

ISHEMIJSKA BOLEST SRCA

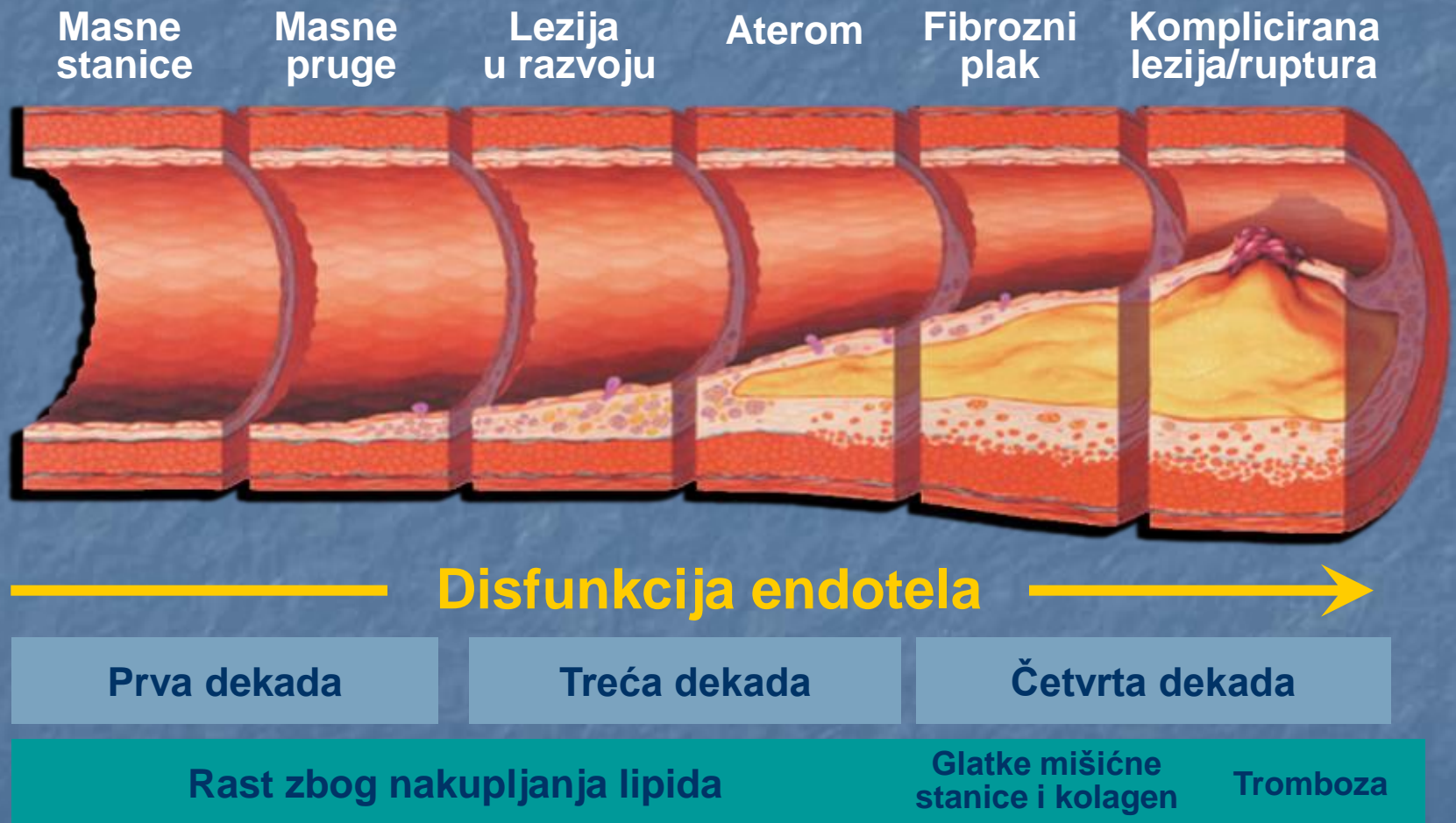
Prof.dr.sc. Hrvoje Pintarić
internist-kardiolog

“A Man is as Old as His Arteries”

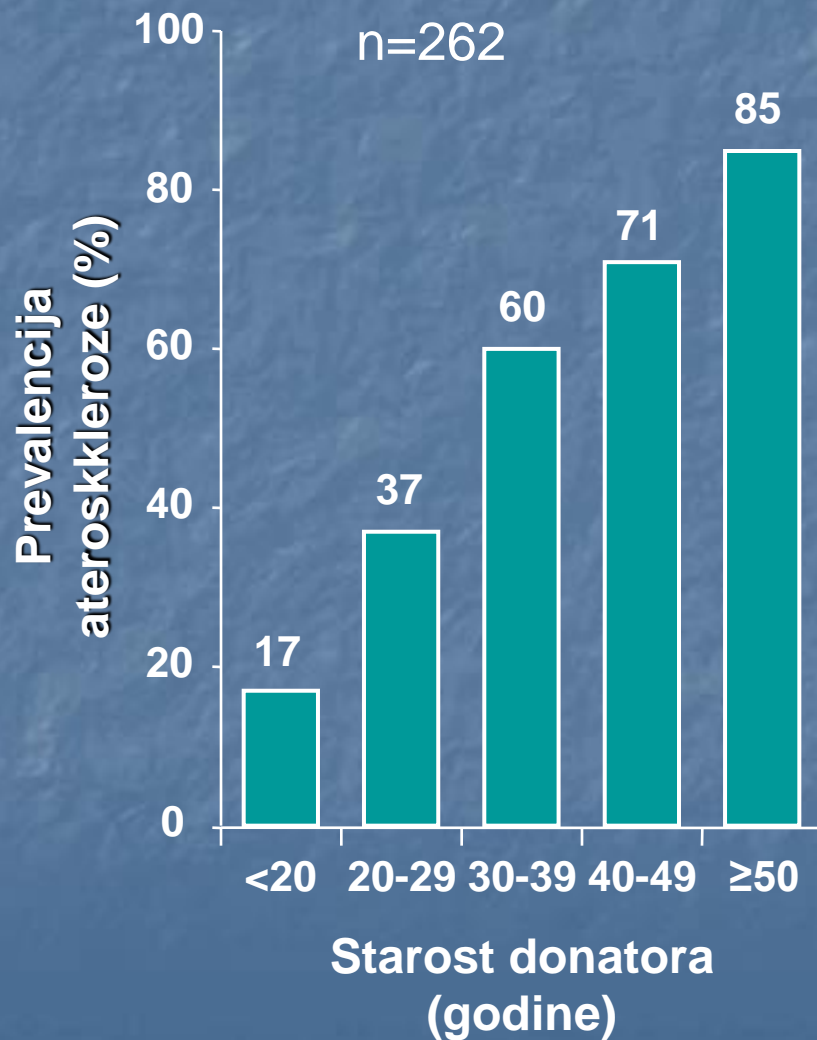
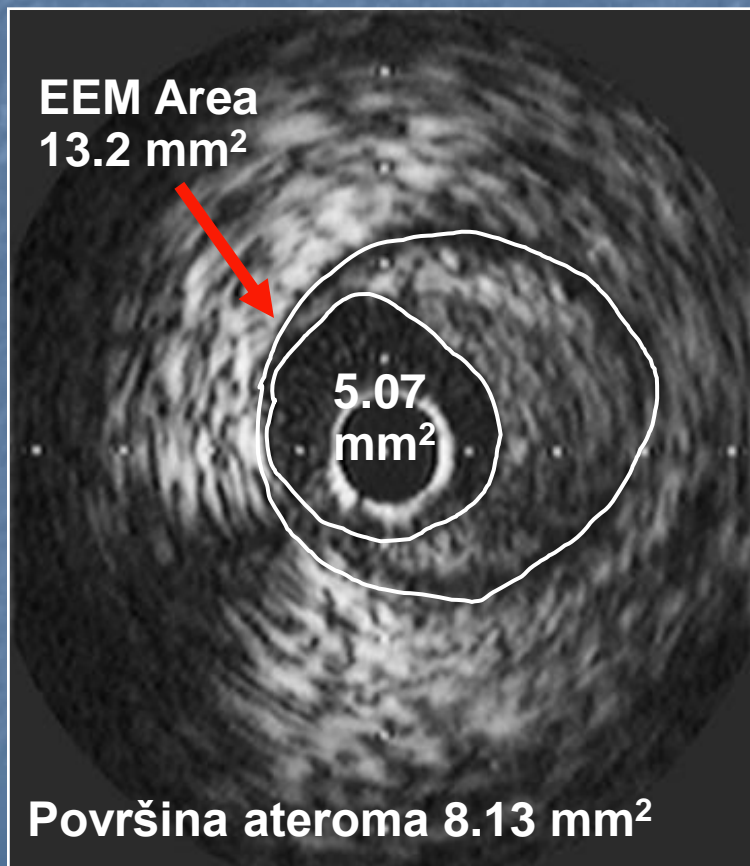


