

# Farmakološka terapija stabilne angine pektoris

---

Suhi, Aneta

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:281380>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Aneta Suhi**

# **Farmakološka terapija stabilne angine pectoris**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

# Sadržaj

|                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.UVOD</b>                                                                                 | <b>1</b>  |
| 1.1.Općenito o angini pectoris                                                                | 1         |
| 1.2.Patofiziologija                                                                           | 2         |
| 1.2.1.Metabolizam miokarda u ishemiji                                                         | 2         |
| 1.2.2.Uzroci ishemije                                                                         | 3         |
| 1.2.2.1.Opstruktivna koronarna arterijska bolest (stabilna i nestabilna angina)               | 3         |
| 1.2.2.2.Ishemija bez opstrukcije koronarnih arterija (vazospastična i mikrovaskularna angina) | 5         |
| 1.2.2.3.Ostali uzroci                                                                         | 8         |
| 1.3.Klasifikacija                                                                             | 8         |
| 1.4.Klinička slika                                                                            | 9         |
| 1.5.Epidemiologija                                                                            | 11        |
| 1.6.Dijagnoza                                                                                 | 11        |
| <b>2.OBRAZLOŽENJE TEME</b>                                                                    | <b>16</b> |
| <b>3.MATERIJALI I METODE</b>                                                                  | <b>17</b> |
| <b>4.REZULTATI I RASPRAVA</b>                                                                 | <b>18</b> |
| 4.1. Pregled terapijskih opcija ostalih tipova angine pectoris                                | 18        |
| 4.2.Farmakološka terapija stabilne angine pectoris                                            | 19        |
| 4.2.1.Antiishemijski lijekovi                                                                 | 19        |
| 4.2.1.1. $\beta$ -blokatori                                                                   | 20        |
| 4.2.1.2.Blokatori kalcijevih kanala                                                           | 27        |
| 4.2.1.3.Nitrati                                                                               | 35        |
| 4.2.1.4.Nikorandil                                                                            | 43        |
| 4.2.1.5.Ranolazin                                                                             | 45        |
| 4.2.1.6.Trimetazidin                                                                          | 47        |
| 4.2.1.7.Ivabradin                                                                             | 48        |
| 4.2.2.Prevenција kardiovaskularnih događaja                                                   | 51        |
| 4.2.2.1.Antiagregacijski lijekovi                                                             | 51        |
| 4.2.2.2.Statini                                                                               | 57        |
| 4.2.2.3.ACE inhibitori                                                                        | 63        |
| 4.3.Ostale mogućnosti liječenja-revaskularizacija                                             | 66        |
| 4.3.1. Perkutana koronarna intervencija                                                       | 66        |
| 4.3.2. Premoštenje koronarnih arterija                                                        | 67        |
| <b>5.ZAKLJUČCI</b>                                                                            | <b>68</b> |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>6.LITERATURA .....</b>      | <b>69</b> |
| <b>7.SAŽETAK/SUMMARY .....</b> | <b>78</b> |

# 1.UVOD

## 1.1.Općenito o angini pectoris

Izraz „angina“ potječe od latinske riječi *angere*, što znači „gušiti se“, a prvi ga je opisao engleski liječnik William Heberden 1768. godine. Angina pectoris najčešća je simptomatska manifestacija ishemijske bolesti srca, bolesti koja predstavlja glavni uzrok smrti i invaliditeta u zapadnim zemljama. Do ishemije dolazi uslijed neravnoteže između opskrbe srca kisikom i njegove potrebe za kisikom. U većini slučajeva ishemija se javlja zbog prisutne opstruktivne koronarne arterijske bolesti, tj. prisutnog aterosklerotskog suženja jedne ili više epikardijalnih koronarnih arterija. Osim toga, ishemija se može javiti i zbog vazospazma epikardijalnih koronarnih arterija, zbog prisutne koronarne mikrovaskularne disfunkcije ili kod različitih stanja povećane potrebe srca za kisikom (npr. hipertermija, hipertireoidizam) i stanja smanjene opskrbe srca kisikom (npr. anemija, hipoksemija, pneumonija, astma, kronična opstruktivna plućna bolest) (Balla i sur., 2018; Kloner i Chaitman, 2017).

Anginu karakterizira pojava boli, pritiska ili nelagode u prsima, a koja se može proširiti i na druge dijelove tijela poput ruku, vrata, donje čeljusti, područja jednjaka i leđa. Osim toga, mogu se pojaviti i neki atipični simptomi poput dispneje, umora, palpitacije ili vrtoglavice, a pojava takvih simptoma učestalija je kod žena i starijih osoba.

Prevalencija angine raste s godinama kod oba spola, a najčešća je kod populacije starije od 65 godina koji čine oko polovicu svih slučajeva. Kod žena je angina češća kao početna manifestacija koronarne arterijske bolesti, dok će kod muškaraca akutni koronarni sindrom vjerojatnije biti glavna manifestacija ishemijske bolesti srca (Kloner i Chaitman, 2017).

Terapija treba biti usmjerena na liječenje simptoma i na prevenciju pojave štetnih kardiovaskularnih događaja koji su povezani s koronarnom arterijskom bolešću. Za kontrolu simptoma koriste se antiishemijski lijekovi poput nitrata,  $\beta$ -blokatora, blokatora kalcijevih kanala i ostalih antianginalnih lijekova, kojima pripadaju nikorandil, ranolazin, trimetazidin i ivabradin. Za prevenciju kardiovaskularnih događaja važni su antiagregacijski lijekovi (acetilsalicilna kiselina i P2Y<sub>12</sub> antagonisti), statini i ACE inhibitori. Primarne mogućnosti liječenja simptoma usmjerene su ili na poboljšanje opskrbe srca krvlju i kisikom ili na smanjenje potrebe srca za kisikom (Knuuti i sur., 2020; Yehualashet i sur., 2020).

## 1.2. Patofiziologija

### 1.2.1. Metabolizam miokarda u ishemiji

Primarni uzrok angine pectoris je neravnoteža između opskrbe srca kisikom i potrebe srca za kisikom. Do pojave neravnoteže dolazi kada se poveća potreba srca za kisikom, a da pri tome ne postoji razmjerno povećanje koronarnog protoka. Inače, miokardu su za održavanje uobičajenih fizioloških funkcija potrebne velike količine ATP-a, no zalihe ATP-a u miokardu su relativno male. Zbog toga je potrebna brza i učinkovita oksidacija kako bi se stvorila dovoljna količina energije koja će omogućiti održavanje normalnih funkcija miokarda. Glavni supstrati oksidativnog metabolizma u srcu su lipidi i ugljikohidrati pa tako masne kiseline i glukoza predstavljaju primarni izvor energije za kardiomiocyte. Pri tome doprinos slobodnih masnih kiselina pri stvaranju energije iznosi oko 2/3 proizvedenog ATP-a, dok ostatak ATP-a nastaje oksidacijom glukoze i laktata (Guarini i sur., 2018; Tian i sur., 2023).

Slobodne masne kiseline, pri čemu su to uglavnom oblici oleinske i palmitinske kiseline, unose se u kardiomiocyte putem CD36 transportera kao neesterificirane slobodne masne kiseline, a potom se esterificiraju u citosolu u acil-CoA. Oko 30 % masnih kiselina unesenih u srce pohrani se u obliku triglicerida, dok ostatak masnih kiselina podliježe oksidaciji do CO<sub>2</sub>.

Oksidacijom ugljikohidrata, laktata i glukoze, u citosolu kao produkt nastaje piruvat koji podliježe daljnjoj oksidaciji u matriksu mitohondrija uz djelovanje enzima piruvat dehidrogenaze (Stanley, 2004).

U uvjetima ishemije nedovoljna je opskrba srca kisikom pa je zbog toga smanjena oksidacija piruvata, a povećana anaerobna glikoliza kojom nastaje laktat. Nakupljanje laktata u citosolu dovest će do smanjenja intracelularnog pH, što onda smanjuje sposobnost miokarda da održava homeostazu kalcija te da koristi energiju oslobođenu razgradnjom ATP-a za kontrakciju. Naime, pri nižem pH sarkoplazmatska kalcijeva pumpa zahtijeva više ATP-a za unos kalcija u sarkoplazmatski retikulum pa će se tako više energije trošiti na rad pumpe, a manje na kontrakciju srca.

Uslijed ishemije tako dolazi do smanjenja proizvodnje ATP-a u mitohondrijima, povećanja brzine glikolize, stvaranja laktata, nakupljanja Ca<sup>2+</sup>, efluksa K<sup>+</sup> te stvaranja adenozina. Do smanjenja razine ATP-a dolazi zbog toga što lanac transporta elektrona u mitohondriju, u kojem se odvija oksidativna fosforilacija, ne dobiva dovoljno kisika. Manjak kisika koji se javlja

tijekom ishemije tako dovodi do potiskivanja oksidativnog metabolizma, a poticanja anaerobne glikolize. Inače, tijekom normalne opskrbe miokarda kisikom mitohondrijskom oksidativnom fosforilacijom proizvede se oko 90 % ATP-a, dok s druge strane anaerobna glikoliza koja se odvija u citosolu doprinosi sa samo oko 5-10 % ukupnoj proizvodnji ATP-a (McCommis i Finck, 2015; Zuurbier i sur., 2020).

Glikoliza se tijekom ishemije povećava zbog nekoliko razloga, a to su povećana ekstrakcija glukoze iz krvi (povećanje s 1 % ekstrakcije tijekom normalne opskrbe srca kisikom do 30 % ekstrakcije tijekom ishemije), povećana glikogenoliza, povećana translokacija transportera za glukozu (engl. *glucose transporter*, GLUT) na sarkolemu, uklanjanje inhibicije enzima fosfofruktokinaze-1 (tj. aktivacija fosfofruktokinaze-1) i aktivacija AMP kinaze (engl. *AMP-activated protein kinase*, AMPK). Aktivirana AMPK dovodi do povećanog prijenosa GLUT transportera na membranu i do aktivacije fosfofruktokinaze 2, enzima koji katalizira proizvodnju fruktoze-2,6-bisfosfonata, spoja koji predstavlja najjači alosterički modulator spomenute fosfofruktokinaze 1 (Zuurbier i sur., 2020).

Karakteristična bol koja se javlja kod angine rezultat je nakupljanja kiselih metabolita u miokardu, a dodatno osjetu boli doprinosi i povećana koncentracija adenzina koji djeluje preko svojih adenzinskih A1 receptora (Balla i sur., 2018).

### **1.2.2.Uzroci ishemije**

U opskrbi srca kisikom sudjeluju epikardijalne koronarne arterije (promjer >500 µm) te koronarna mikrovaskularna cirkulacija, koju čine prearteriole (promjer 100-500 µm), arteriole (10-100 µm) i kapilare (<10 µm). Dok epikardijalne koronarne arterije pružaju minimalan otpor koronarnom protoku u odsutnosti aterosklerotskih plakova, mikrocirkulacija pruža većinu vaskularnog otpora i stoga ima ključnu ulogu u regulaciji koronarnog krvotoka. Tako do ishemije miokarda, osim kod prisutne opstruktivne epikardijalne koronarne arterijske bolesti, može doći i u odsutnosti opstrukcije krvnih žila, odnosno uslijed koronarnog vazospazma ili prisutne koronarne mikrovaskularne disfunkcije (Hokimoto i sur., 2023; Rehan i sur., 2023; Vancheri i sur., 2020).

#### **1.2.2.1.Opstruktivna koronarna arterijska bolest (stabilna i nestabilna angina)**

Opstruktivnu koronarnu arterijsku bolest karakterizira prisutnost aterosklerotskih plakova (ateroma) u epikardijalnim koronarnim arterijama, što dovodi do smanjenog protoka krvi i posljedično ishemije srca. Stvaranje aterosklerotskog plaka je kompleksan proces koji uključuje endotelnu disfunkciju, taloženje lipoproteina, oksidaciju unutar stijenke krvne žile, infiltraciju upalnih stanica i staničnu proliferaciju (posebice glatkih mišićnih stanica), pri čemu se smatra da je endotelna disfunkcija početni korak (Gerrity i Antonov, 1997).

Kod endotelne disfunkcije endotelne stanice krvnih žila izgube sposobnost održavanja homeostaze pa tako krvne žile postaju sklone vazokonstrikciji, infiltraciji lipida, adheziji leukocita, oksidativnom stresu te aktivaciji trombocita. Inače, normalan i zdrav endotel regulira vaskularni tonus te pokazuje antikoagulantna i fibrinolitička svojstva. Endotelnoj disfunkciji doprinose hemodinamske sile, odnosno turbulentno strujanje krvi, pa će se stoga aterosklerotski plakovi uglavnom nalaziti u područjima gdje je poremećen laminarni protok. Osim toga, endotelna disfunkcija se objašnjava i smanjenjem bioraspoloživosti najvažnijeg fiziološkog vazodilatatora – dušik(II)-oksida (NO), koja se može javiti uslijed oksidativnog stresa, budući da oksidativni stres potiče sintezu različitih medijatora koji smanjuju aktivnost endotelne NO-sintaze, poput TNF-alfa, IL-1 i IL-6. Pri stvaranju plaka dalje dolazi do infiltracije lipida. Infiltrirane LDL molekule potom prolaze kroz oksidativnu modifikaciju, a upravo su oksidirane LDL molekule ključne upalne komponente koje potiču razvoj samog aterosklerotskog plaka. Za njihovu oksidaciju mogu biti odgovorni slobodni radikali prisutni u izvanstaničnom mediju (superoksidi i hidroksilni radikali) ili enzimi poput fosfolipaza i lipooksigenaza (Davignon i Ganz, 2004; Jebari-Benslaiman i sur., 2022).

Spomenuta subendotelna akumulacija LDL-a dovodi do povećanja broja adhezijskih molekula na površini endotela, što zatim olakšava privlačenje monocita. Nakupljeni monociti će zatim migrirati u subendotelni prostor gdje će se diferencirati u makrofage, stanice koje imaju sposobnost ingestije lipoproteina preko svojih receptora (SR-A i CD36 receptori). Ingestirani lipoproteini se u unutar makrofaga isporučuju u lizosome gdje se uz enzim kisela lipaza odvija hidroliza kolesterol estera, pri čemu nastaju molekule slobodnog kolesterola. Nastale molekule slobodnog kolesterola dalje prolaze kroz proces esterifikacije u endoplazmatskom retikulumu, a esteri koji pri tome nastaju se pohranjuju u makrofagima. Ingestijom lipoproteina makrofagi se tako transformiraju u tzv. pjenaste stanice za koje je karakteristično intracelularno nakupljanje lipida. Pjenaste stanice potiču rast aterosklerotskih lezija i dodatno doprinose upalnom odgovoru kod stvaranja plakova budući da formirani kristali kolesterola koji su sadržani u njima mogu potaknuti oslobađanje proupalnog citokina IL-1B, a koji još dodatno

stimulira glatke mišićne stanice na proizvodnju IL-6, citokina koji isto ima proupalne učinke. Dakle, subendotelna akumulacija LDL-a dovest će do aktivacije endotela, regrutiranja i diferencijacije monocita, stvaranja pjenastih stanica te do otpuštanja proupalnih citokina. Uz makrofage, i glatke mišićne stanice imaju sposobnost internalizacije oksidiranih LDL molekula pomoću različitih receptora, kao što su SR-A, CD36 i LOX-1 (Jebari-Benslaiman i sur., 2022; Mytych i sur., 2024).

Kada se poveća stvaranje pjenastih stanica na mjestu stvaranja plaka, pojavljuje se tzv. masna pruga, koja se smatra prekursorom aterosklerotskih plakova. Masna pruga s vremenom evoluiru u fibrozni plak, koji je građen od fibrozne kapice i lipidne jezgre. Fibrozna se kapica sastoji od vezivnog tkiva i glatkih mišićnih stanica, a lipidna jezgra uključuje pjenaste stanice bogate lipidima, leukocite i debris. S vremenom će plak sve više proliferirati i tako dovoljno narasti da ometa koronarni protok i dovede do ishemije. Što se tiče stabilnosti plakova, razlikuju se stabilni i nestabilni plakovi. Stabilnost plaka određuje odnos vaskularnih glatkih mišićnih stanica i upalnih stanica (makrofagi, T-limfociti) u samom plaku. Naime, vaskularne glatke mišićne stanice stvaraju strukturno važne kolagene koji stabiliziraju plak, dok s druge strane upalne stanice otpuštaju matriksne metaloproteinaze (engl. *matrix metalloproteinase*, MMP) koje razgrađuju kolagen i izvanstanični matriks. Tako će kod stabilnih plakova biti veći udio vaskularnih glatkih mišićnih stanica, a kod nestabilnih veći udio upalnih stanica koje će doprinositi pucanju plaka. Stabilne plakove karakterizira debela fibrozna kapica, koja se sastoji od slojeva glatkih mišićnih stanica smještenih u mreži izvanstaničnog matriksa kolagena, proteoglikana i elastina, te tanka lipidna jezgra s malo makrofaga. Debela kapica sprječava pucanje plaka te takvi plakovi obično dovode do stabilne angine. Za razliku od njih, nestabilne plakove opisuje tanka fibrozna kapica i velika nekrotična jezgra. Imaju tendenciju pucanja i tako mogu dovesti do akutnog koronarnog sindroma, odnosno do nestabilne angine ili infarkta miokarda. Kod nestabilne angine tako dolazi do puknuća ili erozije aterosklerotskog plaka, što dovodi do izlaganja subendotelnog tkiva cirkulirajućim trombocitima, koji se posljedično aktiviraju i uslijed agregacije stvaraju tromb te uzrokuju okluziju krvne žile (El-Ahdab i Ragosta, 2007; Patil, 2022).

#### **1.2.2.2. Ishemija bez opstrukcije koronarnih arterija (vazospastična i mikrovaskularna angina)**

Dva glavna mehanizma ishemije miokarda kod prisutne ishemije bez opstruktivnih koronarnih arterija (engl. *ischemia with no obstructive arteries*, INOCA) su koronarni vazospazam i koronarna mikrovaskularna disfunkcija (engl. *coronary microvascular dysfunction*, CMD) (Hokimoto i sur., 2023).

#### **1.2.2.2.1. Vazospazam koronarnih arterija (vazospastična angina)**

Vazospastičnu anginu, kao endotip INOCA-e, karakterizira pojava koronarnih vazospazama koji se pretežno javljaju u epikardijalnim koronarnim arterijama. Ovisno o zahvaćenosti krvne žile, spazmi mogu biti žarišni i zahvaćati jedan segment u arteriji ili mogu biti difuzni i zahvaćati veće segmente krvne žile.

