

31. LECZENIE CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

PATOFIZJOLOGIA CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

Dusznicza bolesna powodowana jest przejściowymi epizodami niedokrwienia mięśnia sercowego, które wiążą się z zaburzeniami równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen a jego dostarczaniem. Zaburzenia tej równowagi mogą być powodowane przez wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen lub przez zmniejszenie dostarczenia tlenu do mięśnia sercowego albo przez obydwa te czynniki jednocześnie (ryc. 31-1). Do leków stosowanych w leczeniu duszniczy bolesnej należą nitrowazodylatatory, antagoniści receptorów β -adrenergicznych, antagoniści kanałów Ca^{2+} oraz leki przeciwpłytkowe. Wszystkie leki zarejestrowane do stosowania w duszniczy bolesnej poprawiają równowagę pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen a dostarczaniem tlenu do mięśnia sercowego, zwiększając dostawy tlenu dzięki rozszerzeniu układu naczyń wieńcowych lub zmniejszając zapotrzebowania na tlen, poprzez zmniejszenie pracy mięśnia sercowego (ryc. 31-1). Działanie leków stosowanych w typowej duszniczy bolesnej polega głównie na zmniejszaniu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen poprzez zmniejszenie częstości akcji serca, kurczliwości mięśnia sercowego i/lub napięcia ścian naczyń. W przeciwieństwie do tego, głównym celem terapii niestabilnej duszniczy bolesnej jest zwiększenie przepływu krwi przez mięsień sercowy. Taktyka terapii opiera się na stosowaniu leków przeciwpłytkowych i *heparyny* w celu zmniejszenia zakrzepicy wewnątrz naczyń wieńcowych, a także na wprowadzeniu stentów lub by-passów do naczyń wieńcowych – w celu przywrócenia przepływu metodami mechanicznymi. Celem terapii w duszniczy Prinzmetal'a jest zapobieganie skurczom naczyń wieńcowych.

NITRATY ORGANICZNE

Nitraty organiczne są estrami alkoholi wielowodorotlenowych oraz kwasu azotowego, podczas gdy azotyny organiczne są estrami kwasu azotowego. Estry azotanów ($-C-O-NO_2$) oraz estry azotynów ($-C-O-NO$) charakteryzują się obecnością sekwencji węgiel-tlen-azot, podczas gdy nitrozwiązki posiadają wiązania węgiel-azot ($C-NO_2$). Tak więc triazotan glicerolu nie należy do nitrozwiązków i jest błędnie nazywany nitrogliceryną, niemniej jednak nomenklatura ta jest powszechnie akceptowana. Nitraty organiczne o małej masie cząsteczkowej (takie jak nitrogliceryna) są średnio lotnymi, oleistymi płynami, podczas gdy wysokocząsteczkowe estry azotanów (np. tetraazotan erytrytolu, diazotan izosorbidu oraz monoazotan izosorbidu) są ciałami stałymi. Organiczne azotany i azotyny, ogólnie nazywane nitrowazodylatatorami, muszą być metabolizowane (redukowane) do NO, aktywnego metabolitu tej klasy związków.

Azotyny, azotany organiczne, nitrozwiązki oraz inne związki zawierające tlenek azotu (w tym *nitroprusydek*) uwalniają NO. NO aktywuje cyklazę guanylanową, zwiększa komórkowy poziom cyklicznego GMP, aktywuje PKG oraz moduluje aktywność PDE 2, 3 i 5 w różnych typach komórek. W mięśniach gładkich zależne od NO zwiększenie poziomu wewnątrzkomórkowego cyklicznego GMP prowadzi do aktywacji PKG, która ogranicza fosforylację lekkich łańcuchów miozyny, zmniejsza stężenie Ca^{2+} w cytozolu i powoduje rozkurcz naczyń. Chociaż rozpuszczalna izoforma cyklazy guanylanowej jest najlepiej scharakteryzowanym punktem uchwytu NO, to NO tworzy także specyficzne addukty z grupami tiolowymi w białkach oraz ze zredukowanym glutationem, co prowadzi do powstania postaci związków nitrotiolowych o różnych właściwościach biologicznych.

DZIAŁANIE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Efekty hemodynamiczne. Niskie stężenia nitrogliceryny działają rozszerzająco głównie na żyły, a nie na tętnice. Rozszerzenie naczyń żylnych powoduje zmniejszenie rozmiarów lewej i prawej komory oraz ciśnień późnorozkurczowych, ale skutkuje małymi zmianami w obwodowym oporze naczyniowym. Ciśnienie tętnicze na obwodzie może nieznacznie spaść, a częstość akcji serca pozostaje bez zmian lub może nieco wzrosnąć w odpowiedzi na spadek ciśnienia krwi. Płucny opór obwodowy oraz pojemność minutowa serca nieco maleją. Dawki nitrogliceryny, które nie wywołują zmian w obwodowym ciśnieniu tętniczym często powodują rozszerzenie tętniczek na twarzy oraz szyi, co skutkuje nagłym zaczerwienieniem, bądź też powodują rozszerzenie oponowych naczyń tętniczych, wywołując ból głowy.