Dr. Thomas Sydenham (1624-89)

EVOLUCIJA ATEROSKLEROZE



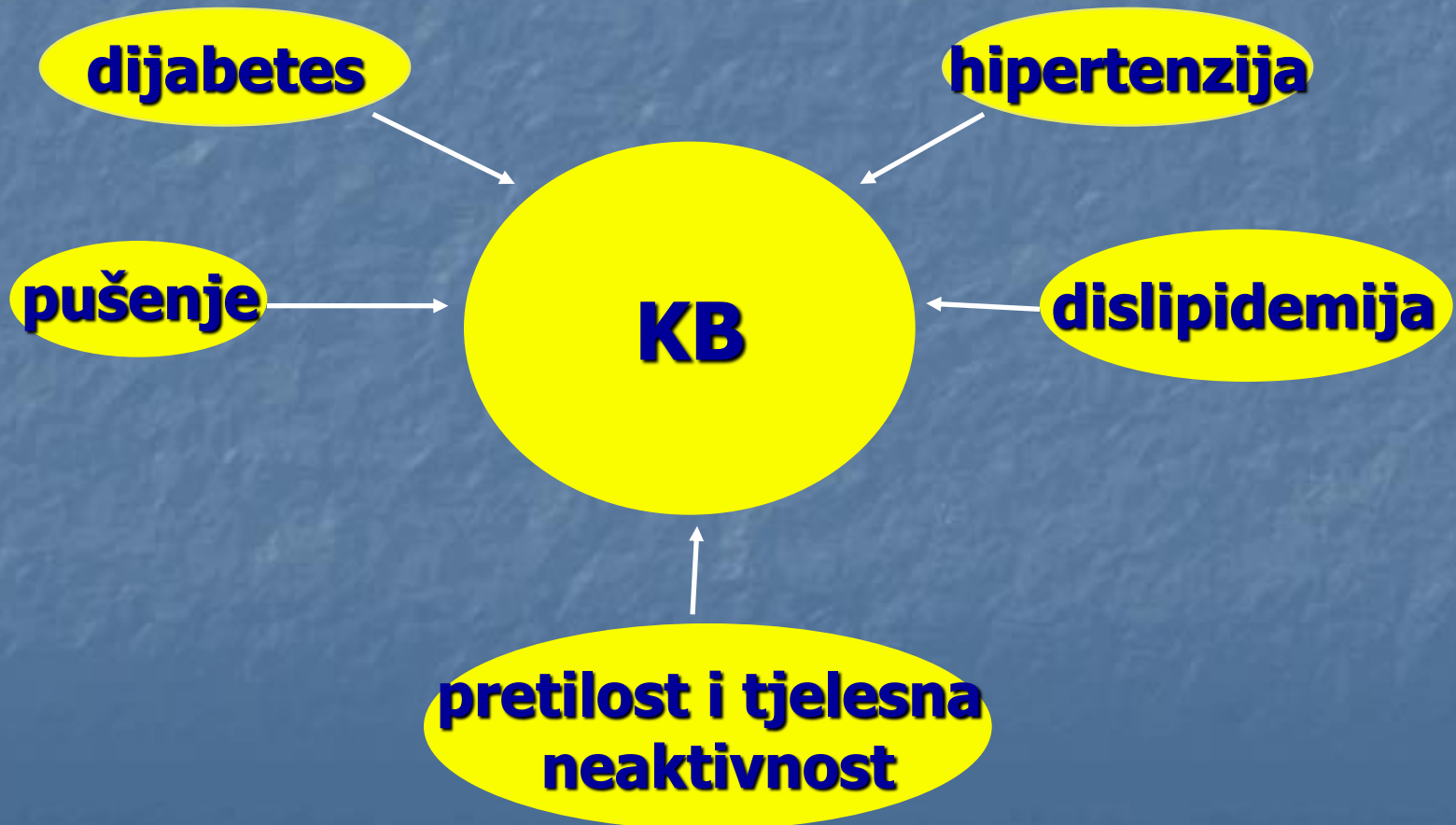
PREVALENCIJA ATEROSKLEROZE



Žena u dobi od 32 godine

Tuzcu EM et al. *Circulation*. 2001; 103:2705-2710.

KLASIČNI ČIMBENICI RIZIKA ZA KORONARNU BOLEST

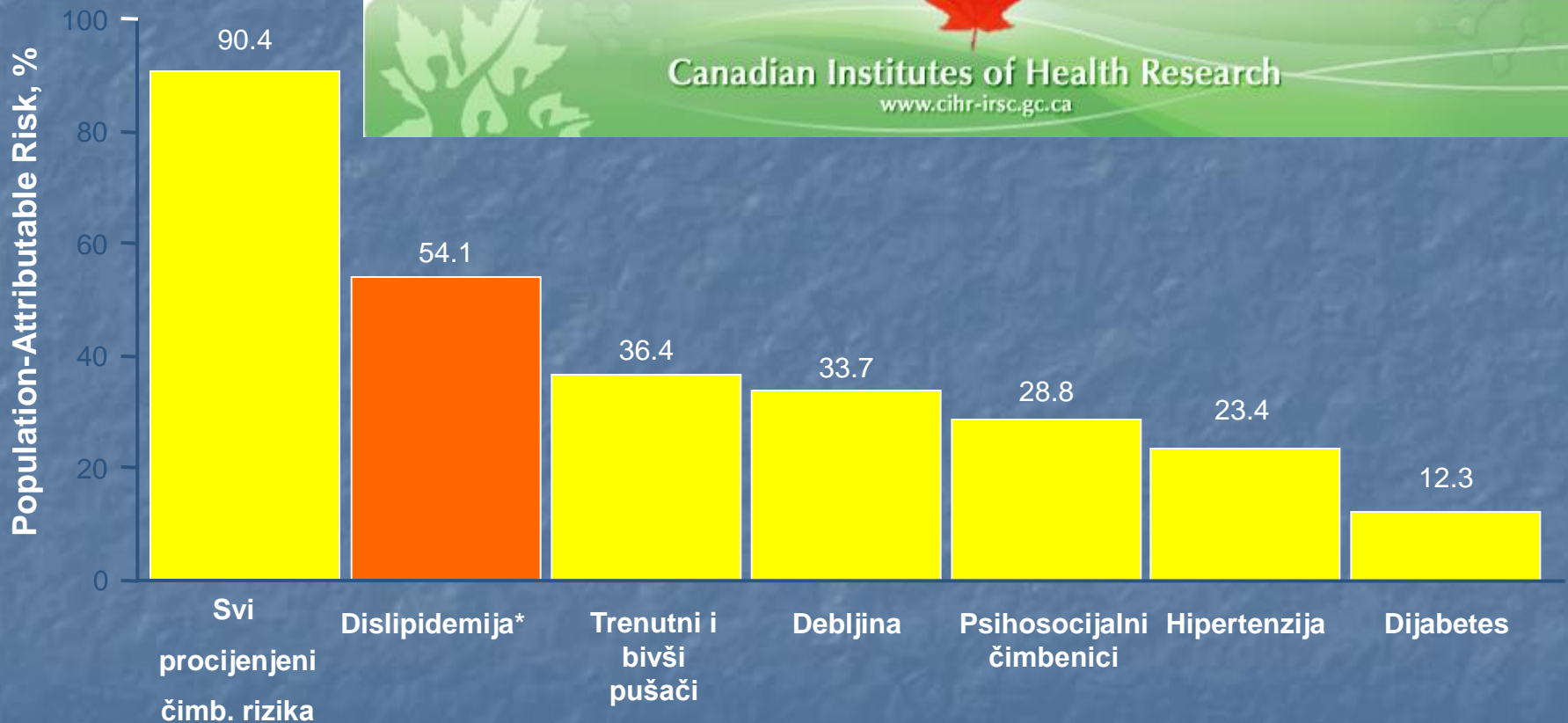


ČIMBENICI RIZIKA KVB

- Hipertenzija*
- Pušenje
- Pretilost* (BMI ≥ 30 kg/m²)*
- Fizička neaktivnost
- Dislipidemia*
- Diabetes mellitus*
- Mikroalbuminuria
- Dob (stariji 55 za muškarce, te 65 za žene)
- Pozitivna obiteljska anamneza za KVB