Pojava spazama koronarnih žila može se javiti uslijed endotelne disfunkcije ili hiperreaktivnosti glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Kod stanja endotelne disfunkcije smanjena je sposobnost endotelne NOS da proizvodi NO, medijator koji dovodi do vazodilatacije krvnih žila, a dodatno se oslobađa i endotelin-1, molekula koja je snažni vazokonstriktor. Dodatno, NO uz vazodilatatorski učinak pokazuje i protuupalni, antitrombotski, antiproliferativni te antioksidativni učinak (Chang i sur., 2023; Kaski, 2016; Sinha i sur., 2022).

Drugi mehanizam koji može biti uključen u razvoj koronarnog spazma je hiperreaktivnost vaskularnih glatkih mišićnih stanica. Glatke mišićne stanice inače su smještene unutar srednjeg sloja arterija koji se zove *tunica media*, dok se vanjski (*tunica adventitia*) i unutarnji (*tunica intima*) sloj tih krvnih žila uglavnom sastoji od vezivnog tkiva i endotelnih stanica. Kontrakciju i relaksaciju glatkih mišićnih stanica reguliraju kinaza lakog lanca miozina (engl. *myosin light-chain kinase*, MLCK) i fosfataza lakog lanca miozina (engl. *myosin-light-chain phosphatase*, MLCP) preko fosforilacije, odnosno defosforilacije lakog lanca miozina (engl. *myosin light chain*, MLC). Do kontrakcije glatkih mišića krvnih žila dolazi uslijed aktivacije receptora na glatkim mišićnim stanicama preko različitih vazokonstriktora, poput endotelina-1 i angiotenzina II. Aktivacijom tih receptora dolazi do aktivacije fosfolipaze C koja dovodi do stvaranja sekundarnih glasnika inozitol trifosfata (IP3) i diacilglicerola (DAG). IP3 potiče oslobađanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma što dovodi do porasta citoplazmatske koncentracije kalcija, dok diacilglicerol aktivira protein kinazu C (PKC). Oslobodeni kalcij stvara kompleks s kalmodulinom što će uzrokovati aktivaciju MLCK, posljedičnu fosforilaciju lakog lanca miozina, interakciju miozina s aktinom te naposljetku kontrakciju. PKC izravno fosforilira MLCK koja zatim fosforilira MLC, a dodatno dovodi do aktivacije drugih proteina koji potiču kontrakciju glatkih mišića. Ovo je poznato kao klasični put za kontrakciju glatkih

mišića krvnih žila. Osim MLCK i MLCP u regulaciju kontraktilnosti glatkih mišićnih stanica uključena je još gvanozin trifosfataza RhoA i Rho-kinaza, kao njezin nizvodni efektor u signalnom putu. Naime, Rho-kinaza ima ulogu u inhibiciji MLCP, što onda dovodi do povećane fosforilacije miozina i posljedično kontrakcije. Zbog toga se njezina pojačana aktivnost povezuje s hiperkontraktilnosti vaskularnih glatkih mišićnih stanica (Sinha i sur., 2022; Wynne i sur., 2009).

Dakle, ovisno o patofiziologiji, razlikuje se o endotelu ovisan i o endotelu neovisan vazospazam. Kod endotelno ovisnog vazospazma prisutna je endotelna disfunkcija, koja uključuje smanjeno oslobađanje NO i povećano oslobađanje vazokonstriktorskih čimbenika, dok kod endotelno neovisnog vazospazma dolazi do hiperreaktivnosti glatkih mišićnih stanica krvnih žila (Jenkins i sur., 2024).

Osim toga, neki faktori mogu dodatno doprinijeti vazospazmu, a to su primjerice oksidativni stres, deficit magnezija, kronična upala, povećana aktivnost simpatikusa ili parasimpatikusa te prisutnost genskih polimorfizama. Naime, povećana aktivnost simpatikusa ili parasimpatikusa doprinosi vazospazmu preko senzibilizacije vaskularnih glatkih mišićnih stanica i povećanja razine efektorskih molekula poput acetilkolina i adrenalina. Ulogu parasimpatikusa u poticanju vazospazma ističe činjenica da se napadi kod vazospastične angine javljaju uglavnom noću te da je acetilkolin uključen u spazme. Što se tiče genskih polimorfizama i njihovog doprinosa patogenezi, tu su uključene mutacije gena za NO sintazu, adrenergičke i serotoninergičke receptore, angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) i paraoksonazu I. Deficit magnezija može doprinijeti spazmima, budući da on djeluje kao prirodni antagonist intracelularnog kalcija (Rehan i sur., 2022).

#### **1.2.2.2. Koronarna mikrovaskularna disfunkcija (mikrovaskularna angina)**

Koronarna mikrovaskularna disfunkcija, uz vazospastičnu anginu, predstavlja drugi endotip INOCA-e, a karakterizira ga strukturno remodeliranje i/ili mikrovaskularni vazospazmi. Disfunkcija, koja je prisutna na razini koronarne mikrocirkulacije gdje je promjer krvnih žila <500 µm, može biti uzrokom strukturnih ili funkcionalnih promjena. Strukturne promjene uključuju vaskularno remodeliranje, dok se funkcionalne promjene odnose na endotelnu disfunkciju i disfunkciju vaskularnih glatkih mišića.

Strukturne abnormalnosti uključuju suženje lumena mikrožila uslijed zadebljanja medijalne stijenke ili intime, opstrukciju lumena uzrokovanu tromboembolijom, vanjsku vaskularnu kompresiju, infiltraciju vaskularne stijenke te prorjeđivanje kapilara (Chang i sur., 2023; Ong i sur., 2015; Rehan i sur., 2023).

### 1.2.2.3.Ostali uzroci

Različita stanja povećane potrebe miokarda za kisikom i stanja smanjene opskrbe miokarda kisikom mogu dovesti do pojave ishemije (El-Ahdab i Ragosta, 2007).

Tablica 1. Stanja povećane potrebe miokarda za kisikom i smanjene opskrbe miokarda kisikom (preuzeto i prilagođeno prema El-Ahdab i Ragosta, 2007)

| stanja povećane potrebe za kisikom |                                               | stanja smanjene opskrbe kisikom                                                        |                               |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| nesrčana                           | srčana                                        | nesrčana                                                                               | srčana                        |
| hipertermija                       | hipertrofična kardiomiopatija                 | anemija                                                                                | aortna stenoza                |
| hipertireoidizam                   | aortna stenoza                                | hipoksemija (pneumonija, astma,KOPB,plućna hipertenzija,intersticijska plućna fibroza) | hipertrofična kardiomiopatija |
| hipertenzija                       | dilatirana kardiomiopatija                    | anemija srpastih stanica                                                               |                               |
| anksioznost                        | tahikardija-ventrikularna, supraventrikularna | hiperviskoznost (policitemija,leukemija, trombocitoza)                                 |                               |
| AV fistula                         |                                               |                                                                                        |                               |

## 1.3.Klasifikacija

Osim stabilne angine pectoris postoji još nestabilna, vazospastična (Prinzmetalova) i mikrovaskularna angina (<https://www.nhlbi.nih.gov/>).

Stabilnu anginu, poznatu i kao tipična angina, karakterizira prisutnost simptoma koji se pojavljuju uslijed fizičke aktivnosti ili emocionalnog stresa, a ublažavaju se mirovanjem ili primjenom nitrata. Za ovaj je tip angine karakteristična prisutnost simptoma u trajanju od najmanje dva mjeseca, a da pri tome nema promjena u težini, karakteru bolesti ili okidajućim faktorima. Predstavlja najčešću kliničku manifestaciju ishemijske bolesti srca (Kloner i Chaitman, 2017).

Nestabilna angina pripada skupini ishemijskih bolesti srca koja se naziva akutni koronarni sindrom, a kojoj još pripadaju infarkt miokarda bez ST-elevacije (engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI) i infarkt miokarda sa ST-elevacijom (engl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI). Za nju je karakteristična bol u prsima koja se obično javlja u mirovanju, a najčešće se ne ublažava brzo mirovanjem ili primjenom nitrata, kao što je to slučaj kod kronične stabilne angine (Braunwald, 2012).

Vazospastičnu anginu karakterizira prolazna i reverzibilna vazokonstrikcija epikardijalnih koronarnih arterija. Kod nje se javljaju atipične kliničke prezentacije, nepredvidljivi simptomi te različiti odgovori na terapiju (Rehan i sur., 2022).

Mikrovaskularna angina uzrokovana je koronarnom mikrovaskularnom disfunkcijom, tj. disfunkcijom koronarnih krvnih žila promjera  $<500\ \mu\text{m}$ . Karakterizira ju abnormalna koronarna vazodilatacija i smanjena rezerva koronarnog protoka uslijed endotelne disfunkcije. Kako je prognoza loša u pogledu mortaliteta i morbiditeta, vrlo je važno rano otkrivanje i liječenje (Mumma i Flacke, 2015; Ong i sur., 2015).

#### **1.4. Klinička slika**

Anginu pektoris karakterizira prisutnost boli, osjećaja pritiska, stezanja ili težine u središtu prsnog koša iznad stenuma (prsne kosti), a moguće je i širenje prema vratu, ramenima, čeljusti, rukama te dijelu leđa između lopatica. Kao čest simptom se može javiti i nedostatak daha. Rjeđe mogu biti prisutni gastrointestinalni simptomi, umor i znojenje (Kaski, 2016).

S obzirom na ozbiljnost simptoma, angina se prema Kanadskom kardiovaskularnom društvu može kategorizirati u četiri različite klase. Kod klase I obične aktivnosti poput hodanja ili penjanja uz stepenice ne dovode do pojave simptoma angine. Za klasu II prisutno je malo

ograničenje uobičajene aktivnosti pri čemu se simptomi javljaju kod brzog hodanja ili penjanja, kod emocionalnog stresa, nakon obroka ili pri hladnom vremenu. Nadalje, kod klase III prisutno je izrazito ograničenje uobičajenih aktivnosti, dok je kod klase IV prisutna nemogućnost obavljanja bilo kakve tjelesne aktivnosti bez izazivanja nelagode te se simptomi mogu javiti i u mirovanju (<https://gpnotebook.com/>).

Nestabilna angina se može manifestirati kao angina u mirovanju, pri čemu se bol javlja u mirovanju i traje duže od 20 minuta, zatim kao novonastala, umjerena do teška angina s nedavnim početkom (unatrag dva mjeseca) te kao tzv. krešendo angina, tj. angina kod koje je prisutna progresija u ozbiljnosti i intenzitetu simptoma. Općenito se novonastala angina smatra nestabilnom anginom, no ako se angina prvi put javi pri teškom naporu, a popušta u mirovanju, onda se sumnja na stabilnu anginu, tj. kronični koronarni sindrom (Knuuti i sur., 2020).

Klinička prezentacija vazospastične angine je varijabilna, ali općenito se javlja u mirovanju, i to najčešće tijekom noći ili rano ujutro. Uz nelagodu u prsima česti simptomi kod teže angine mogu biti mučnina, povraćanje, hladan znoj i sinkopa. Smatra se da je razlog pojave simptoma noću pretežno noćna aktivnost autonomnog živčanog sustava, a dodatno cirkadijalne varijacije različitih hormona (poput kateholamina, vazopresina, kortizola, melatonina, hormona rasta i inzulina) te cirkulacije upalnih citokina (TNF i IL-1) igraju određenu ulogu. Ovaj tip angine reagira na primjenu nitrata. Atipičan oblik vazospastične angine je tzv. Kounisov sindrom koji je još poznat pod nazivom „alergijska angina“, a kojeg karakterizira istovremena pojava koronarnog spazma i reakcije preosjetljivosti. Bolesnici su često mlađi te imaju manje kardiovaskularnih čimbenika rizika u usporedbi s bolesnicima koji imaju stabilnu anginu (Rehan i sur., 2022; Knuuti i sur., 2020).

Kliničke manifestacije mikrovaskularne angine mogu biti slične onima koje su prisutne kod angine koja je povezana s opstrukcijom epikardijalnih koronarnih arterija. Retrosternalna bol u prsima i dispneja uglavnom se javljaju pri naporu, no ponekad se mogu javiti i u mirovanju, tijekom noći. U usporedbi s anginom povezanom s koronarnom arterijskom bolešću, kod mikrovaskularne angine izazvane naporom prisutno je dulje trajanje te sporije povlačenje boli u prsima nakon prestanka tjelesne aktivnosti ili nakon primjene kratkodjelujućih nitrata (Lanza i sur., 2018; Löffler i Bourque, 2016).

## **1.5.Epidemiologija**

Procjenjuje se da prevalencija angine u zapadnim zemljama iznosi 30 000-40 000 slučajeva na milijun ljudi. Češće se javlja kod starije populacije (>65 g.) koja čini oko polovicu svih slučajeva angine. Prevalencija angine ima tendenciju rasta s dobi u oba spola. Tako kod žena u dobi 45-64 godina iznosi 5-7 %, a 10-12 % u dobi 65-84 godina, dok kod muškaraca u dobi 45-64 godina iznosi 4-7 %, a 14-15 % u dobi 65-84 godina. Očekuje se da će se prevalencija i incidencija angine povećavati u nadolazećem vremenu i to zbog više razloga, kao što su starenje stanovništva, porast pretilosti i drugih čimbenika rizika, kao i zbog veće uporabe lijekova koji produljuju život te zbog boljeg upravljanja akutnih koronarnih sindroma. Kod žena se pokazalo da postoji manja učestalost opstruktivne koronarne arterijske bolesti kao uzroka angine, a da je veća učestalost koronarne mikrovaskularne disfunkcije nego što je to slučaj kod muškaraca. Dodatno, kod žena je nešto češća pojava atipičnih simptoma. Procjena godišnje stope smrtnosti bolesnika sa stabilnom anginom iznosi između 1,2 i 1,4 %. Vazospastična angina, koja se najčešće javlja u dobi od 40 do 70 godina, pokazuje veću prevalenciju kod azijske populacije (posebice kod Japanaca i Tajvanaca), nego kod bijelaca (24,3 %, odnosno 19,3 % naspram 7,5 %) (Balla i sur., 2018; Kloner i Chaitman, 2017; El-Ahdab i Ragosta, 2007; Rehan i sur., 2022).

## **1.6.Dijagnoza**

### **1.6.1.Diferencijalna dijagnoza**

Osim što je bol u prsima karakterističan simptom angine pectoris, ona je nespecifična budući da postoji još niz različitih stanja kod kojih se može javiti, kao što su nekoronarni kardiovaskularni, plućni, gastrointestinalni te ekstratorakalni uzroci (El-Ahdab i Ragosta, 2007).

### **1.6.2.Laboratorijska mjerenja i dijagnostičke pretrage**

Osnovna testiranja kod sumnje na prisutnu koronarnu arterijsku bolest uključuju standardne laboratorijske biokemijske pretrage, elektrokardiogram (EKG) u mirovanju, ambulantno EKG praćenje, ehokardiografiju u mirovanju, a kod nekih pacijenata i RTG prsnog koša.

Laboratorijske biokemijske pretrage koriste se za utvrđivanje mogućih uzroka ishemije, čimbenika kardiovaskularnog rizika te određivanje prognoze. Uključuju mjerenje ukupnog broja krvnih stanica, hemoglobina, glukoze u krvi natašte, glikiranog hemoglobina (HbA1c) i

lipidnog profila (ukupni kolesterol, HDL, LDL, TG). Također se može mjeriti i bubrežna funkcija uzevši u obzir da bubrežna disfunkcija povećava vjerojatnost koronarne arterijske bolesti. Mjerenje glukoze u krvi i HbA1c važno je zbog poveznice između šećerne bolesti i nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda. Dodatno, ako postoji sumnja na nestabilnost koronarne arterijske bolesti, potrebno je izmjeriti biokemijske markere ozljede miokarda, kao što su troponin T ili troponin I.

EKG u mirovanju predstavlja neizostavnu komponentu kod početne evaluacije bolesnika koji imaju bolove u prsima, a koji nisu povezani s nekim očitim nesrčanim stanjem. Ambulantno EKG praćenje se preporuča kod pacijenata s prisutnom boli u prsima i sumnjom na moguće aritmije, razmatra se kod pacijenata sa sumnjom na vazospastičnu anginu, a ne bi se trebalo koristiti kao rutinska pretraga kod sumnje na kronični koronarni sindrom.

Ehokardiografija može pružiti važne informacije o srčanoj funkciji i anatomiji. Tako je jedna od informacija koja se može dobiti ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricle ejection fraction*, LVEF). Ona je kod kroničnog koronarnog sindroma (stabilne angine) često normalna, dok njezina smanjena vrijednost može ukazivati na ishemijsku disfunkciju miokarda te može biti pokazatelj mikrovaskularne disfunkcije. Dodatno omogućuje isključivanje alternativnih uzroka boli u prsima te pomaže u dijagnosticiranju različitih bolesti srca, kao što su bolesti srčanih zalistaka, srčana insuficijencija i kardiomiopatija, a pri čemu navedena stanja često koegzistiraju s opstruktivnom koronarnom arterijskom bolesti. Kod sumnje na koronarnu arterijsku bolest dodatno se može razmotriti i koronarna magnetska rezonanca (engl. *coronary magnetic resonance*, CMR) jer može pružiti važne informacije o srčanoj anatomiji i sistoličkoj funkciji. RTG prsnog koša preporuča se napraviti kod atipične prezentacije, znakova srčanog zatajenja ili sumnje na plućnu bolest (Knuuti i sur., 2020).

Invazivna koronarna angiografija predstavlja metodu zlatnog standarda kod procjene opstruktivne koronarne bolesti, no sama ne može dati odgovor na pitanje uzrokuje li stenoza koronarnih arterija ili mikrovaskularna disfunkcija ograničenje koronarnog protoka. Kako bi se odredilo uzrokuje li ishemiju prisutnost aterosklerotskih plakova ili mikrovaskularna disfunkcija, tijekom angiografije mogu se odrediti posebni indeksi, poput tzv. frakcijske rezerve protoka (engl. *fractional flow reserve*, FFR) ili omjera nehiperemijskog tlaka (engl. *non-hyperemic pressure ratio*, NHPR). Tako primjerice vrijednosti  $FFR \leq 0,80$  i  $NHPR \leq 0,89$  ukazuju da je stenoza epikardijalne koronarne arterije uzrok ishemije. Uz spomenute vrijednosti FFR ili NHPR, koje ukazuju na stupanj ograničenja protoka koje je uzrokovano prisutnošću stenoza u epikardijalnim koronarnim arterijama, mogu se odrediti i vrijednosti indeksa

mikrocirkulatornog otpora (engl. *index of microcirculatory resistance*, IMR) ili hiperemijski mikrovaskularni otpor (engl. *hyperemic microvascular resistance*, HMR), koji ukazuju na stanje mikrocirkulacije. Tako IMR veći od 25 U ili HMR koji je veći od 2,5 mmHg/cm/s ukazuju na mikrovaskularnu disfunkciju. Uz spomenute indekse postoji još i tzv. rezerva koronarnog protoka (engl. *coronary flow reserve*, CFR), koja pokazuje status i makrovaskulature (epikardijalne koronarne žile) i mikrovaskulature. CFR vrijednost koja je manja od 2,0-2,5 ukazuje i na prisutnu epikardijalnu koronarnu arterijsku bolest i mikrovaskularnu disfunkciju. Iako invazivna koronarna angiografija može pomoći kod dijagnosticiranja koronarne mikrovaskularne bolesti, ne može dati informacije o vazospastičnoj angini, već je za njezinu potvrdu potreban provokacijski test. Najčešći provokacijski testovi za potvrdu spazma koronarnih arterija su acetilkolinski i ergonovinski provokacijski test (Hwang i sur., 2023).

