

Dr. Zámolyi Károly

Stabil angina pectoris diagnosztikája és kezelése

Az ischemiás szívbetegség a leggyakoribb cardiovascularis megbetegedés. Bár a coronaria atherosclerosis a legfőbb patológiai szubsztátuma ennek a betegségnek, a különböző klinikai szindrómák patofiziológiai mechanizmusa különböző. A klinikai szindrómák a következők:

1. Stabil angina pectoris
 - effort
 - kevert
2. Varians angina pectoris (Prinzmetal vagy vasospasticus angina)
3. Néma (silent) ischemia
4. X szindróma (kísér betegség)
5. Acut coronaria szindróma
 - instabil angina pectoris
 - myocardialis infarctus (Q hullámú vagy non – Q)
 - hirtelen halál

Gyakran használjuk a következő fogalmakat: klasszikus angina pectoris, atipusos angina pectoris, angina aequivalens, angina decubitus. A klasszikus angina pectoris jól felismerhető a mellkasi fájdalom jellege, időtartama, kisugárzása, kiváltó tényező jelenléte, nitroglycerinre történő reagálása alapján. Az atipusos angina pectorisról a tünetek hasonlósága esetén beszélünk, de a klasszikus formától a fájdalom időtartamában (tartósabb) és jellegében (pl. egy ponton jelentkező szúrás) különbözik. Legtöbbször nitroglycerinre sem reagál pár percen belül. Az angina aequivalens esetén fájdalom helyett nehézlégzés, gyengeség jelentkezik. Főleg idős betegekre jellemző. Az angina decubitust nocturnális anginának is nevezik, aminek két formája lehetséges. Az első forma az elalvás utáni első órákban lép fel, hasonló a paroxysmalis éjszakai dyspnoéhoz. Oka a megnövekedett cardiopulmonalis térfogat, ezért a betegek felülésre és nitroglycerinre jól reagálnak. Az a mellkasi fájdalom, amely közvetlenül lefekvés után jelentkezik, ritkán ischemiás eredetű. A másik nocturnális angina hajnalban a REM fázis alatt jelentkezik, ki-

váltásában autonóm mechanizmus szerepel. Az alvásnak ebben a fázisában ugyanis a szívfrekvencia és vérnyomás kifejezett fluktuációja figyelhető meg. A két nocturnális angina pectoris formát el kell különíteni az instabil angina pectoris nyugalomban jelentkező formájától és a Prinzmetal (vasospasticus forma) angina pectoristól, ami gyakran a hajnali órákban jelentkezik. A továbbiakban az acut coronaria szindrómáról nem lesz szó.

Ad.1. Krónikus stabil angina pectoris

Klinikum. Az angina pectoris effort formája időnként, meghatározott fizikai vagy emocionális terhelésre jelentkező mellkasi fájdalom, aminek a klinikai megjelenése (jelleg, időtartam, kisugárzás, nitrátra történő szűnés) jellegzetes. A típusos formát leginkább a rövid, 5-15 perc fennállási időtartam jellemzi. A fájdalom jellege legtöbbször retrosternalis szorítás, markoló, égő érzés. A betegek ezeket a tüneteket legtöbbször nem is fájdalomként élik meg. Gyakori az epigastralis fájdalom, ami a beteget és az orvost is gyakran megtéveszti, gasztrointesztinális betegségre (fekély, epekő) gondolnak. A fájdalom kisugárzása gyakran nem típusos, de a karban, vállban érzett fájdalom mindig keltse fel az angina gyanúját. Sokszor mellkasi dyscomfort érzés nincs, csak a kisugárzás helyén jelentkezik fájdalom, pl. a mandibulában, ami fogeredetű fájdalomra tereli a figyelmünket. A súlyosabb anginát leizadás kíséri. Gyakran a hideg levegő, vagy evés váltja ki a panaszokat. Mindezen klinikai tünetek ismerete azért fontos, mert a szívizom ischemia diagnosztikájában, a beteg rizikó státuszának és prognózisának a megítélésében az angina pectoris, mint klinikai tünet a legérzékenyebb diagnosztikus eszköz.

Kevert formáról akkor beszélünk, amikor a betegnek effort és nyugalmi anginái is vannak. Sokszor kísér betegség esetén, nőknél észleljük. Ne tévesszük össze instabil angina pectorissal, ugyanis nem minden nyugalmi angina egyenlő instabilitással.