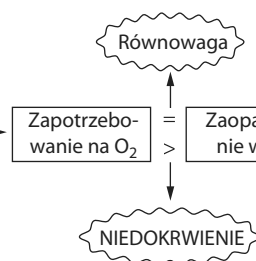
Większe dawki nitratów organicznych powodują gromadzenie się płynu w żyłach, jak również mogą zmniejszać opór tętniczy, w wyniku czego obniżają skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz pojemność minutową serca i są przyczyną błądności, osłabienia, zawrotów głowy oraz aktywacji kompensacyjnych odruchów współczulnych. Tachykardia oraz zwężenie tętnic obwodowych, zachodzące na drodze odruchowej, mają na celu przywrócenie oporu naczyń obwodowych. Zjawiska te towarzyszą zwiększeniu pojemności żylny. Przepływ w naczyniach wieńcowych może zwiększyć się przejściowo wskutek rozszerzenia naczyń wieńcowych, ale gdy dojdzie do zmniejszenia pojemności minutowej serca oraz ciśnienia krwi, przepływ ten maleje.

U pacjentów z zaburzeniami czynności układu autonomicznego oraz z niemożnością zwiększenia impulsacji współczulnej, spadek ciśnienia krwi spowodowany rozszerzeniem naczyń przez nitraty nie jest kompensowany. W takiej sytuacji nitraty mogą znacznie zmniejszać ciśnienie tętnicze oraz ciśnienie przepływu wieńcowego, powodując potencjalnie zagrażającą życiu hipotensję, a nawet zaostrzając

Leki zmniejszające zapotrzebowanie na O_2

Antagoniści receptorów β -adrenergicznych
Niekóre blokery napływu Ca^{2+}
Nitraty organiczne
Blokery napływu Ca^{2+}

Częstość akcji serca
Kurczliwość
Obciążenie wstępne
Obciążenie następcze



Leki zwiększające zaopatrzenie w O_2

Wieńcowy przepływ krwi
Lokalny przepływ krwi przez mięsień sercowy

Leki rozszerzające naczynia (zwłaszcza blokery napływu Ca^{2+})
Także: statyny, leki przeciwpłytkowe

RYC. 31-1. Farmakologiczna modyfikacja głównych determinant zaopatrzenia mięśnia sercowego w O_2 . Gdy zapotrzebowanie mięśnia sercowego na O_2 przekracza zaopatrzenie w O_2 , pojawia się epizod niedokrwienności. Niniejsza rycina wskazuje podstawowe hemodynamiczne punkty uchwytu dla czynników farmakologicznych, które zmniejszają zapotrzebowanie na O_2 (lewa strona) lub zwiększają zaopatrzenie w O_2 (prawa strona). Niekóre grupy leków wykazują złożone efekty działania (patrz w tekście). Stentowanie, angioplastyka oraz chirurgiczne wszczepienie by-passów tętnic wieńcowych są interwencjami mechanicznymi, które zwiększają zaopatrzenie w O_2 . Zarówno farmakoterapia, jak i mechanoterapia zmierzają do przywrócenia dynamicznej równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na O_2 a zaopatrzeniem w O_2 .

przebieg duszniczy bolesnej. Odpowiednia terapia pacjentów z ortostatyczną dusznicą bolesną oraz prawidłowymi tętnicami sercowymi ma na celu poprawę ortostatycznej hipotensji poprzez zwiększenie objętości (*fluidokortyzon* oraz dieta bogata w sód), zapobieganie gromadzeniu płynów w żyłach przez stosowanie podtrzymującej bielizny oraz ostrożne stosowanie doustnych wazopresorów. Ponieważ pacjentom z zaburzeniami czynności układu autonomicznego towarzyszy niekiedy choroba tętnic wieńcowych, przed rozpoczęciem terapii należy określić anatomię naczyń wieńcowych.