Kriteriji na kojima se temelji dijagnoza vazospastične angine jesu prisutnost tipične kliničke slike, dokaz ishemije na EKG-u tijekom epizode angine te prisutan spontani ili provocirani koronarni vazospazam. Invazivno testiranje preporuča se kod pacijenata za koje se sumnja da imaju vazospastičnu anginu, a imaju granične EKG promjene te kod onih pacijenata kojima je dijagnoza postavljena na temelju EKG-a, a djelomično ili uopće ne odgovaraju na terapiju.

U provokativnim testovima mogu se koristiti fiziološki (hiperventilacija, izlaganje hladnoći) ili farmakološki (acetilkolin, ergonovin, neuropeptid Y, dopamin) podražaji (stimulusi). Primjena farmakoloških stimulusa može biti intravenski, intraarterijski ili intrakoronarno.

Invazivno farmakološko provokacijsko testiranje smatra se zlatnim standardom. Ovo testiranje se obavlja ujutro, a pri tome pacijenti ne smiju uzimati lijekove kao što su blokatori kalcijevih kanala,  $\beta$ -blokatori, nitrati, ACE inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora i mineralokortikoidni inhibitori, minimalno 48 h prije testiranja. Mehanizam vazokonstriktorskog djelovanja acetilkolina temelji se na agonističkom djelovanju na kolinergičke receptore na vaskularnim glatkim mišićnim stanicama. Zdravi endotel će na acetilkolin reagirati vazodilatacijom putem otpuštanja dušik-II-oksida (NO), no s druge strane disfunkcionalni endotel karakterizira nemogućnost otpuštanja dovoljno NO da se suprostavi djelovanju acetilkolina. Ergonovin kao farmakološki stimulus djeluje preko serotoninergičkih receptora u vaskularnim glatkim mišićnim stanicama i tako uzrokuje vazokonstrikciju. U početku se je primjenjivao i.v., no nakon smrtnih slučajeva uslijed ventrikularnih aritmija počeo se primjenjivati intrakoronarno. Od ovih dvaju spomenutih farmakoloških stimulusa više se koristi acetilkolin čija je prednost brz početak i reverzibilnost, no čini se da je kod ergonovina

nešto niža incidencija aritmija. Neinvazivni provokativni testovi, koji uključuju fiziološke stimuluse, zbog niske točnosti se ne koriste kao konačni testovi, ali mogu poslužiti kao metode probira (Rehan i sur., 2022).

Većina kriterija za dijagnozu mikrovaskularne angine uključuje pojavu angine pri naporu ili pojavu ekvivalenata angine (simptomi poput dispneje, dijaforeze, umora), srčani stres test pozitivan na ishemiju, normalnu koronarnu angiografiju (bez koronarnih arterijskih stenoza >50 %) te odsutnost spazma koronarnih arterija. Dijagnoza mikrovaskularne angine temelji se na procjeni funkcionalnog statusa koronarne mikrovaskulature, a koja uključuje procjenu dokaza ishemije miokarda te izračun parametara koji odražavaju funkciju vazodilatatora. Parametri koji odražavaju funkcionalni status koronarne mikrocirkulacije su miokardijalni protok krvi i rezerva koronarnog protoka.

Testovi koji se koriste u dijagnozi uključuju primjenu farmakološkog ili nefarmakološkog vazodilatatora s ciljem izazivanja maksimalne hiperemije. Najčešće korišteni farmakološki agensi u testovima su adenzin, dipiridamol, acetilkolin i dobutamin, a normalan odgovor koronarne vaskulature na navedene agense je vazodilatacija. Adenzin izaziva vazodilataciju neovisnu o endotelu, dipiridamol inhibira intracelularnu pohranu adenozina, acetilkolin izaziva vazodilataciju ovisnu o endotelu, dok je dobutamin agonist beta1-receptora koji povećava kontraktilnost srca i potrebu srca za kisikom. Osim navedenih agenasa, u procjeni endotelne funkcije može se koristiti i tzv. test hladnog pritiska kao alternativa farmakološkom stresu. Provodi se tako da se pacijentova ruka drži uronjena u ledenoj vodi oko minute, što pak izaziva sistemsku simpatičku aktivaciju i posljedičnu vazokonstrikciju.

Invazivne dijagnostičke tehnike koje se mogu koristiti u dijagnozi ovog tipa angine su koronarni vazomotorni test, intrakoronarni Doppler ultrazvuk te intrakoronarna termofilucija. U koronarnom vazomotornom testu, koji se smatra zlatnim standardom u dijagnozi, acetilkolin se uvodi u lijevu koronarnu arteriju tijekom EKG snimanja, pri čemu se mikrovaskularna disfunkcija dijagnosticira kada EKG pokazuje ishemijske promjene, a da pri tome nema konstrikcije epikardijalne koronarne arterije više ili jednako 75 %. Naime, ovaj test nije široko korišten u praksi zbog upitnosti u njegovu sigurnost. Intrakoronarni Doppler ultrazvuk, koji se izvodi tijekom kateterizacije srca, može mjeriti i apsolutni protok krvi u srcu i rezervu koronarnog protoka. Kod intrakoronarne termofilucije koristi se intrakoronarna žica s temperaturnim senzorima, a moguće je odrediti rezervu koronarnog protoka. Od neinvazivnih dijagnostičkih tehnika ističu se PET (pozitronska emisijska tomografija), magnetska rezonanca srca te transtorakalna i transezofagealna Doppler ehokardiografija. PET se smatra neinvazivnim

„zlatnim standardom“ za određivanje perfuzije miokarda, magnetska rezonanca srca omogućuje polukvantitativno određivanje perfuzije miokarda, dok se Doppler ehokardiografija može koristiti za određivanje rezerve koronarnog protoka (Mumma i Flacke, 2015).

## **2.OBRAZLOŽENJE TEME**

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti u svijetu, pri čemu smrti od ishemijske bolesti srca čine oko polovicu tih slučajeva. Stabilna angina pectoris najčešća je manifestacija ishemijske bolesti srca, a povezana je s narušenom kvalitetom života, smanjenom sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti i povećanom smrtnošću. Zbog toga je važno prepoznati simptome te isključiti i kontrolirati čimbenike rizika nefarmakološkim i farmakološkim mjerama. Osim što terapija treba biti usmjerena na prevenciju akutnih neželjenih kardiovaskularnih događaja, važna je i njezina uloga u smanjenju ili sprječavanju pojave anginoznih simptoma.

Cilj ovoga rada je dati pregled farmakoloških opcija u liječenju stabilne angine pectoris i istaknuti ulogu lijekova u kontroli simptoma bolesti i prevenciji pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja.

### 3.MATERIJALI I METODE

Pri izradi ovog teorijskog diplomskog rada proučavana je znanstvena i stručna literatura na temu stabilne angine pektoris i njezinog liječenja. Pri tome su proučavani udžbenici iz područja farmakologije i medicine te pretraživane bibliografske baze kao što su PubMed, ScienceDirect, ACS Journals, Sage Journals, SpringerLink, Karger Publishers, Nature Publishing, Wiley Online, Taylor & Francis i dr. Prilikom pretraživanja korištene su različite kombinacije ključnih riječi: *angina pectoris, pathophysiology, symptoms, diagnosis, epidemiology, pharmacological treatment, guidelines*.

Također su pregledavane mrežne stranice Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA), kako bi se pristupilo sažetcima opisa svojstava lijekova i istaknuli lijekovi koji imaju službeno odobrenje u liječenju stabilne angine u Hrvatskoj, nekim drugim zemljama Europske unije i SAD-u.

## 4.REZULTATI I RASPRAVA

Liječenje stabilne angine pectoris ima dva glavna cilja. Prvi od njih je prestanak ili smanjenje učestalosti pojave simptoma te poboljšanje kvalitete života, dok je drugi cilj prevencija ili smanjenje učestalosti pojave ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (Balla i sur., 2018).

### 4.1. Pregled terapijskih opcija ostalih tipova angine pectoris

Ovisno o tipu angine pectoris, razlikuju se terapijski pristupi u prvoj i ostalim linijama liječenja (Tablica 2).

Tablica 2. Terapijske opcije liječenja ostalih tipova angine pectoris (preuzeto i prilagođeno prema Jenkins i sur., 2024; Ong i sur., 2015)

| nestabilna angina                                                                                                                                | vazospastična angina                                                                                                                                     | mikrovaskularna angina                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| kisik (zasićenje kisikom <90 %), i.v.opioidi-morfin (kod jake boli u prsima)                                                                     | prva linija: blokatori kalcijevih kanala (nedihidropiridini i dihidropiridini)                                                                           | tradicionalni antiishemijski lijekovi: $\beta$ -blokatori, blokatori kalcijevih kanala, kratkodjelujući nitrati |
| nitrati, $\beta$ -blokatori (preferirani kardioselektivni-npr.metoprolol)                                                                        | druga linija (u slučaju rezistencije na monoterapiju blokatorom kalcijevih kanala): dugodjelujući nitrati (u kombinaciji s blokatorom kalcijevih kanala) | ostale opcije: ranolazin, nikorandil, ivabradin                                                                 |
| antitrombotici (acetilsalicilna kiselina, P2Y <sub>12</sub> antagonisti: klopido­grel, prasugrel, tikagrelor; inhibitori GP IIb/IIIa receptora), | treća linija: nikorandil                                                                                                                                 | ACEI, statini                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                          |                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| antikoagulansi (heparin i dr.)                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                          |
| revaskularizacijske opcije: PCI, CABG                                                                                                                                            | ACEI/ARB (potencijalna dugoročna prevencija kardiovaskularnih događaja)                  | učinak na nocicepciju: imipramin, ksantinski antagonisti |
| post-ACS terapija: antitrombotici, statini, $\beta$ -blokatori, ACE inhibitori (kod zatajenja srca, LVEF $\leq 40\%$ , šećerne bolesti, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti) | ostale potencijalne opcije: inhibitori Rho-kinaze (fasudil), inhibitor PDE3 (cilostazol) |                                                          |

Legenda: ACEI-inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ACS-akutni koronarni sindrom, ARB-blokatori angiotenzinskih receptora, CABG-premoštenje koronarnih arterija, LVEF-ejekcijska frakcija lijeve klijetke, PCI-perkutana koronarna intervencija, PDE3-fosfodiesteraza 3

## 4.2. Farmakološka terapija stabilne angine pectoris

Farmakološka terapija stabilne angine uključuje primjenu antiishemijskih lijekova te lijekova koji preveniraju kardiovaskularne događaje. U antiishemijske lijekove ubrajaju se nitrati,  $\beta$ -blokatori, blokatori kalcijevih kanala te noviji antianginalni lijekovi među kojima su nikorandil, ranolazin, trimetazidin i ivabradin. Od lijekova koji preveniraju kardiovaskularne događaje značajni su antiagregacijski lijekovi (acetilsalicilna kiselina, P2Y<sub>12</sub> antagonisti), statini i ACE inhibitori. Glavnim mehanizmom ublažavanja ishemijske kod angine smatra se smanjenje potrebe srca za kisikom, premda značajnu ulogu u ublažavanju simptoma ima i učinak povećanja opskrbe srca kisikom (Chatterjee i sur., 2015).

### 4.2.1. Antiishemijski lijekovi

Među antiishemijskim lijekovima razlikuju se lijekovi prve i druge linije. U prvu se liniju ubrajaju kratkodjelujući nitrati,  $\beta$ -blokatori i blokatori kalcijevih kanala, dok se drugom linijom smatraju dugodjelujući nitrati i noviji antianginalni lijekovi (nikorandil, ranolazin, ivabradin, trimetazidin). Lijekovi iz druge linije koriste se u slučaju prisutnih kontraindikacija na lijekove iz prve linije, u slučaju njihove nepodnošljivosti ili ako njima nije moguća dobra kontrola simptoma. Međutim, ne postoje izravne usporedbe između prve i druge linije koje bi pokazale superiornost jedne skupine nad drugom u pogledu antianginoznih učinaka. Često je potrebna dvostruka, a ponekad i trostruka terapija koja uključuje različite antianginozne lijekove, a pri tome smjernice ne govore o najboljim mogućim kombinacijama lijekova, već se pristup temelji na individualiziranom liječenju u skladu s karakteristikama pacijenta i njegovim komorbiditetima.

Antiishemijskim lijekovima se nastoji poboljšati ravnoteža između opskrbe srca kisikom i potrošnje kisika na način da se utječe na frekvenciju i kontraktilnost srca, krvni tlak i na koronarni protok. Lijekovi koji smanjuju srčanu frekvenciju su  $\beta$ -blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem) te ivabradin.  $\beta$ -blokatori i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, uz smanjenje frekvencije srca, dovode i do smanjenja kontraktilnosti srca i krvnog tlaka. Do smanjenja vaskularnog otpora i posljedično dilatacije arteriola i koronarnih arterija dovode dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, nitrati i nikorandil. Trimetazidin djelujući kao metabolički modulator usmjerava metabolizam miokarda s oksidacije masnih kiselina na oksidaciju glukoze, što za posljedicu ima smanjenu potrošnju kisika. Ranolazin inhibirajući kasnu struju natrija sprječava preopterećenje miokarda kalcijem koje inače uzrokuje mehaničku i električnu disfunkciju miokarda (Balla i sur., 2018).

#### **4.3.1.1. $\beta$ -blokatori**

Antiishemijsko djelovanje  $\beta$ -blokatora temelji se na hemodinamskim učincima, tj. na smanjenju frekvencije i kontraktilnosti srca te krvnog tlaka, pri čemu navedeno dovodi do smanjenja potrebe srca za kisikom u mirovanju i pri naporu. Dodatno, smanjenjem frekvencije srca produžuje se vrijeme diastole srca, tj. vrijeme punjenja srca krvlju, čime se poboljšava koronarni protok, odnosno koronarna perfuzija (Tarkin i Kaski, 2013).

Djelovanje im se temelji na blokadi  $\beta_1$ -adrenoreceptora u srcu čime sprječavaju djelovanje endogenih kateholamina koji inače imaju pozitivni inotropni (pojačavaju kontraktilnost srca), pozitivni kronotropni (povećavaju frekvenciju srca) te pozitivni dromotropni (povećavaju

brzinu provođenja u srcu) učinak. Osim  $\beta_1$ -receptora u organizmu postoje još dvije vrste  $\beta$ -receptora,  $\beta_2$ - i  $\beta_3$ -receptori. Različito su raspoređeni po tkivima, pri čemu su  $\beta_1$ -receptori pretežno smješteni u srčanom mišiću gdje čine do 75 % svih  $\beta$ -receptora,  $\beta_2$ -receptori su uglavnom smješteni u glatkim mišićima krvnih žila i bronha, dok su  $\beta_3$ -receptori u adipocitima i mokraćnom mjehuru (Ladage i sur., 2013; O'Rourke, 2007).

$\beta$ -blokatori se međusobno razlikuju u svojoj selektivnosti prema  $\beta$ -adrenergičkim receptorima, prema prisutnosti intrinzičke simpatomimetske aktivnosti i prema vazodilatacijskim svojstvima (Tablica 3). Na temelju selektivnosti prema  $\beta_1$ -receptorima razlikuju se  $\beta_1$ -selektivni (kardioselektivni) i neselektivni  $\beta$ -blokatori. Neselektivni  $\beta$ -blokatori, kojima pripadaju primjerice propranolol i karvedilol, pokazuju podjednak afinitet prema  $\beta_1$ - i  $\beta_2$ -receptorima. S druge strane,  $\beta_1$ -selektivni blokatori, poput bisoprolola, atenolola i metoprolola, pokazuju veći afinitet prema  $\beta_1$ -receptorima, no bitno je istaknuti kako njihova selektivnost ovisi o dozi na način da se pri višim dozama gubi ta selektivnost te dolazi i do blokade  $\beta_2$ -receptora.  $\beta$ -blokatori s intrinzičkom simpatomimetskom aktivnosti pokazuju djelomično agonističku aktivnost na  $\beta_1$ -receptorima,  $\beta_2$ -receptorima ili na obje vrste receptora. Tako dovode do djelomične aktivacije  $\beta$ -receptora, a pri čemu sprječavaju vezanje kateholamina. Zbog navedene aktivnosti za njih je karakteristično manje smanjenje frekvencije srca te manja depresija atrioventrikularnog provođenja u usporedbi s onim  $\beta$ -blokatorima koji ne pokazuju ovu aktivnost. Također pokazuju i izravno smanjenje perifernog vaskularnog otpora zbog stimulacije  $\beta_2$ -receptora. Primjer takvih  $\beta$ -blokatora su pindolol, labetalol i acebutolol (Frishman, 2013).

$\beta$ -blokatori s vazodilatacijskim učinkom jesu karvedilol, nebivolol i labetalol, pri čemu je ono kod karvedilola i labetalola posljedica antagonizma  $\alpha_1$ -adrenoreceptora, dok je kod nebivolola rezultat pojačanog endotelnog oslobađanja NO uslijed stimulacije endotelne NO-sintaze (Ladage i sur., 2013).

Zbog navedenih razlika među  $\beta$ -blokatorima mogu se izdvojiti tri generacije, pri čemu prvoj generaciji pripadaju neselektivni  $\beta$ -blokatori (propranolol), drugoj  $\beta_1$ -selektivni (atenolol, bisoprolol, metoprolol), dok se u treću generaciju ubrajaju lijekovi s vazodilatacijskom aktivnošću, od kojih su karvedilol i labetalol neselektivni, a nebivolol  $\beta_1$ -selektivni (Weber, 2005).