Elkülönítés. A mellkasi fájdalom elkülönítő diagnózisa nagyon fontos és sokszor nem könnyű feladat. A fájdalom lehetséges okai:

1. Cardiovascularis
 - coronaria betegség (atheroscleroticus, nem atheroscleroticus)
 - aorta billentyű betegség (stenosis esetén nappal terheléskor, aorta insufficiencia esetén éjjel jelentkezik angina pectoris)
 - cardiomyopathia (hypertrophiás, dilatativ)
 - pericarditis
 - aorta dissectio és aneurysma
 - mitralis prolapsus syndroma
 - pulmonalis embolia, infarctus
 - pulmonalis hypertensio
2. Neuromuscularis
 - costochondritis (Tietze syndroma) és egyéb mellkasfal syndroma
 - gyöki syndroma – herpes zoster, intercostalis neuralgia
 - vállízületi fájdalom – periartitis humeroscapularis
3. Gastrointestinalis
 - nyelőcső betegség (oesophagitis, nyelőcső spasmus, diverticulum, hiatus hernia)
 - pepticus fekély vagy gastritis
 - epehólyag betegség
4. Mellkas – tüdő
 - pneumothorax
 - pleuritis
 - mediastinitis
 - intrathoracalis tumor
5. Pszichológiai
 - psychoneurosis – pánik syndroma

Az aorta dissectio, a pulmonalis embolia, a pericarditis és a pneumothorax kizárása a legfontosabb, amit rövid időn belül el kell végezni a terápia megválasztása miatt. A mellkas rtg és echocardiographia – transoesophagealis is – a legfontosabb vizsgáló módszerek. A többi esetben – krónikus visszatérő panaszokról lévén szó – van idő az elkülönítésre. Pánik syndromát csak az organikus eltérések biztos kizárása után diagnosztizáljunk.

Funkcionális beosztás. A Kanadai Kardiológus Társaság (CCS) ajánlása alapján:

Dr. Zámolyi Károly
Bajcsy-Zsilinszky Kórház
Kardiológiai Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

I. Csak a kifejezettebb fizikai terhelés vált ki anginát, a szokásos napi fizikai aktivitás nem

II. Közepes fizikai aktivitás (> 200 – 400 m gyors séta, lépcsőzés, hegymenet, nagyobb étkezés, hideg, szél, stressz) váltja ki az anginát

III. Szokásos napi fizikai aktivitás váltja ki az anginát (séta < 200 – 400 m, egy emelet lépcsőzés)

IV. A legkisebb terhelés panaszt vált ki, sőt nyugalomban is jelentkezik angina

Fizikális jelek angina pectoris alatt. Hideg, nyirkos bőr, IV. és esetleg III. szívhang és paradoxan hasadt II. hang jelentkezhet. Mitralis regurgitatio systoles zöreje a papillaris izom ischemiás eredetű átmeneti dysfunctioja miatt. Tensio és szívfrekvencia emelkedés, ritkán pulzus alternans kísérheti az *angina pectoris*-t.

Pathophysiologia. Bár a myocardialis ischemia és az angina nem szinonim fogalmak – ischemia lehet angina nélkül is –, általánosan elfogadott, hogy az angina pectoris oka myocardialis ischemia. Az ischemia a myocardialis oxigénigény és az oxigénellátás egyensúlyának felbomlá-

sa miatt jön létre. Vagy nő az igény, vagy csökken az ellátás, illetve mindkettő fennállhat.

Myocardialis oxigénellátást és -igényt meghatározó tényezők

A. Coronaria véráramlás

1. Coronaria rezisztencia

– fix stenosis

– dinamikus értónus

– bal kamra falfeszülése

2. Coronaria perfúziós nyomás

3. Diastole időtartama

B. Myocardialis oxigén felhasználás

1. Bal kamra falfeszülése (transmuralis nyomás x radius)

– preload

– afterload

2. Contractilis állapot

3. Szívfrekvencia

Ad.2. Varians angina pectoris (Prinzmetal angina)

Klinikum. A Prinzmetal angina egy sajátos forma, amit a fájdalom alatt ST elevatio jellemez, mivel a vasospasmus révén átmenetileg teljes coronaria occlusio és következményes transmuralis ischema jön létre. Varians formának azért nevezik,

mert a fájdalom alatt nem ST depressio, hanem ST elevatio jelentkezik. Gyakran éjszaka jelentkezik, és kamrai ritmuszavar kísérheti major tünetekkel. Terhelés ritkán provokálja, többnyire nyugalomban lép fel, érdekes módon a nap mindig azonos időszakában. A klasszikus angina formánál veszélyesebb, az átmeneti ischemia főleg a hátsó falon jelentkezik, és a gyakoribb jobb coronaria spasmus miatt átmeneti AV block is felléphet. Időtartama hosszabb lehet, és nitroglycerinre nem egyformán reagálnak a betegek. Migrainhez és Raynaud fenoménhoz is társulhat.