Wpływ na całkowity oraz miejscowy przepływ krwi. Niedokrwienie jest silnym bodźcem do rozszerzenia naczyń wieńcowych, a miejscowy przepływ krwi jest regulowany przez mechanizmy autoregulacji. W przypadku zwężenia tętnic wieńcowych, w wyniku toczącego się procesu miażdżycowego, niedokrwienie obszaru za uszkodzeniem stymuluje rozszerzenie naczyń. Jeżeli zwężenie jest poważne, większość rezerwy rozkurczowej naczyń jest wykorzystywana do utrzymania spoczynkowego przepływu krwi. Kiedy zapotrzebowanie się zwiększa, dalsze rozszerzenie może być niemożliwe. Przy istotnych zwężeniach tętnic wieńcowych występuje nieproporcjonalne zmniejszenie przepływu krwi do obszarów subendokardialnych serca, które ulegają największym naciskom pozanacyniowym podczas skurczu. Nitraty organiczne są w stanie przywrócić przepływ krwi w tych regionach. Mechanizmy hemodynamiczne odpowiedzialne za te efekty wydają się wynikać ze zdolności nitratów do wywoływania rozkurczu i zapobiegania skurczowi dużych naczyń epikardialnych bez upośledzania autoregulacji w małych naczyniach. Rozszerzenie naczyń wieńcowych i zmniejszenie oporu przepływu przez te rejonu powoduje, że wynikające z tego zwiększenie przepływu wieńcowego rozdysponowane jest preferencyjnie do niedokrwionych obszarów mięśnia sercowego, co jest konsekwencją rozszerzenia naczyń po uruchomieniu procesów autoregulacyjnych. Ważnym pośrednim mechanizmem preferencyjnego zwiększenia subendokardialnego przepływu krwi jest indukowane nitrogliceryną zmniejszenie wewnątrzjamowych ciśnień skurczowych i rozkurczowych, które przeciwdziałają przepływowi krwi do subendokardium (patrz poniżej).

Wpływ na zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Z powodu wpływu na krążenie ogólne nitraty organiczne mogą także zmniejszyć zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Do głównych determinantów zużycia tlenu przez mięsień sercowy zalicza się napięcie ściany lewej komory, rytm serca oraz kurczliwość mięśnia sercowego. Na napięcie ściany lewej komory wpływają liczne czynniki, które mogą być rozważane w kategorii obciążenia wstępnego i następczego. *Obciążenie wstępne* zależy od ciśnienia rozkurczowego, które utrzymuje komorę w stanie rozciągnięcia (komorowe ciśnienie późnorozkurczowe). Zwiększenie objętości późnorozkurczowej nasila napięcie ściany komory. Zwiększenie pojemności żylny po nitraty powoduje zmniejszenie powrotu żylnego do serca, objętości późnorozkurczowej, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu. Dodatkowa korzyść ze zmniejszenia obciążenia wstępnego wynika ze zwiększenia gradientu ciśnień w poprzek ściany komory, co faworyzuje perfuzję subendokardialną. *Obciążenie następcze* jest to opór, który musi zostać pokonany przez komorę w czasie wyrzutu. W przypadku nieobecności zastawkowej wady serca obciążenie następcze jest zależne od oporu obwodowego. Zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego zmniejsza obciążenie następcze, a w wyniku tego zużycie tlenu i pracę wykonywaną przez serce.

Nitraty organiczne zmniejszają zarówno obciążenie wstępne, jak i następcze, co prowadzi, odpowiednio, do rozszerzenia pojemnościowych naczyń żylnych i tętniczych naczyń oporowych. Leki te nie wywołują bezpośredniego efektu inotropowego ani chronotropowego. Ponieważ nitraty zmniejszają podstawowe czynniki zapotrzebowania na tlen, zazwyczaj pełnym efektem ich działania jest zmniejszenie sercowego zapotrzebowania na tlen. Nitrowazodylatory zwiększają także poziom cyklicznego GMP w płytkach, co w konsekwencji doprowadza do zahamowania ich funkcji. Efekt ten wydaje się nieznaczny, mimo że może przyczynić się do skuteczności tych leków w zwalczaniu bólu wieńcowego.

Mechanizm zwalczania objawów duszniczy bolesnej. Zależne od nitratów ustąpienie bólu duszniczego przypisano wtórnemu do spadku obwodowego ciśnienia tętniczego zmniejszeniu pracy wykonywanej przez serce. Jak wspomniano wcześniej, zdolność nitratów do rozszerzania epikardialnych tętnic wieńcowych, również w obszarach zwężenia miażdżycowego, jest niewielka, zaś większość dowodów ciągle wskazuje na zmniejszenie pracy wykonywanej przez mięsień sercowy, a poprzez to na zmniejszenie zapotrzebowania na tlen jako na zasadniczy efekt działania w przewlekłej stabilnej dusznicy. Paradoksalnie, wysokie dawki nitratów organicznych mogą zmniejszyć ciśnienie krwi do takiego stopnia, że upośledzone będzie krążenie wieńcowe. Występują także: odruchowa tachykardia oraz adrenergiczne nasilenie kurczliwości. Te efekty mogą zniweczyć korzystny wpływ leków na zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i mogą pogłębić niedokrwienie. Ponadto podjęzykowe podanie nitrogliceryny może wywołać bradykardię i hipotensję, prawdopodobnie wskutek wywołania odruchu Bezolda-Jarisha.

