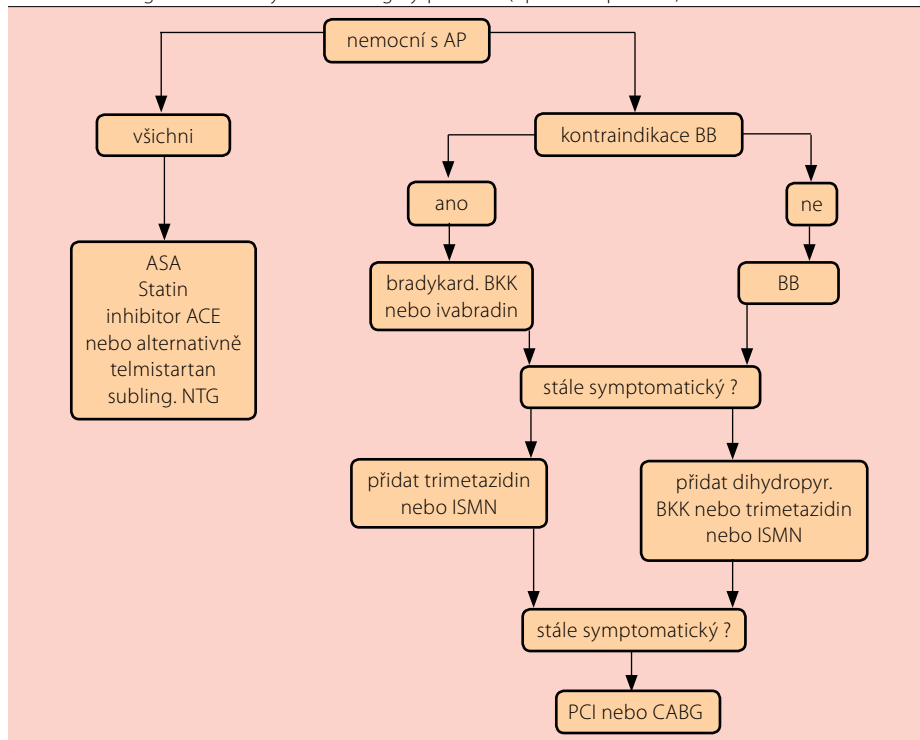
bě kyslíku a přesunuje výrobu adenosintrifosfátu (ATP) na anaerobní glykolýzu. Tím se při stejné spotřebě kyslíku v ischemickém myokardu zvýší nabídka makroergních fosfátů a zabrání se akumulaci kyseliny mléčné a vzniku intracelulární acidózy. U nemocných s AP má trimetazidin prokazatelný antiischemický účinek, který je aditivní k účinku jak bradykardizujících, tak i vazodilatačních antianginózních léků. Sníží výskyt anginózních záchvatů, spotřebu nitroglycerinu a zvyšuje toleranci zátěže i anginózní práh (12). Jeho výhodou je to, že nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje srdeční frekvenci, krevní tlak ani kontraktilitu myokardu. Je proto velmi dobře tolerován a nežádoucí účinky jsou vzácné. Je určen především pro kombináční léčbu nemocných, u kterých nejsou potíže uspokojivě kontrolovány stávající antianginózní léčbou. Používá se výhradně v retardované formě (modified release – MR), obvyklé dávkování je 2 $\times$ 35 mg denně.

Ranolazin představuje druhou možnost, jak příznivě ovlivnit metabolismus ischemického myokardu. Bloádou pozdního sodíkového kanálu INaL zabraňuje zvýšení sarkoplazmatické koncentrace kalcia, a tím snižuje negativní dopad ischemie na myokard. U nás není registrován.

Taktika antianginózní léčby

Každý nemocný se stabilní AP u sebe má nepřetržitě mít krátkodobě účinkující nitrát pro

Obrázek 1. Algoritmus léčby stabilní anginy pectoris (upraveno podle 1)



ACE – angiotenzin konvertující enzym; AP – angina pectoris; ASA – kyselina acetylsalicylová; BB – betablokátor; BKK – blokátor kalciových kanálů; CABG – chirurgická koronární revaskularizace; ISMN – isosorbidmononitrát; NTG – nitroglycerin; PCI – koronární perkutánní intervence; TMZ – trimetazidin

přerušení anginózního záchvatu. Profylaktická antianginózní léčba by měla začínat monoterapií kardioselektivním betablokátozem v optimální dávce. Při kontraindikacích nebo intoleranci betablokátorů může být jako alternativa použit buď bradykardizující blokátor kalciových kanálů (verapamil, diltiazem) nebo ivabradin. Pokud nemocný zůstává stále významně symptomatický, přidává se buď vazodilatačně působící antianginózní lék (blokátor kalciových kanálů dihydropyridinového typu či dlouhodobě působící nitrát), nebo trimetazidin. Trojkombinace antianginózních léků nemá obvykle příliš větší účinek než dvojkombinace léků v dostatečných dávkách. Zůstává-li nemocný i při dvojkombinaci výrazně symptomatický, je lépe provést koronární angiografii a zvážit možnosti invazivní léčby než přidávat třetí antianginózní lék. Algoritmus léčby stabilní AP je uveden na obrázku 1.

Literatura

1. Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabilní angina pectoris. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. Cor Vasa 2010; 43: 543–561.
2. Qaseen A, Fihn SD, Dallas P, et al. Management of patients with stable ischemic heart disease: Executive summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. Ann Intern Med 2012; available at: <http://annals.org>.
3. Qaseen A, Fihn SD, Williams S, et al. Evaluation of patients with stable ischemic heart disease: Executive summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. Ann Intern Med 2012; available at: <http://annals.org>.
4. Perk J, DeBaker G, Gohlke H, et al. on behalf of The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145–153.
6. Fox K. on behalf of the EUROPA Executive Committee. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–788.
7. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559.
8. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57: 43F–49F.
9. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529–2536.
10. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–816.
11. Fox K, Ford I, Steg G, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomised, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009; 30: 2185–2194.
12. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coronary Artery Dis 2003; 14: 171–179.

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2013

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
jhradec@vfn.cz