Pathophysiologia. A nagy epicardialis coronaria artériák fokális spasmusáról van szó. A betegek 90%-ban a spasmus helyén atherosclerosis plaque helyezkedik el, bár sokszor a coronaria stenosis mértéke nem szignifikáns. 10%-ban normális coronaria artériákat találnak a coronarographia során, azaz tiszta vasospasmusról van szó. Ritkán diffúz coronaria elvékonyodást találnak varians angina pectoris betegekben. A spasmus potenciális mechanizmusa többféle lehet:

– növekedett vagus tónus

- fokozott alpha – adrenerg receptor aktivitás
- csökkent béta – adrenerg receptor aktivitás
- fokozott serotonin receptor aktivitás
- endothel dysfunctio csökkent EDRF (NO)-vel, prostacyclinnel
- fokozott thromboxane termelés

Ad.3. Néma (silent) ischemia

Néma myocardialis ischemiáról beszélünk, amikor tudott coronaria betegség vagy coronaria spasmus esetén az ischemiás jelek – ST depressio vagy elevatio, perfúziós vagy metabolikus abnormalitás, növekedett töltőnyomás, falmozgás zavar – fájdalom syndroma nélkül jelentkeznek. Holter ekg-val, terheléses vizsgálattal (izotóp, echo), PET-tel és haemodynamikai monitorozással diagnosztizálhatjuk. Az ischemiás szívbetegség minden klinikai megjelenési formájához társulhat, sőt a néma események gyakoribbak, mint a fájdalommal járók. Tiszta néma események aránya magas coronaria rizikóval rendelkező férfiakon 20-40%. Holter monitorozás alapján magas rizikójú beteg az, akinek több mint 2 mm-es ST depressioi jelentkeznek, az ischemiás epizódok 24 órás összidőtartama több mint 60 perc és 6-nál több az ischemiás epizódok száma 24 óra alatt.

Ad.4. X syndroma (kísér betegség)

Az ischemiás szívbetegség azon formájáról van szó, amikor a nagy epicardiális erek normálisak és a kis coronaria ágak szintjén van eltérés. Klinikailag hasonló, mint a stabil angina pectoris. Myocardialis ischemia igazolható terheléses ekg-val és í szívizom scintigraphia os perfúziós eltérést mutat. Stress echoval falmozgászavar provokálható. Feltehetően csökkent coronaria vasodilatációs rezervról van szó. A betegség prognózisa jó.

Ischemiás szívbetegség diagnosztikája

A diagnosztikában legfontosabb a valódi angina pectoris elkülönítése a nem kardiális eredetű fájdalomtól. Mellkasi fájdalomról panaszokó beteg esetében a nyugalmi ekg vizsgálat minden körülmények között (lakáson is) elengedhetetlen. Első te-

endő az acut infarctus kizárása, de az eltérés nélküli ekg nem jelenti az ischemiás szívbetegség kizárását. A beteg anamnézisétől, klinikai állapotától, a fájdalom jellegétől függően kórházi beutalás javasolt. Krónikus stabil anginás betegek ambulanter vizsgálhatók. A myocardialis ischemiát bizonyítanunk kell, amelyre a következő módszerek állanak rendelkezésünkre:

1. Mellkasi fájdalom alatti 12 elvezetési ekg
2. Terheléses vizsgálatok:
 - kerékpár vagy futószőnyeg terhelés – tünetlimitált
 - terheléses szívizom scintigraphia
 - stress echo vizsgálat
3. Coronarographia

Emellett a nyugalmi falmozgás zavar illetve bal kamra funkció vizsgálata echocardiographiával történik és végezhetünk MRI illetve CT vizsgálatokat is. Néma ischemia kimutatása Holter ekg-val történhet.