WCHŁANIANIE, LOSY W ORGANIZMIE I WYDALANIE

NITROGLICERYNA

U ludzi maksymalne stężenia nitrogliceryny występują w osoczu po 4 minutach od podania podjęzykowego, a okres półtrwania leku wynosi od 1 do 3 minut. Początek działania nitrogliceryny może być jeszcze szybszy, jeśli jest ona podana podjęzykowo w aerozolu. Bólowi dławicowemu można zapobiec, stosując lek profilaktycznie bezpośrednio przed przewidywanym wysiłkiem lub przed sytuacją stresową. Przepisywana powinna być najmniejsza efektywna dawka. Pacjenci powinni być pouczeni, aby wezwać pomoc medyczną, jeśli trzy tabletki zażyte w czasie 15 minut nie przerwały ataku, ponieważ taka sytuacja może wskazywać na zawał serca lub na inną przyczynę bólu. Należy ich także poinformować, że nieuzasadnione są próby unikania podjęzykowego zażycia nitrogliceryny w przypadku wystąpienia bólu dławicowego. Zastosowanie maści z nitrogliceryną (2%) na skórę może zwalczyć dusznicę, zwiększyć tolerancję na wysiłek fizyczny oraz ograniczyć obniżenie odcinka ST po wysiłku trwającym 4 godziny lub więcej. Efekty pojawiają się po 30-60 minutach (mimo że istnieją wahania przy wchłanianiu) i trwają 4 do 6 godzin. Maść jest szczególnie użyteczna przy kontroli duszniczy nocnej, która rozwija się zazwyczaj 3 godziny po zaśnięciu pacjenta. Transdermalne dyski z nitrogliceryną zbudowane są z polimeru impregnowanego nitrogliceryną (przymocowanego do opatrunku adhezyjnego), co pozwala na stopniowe wchłanianie i stabilizację stężenia nitratu w osoczu przez 24 godziny. Początek działania jest opóźniony, a maksymalny efekt występuje po 1-2 godzinach. W celu uniknięcia rozwoju tolerancji terapia powinna być przerywana co najmniej na 8 godzin dziennie. Przy takim schemacie dawkowania można osiągnąć długoterminową profilaktykę epizodów niedokrwienych. Nitrogliceryna do podawania na służówkę i dopoliczkowo umieszczana jest pod górną warstwą powyżej siekaczy, gdzie ulega adhezji do dziąsła i rozpuszcza się stopniowo w sposób jednolity. Efekty hemodynamiczne obserwowane są po 2 do 5 minut, zatem preparat ten jest użyteczny w krótkoterminowej profilaktyce duszniczy. Uwalnianie nitrogliceryny do krążenia ogólnego kontynuowane jest przez dłuższy okres, a tolerancja na wysiłek fizyczny może ulec wydłużeniu do 5 godzin.

Diazotan izosorbidu (ISORDIL, SORBITRATE)

Maksymalne stężenie leku po podaniu podjęzykowym występuje po 6 minutach, a spadek stężenia jest gwałtowny (okres półtrwania średnio 45 minut). Głównym szlakiem metabolizmu diazotanu izosorbidu wydaje się być enzymatyczna denitracja, po której następuje glukuronidacja. Główne metabolity pierwszego rzędu, 2-monoazotan izosorbidu i 5-monoazotan izosorbidu, wykazują dłuższe okresy półtrwania (od 3 do 6 godzin) i przypuszczalnie odpowiadają za skuteczność terapeutyczną leku.

5-monoazotan izosorbidu (IMDUR)

Substancja ta jest dostępna w postaci tabletek. Nie podlega w znacznym stopniu efektowi metabolizmu pierwszego przejścia i dlatego też wykazuje doskonałą biodostępność po podaniu doustnym. Monoazotan izosorbidu wykazuje znacznie dłuższy okres półtrwania niż diazotan izosorbidu i jest dostępny w postaci tabletek prostych lub o podtrzymywanym

uwalnianiu. Obydwie postaci mają dłuższe czasy działania niż odpowiadające im dawki preparatów diazotanu izosorbidu.

Tolerancja

Podjęzykowe nitraty organiczne powinny być zażywane w momencie wystąpienia ataku bólu dławicowego lub przed spodziewanym wysiłkiem lub stresem. Taka doraźna terapia zapewnia powtarzalne efekty naczyniowe. Jednakże często powtarzana lub ciągła ekspozycja na duże dawki nitratów organicznych prowadzi do znacznego zmniejszenia nasilenia większości ich efektywności. Nasilenie tolerancji jest funkcją dawki i częstotliwości stosowania.