*elementi metaboličkog sindroma

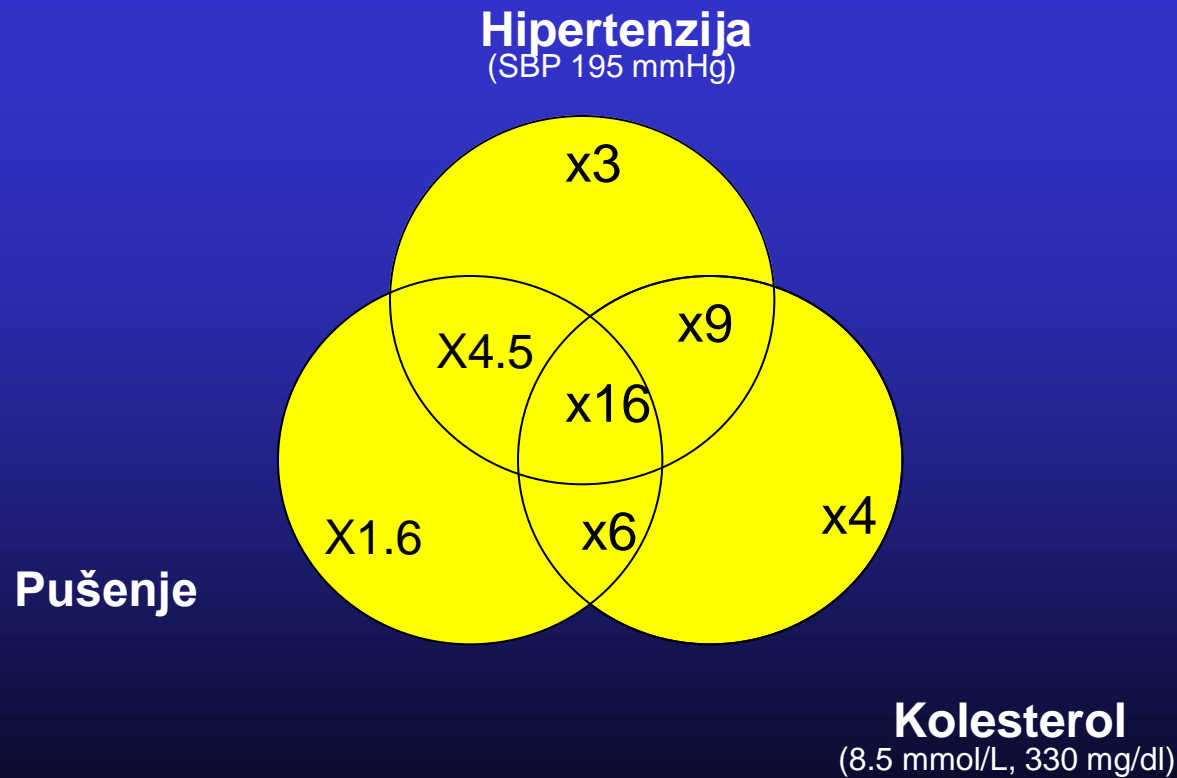
Dislipidemija pridonosi za više od polovice rizika za akutni IM²



*Defined on the basis of the ratio of apolipoprotein B to apolipoprotein A1 (apoB:apoA1)

Adapted from Yusuf S, et al.²

Rizik za KVB vezani za pušenje, hipertenziju i hiperkolesterolemiju



(Adapted from Poulter *et al*, 1993)

KARDIOVASKULARNI RIZIK (AH)

1. Prevalencija ~ 50 miliona bolesnika u SAD
2. Odnos KT prema riziku KVB je neovisan od ostalih čimbenika rizika
3. Povećanje KT od 20/10 mmHg udvostručuje rizik od KVB počevši od vrijednosti KT 115/75 mmHg.

KARDIOVASKULARNI RIZIK (AH)

- Bolesnike se procjenjuje prema vrijednostima RR i ukupnom kardiovaskularnom riziku
- Ukupan kardiovaskularan rizik proizlazi iz rizičnih čimbenika, oštećenja organa i prisutnih bolesti. Izražava se kao apsolutni rizik kardiovaskularnog događaja u 10-godišnjem periodu.
- “Dodatan” rizik” označava rizik veći od prosječnog—
npr. bolesnik s normalnim vrijednostima RR i postojećom CV ili bubrežnom bolešću je vrlo visokog dodatnog rizika.

Stratifikacija kardiovaskularnog rizika

klasifikacija AH

Arterijski tlak (mmHg)					
Rizični čimbenici, S00 ili bolest	Normalan ST 120-129 ili DT 80-84	Visoko normalan ST 130-139 ili DT 85-89	Stupanj 1 AH ST 140-159 ili DT 90-99	Stupanj 2 AH ST 160-179 ili DT 100-109	Stupanj 3 AH ST ≥180 ili DT ≥110
Bez rizičnih čimbenika	Prosječan rizik	Prosječan rizik	Nizak dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Visok dodatni rizik
1-2 rizična čimbenika	Nizak dodatni rizik	Nizak dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
3 ili više rizičnih čimbenika, MS, S00 ili ŠB	Umjereni dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
Razvijena KV ili bubrežna bolest	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik

ST: sistolički arterijski tlak; DT: dijastolički arterijski tlak; KV: kardiovaskularni; AH: arterijska hipertenzija; ŠB: šećerna bolest. Nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik se odnosi na 10-godišnji rizik ne-fatalnog ili fatalnog KV događaja. Termin "dodatni" u svim kategorijama označava da je rizik veći od prosječnog; S00: supkliničko oštećenje organa; MS: metabolički sindrom. Isprekidana linija označava kako definicija hipertenzije može biti varijabilna s obzirom na stupanj ukupnog KV rizika.

ČIMBENICI RIZIKA KVB

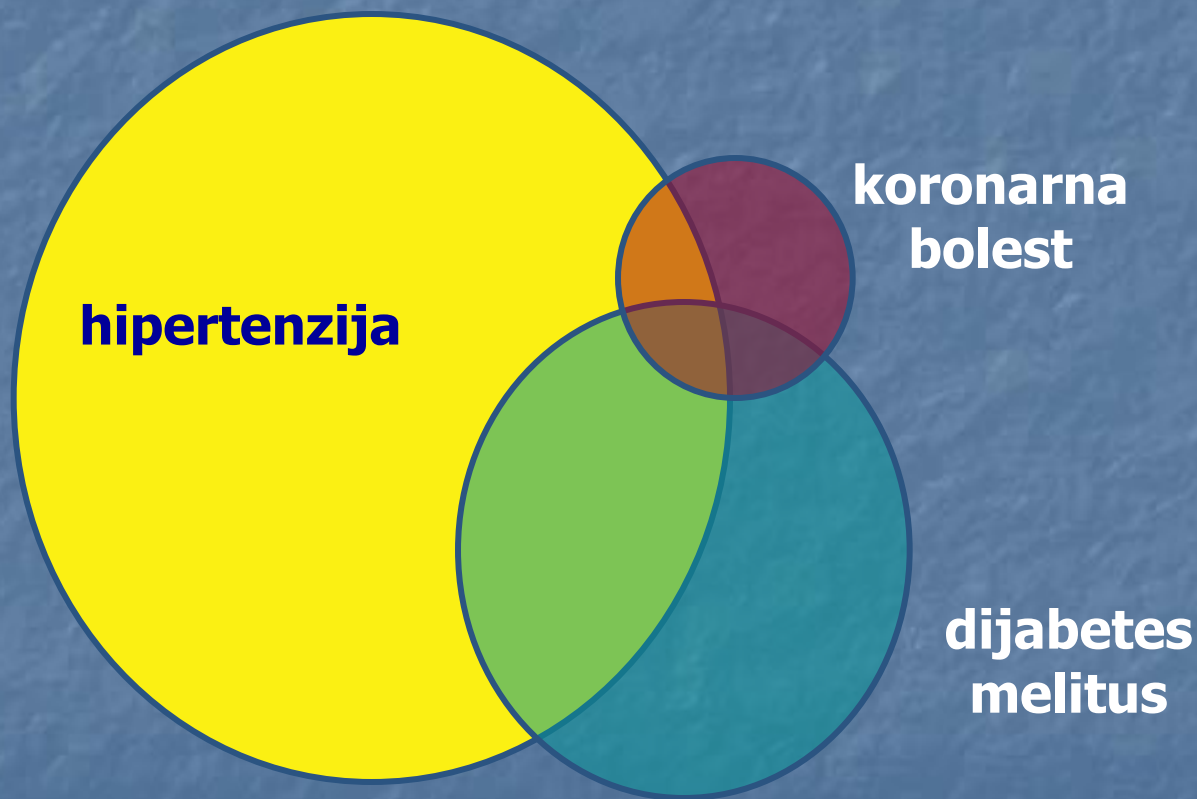
- “PROMJENJIVI”

→ pušenje, hiperlipoproteinemija, hipertenzija, šećerna bolest, homocisteinemija

- “NEPROMJENJIVI”

→ dob, genetička predispozicija, spol, menopauza

PREKLAPANJE RIZIČNIH FAKTORA U POPULACIJI SAD-a



Data: American Heart Association, U.S. Center for Disease Control, NHLBI - National Heart, Lung, & Blood Institute.
*krugovi i njihovo preklapanje približno odgovaraju procijenjenoj prevalenciji tih triju bolesti u američkoj populaciji