Az ischemiás szívbetegség diagnosztikájának felállítása mellett a betegek rizikócsoportba sorolása is szükséges a kezelés megválasztása és a prognózis miatt. Terheléses ekg vizsgálattal magas rizikójúnak tarthatóak a következő betegek:

1. < 6.5 MET -nél kisebb teljesítmény, vagy a szívfrekvencia nem haladta meg a 120/perc -t
2. > 2 mm – es ST depressio
3. terhelés után > 6 perccel is ST depressio
4. ST depressio több elvezetésben
5. systoles vényomás csökkenés a terhelés alatt
6. terhelés indukálta kamrai tachycardia

Tudnunk kell, hogy a terheléses ekg sensitivitása alacsony, átlagosan 65%, specificitása átlagosan 85%. Thallium vagy technecium scintigraphia vagy stress echocardiographia fontos a következő esetekben:

1. típusos panasz, nem diagnosztikus, vagy el nem végezhető ergometria
2. atípusos panasz, pozitív ergometria
3. típusos panasz, pozitív ergometria koronária rizikófaktorral nem rendelkező nőknél

A coronaria anatómia csak coronarographiával állapítható meg. Az alábbi esetekben szükséges az elvégzése:

1. Súlyos stabil angina pectoris ese-

tén, ha a gyógyszeres kezelés hatástalan

2. Krónikus stabil angina pectoris, amely myocardialis infarctus után jelentkezik, illetve ha alacsony terhelési szinten jelentkeznek az ekg-n az ischemiás jelek

3. Krónikus stabil angina és szárblock esetén pozitív perfúziós scintigraphia esetén

4. Stabil angina pectoris beteg tervezett nagyérműtét előtt

5. Életveszélyes kamrai tachycardia esetén ICD beültetés előtt

6. PTCA illetve CABG műtét után újra jelentkező angina esetén

7. Bizonyos foglalkozások (pl. pilóta) esetén

Lezajlott coronaria esemény (acut coronaria syndroma) után coronarographia indokolt, ha a beteg spontán angina jelentkezik, vagy a terheléses vizsgálatokkal szívizom ischemia igazolható (ischemia – guided kezelés).

Ischemiás szívbetegség kezelése

A kezelés célja

1. A beteg túlélésének javítása a myocardialis infarctus megelőzésével és a coronaria atherosclerosis progressziójának a megállításával. A meglévő atherosclerosis regressziója is ebben az irányban hat.

2. A tünetek csökkentése vagy megszüntetése

Mindezen célok életmód változással, a rizikófaktorok befolyásolásával, antianginás gyógyszeres kezeléssel és invazív revascularizációs beavatkozásokkal (PTCA, coronaria bypass műtét) érhetőek el.

Legfontosabb a dohányzás elhagyása, a megfelelő étrend kialakítása. Kismennyiségű alkohol fogyasztása megengedett. A hypertonia, diabetes mellitus egyensúlyban tartása elengedhetetlen. A nagyobb fizikai aktivitás, testsúlycsökkentés szintén fontos. Lipidcsökkentő szerek a lipidprofil ismeretében ajánlhatók. Aspirin adása nemcsak a secundar, hanem a primer prevencióban is tanácsos. A postmenopausális hormonkezelés sem primer, sem secundar prevencióban nem ajánlott, az antioxidáns kezeléssel kapcsolatban nem állnak rendelkezésünkre megbízható adatok. A vitaminok adása nem hozott pozitív eredményeket.

Tüneteket csökkentő gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelés lényege a szívizom oxigénigénye és a kínálata

közötti egyensúly helyreállítása. Vagy javítjuk az oxigénkínálatot a vérellátás javításával, vagy csökkentjük a szív oxigénigényét. Legtöbbször mindkettőt egyszerre alkalmazzuk, az angina pectoris típusától és súlyosságától függően. A vérellátás coronaria tágítással (vasodilatációs szerek) javítható, a munka szívfrekvencia illetve kontraktilitás csökkentésével befolyásolható.

Az angina pectoris kezelésében három fő gyógyszercsoport áll rendelkezésünkre. Béta – receptor blokkolók, nitrátok és Ca-csatorna blokkolók. A kezelés legfontosabb eleme a szív oxigénigényének a csökkentése, ami bradycardizálás nélkül nem lehetséges, ezért a béta – blokkoló adása szinte nélkülözhetetlen.