Tablica 3. Selektivnost i intrinzička simpatomimetska aktivnost  $\beta$ -blokatora (preuzeto i prilagođeno prema Frishman, 2013)

|             | potencijal $\beta$ 1-<br>blokade, omjer<br>potentnosti<br>(propranolol=1,0) | relativna $\beta$ 1-<br>selektivnost | intrinzička<br>simpatomimetska<br>aktivnost (ISA) |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Atenolol    | 1,0                                                                         | ++                                   | 0                                                 |
| Bisoprolol  | 10,0                                                                        | ++                                   | 0                                                 |
| Metoprolol  | 1,0                                                                         | ++                                   | 0                                                 |
| Propranolol | 1,0                                                                         | 0                                    | 0                                                 |
| Karvedilol  | 10,0                                                                        | 0                                    | 0                                                 |
| Nebivolol   | 10,0                                                                        | ++                                   | 0                                                 |
| Pindolol    | 6,0                                                                         | 0                                    | ++                                                |
| Labetalol   | 0,3                                                                         | 0                                    | +                                                 |
| Acebutolol  | 0,3                                                                         | +                                    | +                                                 |
| Esmolol     | 0,02                                                                        | ++                                   | 0                                                 |
| Sotalol     | 0,3                                                                         | 0                                    | 0                                                 |
| Timolol     | 6,0                                                                         | 0                                    | 0                                                 |

$\beta$ -adrenergički receptori primjer su G-protein spregnutih receptora (GPCR), poznatih još i kao 7TM receptori, tj. receptori sa sedam transmembranskih domena. Ova vrsta receptora u svojoj strukturi ima izvanstanični amino kraj, unutarstanični karboksilni kraj i sedam transmembranskih alfa-uzvojnica koje su međusobno povezane s tri izvanstanične i tri unutarstanične petlje. Vezanjem liganda, poput hormona ili neurotransmitora, dolazi do konformacijske promjene receptora što dovodi do spajanja receptora s heterotrimernim G-proteinom koji se sastoji od  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  podjedinice. Nakon toga će uslijediti disocijacija G-proteina u aktivne  $G\alpha$  i  $G\beta\gamma$  podjedinice, koje imaju ulogu u daljnjoj signalizaciji (Woo i Xiao, 2012). Stimulacijom  $\beta$ 1-receptora, koji dominira među  $\beta$ -receptorima u miokardu, dolazi do njegovog povezivanja s heterotrimernim G-proteinom.  $G\alpha$  podjedinica, koja nastaje prilikom njegove disocijacije, aktivira adenilat-ciklazu koja sintetizira cAMP, molekulu koja ima ulogu drugog glasnika i čiji porast koncentracije dovodi do aktivacije protein kinaze A (PKA) ovisne o c

AMP-u. Aktivirana PKA potom fosforilira nekoliko supstrata među kojima su kalcijevi kanali L-tipa, srčani rijanodinski receptor (RyR), troponin I i fosfolamban, što dovodi do povećanja kontraktilnosti miokarda. Naime, fosforilacijom L-tipa kalcijevih kanala na sarkolemi i rijanodinskih receptora (RyR) na sarkoplazmatskom retikulumu dolazi do povećanja unutarstanične koncentracije kalcija i posljedično do povećane kontrakcije. S druge strane, fosforilacijom fosfolambana potiče se relaksacija miocita budući da fosforilacijom gubi inhibitorski učinak na SERCA pumpu koja onda neometano može prenijeti kalcij iz citosola u sarkoplazmatski retikulum (Madamanchi, 2007).

Posljedice stimulacije  $\beta$ -receptora u srcu jesu povećanje minutnog volumena srca zbog povećanja kontraktilnosti i zbog izravnog podraživanja sinus atrijskog čvora što povećava frekvenciju srca. Navedeni učinci  $\beta$ -agonista uglavnom su posredovani preko  $\beta_1$ -receptora, iako i  $\beta_2$  i u manjoj mjeri  $\alpha$ -receptori mogu biti uključeni. Dakle, aktivacija  $\beta_1$ -receptora dovodi do povećanog utoka kalcija u miocite, što za posljedicu ima učinak na mehaničke i električne funkcije srca. Tako se u SA čvoru povećava predvodnička aktivnost i frekvencija srca (pozitivni kronotropni učinak), u AV čvoru se povećava brzina provođenja (pozitivni dromotropni učinak) te se pojačava intrinzična kontraktilnost (pozitivni inotropni učinak) i ubrzava relaksacija srčanog mišića (Katzung i sur., 2017).

$\beta$ -blokatori koji imaju službeno odobrenu indikaciju za liječenje stabilne angine u Hrvatskoj jesu propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol i karvedilol (<https://www.halmed.hr>).

Osim u liječenju angine pectoris,  $\beta$ -blokatori se koriste i kod drugih kardiovaskularnih stanja poput srčanih aritmija, hipertenzije i zatajenja srca te kod nekih nekardiovaskularnih stanja poput glaukoma, migrene, anksioznosti, tireotoksikoze (Katzung i sur., 2017; Baker i sur., 2011).

Propranolol karakterizira visoka lipofilnost i gotovo potpuna apsorpcija nakon oralne primjene. Budući da podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, bioraspoloživost mu iznosi približno 25 %, pri čemu je ovisna o dozi i podložna varijacijama među pojedincima. Lako ulazi u SŽS, a otprilike 90 % lijeka je vezano za proteine plazme. Metabolizmom, koji je vrlo opsežan, nastaje metabolit 4-hidroksiproporanolol, koji je primjer aktivnog metabolita te kao takav pokazuje  $\beta$ -antagonističko djelovanje (Tablica 4). Vrijeme poluživota iznosi oko 4 h i većina se metabolita izlučuje putem urina (Brunton i sur., 2017; O'Rourke, 2007).

Početna doza u liječenju stabilne angine iznosi 40 mg dva ili tri puta dnevno, a koja se zatim povećava za isti iznos u terapijskim intervalima, ovisno o terapijskom odgovoru ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Metoprolol se gotovo potpuno apsorbira nakon oralne primjene, no zbog izraženog metabolizma prvog prolaska kroz jetru bioraspoloživost mu je prilično niska (oko 40 %). Koncentracije u plazmi jako variraju, kao i u slučaju propranolola, a uzrok tome je vjerojatno razlika u brzini metaboliziranja lijeka putem CYP2D6 enzima, a ovisno o genotipu, odnosno fenotipu metabolizatora (Tablica 4). Vrijeme poluživota iznosi 3-4 h, no kod sporijih metabolizatora može iznositi i do 7-8 h te je tada rizik od nuspojava pet puta veći nego inače (Brunton i sur., 2017).

Doza koja se koristi u liječenju angine iznosi 100-200 mg dnevno, primijenjena odjednom ili podijeljena u dvije doze ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Atenolol je primjer vrlo hidrofilnog  $\beta$ -blokatora te kao takav slabo prolazi u SŽS. Nepotpuno se apsorbira, pri čemu bioraspoloživost iznosi oko 50 %, a izlučuje se u značajnoj mjeri nepromijenjen putem urina uz vrijeme poluživota od 5-8 h. Budući da se izlučuje preko bubrega, potrebno je prilagoditi dozu kod bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 35 mL/min (Brunton i sur., 2017).

Pri liječenju stabilne angine primjenjuje se doza od 100 mg jednom dnevnom ili 50 mg dva puta dnevno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Za bisoprolol je karakteristična dobra apsorpcija nakon oralne primjene, pri čemu bioraspoloživost iznosi oko 90 %. Vrijeme poluživota iznosi oko 11-17 h, a eliminira se putem bubrega i metabolizmom u jetri do neaktivnih metabolita (Brunton i sur., 2017).

Pri liječenju angine uobičajena doza je 5 mg jednom dnevno, a može se povećati i na 10 mg jednom dnevno, pri čemu najveća preporučena doza iznosi 20 mg dnevno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Karvedilol se brzo apsorbira nakon oralne primjene, pri čemu se vršne koncentracije u plazmi postižu nakon 1-2 h. Vrlo je lipofilan, a stupanj vezanja za proteine plazme iznosi preko 95 %. Metabolizira se preko CYP2D6 i 2C9 enzima, pri čemu postoji stereoselektivnost metabolizma prvog prolaska kroz jetru, pa se tako S (-) enantiomer brže eliminira od R (+)-enantiomera (Tablica 4). Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s umjerenom i teškom

insuficijencijom bubrega, a zbog opsežnog metabolizma u jetri značajne su njegove interakcije s inhibitorima i induktorima metaboličkih enzima (Brunton i sur., 2017).

Doza karvedilola koja se preporučuje kod započinjanja terapije angine iznosi 12,5 mg dva puta dnevno kroz prva dva dana, da bi se nakon toga povećala na 25 mg dva puta dnevno, a dalje po potrebi i do 50 mg dva puta dnevno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Lipofilniji  $\beta$ -blokatori, poput propranolola i karvedilola, imaju veći volumen distribucije, više prodiru u SŽS te se primarno metaboliziraju u jetri. S druge strane, hidrofilni  $\beta$ -blokatori, poput atenolola, imaju mali volumen distribucije te se pretežno eliminiraju u nepromijenjenom obliku putem urina (<https://www.medscape.com/pharmacists>).

Tablica 4. Metabolizam i eliminacija  $\beta$ -blokatora (preuzeto i prilagođeno prema Taddei i sur., 2024)

| djelatna tvar      | eliminacija                                                | aktivni metaboliti |
|--------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Atenolol</b>    | primarno putem bubrega                                     | ne                 |
| <b>Bisoprolol</b>  | ravnomjerno renalnom eliminacijom i hepatskim metabolizmom | ne                 |
| <b>Metoprolol</b>  | primarno preko jetrenog enzima CYP2D6                      | ne                 |
| <b>Propranolol</b> | primarno hepatskim metabolizmom                            | da                 |
| <b>Karvedilol</b>  | uglavnom preko žuči i fecesa                               | da                 |

Najpredvidljivije nuspojave  $\beta$ -blokatora su bradikardija i srčana depresija, a javljaju se zbog blokade  $\beta_1$ -receptora u srcu. Kod bolesnika koji imaju djelomični ili potpuni poremećaj AV provođenja mogu uzrokovati po život opasne bradiaritmije. Od nuspojava koje su povezane sa SŽS moguća je pojava nesаницe, letargije i depresije. Može se javiti i vrtoglavica, umor, sinkopa, bronhospazam i erektilna disfunkcija. Budući da do pojave bronhospazma dolazi uslijed blokade  $\beta_2$ -receptora u glatkim mišićima bronha, manja je vjerojatnost da će do ove nuspojave doći kod primjene  $\beta_1$ -selektivnih blokatora ili  $\beta$ -blokatora s intrinzičkom

simpatomimetskom aktivnošću. Također su moguće i neke metaboličke promjene, a koje uključuju povišenje razine glukoze u krvi, pogoršanje inzulinske osjetljivosti te promjene u razinama triglicerida i lipoproteina. Smatra se da je njihova pojava povezana uglavnom s blokadom  $\beta_2$ - i  $\beta_3$ -receptora. Zbog toga se ove nuspojave uglavnom povezuju s neselektivnim  $\beta$ -blokatorima, dok se u puno manjoj mjeri opažaju pri primjeni  $\beta_1$ -selektivnih blokatora. Osim porasta razine šećera u krvi, moguće je i povećanje LDL-a i triglicerida te sniženje HDL-a. Često se pacijenti žale na hladne ekstremitete, a također može doći do pogoršanja simptoma periferne vaskularne bolesti (Brunton i sur., 2017; Dézsi i Szentes, 2017; O'Rourke, 2007; Tarki i Kaski, 2013).

Zbog svega navedenog za osobe koje dodatno još imaju reaktivne bolesti dišnih putova, šećernu bolest ili perifernu vaskularnu bolest bolji su odabir  $\beta_1$ -selektivni blokatori. Primjena ovih lijekova ne smije se naglo prekinuti jer će u suprotnom doći do pojave tzv. sindroma ustezanja, čiji mehanizam nije u potpunosti shvaćen, ali se smatra da je u priču uključena povećana osjetljivost na agoniste (endogene ligande)  $\beta$ -receptora i povećan broj  $\beta$ -receptora (tzv. prilagodba na više). Naime, uslijed razvoja ovog sindroma zabilježena su pogoršanja angine i povećani rizik od iznenadne smrti. Prema tome je kod ukidanja terapije potrebno postupno smanjenje doze kako bi se spriječila pojava ovog sindroma (O'Rourke, 2007).

Od interakcija ističu se one s aluminijevim solima, kolestiraminom i kolestipolom budući da ti lijekovi mogu smanjiti apsorpciju  $\beta$ -blokatora. Induktori CYP enzima, poput fenitoina, rifampicina i fenobarbitala, potičući metabolizam  $\beta$ -blokatora koji se intenzivno metaboliziraju u jetri (poput propranolola), mogu smanjiti njihovu koncentraciju u plazmi (Brunton i sur., 2017).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s verapamilom ili diltiazemom budući da je povećan rizik od pogoršanja zatajenja srca, pretjerane bradikardije i AV bloka (Knuuti i sur., 2020).

Primjena je kontraindicirana kod prisutnog kardiogenog šoka, bolesnog sinusnog čvora, AV bloka drugog i trećeg stupnja, nestabilnog dekompenziranog zatajenja srca, simptomatske bradikardije i hipotenzije i teške periferne arterijske bolesti ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

#### 4.2.1.2. Blokatori kalcijevih kanala

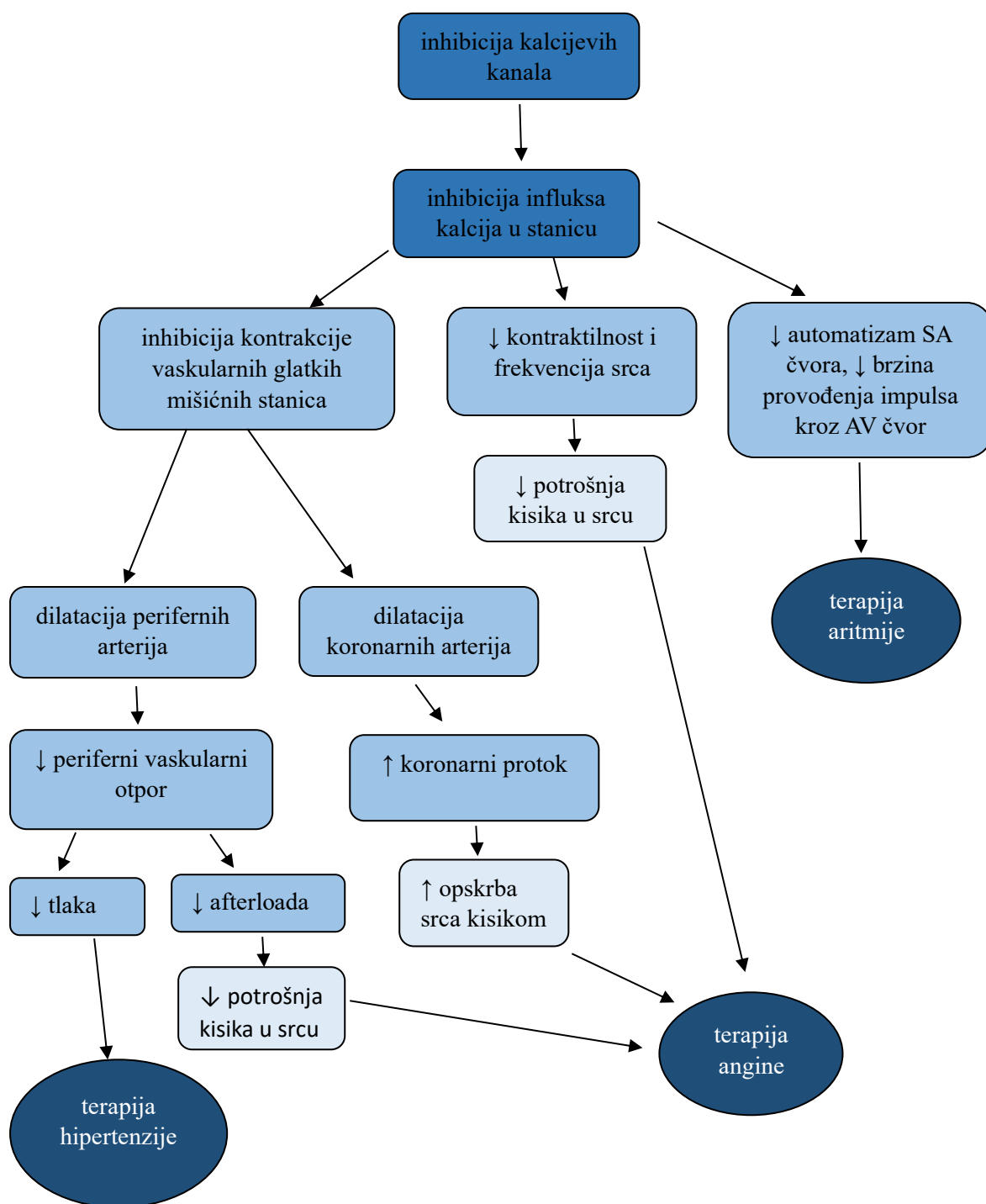
Blokatori kalcijevih kanala međusobno se razlikuju u strukturi i farmakološkim učincima, pri čemu se mogu izdvojiti tri različite podskupine, a to su fenilalkilamini, benzotiazepini i dihidropiridini. Verapamil je primjer fenilalkilamina, diltiazem benzotiazepina, dok su predstavnici dihidropiridina nifedipin, amlodipin i dr. (Sica, 2006).

Antianginozni učinak blokatora kalcijevih kanala temelji se na inhibiciji L-tipa kalcijevih kanala u arterijskim glatkim mišićnim stanicama te u srcu i provodnim tkivima srca (Slika 1). Inhibicija kanala u arterijskim glatkim mišićnim stanicama rezultira vazodilatacijom krvnih žila, dok inhibicija kanala u srcu dovodi do pojave negativnog inotropnog, kronotropnog i dromotropnog učinka.

Vazodilatacija zahvaća periferne i koronarne arterije pri čemu vazodilatacija perifernih arterija uzrokuje smanjenje tlačnog opterećenja srca (engl. *afterload*) i time smanjenu potrebu srca za kisikom, dok koronarna vazodilatacija s druge strane povećava opskrbu srca kisikom. Svi blokatori kalcijevih kanala imaju vazodilatacijski učinak, no on nije jednak kod svih lijekova iz ove skupine, već varira ovisno o podklasi. Tako su dihidropiridini puno snažniji vazodilatatori u odnosu na nedihidropiridine. Dodatno, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, za razliku od dihidropiridinskih blokatora, imaju izražen učinak na frekvenciju srca na način da dovode do njezinog smanjenja (Faller, 1998; Godfraind, 2017; Sica, 2006).