PREVENCIJA KORONARNE BOLESTI

- **PRIMARNA PREVENCIJA** – sprječavanje nastanka kliničke manifestacije bolesti
 - sprječavanje nastanka čimbenika rizika (npr. nezapočinjanje pušenja)
 - uklanjanje postojećih rizičnih čimbenika (npr. prestanak pušenja)
- Preventivne mjere higijensko-dijetetskog tipa (npr. zdrava prehrana, redovita tjelesna aktivnost...) – ukupna populacija
- Liječenje hipertenzije, dislipidemije, dijabetesa – smjernice
- Rizična skupina – dio "zdrave" populacije (muškarci >45 god., žene >55 god) s dva ili više čimbenika rizika za nastanak ateroskleroze

PREVENCIJA KORONARNE BOLESTI

■ SEKUNDARNA PREVENCIJA

→ dokazana koronarna bolest

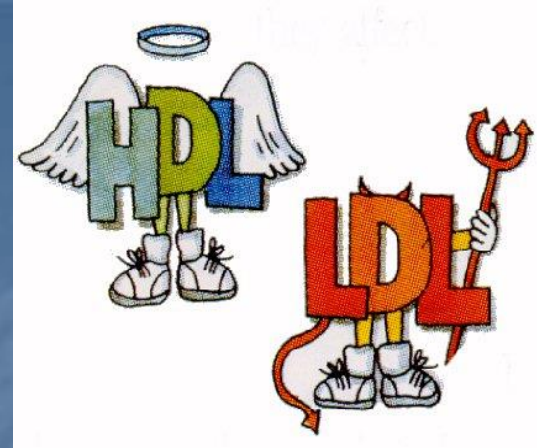
CILJ – spriječiti progresiju aterosklerotskog procesa
odnosno aktivaciju aterosklerotskog plaka

→ strože smjernice

→ niže ciljne vrijednosti smanjenja čimbenik rizika

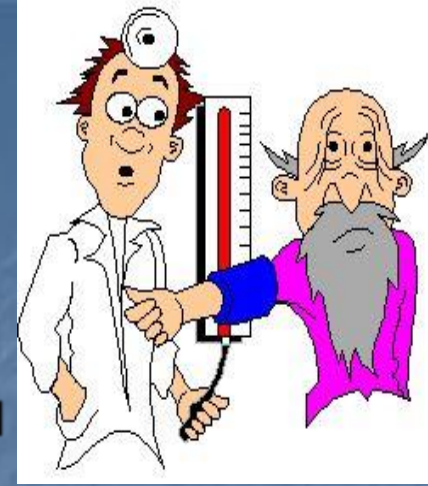
DISLIPIDEMIJA

- \uparrow LDL – kolesterol , \downarrow HDL – kolesterol u krvi
- \uparrow koncentracija Lp(a)
- Hiperkolesterolemija – “najsnažniji” nezavisni čimbenik rizika koronarne bolesti
 - primarna prevencija – ukupni kolesterol $< 5,0$ mmol/L, LDL $< 3,0$ mmol/L
 - primarna prevencija u bolesnika s 2 ili više čimbenika rizika, dijabetičara i kod sekundarne prevencije – ukupni kolesterol $< 4,5$ mmol/L, LDL $< 2,5$ mmol/L



Smanjenje učestalosti koronarne bolesti za više od dva i pol puta te smrtnost za oko 30 %

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA



- Drugi najvažniji čimbenik za nastanak i progresiju koronarne bolesti

→ bolesnici niskog rizika – ciljne vrijednosti RR 140/90 mmHg ili niže

→ primarna prevencija visokorizičnih bolesnika, dijabetičara te sekundarna prevencija – ciljne vrijednosti RR 130/80mmHg i niže

PUŠENJE



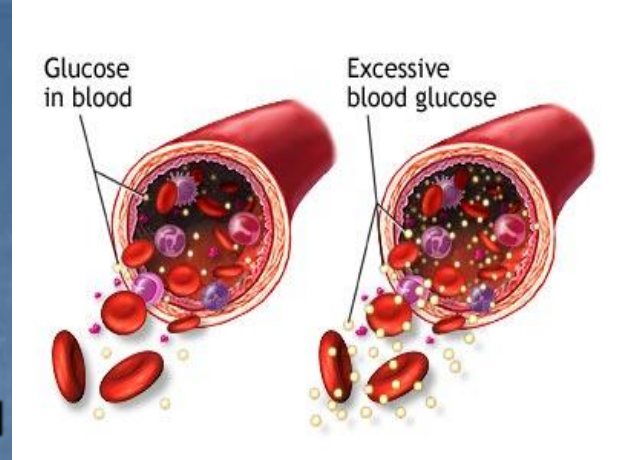
- Nedvojbeno povećava rizik od nastanka koronarne bolesti
- Mehanizam - promjena funkcije endotela, aktivacija leukocita, \uparrow fibrinogen u krvi \rightarrow \uparrow viskoznost krvi \rightarrow agregacija trombocita \rightarrow aterogeneza
- Rizik razmjeran broju popušanih cigareta na dan i trajanju samog pušenja
 - \rightarrow 3 godine nakon prestanka – značajno manji rizik
 - \rightarrow 10 godina nakon prestanka – rizik je gotovo izjednačen s rizikom u nepušača

Prestanak pušenja nakon preboljenog infarkta miokarda potencijalno je najučinkovitiji od svih preventivnih mjera



ŠEĆERNA BOLEST

- Smrtnost od koronarne bolesti dijabetičara je 10 puta veća nego u osoba koje nemaju dijabetes



- METABOLIČKI SINDROM – nepodnošenje glukoze, rezistencija na inzulin te posljedična hiperinzulinemija udružena sa pretilošću centralnog tipa, hipertenzijom te povećanom koncentracijom triglicerida i ↓ konc. HDL – kolesterola

→ bolesnici s višestrukim čimbenicima rizika (primarna prevencija) i sekundarna prevencija – održavati HbA1c < 6,1

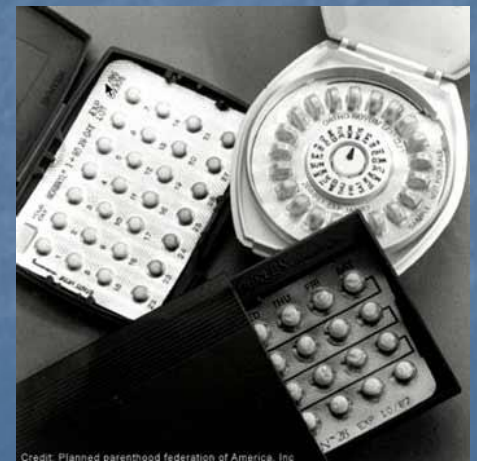
... OSTALO

- MUŠKI SPOL – do aterosklerotičnih promjena u žena dolazi u prosjeku oko 10 godina kasnije nego u muškaraca
- povoljno djelovane estrogena - \uparrow HDL, \downarrow LDL i Lp(a), \downarrow oksidaciju LDL čestica te fibrinogen i homocistein



- MENOPAUAZA

- UZIMANJE ORALNIH KONTRACEPTIVA



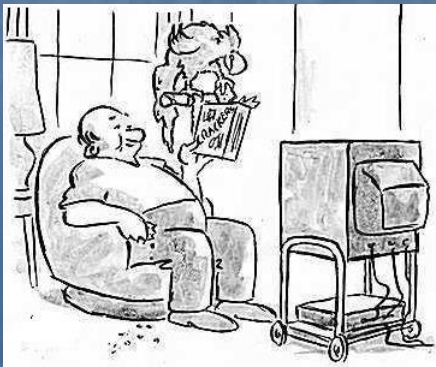
Credit: Planned parenthood federation of America, Inc

- PSIHO-SOCIJALNI ČIMBENICI I NAČIN PONAŠANJA – niži socijalno–ekonomski status, slabije obrazovanje, nedostatak društvene potpore, društvena izolacija, nezaposlenost, stres, noćni rad, sukobi, depresija...



- PRETILOST CENTRALNOG TIPRA

- NEDOSTATNA TJELESNA AKTIVNOST



- NASLJEĐE – teško procijeniti koliko je nasljeđe neovisan čimbenik
- POVEĆAN FIBRINOGEN U PLAZMI
- POVEĆANI HOMOCISTEIN U KRVI
- IMUNOREAKCIJA (dermatomiozitis, SLE, sklerodermija, transplantacija organa...)