Béta – blokkolók

Az adrenerg stimuláció növeli a szívfrekvenciát, az izometriás kontrakciós erőt, a maximális roströvidülési sebességet. Mindezen tényezők a szív munkájának a növekedését eredményezik, amely az oxigénigény növekedéséhez vezet. Másrészt viszont, a kontraktilitás növekedése az intraventricularis volumen csökkenését eredményezi, ami a kamrafal feszülésének csökkenése révén (Laplace törvény) csökkenti az oxigénigényt. Az egymást kiegyenlítő folyamatban az adrenerg stimuláció eredménye mégis az oxigénigény nettó növekedése lesz, amit normális körülmények között a coronaria áramlás növekedése kiegyenlít. Angina pectorisban az oxigénigény nagyobb, mint a kínálat, mert a coronaria áramlás szűkület vagy spasmus miatt csökkent. Minden szimpatikus aktivitás növekedést eredményező állapot angina pectorist precipitálhat. A szív béta – adrenoreceptorainak a blokádjával az angina pectoris kedvezően befolyásolható. A béta – blokkolók antianginás hatása az oxigénigény csökkentésével érvényesül, amelyben a szívfrekvencia és a szisztolés vérnyomás csökkentő hatás a legfontosabb. A szívfrekvencia csökkenése kétféle módon fejt ki kedvező hatását: csökken a vérnyomás és ezáltal az oxigénigény, a másik pedig a hosszabb diastolés telődési idő, amely növeli a coronaria perfúzió idejét. Újabban a bradycardizáló hatásnál fontosabbnak gondolják a myocardialis ischemia kezelése szempontjából a béta – blokkolók

kontraktilitást csökkentő hatását. Bár állatkísérletek és humán vizsgálatok is bizonyították, hogy az oxigénigény csökkentése mellett a coronaria vaszkuláris rezisztencia is nő, azonban a coronaria autoreguláció révén béta – blokkoló adás mellett a csökkent coronaria áramlás is elegendő az oxigén szükséglet biztosításához. Nyugalmi angina pectorisban a coronaria spasmus lehet az ischemia fő oka. Ilyenkor teoretikusan a vasodilatációs hatással nem bíró béta – blokkolók adása nem előnyös, a klinikai gyakorlat azonban ezt teljesen nem támasztja alá.

A metoprolol 20 éve alkalmazott béta-blokkoló szer, amelyre a következő tulajdonságok jellemzőek:

1. Kardioszelektív – a szív béta 1-receptorait gátolja a propranolollal azonos erősséggel
2. Nincs intrinszik szimpatomimetikus (ISA) aktivitása
3. Nincs membrán stabilizáló hatása
4. Nincs alpha – blokkoló aktivitása
5. Zsírdékony, a biológiai hozzáférhetősége kb. 40%
6. Absorptio mértéke: >90%, kiürülési félidő: 3-4 óra

First – pass máj metabolizmusa nincs, a plasma szintben betegek között hétszeres különbség mutatkozhat, 12%-os fehérjekötődést mutat.

A rövid hatású konvencionális metoprolol mellett igény mutatkozott olyan gyógyszer formula kifejlesztésére, amely tartósan 24 órán keresztül béta 1- receptor gátlást biztosít egyenletes plasma metoprolol koncentrációval. A metoprolol CR/ZOK és a metoprolol OROS az a két gyógyszer formula, amely ezt az igényt a napi egyszeri adással kielégíti. CR= controlled release, ZOK= zero order kinetics, OROS= oral osmotic system

A metoprolol ZOK és a konvencionális metoprolol között a leglényesebb farmakokinetikai különbség az, hogy az előbbinek a plasma csúcskoncentrációja alacsonyabb és az időtartama elhúzódóbb, vagyis 24 órán keresztül relatíve magas egyenletes plasma koncentrációt biztosít. A csúcskoncentrációt 2.5-7 óra között éri el. Az utóbbi dózisfüggő módon kb. a bevétel után 2 órával éri el a plasma csúcskoncentrációját és 10-12 óra alatt csökken le a metoprolol ZOK plasmaszintjére, ezt követően a nap többi részében a plasmakonzentrációja a terápiás szint alatt marad. Ezért a konvencionális

metoprolol napi kétszeri adása javasolt. A hosszú hatású metoprolol készítmény biológiai hozzáférhetősége 20-30%-kal alacsonyabb a konvencionális metoprolollal szemben a fokozott preszisztémás hepaticus clearance miatt.