Dihidropiridini pokazuju visok afinitet za kalcijeve kanale u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila te imaju veću aktivnost u krvnim žilama nego u stanicama srčanog mišića. S druge strane, nedihidropiridini su manje selektivni za kalcijeve kanale u krvnim žilama te imaju izraženije učinke na kanale miocita, na srčane stanice predvodnice ritma („pacemaker“) i na stanice AV čvora (Tablica 5). Od nedihidropiridina verapamil ima izraženije negativne inotropne, kronotropne i dromotropne učinke, dok diltiazem ima neki srednji učinak, između dihidropiridina i verapamila.

Tako do povećane opskrbe miokarda kisikom dolazi uslijed koronarne vazodilatacije, dok će vazodilatacija sistemskih arterija, smanjenje kontraktilnosti i frekvencije srca smanjiti potrebu miokarda za kisikom (Kloner i Chaitman, 2017; Sueta i sur., 2017).



Slika 1. Mehanizam djelovanja blokatora kalcijevih kanala (preuzeto i prilagođeno prema Sueta i sur., 2017)

Tablica 5. Pregled učinaka izabranih blokatora kalcijevih kanala (preuzeto i prilagođeno prema Sueta i sur., 2017)

| učinak                          | verapamil | diltiazem | nifedipin |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>koronarna vazodilatacija</b> | jaka      | vrlo jaka | vrlo jaka |
| <b>periferna vazodilatacija</b> | jaka      | slaba     | vrlo jaka |
| <b>kontraktilnost miokarda</b>  | ↓↓        | ↓         | ↑         |
| <b>frekvencija</b>              | ↑↓        | ↓         | ↑         |
| <b>AV provođenje</b>            | ↓↓        | ↓         | ↑↓        |

Dihidropiridinski i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala pokazuju međusobno različite učinke na rad srca. Tako je za dihidropiridine uobičajena pojava refleksne tahikardije, dok kod nedihidropiridina to nije slučaj zbog njihovog negativnog kronotropnog učinka. Naime, kod dihidropiridinskih blokatora pojava refleksne tahikardije ovisit će o  $t_{1/2}$  lijeka, pri čemu je ona više karakteristična za lijekove s kraćim  $t_{1/2}$ , dok je manje izražena kod onih s dužim  $t_{1/2}$  i kod formulacija kod kojih postoji produljeno oslobađanje lijeka (Sueta i sur., 2017).

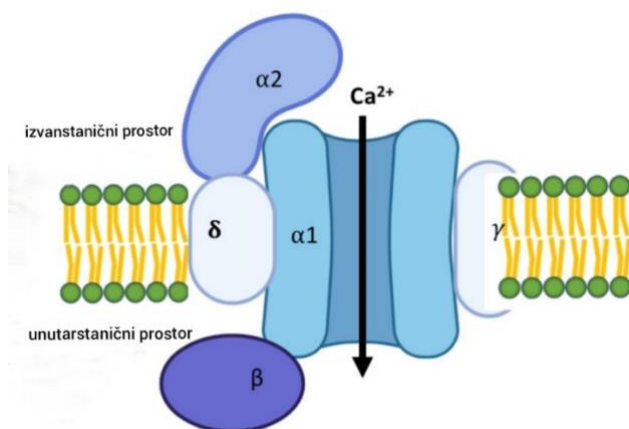
Blokatori kalcijevih kanala se mogu podijeliti i u generacije, pri čemu ukupno postoji tri generacije na temelju razlika u njihovim strukturama i duljini djelovanja. Prvu generaciju čine nifedipin, nikardipin, verapamil te diltiazem. U drugoj generaciji, za koju je karakterističan bolji farmakokinetički profil (dulje djelovanje od lijekova prve generacije) te pojačana vaskularna selektivnost, postoje dvije podskupine, od kojih prva uključuje lijekove u formulaciji sa sporim oslobađanjem (primjerice nifedipin SR, felodipin SR, diltiazem SR), a druga skupina uključuje neke novije spojeve, poput benidipina, manidipina, nilvadipina i nitrendipina. U treću generaciju su svrstani lijekovi dugog djelovanja, a to su amlodipin, lerkandipin i lacidipin. Za prvu je generaciju karakteristično kratko djelovanje i izazivanje refleksa tahikardije, što može predstavljati problem pri njihovoj primjeni. Kod druge generacije je taj problem riješen razvojem formulacija s produljenim oslobađanjem i dugotrajnijim

djelovanjem lijekova. Kod treće generacije je prisutno dugotrajno djelovanje, minimalna refleksna tahikardija te visoka vaskularna selektivnost (Ozawa i sur., 2006).

Kalcijevi kanali, koji predstavljaju metu djelovanja ove skupine lijekova, mogu se podijeliti na šest različitih klasa na temelju brzine aktivacije, potrebne razine napona za aktivaciju (niska ili visoka voltaža) i farmakološke osjetljivosti. Tako postoje T, L, N, P, Q i R tipovi kanala (Tablica 6). U živčanom sustavu prevladavaju N, P, Q i R tipovi, dok je u srcu to L- i T-tip kanala, a koji su ključni u regulaciji funkcije srca (Tablica 7). Kanali su inače građeni od 4-5 različitih podjedinica, pri čemu je  $\alpha 1$ -podjedinica najveća i čini poru kanala te predstavlja tzv. „senzor“ napona (Slika 2). Osim  $\alpha 1$ -podjedinice, postoji unutarstanična  $\beta$ -podjedinica, transmembranski kompleks  $\alpha 2\delta$  i transmembranska gama podjedinica.

Kanali L-tipa se osim u srčanom tkivu nalaze još u skeletnim mišićima i svim ekscitabilnim stanicama. Predstavljaju dominantni tip kalcijevih kanala u srčanom i glatkom mišiću, a građeni su od  $\alpha 1$  (veća podjedinica koja tvori ionski kanal),  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  podjedinice. Iako kod nekih živčanih stanica postoji ovaj tip kanala, njihova osjetljivost na blokatore kalcijevih kanala je manja budući da su kanali u tim stanicama kraće vrijeme u otvorenom ili inaktiviranom stanju. Tomu je tako iz razloga što se ovi lijekovi učinkovitije vežu na otvorene i inaktivirane kanale. Što se tiče veznog mjesta na kanalu, dihidropiridini imaju isto vezno mjesto na  $\alpha 1$ -podjedinici, dok se verapamil i diltiazem vežu za vrlo slična mjesta u drugoj regiji te iste podjedinice.

Ostali tipovi kalcijevih kanala pokazuju manju osjetljivost na ove lijekove te su zbog toga tkiva u kojima ti tipovi kanala prevladavaju (npr. živci i većina sekrecijskih žlijezda) manje pod utjecajem ovih lijekova nego što su glatki i srčani mišić (Katzung i sur., 2017, Shah i sur., 2022).



Slika 2. Građa kalcijevih kanala (preuzeto i prilagođeno prema Shah i sur., 2022)

Tablica 6. Svojstva kalcijevih kanala (preuzeto i prilagođeno prema Katzung i sur., 2017)

| tip kanala | naziv kanala  | lokacija                                                                   | kalcijaska struja                                |
|------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>L</b>   | Cav1.1-Cav1.4 | srčani, skeletni i<br>glatki mišić,<br>neuron, endokrine<br>stanice, kosti | dugotrajna, jaka,<br>visokog praga<br>okidanja   |
| <b>T</b>   | Cav3.1-Cav3.3 | srce, neuron                                                               | kratkotrajna,<br>slaba, niskog<br>praga okidanja |
| <b>N</b>   | Cav2.2        | neuron, spermiji                                                           | kratkotrajna,<br>visokog praga<br>okidanja       |
| <b>P/Q</b> | Cav2.1        | neuron                                                                     | dugotrajna,<br>visokog praga<br>okidanja         |
| <b>R</b>   | Cav2.3        | neuron, spermiji                                                           | impulsna                                         |

Tablica 7. Tipovi kalcijevih kanala u srcu (preuzeto i prilagođeno prema Shah i sur., 2022)

| tip kanala            | lokacija u miokardu      | lijekovi koji ciljaju na tu<br>metu      |
|-----------------------|--------------------------|------------------------------------------|
| <b>Cav1.2 (L-tip)</b> | ventrikularno provođenje | dihidropiridini                          |
| <b>Cav3.1 (T-tip)</b> | pacemaker provođenje     | dihidropiridini                          |
| <b>Cav3.2 (T-tip)</b> | pacemaker provođenje     | dihidropiridini                          |
| <b>Cav2.3 (L-tip)</b> | glatki mišići            | dihidropiridini i ne-<br>dihidropiridini |
| <b>Cav1.3 (L-tip)</b> | glatki mišići            | dihidropiridini i ne-<br>dihidropiridini |

Lijekovi djeluju s unutarnje strane membrane, a učinkovitije se vežu na otvorene i inaktivirane kanale. Vezanjem lijeka se smanjuje učestalost otvaranja kalcijevog kanala pri odgovoru na depolarizaciju, a posljedica čega je značajno smanjenje transmembranske struje kalcija, što onda za posljedicu u glatkim mišićima dovodi do dugotrajne relaksacije, a u srčanom mišiću do smanjenja frekvencije okidanja u SA čvoru, kontraktilnosti te brzine provođenja u AV čvoru (Katzung i sur., 2017).

Među glatkim mišićima na djelovanje blokatora kalcijevih kanala najosjetljiviji su glatki mišići krvnih žila, a slična je relaksacija prisutna i kod glatkih mišića bronha, probavnog sustava i maternice. Što se tiče osjetljivosti među krvnim žilama, arteriole pokazuju veću osjetljivost nego vene. Dodatno, neki dihidropiridini mogu pokazivati veći afinitet prema određenim krvnim žilama, pa su tako primjerice nimodipin i nikardipin posebno selektivni za cerebralne krvne žile te se koriste za prevenciju cerebralnog vazospazma povezanog s moždanim udarom. Važno je istaknuti kako ovi lijekovi ne djeluju na skeletne mišiće, tj. ne inhibiraju njihovu funkciju budući da za njih unutarstanične zalihe kalcija predstavljaju glavni izvor kalcija za kontrakcije pa zbog toga ne zahtijevaju tako opsežan utok izvanstaničnog kalcija preko kalcijevih kanala.

Od ostalih učinaka ovih lijekova može se istaknuti minimalan učinak na sekretorne žlijezde te na živčanim završetcima. Tako se pokazalo da verapamil inhibira otpuštanje inzulina, ali u dozama koje su puno veće od onih koje se koriste u liječenju angine. Također se pokazalo da ovi lijekovi mogu utjecati na agregaciju trombocita *in vitro* te da mogu spriječiti ili usporiti razvoj ateromatoznih lezija kod životinja, no nije potvrđena njihova uloga u zgrušavanju krvi kod ljudi (Katzung i sur., 2017).

Blokatore kalcijevih kanala karakterizira izražen učinak prvog prolaska kroz jetru, visoko vezanje za proteine plazme te opsežni metabolizam (Tablica 8). Dobro se apsorbiraju iz crijeva, no bioraspoloživost im uvelike ovisi o stupnju metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Zbog toga im se bioraspoloživost može povećati sa starenjem, budući da se metabolizam smanjuje s godinama, zatim kod težeg oštećenja jetre te kod istodobne primjene lijekova koji utječu na aktivnost CYP3A4 enzima preko kojeg se ovi lijekovi metaboliziraju (Katzung i sur., 2017). Tako će inhibitori poput makrolidnih antibiotika i imidazola povećati njihovu bioraspoloživost, dok će induktori poput rifampicina i karbamazepina smanjiti. Svi blokatori kalcijevih kanala su supstrati za CYP3A4 enzim, a samo verapamil i diltiazem dodatno inhibiraju aktivnost tog enzima (Brunton i sur., 2017; Sica, 2005).

Tablica 8. Farmakokinetičke značajke odabranih blokatora kalcijevih kanala (preuzeto i prilagođeno prema Alshaya i sur., 2022)

| lijek            | apsorpcija (%) | bioraspoloživost (%) | vezanje za proteine plazme (%) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|------------------|----------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| <b>verapamil</b> | 90             | 20-35                | 90                             | 2,8-7,4              |
| <b>diltiazem</b> | 95             | 40                   | 70-80                          | 3-4,5                |
| <b>amlodipin</b> | 100            | 64-90                | 93                             | 30-50                |
| <b>felodipin</b> | 100            | 20                   | >99                            | 11-16                |

Blokatori kalcijevih kanala koji imaju službeno odobrenu indikaciju za liječenje stabilne angine u Hrvatskoj su verapamil, diltiazem, amlodipin, nifedipin te felodipin ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Osim u liječenju angine, blokatori kalcijevih kanala koriste se i kod hipertenzije i supraventrikularnih aritmija, a umjereno su djelotvorni i kod nekih drugih indikacija, poput hipertrofične kardiomiopatije, Raynaudova fenomena i migrene (Katzung i sur., 2017).

Najvažniji štetni učinci ove skupine lijekova posljedica su istih mehanizama kao i terapijski učinci. Posljedica prekomjerne inhibicije kalcijevih kanala, tj. utoka kalcija može rezultirati teškom srčanom depresijom koja se može očitovati bradikardijom, AV blokom, srčanim arestom ili zatajenjem srca. Dodatno je rizik od depresije funkcije srca povećan kod njihove istodobne primjene s  $\beta$ -blokatorima. Rizik od pojave teške srčane depresije povezuje se s primjenom verapamila i diltiazema, budući da imaju izraženiji inhibični učinak na SA i AV čvor. Od ostalih nuspojava može se javiti glavobolja, crvenilo, vrtoglavica, hipotenzija, periferni edemi, konstipacija i hiperplazija gingive. Hipotenzija se može javiti kod primjene bilo kojeg blokatora kalcijevih kanala, no više je izražena kod dihidropiridina poput nifedipina (Katzung i sur., 2017; Kloner i Chaitman, 2017; Chatterjee i sur., 2015).

Periferni edemi su zabilježeni kod svih blokatora kalcijevih kanala, no češća je njihova pojava kod dihidropiridina. Edem nije povezan s retencijom soli i vode, već nastaje zbog arteriolarne ili prekapilarne dilatacije koju ne prati odgovarajuća dilatacija u venskoj ili postkapilarnoj cirkulaciji. Zbog toga se povećava intrakapilarni tlak što onda dovodi do istjecanja tekućine u intersticijski prostor. Uočeno je da se edemi pogoršavaju krajem dana, a popravljaju, tj. nestaju nakon ležanja noću. Dodatno, topli uvjeti mogu dovesti do pogoršanja edema budući da dolazi

do povećane dilatacije arteriola. Predloženo je nekoliko načina za smanjivanje ili sprječavanje njihove pojave, a koji uključuju promjenu dihidropiridinskog blokatora kalcijevog kanala na nedihidropiridinski, dodavanje nekog venodilatatora s ciljem smanjenja vaskularnog otpora vena poput ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora i nitrata. Primjena diuretika se ne preporučuje budući da ovaj oblik edema nije povezan s nakupljanjem vode. Dodatno, postoje prijedlozi da noćna primjena blokatora kalcijevih kanala smanjuje rizik od razvoja edema (Rousan i sur., 2017; Sica, 2003).

Konstipacija se može javiti uslijed primjene bilo kojeg blokatora kalcijevih kanala, a javlja se zbog smanjenog influksa kalcija u glatke mišićne stanice crijeva, a što onda dovodi do smanjenja intestinalnog motiliteta. Iako se može javiti kod svih blokatora kalcijevih kanala najčešće se veže uz primjenu verapamila (Chatterjee i sur., 2015).

Refleksna tahikardija uslijed primjene dihidropiridina javlja se zbog aktivacije adrenergičkog sustava, a sve zbog toga što oni nemaju inhibitorni učinak na SA i AV čvor kao nedihidropiridini. Premda diltiazem ima manje izražen depresorni učinak od verapamila na frekvenciju srca i brzinu provođenja impulsa kroz srčani mišić, i dalje je ono dovoljno da se suprotstavi refleksnoj tahikardiji koja se javlja kao kompenzacijski mehanizam zbog smanjenja krvnog tlaka (Chatterjee i sur., 2015).

Zbog negativnog inotropnog učinka diltiazema i verapamila moguća je depresija funkcije lijeve klijetke, zbog čega može doći do plućnog edema i dispneje, pa se zbog toga ne smiju koristiti kod bolesnika sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke. Također su kontraindicirani kod hipotenzije, teške bradikardije, AV bloka drugog ili trećeg stupnja, sindroma bolesnog sinusa i akutnog zatajenja srca. Njihov inhibitorni učinak na SA i AV čvor te posljedično smanjenje frekvencije srca i brzine provođenja kroz AV čvor dodatno je povećano i uz istodobnu primjenu digoksina i amiodarona, koji također pokazuju slične učinke na funkciju SA i AV čvora (Chatterjee i sur., 2015; Rousan i sur., 2017; Tarkin i Kaski, 2013).

Budući da se svi blokatori kalcijevih kanala metaboliziraju preko CYP3A4 enzima, značajne su njihove interakcije s CYP3A4 inhibitorima i induktorima (Tablica 9). Dodatno, nedihidropiridinski blokatori verapamil i diltiazem ulaze u interakcije i zbog toga što su sami inhibitori CYP3A4 enzima i P-glikoproteina te zbog svog negativno inotropnog i kronotropnog učinka (Alshaya i sur., 2022).

Tablica 9. Značajne interakcije blokatora kalcijevih kanala (preuzeto i prilagođeno prema Alshaya i sur., 2022)

| lijekovi                                                                         | mehanizam interakcije                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, rifampicin, nevirapin, pioglitazon</b> | induktori CYP3A4                                     |
| <b>makrolidi, azoli, inhibitori HIV proteaze, sok od grejpa</b>                  | inhibitori CYP3A4                                    |
| <b>ciklosporin, statini, benzodiazepini, sildenafil, buspiron</b>                | verapamil i diltiazem kao inhibitori CYP3A4 enzima   |
| <b>digoksin, ciklosporin, feksofenadin, doksorubicin, etopozid,</b>              | verapamil i diltiazem kao inhibitori P-glikoproteina |
| <b>digoksin, beta-blokatori, amiodaron</b>                                       | negativni kronotropni učinak verapamila i diltiazema |
| <b>beta-blokatori</b>                                                            | negativni inotropni učinak verapamila i diltiazema   |

#### 4.2.1.3. Nitrati

Nitrati su na tržištu od 1882. godine, a u većini zemalja su dostupni nitroglicerini i izosorbid nitrati (izosorbid dinitrat i izosorbid-5-mononitrat). Postoje kratkodjelujući i dugodjelujući pripravci nitrata (Tablica 10), pri čemu se kratkodjelujući pripravci poput sublingvalnih nitrata koriste kod ublažavanja akutnog napada angine, dok se dugodjelujući pripravci izosorbid mononitrata i izosorbid dinitrata koriste kao profilaksa napada angine (Santucci i sur., 2020). Dugodjelujući nitrati čine drugu liniju, a uvode se kada su  $\beta$ -blokatori ili blokatori kalcijevih kanala kontraindicirani, kada se slabo podnose ili se njima ne postiže zadovoljavajuća kontrola simptoma (Knuuti i sur., 2020).