Tolerancja może wynikać ze zmniejszenia zdolności mięśni gładkich naczyń krwionośnych do przekształcania nitrogliceryny w NO, co zwane jest *rzeczywistą tolerancją naczyniową*, lub z aktywacji mechanizmów pozanaczyniowych, nazwanej *pseudotolerancją*. Proponowano liczne mechanizmy wyjaśniające tolerancję na nitraty, włączając w to zwiększenie objętości, aktywację neurohumoralną, nadmierną utratę grup sulfhydrylowych w komórkach oraz tworzenie wolnych rodników. W modelach tolerancji na nitraty obserwowana jest inaktywacja mitochondrialnej dehydrogenazy aldehydowej, enzymu zaangażowanego w biotransformację nitrogliceryny. Reaktywny produkt pośredni, tworzony podczas uwalniania NO z nitratów organicznych, może *per se* uszkadzać i inaktywować enzymy szlaku aktywności. Z tolerancją może być powiązany nadtlenek pochodzący ze śródbłonka.

Najlepszą metodą przywracania wrażliwości na nitraty jest przerywanie terapii na 8-12 godzin dziennie, co pozwala również na przywrócenie ich skuteczności. Zazwyczaj przyjęte jest bądź pomijanie dawki w nocy u pacjentów z dusznicą wysiłkową, bądź dostosowywanie przerw między dawkami preparatów dopolczkowych lub poprzez usuwanie nitrogliceryny przezskórnej. Jednakże u pacjentów, u których przebieg duszniczy sugeruje możliwość ich omdlenia wskutek zwiększenia ciśnienia napełniania lewej komory (tj. występujących w związku z prawidłowym oddychaniem tylko w pozycji siedzącej lub z nocną dusznością napadową), może być korzystne kontynuowanie przyjmowania nitratów w nocy i odstawianie ich na pewien okres w ciągu dnia. Tolerancja obserwowana była także w przypadku 5-monoazotanu izosorbidu. Nieregularny schemat dawkowania leku dwa razy dziennie wydaje się zapewniać wystarczającą skuteczność.

Podczas gdy takie działania wydają się skuteczne, u niektórych pacjentów stosujących plastry z nitrogliceryną zwiększyć się może częstotliwość występowania duszniczy nocnej w czasie odstawiania nitratów. Tacy chorzy mogą wymagać zastosowania innej klasy leków przeciwdusznicych w czasie tej terapii. Tolerancja nie jest powszechna, a u części pacjentów rozwija się tylko tolerancja częściowa. Problem nawrotu duszniczy w czasie odstawiania nitratów jest szczególnie istotny w leczeniu duszniczy niestabilnej za pomocą nitrogliceryny dożylniej. W miarę rozwoju tolerancji do osiągnięcia tych samych efektów terapeutycznych wymagane są wzrastające dawki. Ewentualnie, pomimo eskalacji dawek, lek traci skuteczność.

Toksyczność i działania niepożądane

Działania niepożądane nitratów organicznych stosowanych terapeutycznie są prawie zawsze wtórne do ich wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Bóle głowy występują powszechnie i mogą mieć ciężki przebieg. Często ustępują w ciągu kilku dni kontynuacji terapii i mogą być kontrolowane poprzez zmniejszenie dawki. Mogą się pojawiać przejściowe incydenty zawrotów głowy, osłabienia oraz innych objawów związanych z hipotensją ortostatyczną, szczególnie jeśli pacjent stoi nieruchomo, i niekiedy mogą one ulec nasileniu aż do utraty przytomności, podobnie do reakcji wywołanej przez alkohol. Może ona być także obserwowana przy bardzo niskich dawkach nitratów u pacjentów z zaburzeniami autonomicznymi. Nawet w ciężkich omdleniach po nitratach badanie reakcji na zmianę pozycji ciała i inne pomiary związane z ułatwionym powrotem żylnym są jedynymi koniecznymi testami terapeutycznymi. Rzadko wszystkie nitraty organiczne mogą wywołać wysypkę polekową.

INTERAKCJE NITRATÓW Z INHIBITORAMI FOSFODIESTERAZY 5.

Zaburzenia erekcji są często spotykanym problemem, którego czynnikami ryzyka są zbliżone do czynników ryzyka choroby wieńcowej serca. W związku z tym wielu mężczyzn wymagających terapii dysfunkcji erekcji może już być poddawanych terapii przeciwdusznicych. *Inhibitory fosfodiesterazy 5 (phosphodiesterase 5 – PDE5), sildenafil (VIAGRA), tadalafil (CIALIS) oraz wardenafil (LEVITRA)* opracowano na potrzeby terapii zaburzeń erekcji i leki te są szeroko wykorzystywane w tym celu. W obecności inhibitora PDE5 nitraty powodują znaczny wzrost poziomu cGMP i mogą dramatycznie obniżyć ciśnienie krwi. Dlatego też wszystkie trzy inhibitory PDE5 są przeciwwskazane u pacjentów zażywających nitraty organiczne rozkurczające naczynia, jak wskazano to za pomocą symbolu graficznego na opakowaniu. W przypadku wystąpienia znacznej hipotensji w następstwie skojarzenia inhibitora PDE5 i nitratu można podać płyny i agonistów receptorów α -adrenergicznych.