A bisoprolol ISA tulajdonsággal nem rendelkező, kifejezetten kardioszelektív béta – blokkoló, amely főleg a hatástartamban különbözik a metoprololtól. Plasma felezési ideje 9-12 óra, naponta egyszeri adagolása elegendő. Lipidoldékonyága a metoprololéval egyező, viszont nincs first – pass metabolizmusa. A propranolol nem kardioszelektív, lipid oldékony és nincs ISA tulajdonsága. 40-320 mg/nap dózisban kétszer adhatjuk. Az atenolol kardioszelektív, vízdékony szer, amit naponta egyszer adunk 50-100 mg dózisban. A betaxolol a leghosszabb hatású szelektív beta-blokkoló, 20 mg-os dózisban jelentősen bradycardizál.

Organikus nitrátok

1879-ben Murrell fedezte fel, hogy az 1%-os nitroglycerin hatásos a mellkasi fájdalom csökkentésében. A nitrátok prodrug-ok, amelyek denitratio révén NO-dá alakulnak, amely a guanylyl cyclase segítségével megnövelik a ciklikus GMP szintet, ami vasodilatációt eredményez. A NO erős vasodilatator hatás mellett javítja az endothelfunkciót, gátolja a trombocita adhesiot és aggregatiót.

A nitrátok fő hatása a kamrák vénás telődésének a csökkentése, ezáltal csökken a kamra volumen és előterhelés, csökken a myocardialis oxigénigény és nő a subendocardialis véráramlás. Kisebb mértékben arteriális dilatatio révén az utóterhelést is csökkenti. A stenoticus coronaria dilatációja is bekövetkezik a collaterális erek mellett. Arteriola dilatatio nem következik be, ezért coronaria steal jelenség nem lép fel.

Az organikus nitrát kezelés során az alábbi vegyületek jönnek szóba: nitroglycerin (NG), aminek az aktív metabolitja a glyceryl dinitrate, isosorbide dinitrate (ISDN), aminek az aktív metabolitjai az isosorbide 2 és 5 mononitrate (ISMN), erythrityl tetranitrate és a pentaerythritol tetranitrate. A nitrátok gyorsan absorbeálódnak a gyomor-bél traktusból, bórról és a nyálkahártyákról. Az orális nitroglycerin és az ISDN kifejezett first – pass hepaticus metabolizmussal rendelkezik. A NG

plasma felezési ideje 1-4 perc, a glyceryl dinitráté kb. 40 perc. Az ISDN esetében ez az idő kb. 40 perc, míg az ISMN esetében 2-4 óra, mivel nincs first-pass metabolizmusa.

A forgalomban lévő készítmények közül a nitroglycerin sublingualis spray vagy tableta az angina szüntetésére szolgál, míg az oralis nitroglycerin tableta, a kenőcs, a transdermalis tapasz, az isosorbid dinitrát és mononitrát az angina megelőzésének a gyógyszerei.

Arra nincs adat, hogy a nitrátok effektívebbek, mint a béta-blockolók vagy a Ca-antagonisták. A készítmények közötti hatáskülönbségre sincs bizonyíték. 12 órás nitrát hatással kell számolni, a betegek 40-60%-ában tolerancia alakul ki, ezért az ISMN sustained-release formulációját naponta egyszer, a standard formulációját, valamint az ISDN sustained-release formulációját naponta kétszer excentricus elosztásban (reggel és délben) adjuk, hogy a 12 órás nitrát mentes periódus megmaradjon. Ez vonatkozik a nitrát tapaszokra is. A nitrát tolerancia lényege a tartós kezeléskor fellépő haemodynamikai és antianginás hatásvesztés. Négy fő

mechanizmus (hipotézis) játszhat ebben szerepet:

1. sulfhydryl – depletio – acetyl-cysteine potenciálja a hatást
2. neurohormonális aktiváció – ACE gátlók szerepe
3. plasma volumen expansio – víz-hajtók együttládása
4. szabadgyökök szerepe – anti-oxidánsok adása

A nitrátok mellékhatásai közül a fejfájás mellett a posturális hypotensio és a syncope emelendő ki, ezen utóbbiakra mindig gondolnunk kell.

Ca-csatorna blockolók

Az L-típusú Ca-csatornára hatnak, fő hatásuk a vasodilatáció és ezáltal a perifériás ellenállás (utóterhelés) csökkentése. Ezáltal a szív oxigénigényét csökkentik. A balance típusú Ca-csatorna blockolók (phenylalkylaminok) a kontraktilitást is csökkentik, a dihydropyridinek érszelektív hatással rendelkeznek. A Ca-csatorna blockolókat elsősorban vasospasticus anginában vagy más típusú angina kiegészítő kezelésére használjuk. A dihydropyridinek hosszú hatású formáit alkalmazzuk.