Najznačajnije ograničenje kod uporabe nitrata predstavlja razvoj tolerancije, tj. tahifilaksije. To je moguće izbjeći primjenom formulacija i režima doziranja koji omogućuju razdoblja bez nitrata tijekom svakog dana (Santucci i sur., 2020).

Nitrati s odobrenom indikacijom u liječenju stabilne angine u Hrvatskoj su nitroglicerini i izosorbid mononitrat ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Osim kod stabilne angine, nitrati se mogu koristiti u terapiji akutnog koronarnog sindroma, plućnog edema, kroničnog kongestivnog zatajenja srca i teške arterijske hipertenzije (Daiber i sur., 2008).

Nitroglicerina prvi je put formuliran kao kratkodjelujući nitrati pripremljen 1879. godine, a predstavlja ujedno najstariji i najčešće propisivani kratkodjelujući antianginozni lijek. Danas su dostupne različite formulacije nitrata, od kratkodjelujućih formulacija do dugodjelujućih oralnih formulacija, dugodjelujućih transdermalnih flastera, kožnih masti, i.v. formulacija (Tablica 10). Kratkodjelujući nitrati koriste se za ublažavanje akutnih simptoma angine, a mogu se koristiti i profilaktički prije tjelesne aktivnosti. S druge strane, dugodjelujući nitrati, koji se mogu koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s  $\beta$ -blokatorima ili blokatorima kalcijevih kanala, koriste se za prevenciju, tj. smanjenje učestalosti napada angine (Boden i sur., 2012; Boden i sur., 2015).

Tablica 10. Pregled različitih formulacija nitrata (preuzeto i prilagođeno prema Boden i sur., 2012)

|                                | djelatna tvar             | put primjene          | doziranje                              | početak djelovanja (min) | trajanje učinka |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>kratkodjelujući nitrati</b> | nitroglicerina            | sublingvalna tableta  | 0,3-0,6 mg (do 1,2 mg po potrebi)      | 2-5 min                  | 10-30 min       |
|                                |                           | sublingvalni sprej    | 0,4 mg, do 3 doze u razmaku od 5 min   | 2-5 min                  | 10-30 min       |
|                                | izosorbid dinitrat (ISDN) | sublingvalno          | 2,5-5 mg, do 3 doze u razmaku od 5 min | 5-10 min                 | 45-120 min      |
| <b>dugodjelujući nitrati</b>   | nitroglicerina            | bukalno               | 1-3 mg 3x dnevno ili po potrebi        | 2-5 min                  | 30-3000 min     |
|                                |                           | mast 2 %              | 7,5-30 mg dnevno                       | 20-60 min                | 3-8 h           |
|                                |                           | transdermalni flaster | 0,2-0,8 mg/h, 12 h/dan                 | 60-120 min               | 8-12 h          |
|                                | izosorbid dinitrat (ISDN) | oralno                | 5-80 mg, 2-3x dnevno                   | 30-60 min                | 8 h             |

|  |                                                           |        |                               |           |         |
|--|-----------------------------------------------------------|--------|-------------------------------|-----------|---------|
|  | izosorbid mononitrat (ISMN)                               | oralno | 20 mg, 2x dnevno (7 h razmak) | 30-60 min | 12-14 h |
|  | ISMN SR (izosorbid mononitrat s produljenim oslobađanjem) | oralno | 120-140 mg 1x dnevno          | 30-60 min | 12 h    |

Mehanizam djelovanja temelji se na aktivaciji endogenog NO-cGMP signalnog puta, pri čemu nitrati djeluju kao donori NO, spoja koji dovodi do relaksacije glatkih mišića krvnih žila i posljedično vazodilatacije. Prvenstveno dovode do vazodilatacije vena što za posljedicu ima smanjenje venskog priljeva u srce, što dovodi do smanjenja volumnog opterećenja, tj. predopterećenja, a time i do smanjenja volumena ventrikula. Navedeno će u konačnici rezultirati smanjenjem potrošnje kisika u miokardu. U višim dozama smanjuju i tlačno opterećenje, tj. naknadno opterećenje budući da dovode do arterijske vazodilatacije, a time se također smanjuje potreba miokarda za kisikom. Dovode i do dilatacije koronarnih arterija čime poboljšavaju koronarni protok i ublažavaju koronarni spazam (Rousan i sur., 2017; Soman i Vijayaraghavan, 2017; Tarkin i Kaski, 2016).

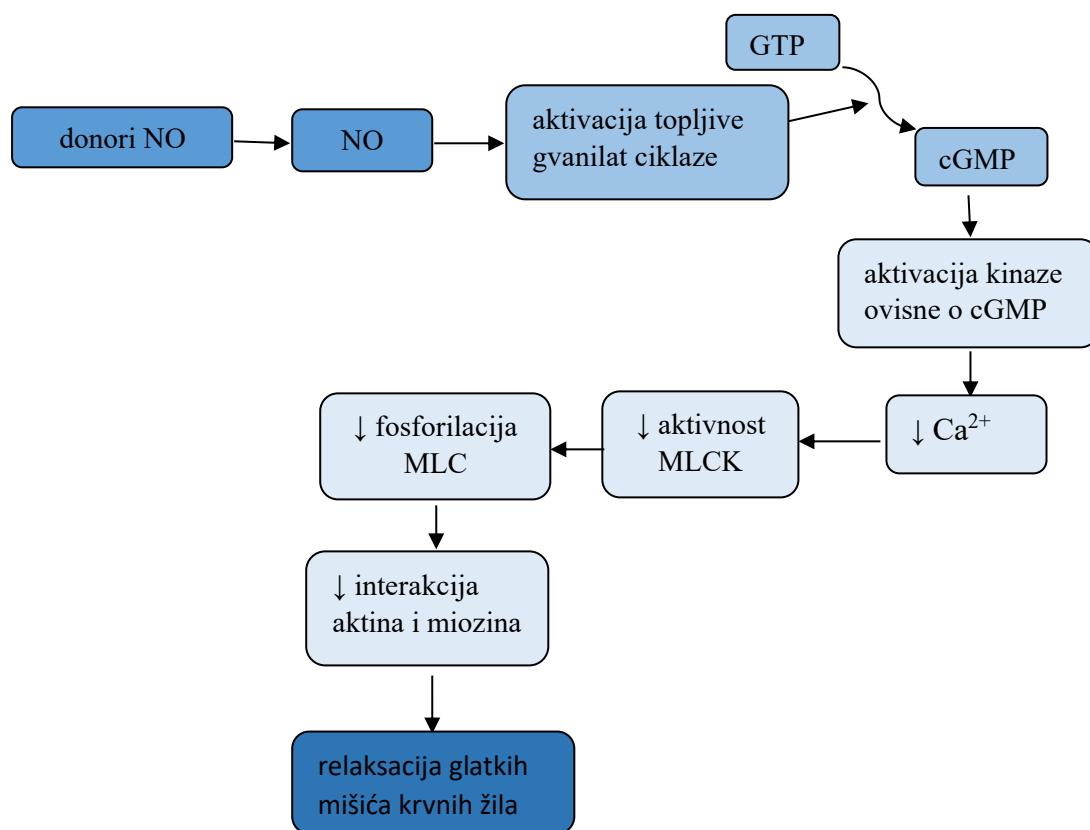
Može se zaključiti kako je svim krvnim žilama zajedničko da reagiraju na nitrate putem vazodilatacije, no razlikuju se u tome pri kojoj koncentraciji nitrata će doći do njihove dilatacije. Naime, postoji stupnjeviti odgovor krvnih žila na nitrate, pri čemu vene reagiraju pri najnižim koncentracijama, a arterije pri nešto višim koncentracijama. Najslabije se dilatiraju arteriole i prekapilarni sfinkteri. Tako niske doze nitrata, osim do dilatacije vena, dovode i do dilatacije velikih i srednjih koronarnih arterija te arteriola promjera većeg od 100  $\mu\text{m}$ , meningealnih krvnih žila i arteriola vrata i lica. Vazodilatacijom sistemskih arterija, koju uzrokuju više doze nitrata, može doći do aktivacije kompenzacijskog simpatičkog refleksa te pojave tahikardije i povećane kontraktilnosti srca, što onda povećava potrošnju kisika u miokardu i potencijalno poništava korisne učinke nitrata (Manfredi i sur., 2022).

Osim što dovode do relaksacije glatkih mišića krvnih žila, u eksperimentalnim uvjetima se pokazalo kako djeluju i na glatke mišiće bronha, GIT-a i urogenitalnog sustava uzrokujući njihovu relaksaciju, no zbog kratkog trajanja ovi učinci nisu klinički značajni. Također se

pokazalo kako nitrati dovode i do smanjene agregacije trombocita zbog toga što stimuliraju trombocitnu gvanilat-ciklazu (Katzung i sur., 2017).

Nitrati su prolijekovi koji zahtijevaju biotransformaciju kako bi došlo do oslobađanja NO, koji će onda potaknuti daljnju signalizaciju. Postoje dva različita biotransformacijska puta, pri čemu visokopotentni nitrati, u koje se ubraja nitroglicerina, prolaze kroz jedan biotransformacijski put, a niskopotentni nitrati, izosorbid dinitrat i izosorbid mononitrat, prolaze kroz drugi. Naime, biotransformacijski put nitroglicerina ovisi o dozi u kojoj je primijenjen pa se tako biotransformacija može odvijati na dva različita mjesta unutar stanice putem dva različita enzima. Ako se primijeni u niskoj, klinički značajnoj koncentraciji ( $< 1 \mu\text{M}$ ), biotransformacija se odvija unutar mitohondrija uz prisutnost enzima aldehid dehidrogenaze 2 (ALDH2), pri čemu dolazi do oslobađanja nitrita i denitriranog metabolita, 1,2-gliceril dinitrata, a oslobođeni nitrit se dalje prevodi u NO. S druge strane, ako se primijeni u visokoj dozi (koncentracija  $>1 \mu\text{M}$ ), biotransformacija se odvija u endoplazmatskom retikulumu uz aktivnost P450 enzima, pri čemu dolazi do izravnog stvaranja NO. Biotransformacija izosorbid dinitrata i izosorbid mononitrata, kao niskopotentnih nitrata, odvija se na istom mjestu u stanici te uz djelovanje istog enzima kao i biotransformacija nitroglicerina primijenjenog u visokoj dozi (Manfredi i sur., 2022; Daiber i sur., 2008).

NO, kao krajnji produkt biotransformacije nitrata, potiče daljnju signalizaciju koja će rezultirati vazodilatacijom (Slika 3). Naime, NO dovodi do aktivacije gvanilat-ciklaze, enzima koji prevodi GTP u ciklički GMP (cGMP), koji potom aktivira protein kinazu G (engl. *protein kinase G*, PKG), enzim koji preko više mehanizama dovodi do vazodilatacije. S jedne strane aktivira kalcijske pumpe koje prenose kalcij u glatki endoplazmatski retikulum (SERCA pumpe) i kalcijske pumpe koje izbacuju kalcij u izvanstanični prostor (PMCA pumpe), a s druge strane dovodi do aktivacije kalijevih kanala što će rezultirati hiperpolarizacijom membrane, s posljedičnom inhibicijom utoka kalcija preko kalcijevih kanala ovisnih o naponu u stanicu. Posljedica navedenih mehanizama je smanjenje unutarstanične koncentracije kalcija što onda dovodi do smanjenja aktivnosti kinaze kratkog lanca miozina (MLC-kinaza, MLCK), a povećanja aktivnosti fosfataze kratkog lanca miozina (MLC-fosfataza, MLCP), što će u konačnici uzrokovati smanjenu fosforilaciju lakog lanca miozina i posljedičnu smanjenu kontraktilnost glatkih mišića (Faller, 2015).



Slika 3. Mehanizam djelovanja nitrata (preuzeto i prilagođeno prema Divakaran i Loscalzo, 2017) (NO-dušikov oksid, GTP-gvanozin trifosfat, cGMP-ciklički gvanozin monofosfat, MLCK-kinaza lakog lanca miozina, MLC-laki lanac miozina)

Sinteza endogenog NO odvija se pomoću NO sintaze (NOS), enzima koji postoji u tri različite izoforme, a to su neuronska (nNOS ili NOS1), inducibilna (iNOS ili NOS2) te endotelna (eNOS ili NOS3) NO sintaza. NO koji nastaje u stijenci krvnih žila uglavnom proizvodi endotelna NO sintaza. Navedene izoforme međusobno se razlikuju prema mjestu najviše ekspresije u organizmu, pa se tako nNOS eksprimira u stanicama središnjeg i perifernog živčanog sustava, eNOS u endotelnim stanicama, dok je ekspresija inducibilne NOS većinom uzrokovana nekim podražajem, premda je konstitutivno ekspimirana i u monocitima i makrofagima. Pri sintezi NO sve tri izoforme NO sintaze kao supstrat koriste L-arginin, kao kosupstrate molekularni kisik te NADPH, dok im kao kofaktori služe flavin adenin dinukleotid (FAD), FMN i tetrahidrobiopterin (BH4). Sinteza kreće od hidroksilacije L-arginina, a nakon čega slijedi oksidacija hidroksiliranog intermedijera, što na kraju rezultira stvaranjem NO i L-citrulina kao nusprodukta (Tenopoulou i Doulias, 2020).

Još jedan izvor NO predstavljaju S-nitrozotoli, poput S-nitrozoglutationa i S-nitrozohemoglobina, koji se pod određenim uvjetima, u prisutnosti iona prijelaznih metala u tragovima ili fotolizom, mogu razgraditi i pri tome osloboditi NO. Također, proteini poput hemoglobina i citokrom P450 mogu katalizirati redukciju nitrita ili nitrata u NO. Uz sve navedeno, dio NO može nastati i kroz tzv. enterosalivarnu cirkulaciju nitrata. Naime, u ustima uz prisutnost bakterijskih nitrat reduktaza dolazi do redukcije prehrambenih nitrata u nitrite, nakon čega se oni u kiselom mediju želuca protoniraju i stvaraju nestabilnu dušikastu kiselinu koja se onda može spontano razgraditi u NO (Divakaran i Loscalzo, 2017).

Važne uloge NO očituju se u regulaciji vaskularnog tonusa i protoka krvi vazodilatacijom, u inhibiciji proliferacije i migracije glatkih mišićnih stanica, sprječavanju adhezije leukocita na endotelne stanice te u inhibiciji agregacije i adhezije trombocita. Gubitak aktivnosti endogenog NO tako dovodi do niza štetnih učinaka, poput vazokonstrikcije, povećane aktivnosti i adherencije trombocita te nakupljanja upalnih stanica na mjestima gdje je endotel oštećen. U ishemijskim uvjetima ograničeno je stvaranje NO u endotelu, budući da aktivnost endotelne NOS ovisi o dostupnom kisku (Huang, 2003; Nossaman i sur., 2010).

Postoje određene razlike između NO koji potječe iz endotela i NO koji nastaje biotransformacijom iz nitrata. Tako se NO koji potječe iz endotela stvara lokalno (autokrino otpuštanje) i nije cirkulirajući hormon, dok terapijski nitrati s druge strane ponajprije djeluju na sistemski način i ne dovode do nužno istih fizioloških učinaka kao i endogeni NO. Dodatno, kod kontinuirane primjene egzogenih izvora NO dolazi do razvoja tolerancije, dok kod endogenih izvora NO to nije slučaj. Nadalje, učinak egzogenih nitrata ne ovisi o endotelu, dok kod endogenog stvaranja NO to nije slučaj (Boden i sur., 2015).

Oralna bioraspoloživost nitroglicerina i izosorbid dinitrata je vrlo niska (obično <10-20 %) budući da prolaze kroz opsežan metabolizam prvog prolaska kroz jetru, pri čemu jetrene reduktaze u nekoliko koraka uklanjaju nitratne skupine i tako potpuno inaktiviraju lijek. Zbog toga se koriste sublingvalne formulacije ovih djelatnih tvari čime se izbjegava metabolizam prvog prolaska kroz jetru i ujedno se brzo mogu postići terapijske razine lijeka. Ukupno trajanje učinka takvih formulacija je kratko te iznosi 15-30 min (Katzung i sur., 2017).

Nitroglicerina se metabolizira do nitrita, 1,2-gliceril dinitrata i 1,3-gliceril dinitrata, pri čemu se nitrit dalje prevodi u NO. Nastali metaboliti 1,2-gliceril dinitrat i 1,3-gliceril dinitrat pokazuju

manju vazodilatacijsku aktivnost i duži  $t_{1/2}$  od nitroglicerina, a konačnici se metaboliziraju do glicerola,  $\text{CO}_2$  i mononitrata koji nemaju vazodilatacijsko djelovanje (<https://go.drugbank.com/>).

Izosorbid dinitrat postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi unutar 6 minuta, a  $t_{1/2}$  mu iznosi oko 45 minuta. Njegovi su metaboliti izosorbid-2-mononitrat i izosorbid-5-mononitrat (ISMN) koje karakterizira duži  $t_{1/2}$  (3-6 h), a pretpostavlja se da također doprinose učinkovitosti lijeka. Za razliku od nitroglicerina i izosorbid dinitrata, izosorbid mononitrat nakon oralne primjene ne podliježe metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, ali za razliku od njih ima spori početak djelovanja pa se ne može koristiti kod akutnog napada angine. Naime, koristi se za dugotrajnu profilaksu angine zbog svoje održive koncentracije u plazmi i duljeg  $t_{1/2}$  (Brunton i sur., 2017; Soman i Vijayaraghavan, 2017).

Najvažniji štetni učinci nitrata, koji se javljaju kao posljedica terapijske vazodilatacije, su sijećajuća glavobolja, ortostatska hipotenzija i tahikardija. Također je moguća pojava slabosti, vrtoglavice, ošamućenosti i bljedoće, obično kod viših doza. Vrlo rijetka nuspojava, a koja je vjerojatno ovisna o dozi, je methemoglobinemija. Glavobolja se javlja uslijed povećanja intrakranijalnog tlaka koji nastaje zbog vazodilatacije cerebralnih arterija, dok hipotenzija može biti uzrokovana i arterijskom i venskom vazodilatacijom. Zbog svega navedenog, terapija bi se trebala započinjati s niskim dozama nitrata, a koje bi se potom trebale povećavati do minimalne učinkovite doze (Katzung i sur., 2017; Manfredi i sur., 2022).