Zastosowanie terapeutyczne

DUSZNICA BOLESNA. Schorzenia predysponujące do duszniczy bolesnej powinny być traktowane jako element złożonego programu terapeutycznego, którego nadrzędnym celem jest wydłużenie życia. Stany takie jak: nadciśnienie, anemia, nadczynność tarczycy, otyłość, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca i ostre zespoły nerwicowe, u wielu pacjentów mogą wywołać objawy duszniczy. Takiemu choremu zaleca się zaniechanie palenia i przejadania się. Skorygowane powinny być nadciśnienie i hiperlipidemia (patrz rozdz. 32 i 35), a do codziennego stosowania należy przepisać aspirynę (lub kłopidogrel bądź *tiklopidyna* w przypadku nietolerancji aspiryny) (patrz rozdz. 54). Powinno się unikać narażenia na substancje o działaniu sympatykomimetycznym (np. zawarte w preparatach przeznaczonych do zwalczania nieżyty nosa). Stosowanie leków, które zmniejszają ból, jest nieodpowiednim sposobem leczenia duszniczy, ponieważ nie zwalczają one leżącego u jej podstaw niedokrwienia mięśnia sercowego.

ZASTOINOWA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA. Zastosowanie nitrowazodilatatorów w zwalczaniu zastoiny płucnej i w zwiększaniu pojemności minutowej serca u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zostało omówione w rozdziale 33.

NIESTABILNA DUSZNICA BOLESNA I ZAWAŁ SERCA BEZ UNIESIENIA ODCINKA ST.

Termin *niestabilna dusznicza bolesna* został użyty w celu opisanego wielu jednostek klinicznych charakteryzujących się ostrym lub podostrym pogorszeniem objawów dusznicowych. Zróżnicowane rokowanie niestabilnej duszniczy bez wąpienia odzwierciedla szeroki zakres jednostek klinicznych opisywanych przez ten termin. Ostatnio poczyniono wysiłki zmierzające do identyfikacji pacjentów z niestabilną dusznicą na podstawie ryzyka wystąpienia u nich niekorzystnych zdarzeń, takich jak zawał serca lub zgon. Określenie *ostry zespół wieńcowy* stosowane jest w następującym kontekście: uszkodzenie płytki miażdżycowej w tętnicy prowadzącej do lokalnej agregacji płytek i zakrzepicy przy ścianach tętnic, co skutkuje częściową lub całkowitą okluzją naczyń. Istnieje pewne zróżnicowanie w patogenezie niestabilnej duszniczy, z towarzyszącym postępującym procesem miażdżycowym powiązany z nowymi przypadkami duszniczy wysiłkowej. Dużo częściej skurcz naczyń wieńcowych w minimalnym stopniu dotkniętych miażdżycą może doprowadzić do przypadków, w których dusznicza spoczynkowa nie jest poprzedzona przez objawy duszniczy wysiłkowej. W większości przypadków mechanizmy patofizjologiczne, które leżą u podstaw terapii duszniczy wysiłkowej, nakierowane na zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, mają ograniczone znaczenie podczas leczenia ostrych zespołów wieńcowych charakteryzujących się upośledzeniem *zaopatrzenia* mięśnia sercowego w tlen (krew).

Leki, które zmniejszają zużycie tlenu przez mięsień sercowy na drodze zmniejszenia obciążenia wstępnego komór (nitraty) lub poprzez zmniejszenie częstości pracy serca i kurczliwości komór (antagoniści recepto-

arów β -adrenergicznych), są skuteczne, ale dodatkowo wprowadzane są w terapię skierowane na płytki miażdżycowe oraz na konsekwencje (prewencje) ich pęknięcia. Jak omówiono poniżej, terapie te obejmują skojarzenie: 1) leków przeciwplatek, włączając w to aspirynę i klopidogrel; 2) leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna i trombolityki; 3) leków przeciwintegrinowych, które bezpośrednio hamują agregację płytek krwi zależną od glikoproteiny (GP) IIb/IIIa; 4) zabiegi mechaniczno-farmakologiczne, obejmujące przezskórną implantację stentów wewnątrz-naczyniowych uwalniających lek; 5) wszczęcie by-passów u wybranych pacjentów.