A hármas kombinációra csak

gyógyszer-rezisztens esetekben szorulunk, lehetőleg igyekezzünk elkerülni. Kevés adat van a hármas kombináció eredményességére vonatkozóan. A béta-blockolók és a verapamil, diltiazem együttládása nagyobb odafigyelést igényel.

Egyéb antianginás szerek

Molsidomin (N-ethoxycarbonyl-3-morpholino-sydnonimine) egy prodrug, amely a májban SIN-1-é mint aktív metabolittá konvertálódik. Nitrátszerű hatással rendelkezik, NO-n keresztül hat. Orálisan közel teljesen felszívódik, hatáskezdeté 10-15 perc, hatása tartós és nem alakul ki tolerancia. Trombocytá aggregatio gátló hatása is van.

A nicorandil egy K-csatorna aktivátor, amely nitrátszerű hatással bír. Relaxálja a simaizmot, adása során nem alakul ki tolerancia.

A metabolikus anyagcserére ható gyógyszerek közül a trimetazidine alkalmazható az angina pectoris kezelésében. Ennek részletesebb elemzése előtt áttekintjük a myocardialis ischemia biokémiáját, mivel a trimetazidine szerepet játszik a cytoprotectioiban.

Myocardialis ischemia hatása a sejt anyagcseréjére

A myocardialis ischemia alapvetően egy metabolikus esemény. Összefoglalóan az oxigénkínálat csökkenésekor a szívizom sejt ischemiája jön létre, fokozódik az anaerob anyagcsere, amely intracelluláris acidózishoz, szabadgyök túlprodukciónhoz és az ATP termelés csökkenéséhez vezet. Ezek hatására nő a cytosolicus Ca szint, amely sejthalált eredményez.

A szívizom működése aerob. Ezt a mitokondriumok nagy száma teszi lehetővé, amelyek a kontraktilitáshoz szükséges energia 75%-át biztosítják. A mitokondriumok fő feladata az oxidatív foszforiláció és a Ca homeostasis fenntartása. A sejtek két fő energiatermelő folyamattal rendelkeznek: glucose aerob és anaerob oxidációja és a szabad zsírsavak béta-oxidációja. Aerob körülmények között egy molekula glucose lebomlása 38 ATP molekulát eredményez. Anaerob glycolysis során viszont glucose molekulánként csak 2 ATP molekula képződik, tehát az aerob oxidáció 19-szer több energiát szolgáltat, mint az anaerob. A zsírsavak béta-oxidációja a mitokondriumokban megy végbe, és acetyl CoA keletkezik. A citrátkör során minden acetyl CoA lebontása 12 molekula ATP-t szolgáltat, összesen 131 ATP molekula keletkezik 32 O₂ molekula felhasználásával. Aerob viszonyok között az energiatermelés szempontjából a zsírsav oxidáció kedvezőbb, de az O₂ felhasználás szempontjából a glucose oxidáció jobb.

A Pasteur-effektus alapján enyhéközepes fokú ischemia esetén a glycolysis sebessége jelentősen megnő, a glucose felvétel és ATP termelés fokozódik, a sejtek ellenállóvá válnak az ischemiával szemben. Súlyos ischemia esetén a glucose-felvétel csökken, az energiatermelés gá-

tolt, ami irreverzibilis sejtkárosodást eredményez.

Ischemia esetén az energiatermelés az aerob oxidáció felől az anaerob oxidáció irányába tolódik el. Ez viszont elégtelen a sejt energiaigényének kielégítésére. Az anaerob glycolysis során felhalmozódnak a hidrogén-ionok és a laktát, ami intracelluláris acidózishoz vezet. Carnitin jelenlétében ischemia esetén az energiatermelés a zsírsavak elégetésének az irányába tolódik el. A mitokondriumok fokozott zsírsavfelvétele megnöveli az O₂ szükségletet, a szabadgyök termelés fokozódik, ami membránkárosodást és a Ca, valamint a Na ionok passzív beáramlását eredményezi. Az acidózis mellett a fokozott intracelluláris Na overload sejtödémát eredményez. Az ATP hiány miatt az ATP függő K-csatorna aktiválódik, emiatt az akciós potenciál rövidül és megnő az extracelluláris K koncentráció.