Primjena nitrata je kontraindicirana kod bolesnika s hipertrofičnom kardiomiopatijom i aortnom stenozom, budući da nitrati mogu izazvati ozbiljnu hipotenziju. Ranije se glaukom smatrao kontraindikacijom, no pokazalo se kako nema pogoršanja bolesti ako se istodobno koriste te se prema tome nitrati mogu sigurno uzimati kod bolesnika s povišenim intraokularnim tlakom. S druge strane, kontraindicirani su kod bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom (Katzung i sur., 2017).

Značajne interakcije nitrata su one s inhibitorima fosfodiesteraze 5 (PDE5), kao što su sildenafil, tadalafil, vardenafil koji se koriste u liječenju erektilne disfunkcije i plućne arterijske hipertenzije. Naime, PDE5 inhibitori djeluju na način da inhibiraju enzim koji inače razgrađuje cGMP te se povisuje njegova koncentracija. Mehanizam njihovog djelovanja u liječenju erektilne disfunkcije temelji se na vazodilatacijskom učinku na krvne žile kavernoznog tijela,

što će onda povećati protok krvi u penis i rezultirati erekcijom. Osim u kavernoznom tijelu, ovaj se enzim također nalazi i u sistemske i srčanoj vaskulaturi pa je zbog toga značajna njihova interakcija s nitratima. Tako s jedne strane nitrati kao donori NO povećavaju stvaranje cGMP-a, dok s druge strane PDE5 inhibitori smanjuju razgradnju cGMP-a, što zbog velikog povećanja koncentracije cGMP-a može dovesti do izraženog hipotenzivnog odgovora uslijed istovremene primjene (Kloner i sur., 2018).

Razvoj tolerancije predstavlja značajan problem kod dugotrajne primjene nitrata, a definiran je gubitkom hemodinamskih i antianginoznih učinaka tijekom produžene terapije. Uzrok pojave tolerancije još nije u potpunosti shvaćen, no postoji nekoliko hipoteza koje nastoje objasniti njezinu pojavu (Tablica 11). Jedna od hipoteza pretpostavlja da dugotrajno liječenje nitratima uzrokuje razvoj preosjetljivosti na vazokonstriktore, što onda smanjuje vazodilatacijske učinke nitrata. Druga hipoteza pak tvrdi da do tolerancije dolazi uslijed desenzibilizacije topljive gvanilat ciklaze, odnosno njezine smanjene reakcije na NO oslobođen biotransformacijom nitrata. Nadalje, razvoj tolerancije može se objasniti i neurohormonskom aktivacijom, povećanim otpuštanjem kateholamina, zadržavanjem natrija te ekspanzijom intravaskularnog volumena. Dakle, mehanizam razvoja tolerancije uključuje neurohormonsku aktivaciju i povećanje volumena plazme (zajednički definirano kao pseudotolerancija) te intrinzične vaskularne procese (vaskularna tolerancija). Način izbjegavanja razvoja tolerancije uključuje postojanje perioda bez nitrata u trajanju od minimalno 12 h u danu (Divakaran i Loscalzo, 2017; Münzel i sur., 2011).

Tablica 11. Pregled predloženih hipoteza za objašnjenje razvoja tolerancije (preuzeto i prilagođeno prema Münzel i sur., 2011)

| pseudotolerancija                               | vaskularna tolerancija                    |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| aktivacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron | oštećenje biotransformacije nitrata       |
| povećanje razine kateholamina u cirkulaciji     | povećano vaskularno stvaranje superoksida |
| povećanje razine vazopresina                    | desenzitizacija topljive gvanilat ciklaze |

|                                                                                                                                      |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| povećanje intravaskularnog volumena (zbog transvaskularnog pomaka tekućine ili zbog zadržavanja soli i vode uzrokovano aldosteronom) | povećanje aktivnosti PDE<br>povećanje osjetljivosti na vazokonstriktore<br>povećana ekspresija endotelina |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 4.2.1.4. Nikorandil

Nikorandil, koji se koristi kao dugoročna terapija, ubraja se u drugu liniju liječenja stabilne angine pektoris (Ahmed, 2019).

Na hrvatskom tržištu nema registriranih lijekova s ovom djelatnom tvari, dok je u Europi registriran u Nizozemskoj, Irskoj, Francuskoj i Portugalu.

Nitratni je derivat nikotinamida s dvostrukim mehanizmom djelovanja, pri čemu ujedno djeluje kao otvarač  $K^+$ -ATP kanala osjetljivih na adenzin i kao donor NO. Aktivacijom kalijevih kanala dovodi do dilatacije koronarnih i perifernih krvnih žila koje pružaju vaskularni otpor, dok doniranjem NO uzrokuje arterijsku i vensku vazodilataciju. Iz svega navedenog slijedi da smanjuje i *preload* (predopterećenje) i *afterload* (naknadno opterećenje), čime se smanjuje potreba srca za kisikom, a pri čemu je učinak na predopterećenje slabije od učinka nitrata, budući da nikorandil uzrokuje značajno smanjenje sistemskog vaskularnog otpora. Dodatno, dilatacijom koronarnih arterija se povećava opskrba srca kisikom. Nikorandil tako ostvaruje učinak na nekoliko glavnih hemodinamskih odrednica potrebe srca za kisikom, a da pri tome nema učinak na kontraktilnost srca ili provođenje impulsa kroz srčani mišić (Ahmed, 2019; Cheng i sur., 2021; Kloner i Chaitman, 2017).

Za razliku od nitrata, pri njegovoj primjeni ne dolazi do razvoja tolerancije, a razlog tomu je vjerojatno njegov dvostruki mehanizam djelovanja (Tarkin i Kaski, 2016).

Aktiviranjem kalijevih kanala ovisnih o ATP-u smještenih na sarkolemi dovest će do njihovog otvaranja i efluksa kalija što će uzrokovati hiperpolarizaciju, a koja će potom dovesti do inhibicije L-tipa kalcijevih kanala. Zatvaranjem kalcijevih kanala doći će do smanjenog ulaska kalcija i posljedično smanjene unutarstanične koncentracije kalcija, a što će onda dovesti do

defosforilacije lakog lanca miozina i posljedično do relaksacije vaskularnih glatkih mišića (Ahmed, 2019; Tarkin i Kaski, 2013).

Nikorandil aktivira kalijeve kanale poznate pod nazivom Kir 6.2/SUR2A i Kir 6.2/SUR2B, pri čemu su vezna mjesta nikorandila smještena unutar SUR2 podjedinica, regulatornih podjedinica kanala koje pokazuju aktivnost ATP-aze. Inače postoje dva tipa SUR2 podjedinica, a to su 2A i 2B, pri čemu su SUR2A podjedinice dominantnije u skeletnim i srčanim miocitima, a SUR2B u glatkim mišićnim stanicama. Pokazalo se da nikorandil snažnije aktivira kalijeve kanale koji sadrže SUR2B, nego SUR2A podjedinicu (<https://go.drugbank.com/drugs/DB09220>).

Ne pokazuje učinak na Kir6.2/SUR1 receptore koji su smješteni u gušterači. Zbog toga nema utjecaj na izlučivanje inzulina pa se dobro podnosi kod osoba sa šećernom bolesti (Ahmed, 2019).

Dodatno, nikorandil pokazuje i kardioprotektivna svojstva pri čemu postoji nekoliko hipoteza koje nastoje objasniti točan mehanizam njegovih kardioprotektivnih učinaka. Jedna hipoteza koja je dobro prihvaćena ističe kako otvaranje mitohondrijskog  $K^+$ -ATP kanala dovodi do povećanog unosa kalija u mitohondrijski matriks, a što onda može spriječiti nakupljanje kalcija unutar mitohondrija. Tomu je tako budući da porastom koncentracije kalija u mitohondriju dolazi do depolarizacije mitohondrijske membrane te smanjenja elektrokemijskog gradijenta za unos kalcija. Na taj se način sprječava preopterećenje kalcijem i tako štiti srce. Druga hipoteza ističe kako otvaranje mitohondrijskih  $K^+$ -ATP kanala može potaknuti stvaranje niskih razina reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), što bi onda moglo dovesti do stimulacije antioksidativnog djelovanja unutar mitohondrija te inhibicije mitohondrijske NADPH oksidaze koja je inače uključena u stvaranje ROS u kardiomiocitima. Dodatno se smatra da se otvaranjem mitohondrijskih  $K^+$ -ATP kanala inhibira aktivacija tzv. prijelazne pore mitohondrijske propusnosti (mPTP), proteina koji se nalazi u unutarnjoj membrani mitohondrija, a koji nastaje u uvjetima stresa i dovodi do smrti stanice. Osim toga, nikorandil dovodi i do supresije različitih apoptotskih putova i aktivacije različitih putova koji sprječavaju smrt stanice (Ahmed, 2019; Cheng i sur., 2021).

Nikorandil karakterizira brza i gotovo potpuna apsorpcija putem GIT-a. Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže nakon 30-60 minuta, dok se ravnotežna razina uspostavlja nakon 4-5 dana terapije. Istodobna primjena s hranom dovodi do smanjenja brzine apsorpcije, ali

učinak na bioraspoloživost je minimalan. Ne podliježe metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, a  $t_{1/2}$  mu iznosi oko 52 minute. Što se tiče stupnja vezanja na proteine plazme, uglavnom se ne veže za albumin i druge proteine (Tarkin i Kaski, 2016).

Glavni put eliminacije je putem bubrega, pri čemu se oko 1 % lijeka izlučuje nepromijenjeno urinom, dok ostatak čine uglavnom denitrirani metaboliti i njihovi derivati. Osim preko bubrega, dio doze (<2 %) se izlučuje i putem žuči (<https://go.drugbank.com/drugs/DB09220>).

Kako mu učinci traju otprilike 12 h, zahtijeva režim doziranja od dva puta dnevno. Najčešća početna doza iznosi 10 mg dva puta dnevno ili 5 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji su skloniji glavoboljama. Kasnije doza iznosi 10-20 mg dva puta dnevno, pri čemu je maksimalna doza 30 mg dva puta dnevno (Tarkin i Kaski, 2016).

Najčešće nuspojave kod primjene su glavobolja, vrtoglavica, crvenilo, mučnina i povraćanje. Rijetko može doći do ulceracija GIT-a, kože, sluznica ili oka, a ako se jave treba odmah prekinuti liječenje. Povećan rizik od njihove pojave prisutan je kod istodobne primjene nikorandila s kortikosteroidima ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (Cheng i sur., 2021; Tarkin i Kaski, 2013; Tarkin i Kaski, 2016).

#### **4.2.1.5.Ranolazin**

Ranolazin je antiishemijski lijek koji se koristi kao druga linija liječenja stabilne angine. Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji kasne struje natrija u srčanom mišiću čime se sprječava preopterećenje srca kalcijem, a što onda smanjuje napetost srčanog mišića i posljedično smanjuje potrošnju kisika u miokardu (Ghosh i sur., 2018).

U Hrvatskoj je odobrena njegova primjena u liječenju stabilne angine.

Preopterećenje kalcijem, osim što dovodi do kontraktilnih poremećaja srca, dovodi i do elektrofizioloških (aritmije) i metaboličkih poremećaja (smanjena sinteza ATP-a). Dakle, ranolazin pokazuje učinak na kontraktilnost srca, bez učinaka na krvni tlak i frekvenciju srca (Manfredi i sur., 2022).

Značaj kasne struje natrija, iako ona čini samo 1 % ukupnog influksa natrija, je u tome da njezin porast tijekom ishemije posredstvom  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  protuizmjenjivača dovodi do porasta unutarstanične koncentracije kalcija te posljedično dolazi do povišenja dijastoličke napetosti

srca, što onda može dodatno negativno utjecati na koronarni protok krvi. Ranolazin tako inhibicijom kasne struje natrija smanjuje unutarstaničnu koncentraciju kalcija čime se smanjuje dijastolička napetost srca, što naposljetku poboljšava dijastolički koronarni protok krvi i time poboljšava simptome angine (Khera i sur., 2014).

Početno se smatralo da djeluje kao antimetabolički lijek na način da inhibira oksidaciju masnih kiselina i stimulira oksidaciju glukoze u miokardu, no doze koje se koriste u liječenju angine ne mogu dovesti do postizanja onih koncentracija koje su potrebne za postizanje navedenog učinka. Naime, pokazalo se kako se uobičajenim doziranjem ovog lijeka postižu koncentracije u plazmi u rasponu od 2 do 6  $\mu\text{mol/l}$ , dok se djelomična inhibicija oksidacije masnih kiselina na razini od 12 % postiže tek pri koncentraciji od 100  $\mu\text{mol/l}$  (Khera i sur., 2014; Tarkin i Kaski, 2013).

Oralna bioraspoloživost ranolazina iznosi 30-55 %, pri čemu hrana nema utjecaj na nju. Metabolizira se uglavnom putem CYP3A4 enzima u jetri, dok se dio metabolizira i putem CYP2D6 i glukuronidacije (Khera i sur., 2014).

Oko 62 % lijeka se veže na proteine plazme i to prvenstveno na alfa-1 kiseli glikoprotein, a slabo na albumin. Oko  $\frac{3}{4}$  doze se izlučuje putem urina, dok se ostatak izlučuje putem fecesa, pri čemu se oko 5 % doze izluči u nepromijenjenom obliku. Procjenjuje se da vrijeme polueliminacije iznosi 7 sati ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Česte nuspojave kod primjene su vrtoglavica, glavobolja, mučnina, konstipacija, zamagljen vid, astenija, bradikardija, produljenje QT intervala i periferni edem, a njihova pojava je izraženija kod starije populacije. Primjena je kontraindicirana kod slučaja teškog oštećenja jetre ili bubrega, kod istodobne primjene inhibitora CYP3A4 i antiaritmika klase Ia i III (osim amiodarona) te kod prisutnog produljenja QT intervala. Dodatan oprez je potreban u slučaju istovremene primjene drugih lijekova koji isto produljuju QT interval te lijekova koji su supstrati/inhibitori CYP450 enzima ili inhibitori P-glikoproteina (Manfredi i sur., 2022).

S obzirom da se ranolazin uglavnom metabolizira putem CYP3A4 enzima u jetri, njegova je primjena kontraindicirana sa primjenom snažnih inhibitora CYP3A4 enzima (antimikotici azoli, makrolidi, inhibitori HIV proteaze, diltiazem, sok od grejpa). Istodobna primjena s CYP2D6 inhibitorima nije kontraindicirana te često nije potrebna prilagodba doze (s izuzetkom

trikličkih antidepresiva i nekih antipsihotika), a sve zbog toga što je uključenost CYP2D6 enzima u metabolizmu ranolazina vrlo mala (Rayner-Hartley i Sedlak, 2016).

#### **4.2.1.6. Trimetazidin**

Trimetazidin je antiishemijski lijek koji djelomično inhibira oksidaciju masnih kiselina i na taj način usmjerava metabolizam miokarda prema iskorištavanju glukoze, čime se smanjuje potrošnja kisika budući da se više kisika potroši tijekom oksidacije masnih kiselina nego tijekom metabolizma glukoze. Za razliku od konvencionalnih lijekova koji se koriste kod stabilne angine, trimetazidin ne pokazuje učinak na krvni tlak, frekvenciju i kontraktilnost srca te koronarni protok (Dézsi, 2016; Kloner i Chaitman, 2017).

U Hrvatskoj je odobrena njegova primjena u liječenju stabilne angine.

Mehanizam djelovanja se temelji na djelomičnoj inhibiciji mitohondrijske dugolančane 3-ketoacil koenzim-A-tiolaze, enzima koji je posljednji u putu  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina. To za posljedicu ima djelomični pomak metabolizma u srčanom mišiću s  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina prema iskorištavanju glukoze. Prednost iskorištavanja glukoze, iako je ono manje isplativo budući da nastaje manje ATP-a nego pri  $\beta$ -oksidaciji masnih kiselina, leži u tome da se pri oksidaciji glukoze troši manje kisika nego pri  $\beta$ -oksidaciji masnih kiselina, a što je vrlo korisno kod prisutne ishemije. Dakle, pri  $\beta$ -oksidaciji nastaje više molekula ATP-a pa je tako broj molova nastalog ATP-a po molu oksidiranog ugljika za oko 29 % veći nego pri oksidaciji glukoze, no kod oksidacije glukoze je prisutna manja potrošnja kisika pa je tako broj molova proizvedenog ATP-a po molu utrošenog kisika za oko 12 % veći nego u slučaju oksidacije masnih kiselina. Zbog navedenog, miokard u normalnim uvjetima, tj. uvjetima bez ishemije, učinkovitije iskorištava slobodne masne kiseline, dok je u stanju ishemije glukoza bolji izbor kao supstrat. Može se zaključiti kako trimetazidin inhibicijom oksidacije masnih kiselina, a poticanjem oksidacije glukoze, omogućuje proizvodnju ATP-a u srčanom mišiću uz manju potrošnju kisika, koji je ograničen u uvjetima ishemije (Manfredi i sur., 2022; Marzilli, 2001).

Trimetazidin karakterizira brza apsorpcija iz GIT-a, pri čemu hrana nema značajni učinak na njegovu bioraspoloživost. Ravnotežna razina lijeka u krvi postiže se unutar 24 h. Slabo se veže za proteine plazme, a vrijeme polueliminacije nakon primjene tablete s trenutnim oslobađanjem iznosi oko 6 sati. Budući da se većina lijeka izlučuje urinom, vrijeme polueliminacije se povećava u slučaju oštećene bubrežne funkcije te kod starijih osoba (Dézsi, 2016).

Moguće nuspojave primjene ovog lijeka jesu mučnina, proljev, peckanje jednjaka ili želudca, valunzi, vrtoglavica, grčevi u mišićima, depresija, sedacija, poremećaji vida te anoreksija. Također je moguća pojava simptoma Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu. Primjena je kontraindicirana u slučaju Parkinsonove bolesti, poremećaja kretanja, teškog oštećenja bubrega i trudnoće (Manfredi i sur., 2022).

#### **4.2.1.7.Ivabradin**

Ivabradin se, osim u liječenju kronične stabilne angine, koristi i u liječenju sistoličkog zatajenja srca. Najprije je odobrena njegova primjena u liječenju stabilne angine (2005. godine) od strane Europske agencije za lijekove, koja je lijek odobrila i za primjenu kod liječenja zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom 2012. godine. Koristi se kod osoba koje imaju normalni sinusni ritam, a frekvenciju srca veću ili jednaku 70 (Kaski i sur., 2018; Koruth, 2017).