Wraz z nitratai i lekami β -adrenergicznymi leki przeciwplatekowe stanowią podstawowy element terapii ostrych zespołów wieńcowych. Aspiryna (patrz poniżej) hamuje agregację płytek i poprawia przeżywalność. Heparyna (niefrakcjonowana bądź też małocząsteczkowa) także wydaje się ograniczać objawy duszniczy i zapobiegać zawałom. Te i podobne do nich substancje omówione są szczegółowo w rozdziałach 26 i 54. Substancje przeciwintegrinowe, skierowane przeciwko płytkowej integrynie GPIIb/IIIa (w tym abcyksymab, tyrofiban i eptifibatyd), wykazują skuteczność w skojarzeniu z heparyną, co omówiono poniżej. Nitraty są efektywne zarówno w zakresie zmniejszenia skurczu naczyń, jak i ograniczenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy na drodze zmniejszenia nacisku na ściany komór. Dożylnie podanie nitrogliceryny pozwala na szybkie uzyskanie wysokich stężeń leku. Ponieważ nitrogliceryna ulega gwałtownemu rozkładowi, to dzięki podaniu dożylnemu dawka może być szybko wyrównywana. W przypadku wystąpienia stanu skurczowego naczyń nitrogliceryna podana dożylnie prawdopodobnie jest skuteczna, jednakże u niektórych pacjentów konieczne może okazać się dodanie antagonisty kanałów Ca^{2+} w celu osiągnięcia pełnej kontroli.

OSTRY ZAWAŁ SERCA. Działania terapeutyczne w zawał serca (*myocardial infarction* – MI) zmierzają do zmniejszenia obszaru objętego zawałem, ochrony lub odzyskania funkcjonalnej tkanki poprzez zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen oraz zapobiegania remodelingowi komór, który mógłby doprowadzić do nie-wydolności serca.

Nitrogliceryna jest powszechnie stosowana w celu zwalczania bólu dusznicowego u pacjentów z MI, lecz dokumentacja skuteczności nitratów w zakresie zmniejszenia śmiertelności w MI jest skąpa. Ponieważ nitraty zmniejszają obciążenie wstępne komór na drodze rozszerzenia naczyń, są skuteczne w zwalczaniu zastoiny płucnej. U pacjentów z zawałem prawej komory należy unikać zmniejszenia obciążenia wstępnego i wyższe prawostronne ciśnienia napełniania są w tych warunkach klinicznych pożądane. Nitraty są względnie przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem. Zgodnie z wytycznymi American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC): „nitraty nie powinny być stosowane, gdy hipotensja ogranicza stosowanie β -blokerów, które wykazują więcej istotnych efektów korzystnych”.

Ponieważ bezpośrednią przyczyną MI jest zakrzepica naczyń wieńcowych, szczególnie ważną jest terapia reperuzyjna obejmująca, jeśli to tylko możliwe, bezpośrednie przezskórne interwencje wieńcowe (*percutaneous coronary interventions* – PCI) w ostrych MI, zazwyczaj z wykorzystaniem wewnątrz tętniczych stentów uwalniających lek. Leki trombolityczne podawane są w warunkach szpitalnych wówczas, gdy nie przeprowadzono PCI, lecz rokowanie jest lepsze po bezpośrednim PCI niż po terapii trombolitycznej.

DUSZNICA PRINZMETALA

Duże naczynia wieńcowe zwykle w małym stopniu regulują opór wieńcowy. Jednakże w dusznicy Prinzmetala skurcz naczyń wieńcowych skutkuje zmniejszeniem przepływu krwi i bólem niedokrwinnym. Wykazano, że antagoniści kanału Ca^{2+} , lecz nie nitraty, wpływają na śmiertelność i częstość MI w dusznicy Prinzmetala, powinny być one zatem włączone do terapii.

ANTAGONIŚCI KANAŁÓW Ca^{2+}

Kanały Ca^{2+} wrażliwe na napięcie (kanały wolne lub kanały typu L) uczestniczą w napływie zewnątrzkomórkowych Ca^{2+} do komórek mięśni gładkich, miocytów serca, komórek węzła zatokowo-przedsionkowego (*sinoatrial* – SA) i przedsionkowo-komorowego (*atrioventricular* – AV) w odpowiedzi na depolaryzację elektryczną.

Ca^{2+} wywołuje skurcz na drodze różnych mechanizmów. Antagoniści kanałów Ca^{2+} , zwani także *antagonistami napływu Ca^{2+}* , hamują funkcję kanałów Ca^{2+} . W mięśniach gładkich naczyń prowadzi to do rozkurczu, zwłaszcza w łożysku tętniczym. Leki te mogą także działać na serce inotropowo i chronotropowo ujemnie.