A sejthalál a sarcoplasma membrán degradációja révén az intracelluláris Ca overload miatt következik be.

Trimetazidine hatása

A trimetazidine (TMZ) metabolikus változásokat okoz az ischemiás szívizomsejtekben. Ennek lényege az, hogy TMZ hatására az ATP szint csökkenés elmarad, azaz fenntartja a sejt ATP szintjét és csökkenti a laktáttermelést. Optimális energiatermelést biztosít az ischemiás sejtekben azáltal, hogy erőteljesen gátolja a zsírsavak oxidációját és az anyagcsere a zsírsav oxidáció felől a glucose oxidációja felé tolja el. A TMZ korigálja az ionegyensúly változásait is, csökkenti a Na ion beáramlást és a Na/Ca pumpa révén csökkenti az intracelluláris Ca akkumulációt. A TMZ ellensúlyozza a szabadgyökök károsító hatását is.

Fontos tudni, hogy a TMZ a hatá-

sát nem a haemodynamikai változásokon keresztül fejt ki, kizárólag celluláris szinten hat. Nem növeli a sejtek oxigénkínálatát, csak jobb hatásfokkal képez ATP-t az ischemia alatt a sejtekben.

A trimetazidine 20 mg-os tablettá naponta 3-szori adagolással jól alkalmazható stabil angina pectorisban a rohamok megelőzésére. Mellékhatások enyhék és ritkák, ellenjavallat nem ismeretes. Gyógyszerkölcsönhatást eddig nem észleltek. Fontos tudni, hogy anginás rohamok szüntetésére nem alkalmas.

A stabil angina pectorisban szenvedő beteget gondozásba kell venni, állapotát rendszeresen ellenőrizni kell. Panaszmentesség esetén is fél-egy évenként terheléses vizsgálatot, echocardiographiát ajánlatos csináltatni. Fel kell mérni a beteg rizikóstatusában bekövetkezett változást, a klinikai státuszát, állapotának stabilitását, esetleg progresszióját. A háziorvosnak mindezt a kardiológussal közösen kell végezni, a beteg sorsáért mindketten felelősek. A legnehezebb probléma az invazív vizsgálat szükségességének, illetve időzítésének eldöntése szokott lenni. 50 éves kor alatt korábban szükséges a vizsgálat elvégzése. A kardiológus feladata, hogy a coronarographia eredménye alapján döntsön a revascularisatio szükségességéről és formájáról. A diabeteses betegek külön csoportot képeznek, őket myocardialis infarctus hiányában is secunder prevenciónak megfelelő kezelésben kell részesítenünk.

Irodalomjegyzék:

1. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1997, 18: 394 – 413.
2. ACC/AHA/ACP-ASIM: Guidelines for Management of Patients with Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 1999, 33: No7. 2092 – 197.

A 322. oldalon az Esetismertetések rovatban feltett kérdésekre adott helyes válaszok:

1. eset 1. Diabeteses láb (kóros nyomáspontok) 2. A talpi bőrkeményedések kialakulásáért a motoros neuropathia a felelős. A láb kisizmainak beidegzése károsodott, a statikai viszonyok megváltoznak, 1 cm²-re jutó nyomás sokszorosra a normálisnak. A kóros nyomáspontok területén hyperkeratosis alakul ki. 3. Talpi fekélyek kialakulása 4. A kóros nyomáspontokon kialakuló szarumasszát óvatos keratolysis után fokozatosan kell eltávolítani. 5-10%-os salicyl vaselin alkalmas a szaruoldásra, de a kezelés szakszerűséget igényel. A fenntartó kezelésre alkalmas a szaruréteget puhító 5-10%-os karbamidos kenőcs. 5. Diabéteszes cipő készíttetése, megfelelő anyagcsere-vezetés.

2. eset 1. Tinea pedis (Mycosis superficialis) 2. Dermatophyton gombák, elsősorban fonalás gombák (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*) 3. A bőrkaparékból gombatenyésztést kell végezni. 4. Ecsetelők naponta 2x (Sol.Castellani, Sol.Merbromini, Sol.Antimycotica FoNo), Lamisil, Terbisil 1% kenőcs, szisztémás antimycotikus kezelésre csak akkor van szükség, ha a helyi kezelés nem vezet eredményre, vagy a betegnél immundeficienciára utaló tünetek vannak.