ACETILSALICILNA KISELINA (ASK)

- 75 – 325 mg ASK – važna uloga u primarnoj prevenciji
- Asimptomatski pojedinci koji imaju ili više čimbenika rizika ili dijabetes
- Značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja u bolesnika s razvijenom koronarnom bolesti (sekundarna prevencija)
→ svi bolesnici s koronarnom bolesti trebaju uzimati ASK (u slučaju nepodnošenja ASK neku drugu antitrombocitnu terapiju)



OBLICI ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

- **Iznenadna smrt**
- **Akutna (akutni koronarni sindromi)**
 - Nestabilna angina
 - Infarkt miokarda
 - sa elevacijom ST spojnice
 - bez elevacije ST spojnice
- **Kronična**
 - Kronična stabilna simptomatska ili asimptomatska angina pectoris sa ili bez prethodnog infarkta miokarda
 - Ishemijska kardiomiopatija
- **Aritmije**

NEATEROSKLEROTSKI UZROCI ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

Prirođene anomalije

Proliferacija intime

Embolizacije

Eksterna kompresija

Disekcije

Tromboza bez aterosklerotskog plaka u podlozi

Spazam

Zlouporaba droga

Trauma

Neravnoteža potražnje i opskrbe miokarda kisikom

Arteritis

Bolest intramuralnih koronarnih arterija

Buergerova bolest

Hipertrofijska kardiomiopatija

Transplantacija srca

Arteritis gigantskih stanica

Metabolički poremećaji

Normalne epikardijalne koronarne arterije

FUNKCIONALNA KLASIFIKACIJA ANGINE

Razred	Opis
I	Uobičajena fizička aktivnost (šetnja ili penjanje uz stepenice) ne uzrokuje anginu. Angina se javlja pri većim naporima.
II	Postoji lagano ograničenje uobičajene fizičke aktivnosti; angina se javlja pri brzom hodu ili hodanju uz brdo, pri hladnoći ili psihičkom stresu.
III	Postoji značajno ograničenje uobičajene fizičke aktivnosti; angina se javlja već pri laganoj šetnji ili penjanju uz nekoliko stepenica pod normalnim okolnostima
IV	Osoba je nesposobna podnijeti fizičku aktivnost bez javljanja angine; tegobe mogu biti prisutne i u miru