Antagoniści kanałów Ca^{2+} zarejestrowani do stosowania klinicznego w Stanach Zjednoczonych mają różnicowaną budowę chemiczną, w tym: fenyloalkilaminy, dihydropirydyny, benzotiazepiny, difenylpiperazyny oraz diaryloaminopropylaminy. Obecnie zarejestrowane są: werapamil (fenyloalkilamina), diltiazem (benzotiazepina), nifedypina, amlodypina, felodypina, isradypina, nikardypina, nisoldypina, nimodypina (dihydropirydyny) oraz bepridil (eter diaryloaminopropylaminowy). Ich specyfikę tkankową przedstawiono w tabeli 31-1. Ponieważ wszystkie te leki wiążą się z podjednostką α_1 kanałów Ca^{2+} typu L i zmniejszają przepływ jonów Ca^{2+} przez ten kanał, to istnieją fundamentalne różnice pomiędzy werapamilem, diltiazemem i dihydropirydynami, zwłaszcza w odniesieniu do charakterystyki farmakologicznej, interakcji lekowych i toksyczności.

Wszyscy antagoniści kanału Ca^{2+} rozkurczają mięśnie gładkie tętnic, lecz mają niewielki wpływ na łożysko żyłne, a poprzez to nie wpływają istotnie na obciążenie wstępne serca. W mięśniu sercowym antagoniści kanału Ca^{2+} mogą wywołać efekt inotropowy ujemny. Mimo że dotyczy to wszystkich klas antagonistów kanałów Ca^{2+} , to bardziej nasilonemu rozkurczowi naczyń obwodowych po dihydropirydynach towarzyszy zależne od odruchu z baroreceptorów zwiększenie napięcia współczulnego wystarczające do przełamania ujemnego działania inotropowego.

W węzłach SA i AV depolaryzacja w dużym stopniu zależy od przepływu Ca^{2+} przez kanały wolne typu L. Wpływ antagonistów kanału Ca^{2+} na przewodnictwo w AV oraz na szybkość działania rozrusznika w węzle zatokowym zależy od tego, czy dany czynnik powoduje lub nie opóźnienia powrotu funkcji kanałów wolnych. Wprawdzie nifedypina ogranicza wolny napływ w sposób zależny od dawki, lecz nie wpływa na szybkość powrotu funkcji wolnych kanałów Ca^{2+} . Blokada kanałów powodowana przez nifedypinę i podobne do niej dihydropirydyny charakteryzują się także niewielkim stopniem zależności od częstotliwości stymulacji. W dawkach stosowanych klinicznie nifedypina nie wpływa na przewodnictwo w węzłach. Natomiast werapamil nie tylko ogranicza przepływ prądu Ca^{2+} przez kanały wolne, ale również zmniejsza szybkość powrotu funkcji kanału. Ponadto blokada kanałów wywołana przez werapamil (a w mniejszym stopniu przez diltiazem) ulega nasileniu wraz ze wzrostem częstotliwości stymulacji. Jest to zjawisko znane jako *zależność od częstotliwości* lub *zależność od działania*. Werapamil i diltiazem zmniejszają szybkość działania rozrusznika zatokowego oraz spowalniają przewodnictwo AV. Ten ostatni efekt stanowi uzasadnienie ich stosowania w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych (patrz rozdz. 34). Bepridil, podobnie jak werapamil, hamuje zarówno wolny napływ Ca^{2+} , jak i szybki napływ Na^+ . Daje to bezpośredni efekt inotropowy ujemny. Właściwości elektrofizjologiczne bepridilu prowadzą do spowolnienia akcji serca, wydłużenia okresu efektywnej refrakcji węzła AV oraz, co ważne, do wydłużenia odstępu QTc. Szczególnie w warunkach hipokaliemii ten ostatni efekt może być powiązany z wystąpieniem *torsade de pointes*, potencjalnie letalnej arytmii komorowej (patrz rozdz. 34).

Wszyscy antagoniści kanałów Ca^{2+} zarejestrowani do stosowania klinicznego zmniejszają opór wieńcowy i zwiększają wieńcowy przepływ krwi. Dihydropirydyny są silniejszymi wazodylatorami w warunkach *in vivo* i *in vitro* niż werapamil, który z kolei działa silniej niż diltiazem. Efekty hemodynamiczne tych leków różnią się w zależności od drogi podania i stopnia zaawansowania dysfunkcji lewej komory.

Nifedypina, prototypowa dihydropirydyna, selektywnie rozkurcza tętnicze naczynia oporowe. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi wywołuje odruch współczulny z następczą tachykardią i działaniem inotropowym dodatnim. Tak więc opór tętniczkowy oraz ciśnienie krwi są obniżone, kurczliwość oraz izolowana funkcja komór ulegają poprawie, a częstość akcji serca i pojemność minutowa serca – istotnemu zwiększeniu. Inne dihydropirydyny – amlodypina, felodypina, isradypina, nikardypina