AKUTNI KORONARNI SINDROM

```
graph TD; A[AKUTNI KORONARNI SINDROM] --> B[Elevacija ST segmenta (STEMI)]; A --> C[Bez elevacije ST segmenta (NSTEMI)]; B --> D[Q infarkt]; B --> E[Non Q infarkt]; C --> F[Nestabilna angina];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a dark red box with the title 'AKUTNI KORONARNI SINDROM' in yellow. Two white arrows point down from this box to two more dark red boxes: 'Elevacija ST segmenta (STEMI)' on the left and 'Bez elevacije ST segmenta (NSTEMI)' on the right. From the 'STEMI' box, two white arrows point down to 'Q infarkt' and 'Non Q infarkt'. From the 'NSTEMI' box, two white arrows point down to 'Nestabilna angina'.

**Elevacija ST segmenta
(STEMI)**

**Bez elevacije ST segmenta
(NSTEMI)**

Q infarkt

Non Q infarkt

Nestabilna angina

**ACS with persistent
ST-segment elevation**

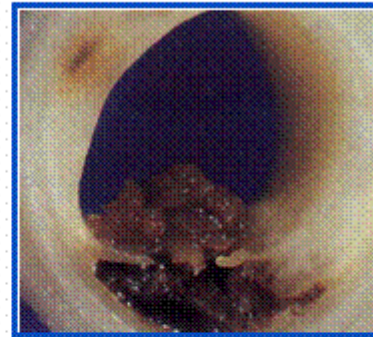


Adapted from Michael Davies

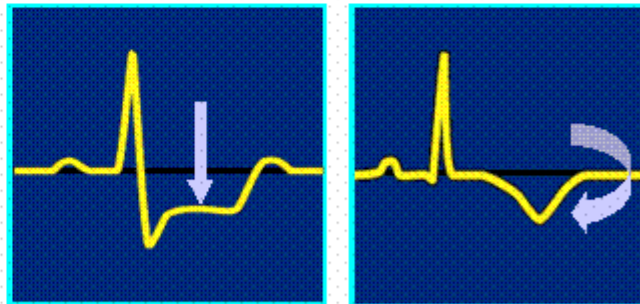


Troponin +

**ACS without persistent
ST-segment elevation**



Adapted from Michael Davies



Troponin + or -

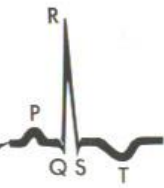
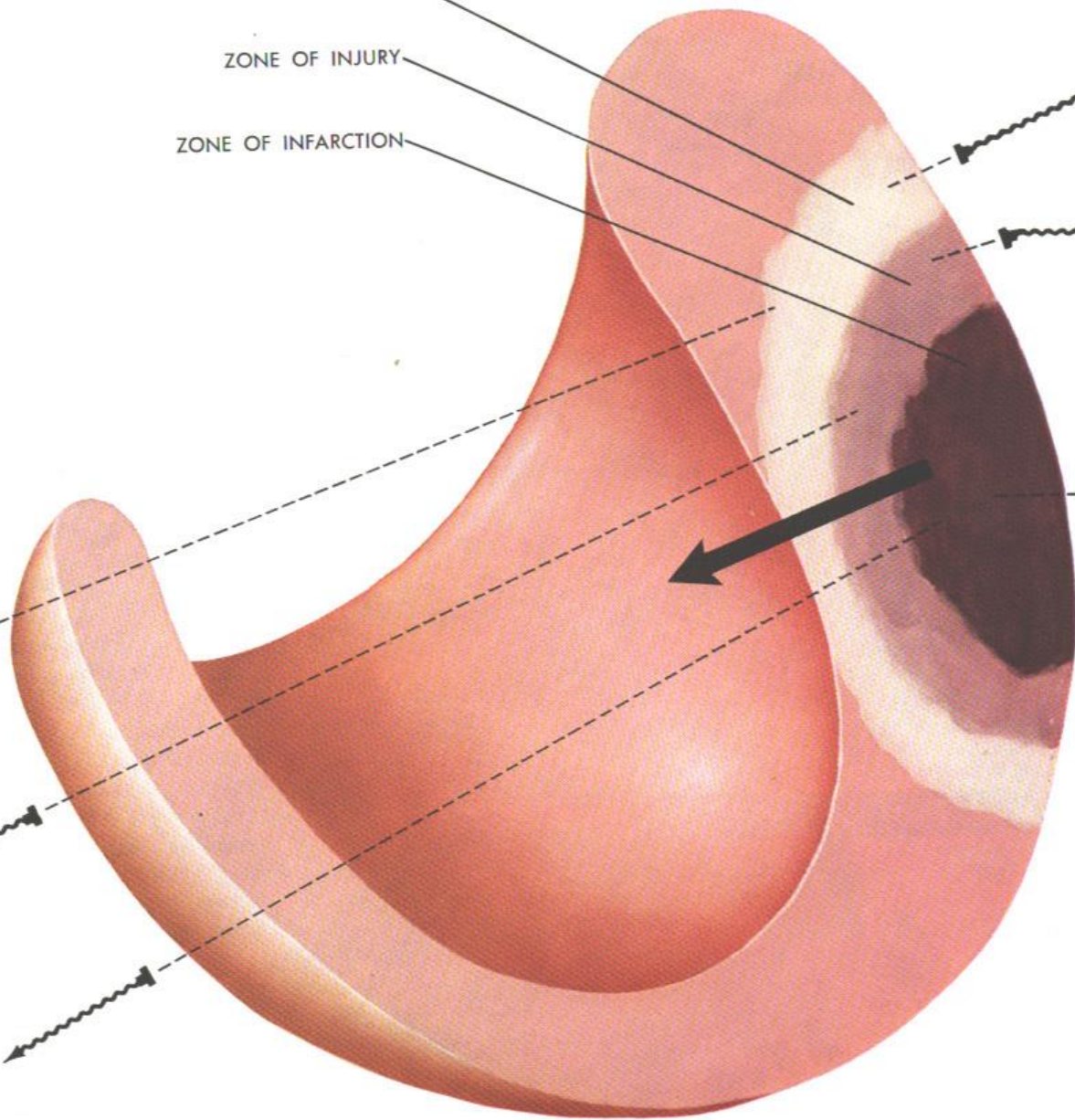
ZONE OF ISCHEMIA

ZONE OF INJURY

ZONE OF INFARCTION



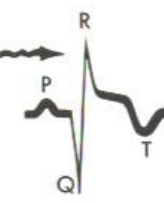
RECIPROCAL EFFECTS ON OPPOSITE SIDE OF INFARCT



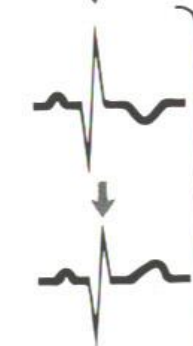
ISCHEMIA CAUSES INVERSION OF T WAVE DUE TO ALTERED REPOLARIZATION



MUSCLE INJURY CAUSES ELEVATION OF S-T SEGMENT



DEATH (INFARCTION) OF MUSCLE CAUSES Q OR QS WAVES DUE TO ABSENCE OF DEPOLARIZATION CURRENT FROM DEAD TISSUE AND OPPOSING CURRENTS FROM OTHER PARTS OF HEART

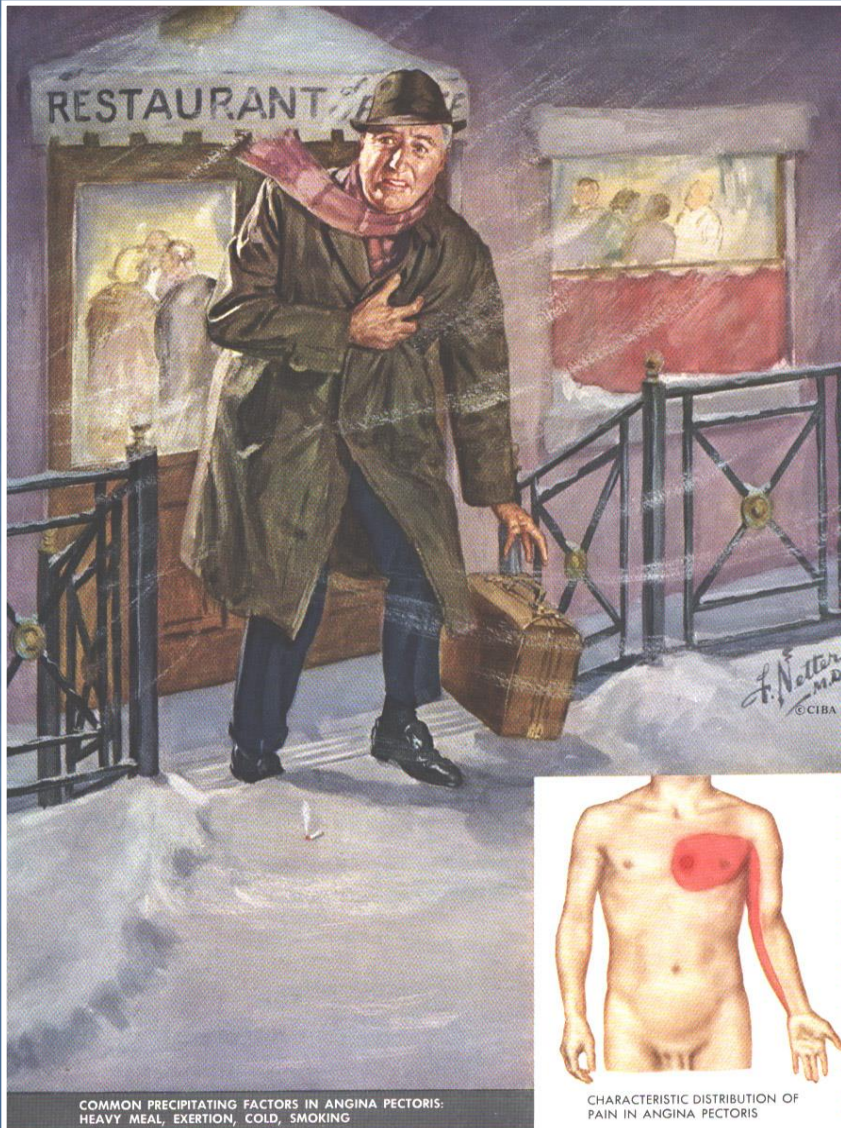


DURING RECOVERY (SUBACUTE AND CHRONIC STAGES) S-T SEGMENT OFTEN IS FIRST TO RETURN TO NORMAL, THEN T WAVE, DUE TO DISAPPEARANCE OF ZONES OF INJURY AND ISCHEMIA

Epidemiologija ACS u SAD

- Najčešća dijagnoza hitnih prijema
- 1.4 milijuna hospitalizacija godišnje
- 60% hospitalizacija u osoba starijih od 65 godina, gotovo polovina u žena
- WHO procjenjuje da će u svijetu od koronarne bolesti 2020. godine umrijeti 11.1 milijun osoba.

Akutni infarkt miokarda

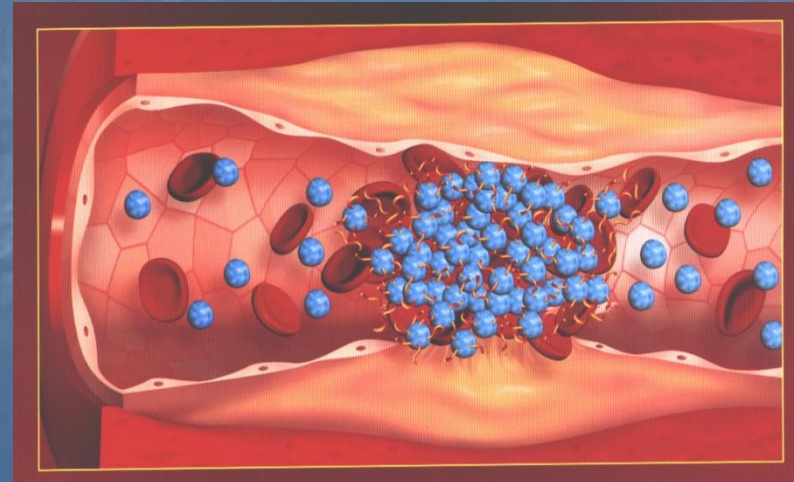
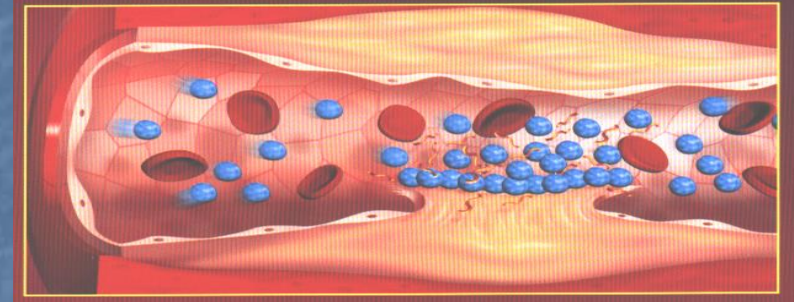
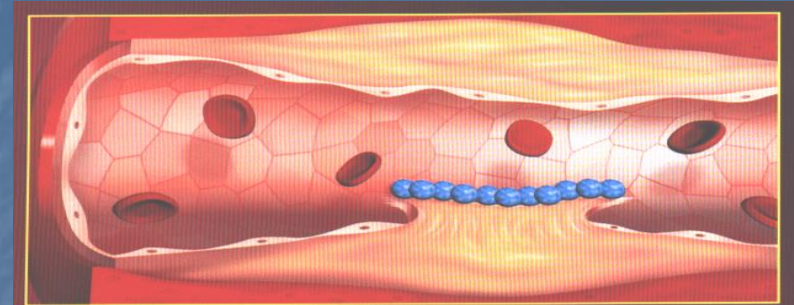


- substernalna, difuzna bol s osjećajem stezanja ili pritiska
- propagacija u vrat, vilicu, ramena ili ruke
- dodatni simptomi:
 - slabost
 - mučnina/povraćanje
 - preznojavanje
 - osjećaj nedostatka zraka
- tegobe traju >20 min, ne prestaju uz nitrate
- "atipični simptomi" – mučnina, povraćanje, dispnea kao izolirani simptomi (stariji, dijabetičari, žene)
- "silent ishemija" – 1/4 svih infarkta se ne "registrira"

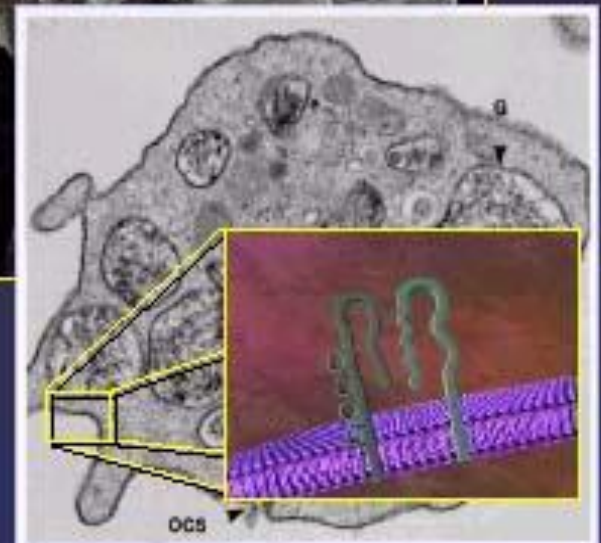
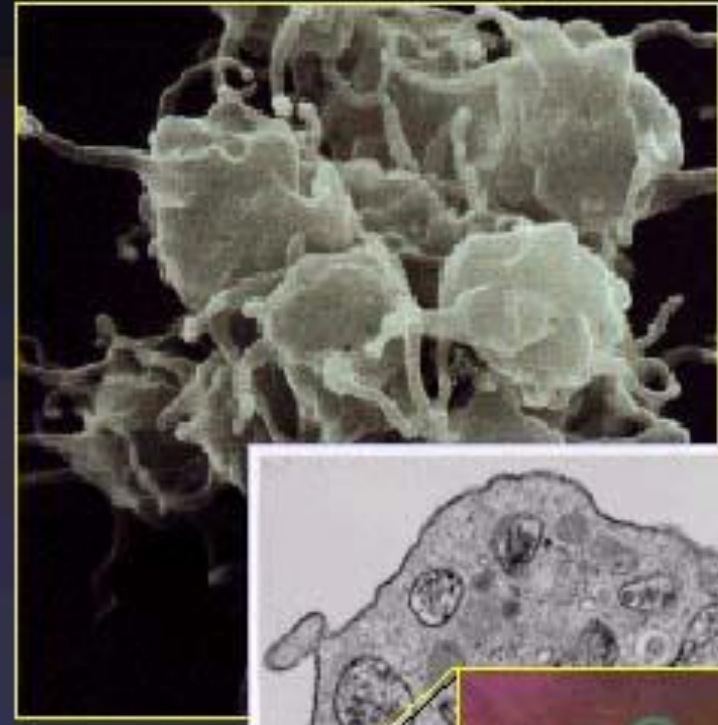
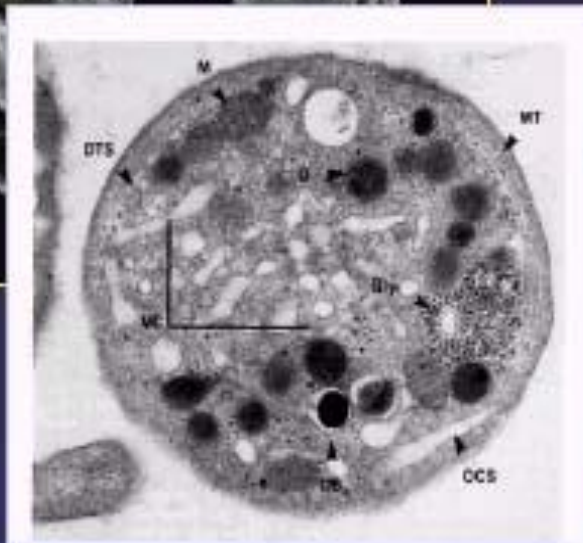
Mehanizam nastanka akutnog koronarnog sindroma

Ruptura aterosklerotskog plaka:

- Izlaganje trombogenih lipida i subendotelijalnih supstancija
- Prianjanje (adhezija) trombocita, njihova aktivacija i (agregacija) stapanje
- Stvaranje trombina
- Odlaganje fibrina
- Stvaranje okluzivnog trombotskog ugruška



Platelet Biology



Resting Platelet

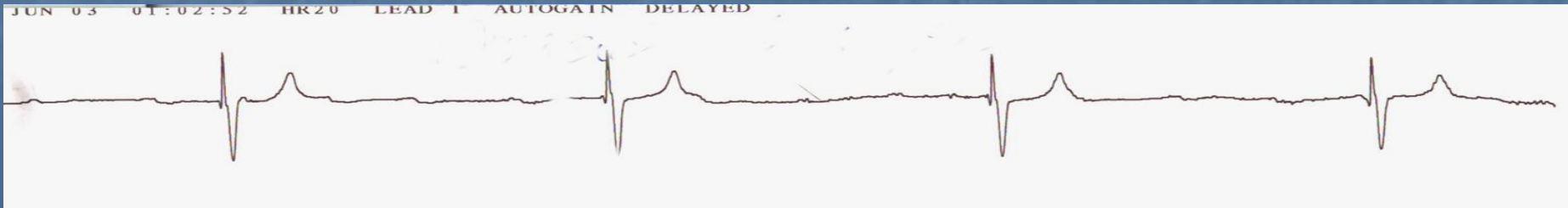
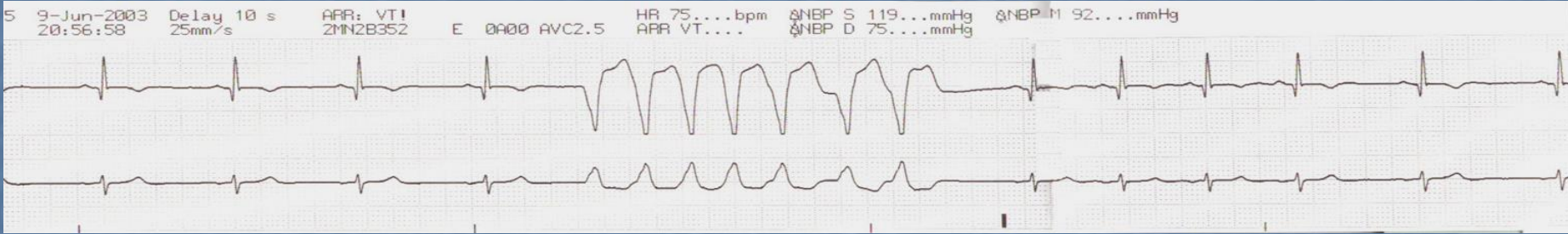
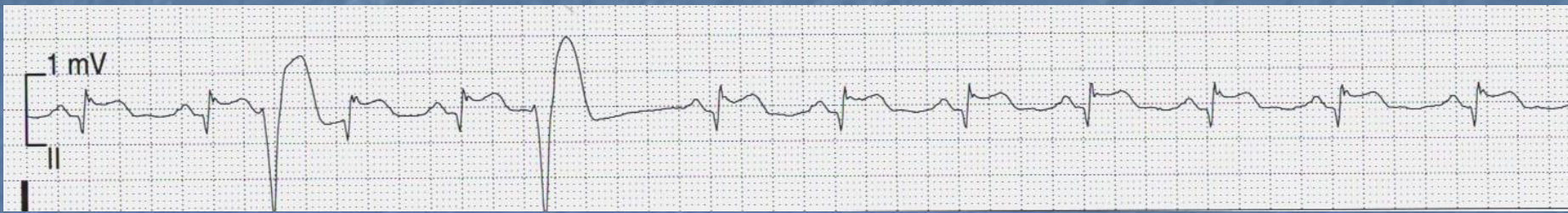
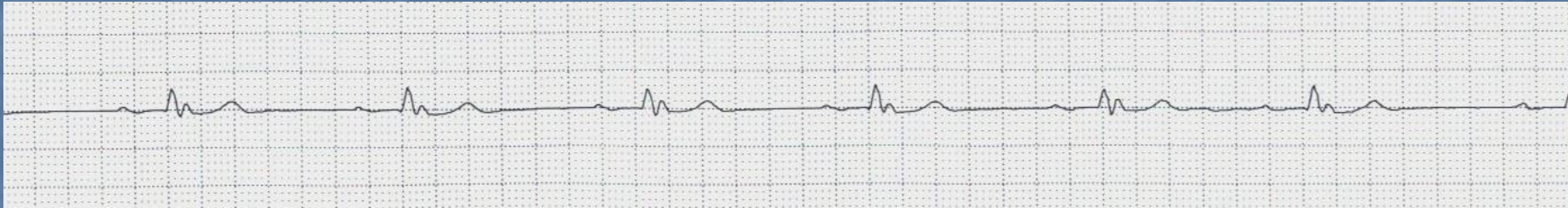


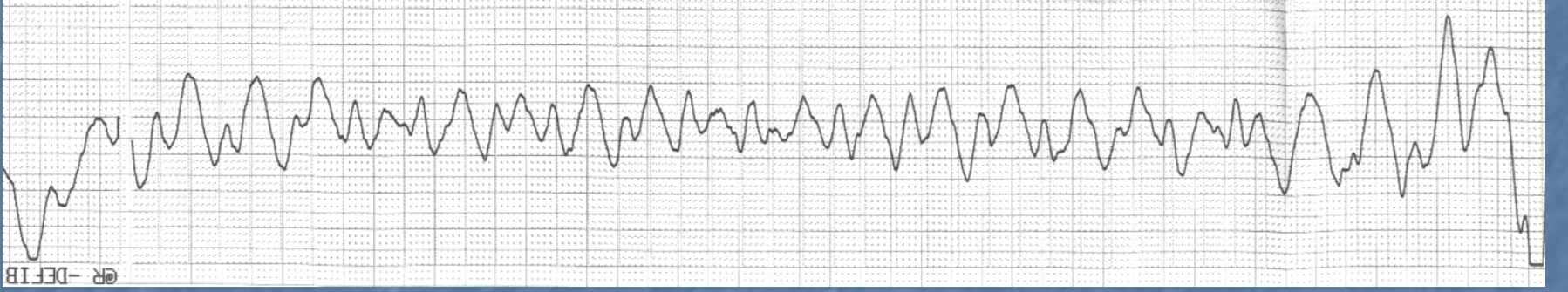
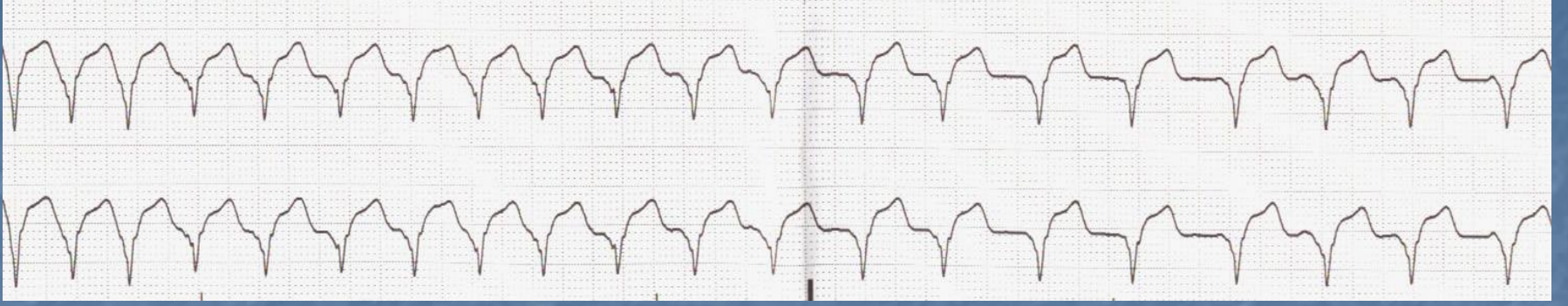
Activated Platelet

Trombinska aktivnost na mjestu rupture aterosklerotskog plaka

- glavni posrednik u stvaranju ugruška
- aktivacija trombocita
- pretvorba fibrinogena u fibrin
- aktivacija faktora XIII
- stvara fibrinske unakrsne veze i
- stabilizira ugrušak







Terapija AKS bez perzistentne ST elevacije

Antiishemijski lijekovi

Antikoagulansi

- UFH ili LMWH
- fondaparinux
- bivalirudin

Antiagregacijska th.

- ASK
- klopidogrel
- Gp IIb/IIIa inhibitori

Revaskularizacija

Antitrombotski lijekovi

- inhibicija stvaranja tromboksana A₂, ASK
- trombolitici
- antagonisti ADP receptora - tienopiridini
tiklopidin i
klopidogrel
- P₂Y₁₂ inhibitori
prasugrel
tikagrelor

Antitrombotski lijekovi

- nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparin
- antagonisti GPIIb/IIIa receptora
 - abciksimab,
 - tirofiban,
 - eptifibatid

Antiishemijski lijekovi

Beta blokatori

- naročito kod tahikardije i art. hipertenzije
- kod izostanka kontraindikacija

I.v. ili oralni nitrati

- analgezija kod akutnih anginoznih napada

Ca antagonist

- kod neučinkovitosti beta blokatora ili nitrata
- kod kontraindikacija na beta blokatore
- kod vazospastičke angine
- nifedipin i dihidropiridini samo u komb. beta blokatorima

Tromboliza ili PCI u bolesnika s IM uz elevaciju ST spojnice

- kroz prva 3 sata od nastupa simptoma obje su reperfuzijske strategije jednako učinkovite u smanjenju veličine infarkta i mortaliteta!
- najvažnija prednost na strani PCI u prva 3 sata je prevencija moždanog udara
- kod bolesnika koji se prezentiraju 3 do 12 sati nakon početka simptoma PCI je značajno superiornija metoda
- dulje vrijeme od simptoma do reperfuzije u fibrinolizi rezultira većom učestalošću MACE-a, dok to nije slučaj prilikom PCI

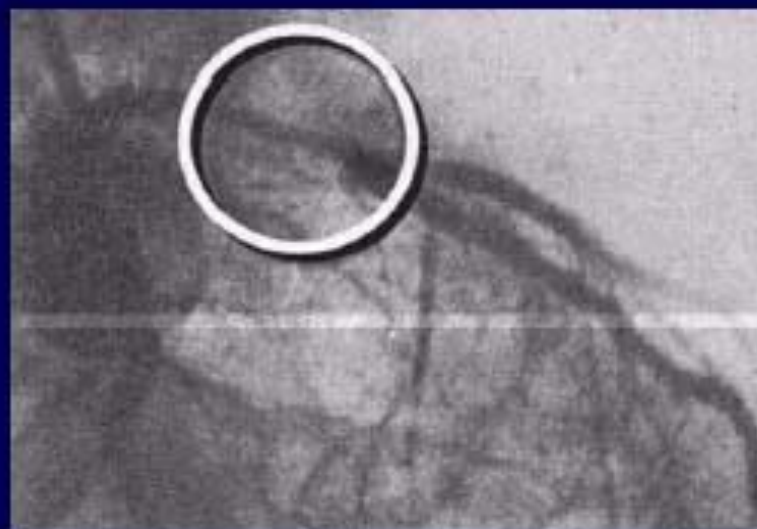
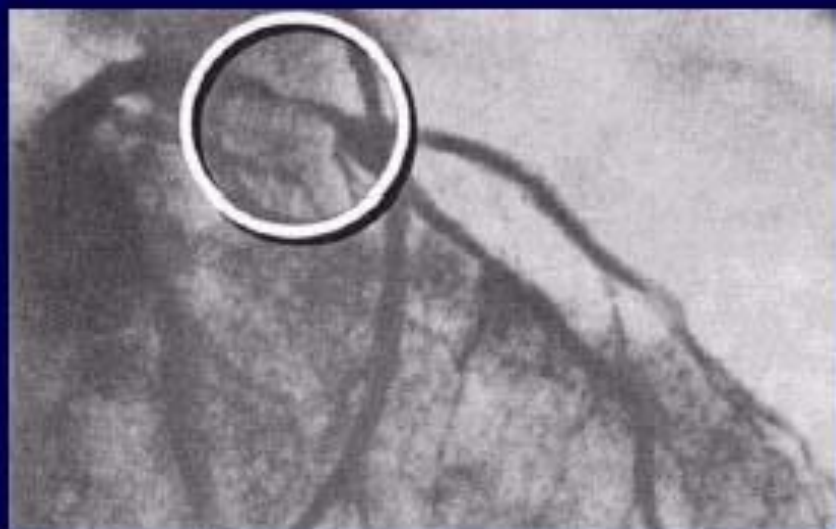
Fibrinolitici

Lijek	Primjena	Prednosti i nedostaci
<u>Streptokinaza</u>	1500000 U kroz 30-60 min	Jeftina; lošiji ishodi; Široka upotreba zbog cijene
<u>Alteplaza</u>	15 mg bolus 50 mg kroz 30 min potom 35 mg kroz 60 min	Bolji ishodi u odnosu na streptokinazu (GUSTO-1 30 dnevni mortalitet 6.3 vs 7.3%); Skuplja; kratki poluživot
Tenekteplaza	jedan bolus kroz 10 s doziranje prema tjelesnoj težini	Učinkovita kao alteplaza, manje komplikacija, lakša primjena lijek izbora; cijena???
Reteplaza	10 U kroz 2 min i 10 U naokn 30 min	ishod jednak alteplazi jednostavnija primjena

Primarna PCI u IM-okluzija LAD



Aspirin in Percutaneous Coronary Interventions



In the first reported percutaneous coronary intervention, 3 days of aspirin was empirically added to full anticoagulation with heparin.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE PRIJE PCI U AIM

- ASK 300 mg sažvakati (izbjegavati "coated aspirin")
- BLOKATORI ADP RECEPTORA
TIKAGRELOR, PRASUGREL (TIKLOPIDIN
ILI KLOPIDOGREL), sinergizam s ASK
- iv BETABLOKATORI (Metoprolol 5 mg,
svakih 5 min/3 doze).
redukcija FV (3.5%vs. 6.7%)- PAMI
studija

GP IIb/IIIa ANTAGONISTI

- ABCIXIMAB (ReoPro) monoklonalno AT na GP IIb/IIIa receptor
- TIROFIBAN (Aggrastat) visoko specifični nonpeptidni peptidomimetik
- EPTIFIBATID (Integrilin) sintetski ciklički heptapeptid

FARMAKOLŠKO LIJEČENJE NAKON PCI U AIM

- ASA i BLOKATORI ADP RECEPTORA: 6-12 mjeseci
- ACE inhibitori (ili blokatori AT-II receptora)
- ANTIKOAGULANTNA th. (rizična skupina)
- HIPOLIPEMICI
- BETA BLOKATORI (35% redukcija smrtnosti 12 mj. nakon PCI)

Dugotrajna terapija-preporuke

Statini

- kod svih bolesnika s AKS neovisno o kolesterolu
- početi unutar prvih 1-4 dana
- cilj: LDL<2,6 mmol/l

Beta-blokatori

- naročito kod oštećene funkcije LV

ACE inhibitori

- naročito kod oštećene funkcije LV, dijabetesa, art.hipertenzije

Blokatori angiotenzinskih receptora

- kod intolerancije ACE inhibitora naročito kod oštećene funkcije LV

Antagonisti aldosterona

- nakon beta-blokatora i ACE inhibitora kod oštećene funkcije LV