Mehanizam djelovanja ivabradina temelji se na učinku na If (*Ifunny*) kanale u sinusnom čvoru čime dolazi do smanjenja broja otkucaja u sinusnom ritmu, a da pri tome nema učinka na krvni tlak, kontraktilnost srca ili provođenje impulsa. Do smanjenja frekvencije srca dolazi zbog toga što se inhibicijom If kanala u SA čvoru smanjuje brzina dijastoličke depolarizacije srca (Koruth, 2017; Wee i sur., 2015).

Unutar SA čvora dolazi do stvaranja električnog impulsa koji će šireći se prema AV čvoru i dalje putem Purkinjeovih vlakana, dovesti do kontrakcije atrijskih i ventrikularnih kardiomiocita. Naime, unutar SA čvora nalaze se tzv. stanice predvodnice (engl. *pacemaker*) koje karakterizira sposobnost spontane depolarizacije, što dovodi do spontanog generiranja električnog impulsa. Imaju sposobnost spontane depolarizacije zbog postojanja specijaliziranih kanala, tzv. HCN kanala (hiperpolarizacijom aktivirani ciklički nukleotidni kanali). Njihova posebnost je u tome da do aktivacije dolazi nakon hiperpolarizacije, a dodatno na otvaranje kanala ima utjecaj i vezanje cAMP-a. Građeni su od ukupno četiri podjedinice, a svaka se podjedinica još sastoji od transmembranske jezgre, citosolne NH<sub>2</sub>-terminalne domene i COOH-terminalne domene. Transmembranska jezgra se sastoji od šest alfa-spiralnih segmenata (S1-S6), pri čemu se provođenje iona odvija između segmenta S5 i S6. U građi COOH-terminalne domene ističe se tzv. C-linker te domena naziva CNBD (domena koja veže cikličke nukleotide) na koju će se vezati cAMP ili cGMP, a uz čiju je prisutnost otvaranje kanala brže. Kao i drugi kationski kanali ovisni o naponu, ovi kanali sadrže pozitivno nabijenu spiralu S4 koja ima funkciju senzora napona. Ukupno su poznate četiri izoforme HCN kanala, pri čemu je u SA

čvoru najviše eksprimirana HCN4 izoforma (Hennis i sur., 2021; Riccioni, 2012; Postea i Biel, 2011; Biel i sur., 2009; DiFrancesco i Borer, 2007).

Struja koja prolazi kroz ove kanale naziva se If ili Ih struja ili pacemaker struja, a riječ je o depolarizirajućoj mješovitoj  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  struji. Naziv „smiješna struja“ dolazi od činjenice da ova struja ima neobičan biofizički profil, tj. aktivira se hiperpolarizacijom pri potencijalu između -50 i -60 mV, a ne depolarizacijom, kao većina drugih naponskih struja. Značajke ovih kanala su da se aktiviraju hiperpolarizacijom, da su mješovito propusni za  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  ione te da imaju sporu kinetiku aktivacije i deaktivacije. Osim što se aktiviraju hiperpolarizacijom, od ostalih naponskih ionskih kanala se razlikuju i po tome što je otvaranje ovog kanala pod izravnim utjecajem cAMP-a (Riccioni, 2012; Biel i sur., 2009; DiFrancesco i Borer, 2007).

Ivabradin tako djeluje kao specifični blokator If kanala i selektivni inhibitor predvodničke struje u SA čvoru. Kako frekvenciju srca određuje brzina spontane dijastoličke depolarizacije u SA čvoru, a koja je pod utjecajem mješovite  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  struje (If struje) koja prolazi kroz HCN kanale, ivabradin tako inhibicijom tih kanala dovodi do smanjenja brzine dijastoličke depolarizacije, a time i do smanjenja frekvencije srca. Na taj način djeluje specifično na frekvenciju srca te ne pokazuje izravne učinke na funkciju miokarda, ventrikularnu repolarizaciju ili srčano provođenje. Budući da se vezno mjesto za ivabradin nalazi na unutarnjoj strani kanala, do blokade dolazi samo kada je kanal u aktiviranom stanju (Kaski i sur., 2018; Sathiyamurthy i Newale, 2018).

Ivabradin karakterizira brza i gotovo potpuna apsorpcija nakon oralne primjene. Kad se uzima natašte maksimalnu koncentraciju u plazmi ( $C_{\text{max}}$ ) doseže za otprilike sat vremena (Kaski i sur., 2018). Opsežno se metabolizira oksidacijom u jetri i GIT-u pomoću CYP3A4 enzima, a dodatno se njegov aktivni metabolit N-demetilirani derivat isto metabolizira preko CYP3A4. Što se tiče eliminacije, vrijeme polueliminacije iznosi oko 2 h, a metaboliti se jednako izlučuju putem urina i fecesa. Stupanj vezanja za proteine plazme iznosi oko 70 % ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Od nuspojava ivabradina ističu se vizualne i kardiovaskularne nuspojave (Tablica 12). Od vizualnih nuspojava dolazi do pojave fosfena i zamagljenog vida, a od kardiovaskularnih može doći do bradikardije, AV bloka prvog stupnja, atrijske fibrilacije, ventrikularne ekstrasistole te nekontroliranog krvnog tlaka. Vizualne nuspojave javljaju se zbog interakcije ivabradina s izoformom HCN1, koja je inače zastupljena u fotoreceptorima i bipolarnim stanicama

mrežnice. Kod fosfena, koji su najčešća vizualna nuspojava, dolazi do pojave prolazne svjetline unutar vidnog polja. Ono je obično blago i prolazno te se stanje s vremenom popravlja. Od kardiovaskularnih nuspojava najčešća je bradikardija koja može dovesti do simptoma poput omaglice ili umora. Zbog toga je primjena ivabradina kontraindicirana kod početno prisutne sinusne bradikardije (<60 otkucaja/min) te kod značajnog sindroma bolesnog sinusnog čvora. Relativnom kontraindikacijom se smatra bolest AV čvora, pa je stoga primjena ivabradina dopuštena u uvjetima AV bloka prvog stupnja, ali uz oprez. Što se tiče pacijenata s aritmijama (atrijskim ili ventrikularnim), primjenu je bolje izbjegavati (Kaski i sur., 2018; Koruth, 2017; Postea i Biel, 2011).

Iako se ne smatra da produljuje QT interval, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji produljuju QT interval, budući da je zabilježeno da je njegova primjena povezana s pojavom *torsade de pointes*. Kako je u metabolizam ivabradina uključen CYP3A4, trebalo bi izbjegavati njegovu istodobnu primjenu s umjerenim do jakim CYP3A4 inhibitorima zbog moguće toksičnosti, poput diltiazema i verapamila, makrolida, antimikotika (azoli), antivirusnih lijekova poput nelfinavira, soka od grejpa, itd. Također, trebala bi se izbjegavati istodobna primjena s CYP3A4 induktorima, poput rifampicina, barbiturata, fenitoina i gospine trave, budući da tada dolazi do smanjene učinkovitosti ivabradina (Koruth, 2017).

Tablica 12. Pregled nuspojava i kontraindikacija ivabradina (preuzeto i prilagođeno prema Kaski i sur., 2018)

| nuspojave                                                                                                                            | kontraindikacije                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| vizualne: fosfeni, zamagljen vid                                                                                                     | početna frekvencija srca manja od 70 otkucaja/min                |
| kardiovaskularne: bradikardija, atrijska fibrilacija, AV blok (prvi stupanj), ventrikularna ekstrasistola, nekontrolirani krvni tlak | kardiogeni šok, akutni infarkt miokarda, akutno srčano zatajenje |
| glavobolja                                                                                                                           | ozbiljna hipotenzija (<90/50 mmHg)                               |
|                                                                                                                                      | teška hepatička insuficijencija                                  |
|                                                                                                                                      | sindrom bolesnog sinusa, SA blok, AV blok (treći stupanj)        |
|                                                                                                                                      | nestabilna angina                                                |

|  |                                                                                                                                       |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | istodobna primjena s jakim CYP3A4 inhibitorima (makrolidi, azoli, inhibitori HIV proteaze)                                            |
|  | istodobna primjena s blokatorima kalcijevih kanala koji smanjuju frekvenciju srca i umjereno inhibiraju CYP3A4 (verapamil, diltiazem) |
|  | trudnoća, dojenje, žene u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju                                                           |

## 4.2.2. Prevenirica kardiovaskularnih događaja

### 4.2.2.1. Antiagregacijski lijekovi

Antiagregacijski lijekovi igraju ključnu ulogu u sekundarnoj prevenciji koronarne arterijske bolesti. Lijek izbora za prevenciju kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa stabilnom koronarnom arterijskom bolesti je u većini smjernica acetilsalicilna kiselina, dok se klopidoarel koristi u slučaju kada je primjena acetilsalicilne kiseline kontraindicirana. S druge strane, dvostruka antitrombocitna terapija (engl., *double antiplatelet therapy*, DAPT) koja uključuje primjenu i acetilsalicilne kiseline i P2Y<sub>12</sub> antagonista, koristi se u slučajevima kada se pacijenti sa stabilnom anginom podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, a sve s ciljem smanjenja rizika od moguće tromboze (Li i sur., 2021).

Nakon provedene perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa stabilnom anginom, trajanje dvostruke antitrombocitne terapije treba biti šest mjeseci budući da se time postiže optimalna ravnoteža učinkovitosti i sigurnosti. Raniji prekid uzimanja P2Y<sub>12</sub> antagonista povezan je s povećanim rizikom od tromboze stenta. S druge strane, u slučaju visokog rizika od pojave po život opasnog krvarenja, može se razmotriti i kraće trajanje dvostruke antitrombocitne terapije, s obzirom da je vrlo nizak rizik od tromboze stenta nakon 1-3 mjeseca od intervencije (Knuuti i sur., 2020).

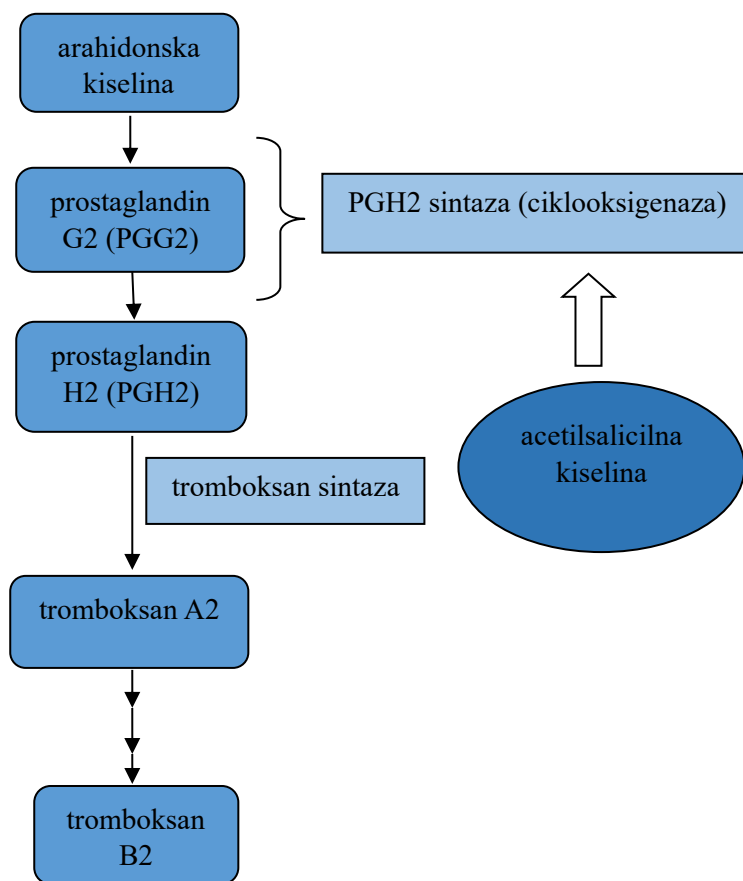
#### 4.2.2.1.1. Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina je ireverzibilni inhibitor enzima ciklooksigenaze-1 (COX-1) u trombocitima i tako inhibira pretvorbu arahidronske kiseline u tromboksan A<sub>2</sub>, koji uzrokuje aktivaciju i agregaciju trombocita te vazokonstrikciju. Trenutni dokazi ukazuju na to kako potrebna dnevna doza za prevenciju ishemijskih događaja iznosi 75-100 mg (Knuuti i sur., 2020).

Pokazalo se kako se maksimalna antitrombotska učinkovitost postiže ako se koristi u dozama od 50 do 325 mg, pri čemu primjena većih doza ne povećava učinkovitost, već je štoviše potencijalno manja učinkovitost, a dodatno je veća i toksičnost, posebice rizik od krvarenja (Brunton i sur., 2017).

Sinteza tromboksana A<sub>2</sub> kreće iz fosfolipida, pri čemu prvi korak predstavlja oslobađanje arahidonske kiseline iz fosfolipida (Slika 4). Arahidonska kiselina se potom metabolizira uz enzim PGH-sintazu, pri čemu najprije nastaje nestabilni prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) oksigeniranjem i ciklizacijom arahidonske kiseline, a potom slijedi reduciranje PGG<sub>2</sub> u prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Nastali PGH<sub>2</sub> brzo se transformira u različite produkte, poput PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> i tromboksana A<sub>2</sub>, ovisno o tkivu. Tako će u trombocitima kao produkt nastajati tromboksan A<sub>2</sub> budući da trombociti sadrže enzim tromboksan sintazu (Tx sintazu), dok će endotelne stanice, koje sadrže enzim PGI<sub>2</sub> sintazu, stvarati prostaciklin. Trombociti su inače glavno mjesto stvaranja tromboksana A<sub>2</sub>, a dodatno sposobnost njegovog stvaranja imaju još monociti i makrofagi (Fontana i sur., 2014).

Acetilsalicilna kiselina svoj inhibicijski učinak na COX-1 enzim ostvaruje acetiliranjem OH skupine serinskog ostatka 530, aminokiselinskog ostatka koji se nalazi unutar aktivnog mjesta enzima. Acetiliranjem tako nastaje acetilna skupina koja sterički blokira pristup arahidonske kiseline veznom mjestu na COX-1 enzimu, a što onda dovodi do inhibicije enzima (Fontana i sur., 2014).



Slika 4. Put sinteze tromboksana A2 i mehanizam djelovanja acetilsalicilne kiseline (preuzeto i prilagođeno prema Fontana i sur., 2014)

Acetilsalicilna kiselina se lako apsorbira u kiseloj sredini preko želučane sluznice, budući da apsorpciju olakšava neto neutralni naboj molekule, a koji je rezultat protoniranja karboksilne skupine u uvjetima niskog pH želuca. Bioraspoloživost iznosi otprilike 50 % jer se dio primijenjene i apsorbirane doze inaktivira, tj. deacetilira karboksilesterazama u plazmi i jetri prije ulaska u sistemsku cirkulaciju (tzv. učinak prvog prolaska). Inaktivacija navedenim enzimima se može dogoditi i u crijevima. Nakon ulaska u sistemsku cirkulaciju, acetilsalicilna kiselina podliježe enzimskoj hidrolizi pri čemu nastaju salicilna kiselina i acetat. Ključni enzimi u procesu hidrolize su plazmatske kolinesteraze, eritrocitne arilesteraze i druge esteraze poznate kao „aspirin esteraze“. Poluvijek eliminacije u plazmi iznosi samo 20 minuta, no budući da trombociti nemaju staničnu jezgru pa ne mogu stvarati nove COX enzime, učinci acetilsalicilne kiseline traju tijekom čitavog životnog vijeka trombocita, koji traje oko desetak dana (Ornelas i sur., 2017; Rocca i Petrucii, 2012).

Glavni rizici kod primjene acetilsalicilne kiseline uključuju toksičnost u gornjem dijelu GIT-a te rizik od krvarenja. Ove su nuspojave ovisne o dozi, odnosno kod nižih doza koje se koriste radi antitrombotskog učinka, njihova incidencija je manja. Nuspojave u gornjem dijelu GIT-a mogu uključivati simptome poput žgaravice, nadutosti, epigastrične boli ili postprandijalne mučnine, a može doći i do ozbiljnije gastrointestinalne toksičnosti, koja uključuje pojavu čireva, perforacija i GIT krvarenja. Pojavu gastrointestinalnih nuspojava objašnjava činjenica da je COX-1 enzim dominantno prisutna izoforma enzima u stanicama želučane sluznice te je tako glavni izvor sinteze prostaglandina koji imaju citoprotektivnu ulogu (Bielen i Knežević, 2015; Dai i Ge, 2012; Sostres i Gargallo, 2012).

Poznata je farmakodinamska interakcija acetilsalicilne kiseline u niskoj dozi i nesteroidnih protuupalnih lijekova, poput ibuprofena. Naime, nesteroidni protuupalni lijekovi se vežu na katalitičko mjesto COX-1 enzima u trombocitima i time sprječavaju vezanje acetilsalicilne kiseline. Antiagregacijski učinak ostvaren njihovim vezanjem nije značajan, budući da dovode do reverzibilne inhibicije enzima, a ne do ireverzibilne inhibicije kao što je slučaj kod acetilsalicilne kiseline. Zbog navedenog dolazi do smanjenja antiagregacijskog učinka acetilsalicilne kiseline te se preporuča izbjegavanje istovremene primjene, odnosno vremenski odmak od nekoliko sati ukoliko se moraju ovi lijekovi primjenjivati u politerapiji (Mackenzie i sur., 2010).

#### **4.2.2.1.2.P2Y12 antagonisti**

P2Y12 antagonisti sprječavaju agregaciju trombocita onemogućavanjem vezanja ADP-a na P2Y12 receptor. P2Y12 receptor, koji je primjer GPCR-a, aktivira se vezanjem molekule ADP-a te ima ključnu ulogu u agregaciji trombocita. Na membranama trombocita postoje dvije vrste ADP receptora, a to su Gq-spregnuti P2Y1 te Gi-spregnuti P2Y12 receptor. Aktivacija P2Y1 receptora pokreće mobilizaciju kalcija iz unutarnjih zaliha trombocita, čime se povećava unutarstanična koncentracija kalcija, a to rezultira promjenom oblika trombocita i slabom, prolaznom agregacijom. Ovaj je receptor neophodan za ADP-induciranu agregaciju trombocita, a što potvrđuje činjenica da inhibicija ili genski-uvjetovani nedostatak tog receptora rezultira potpunim izostankom agregacije trombocita. S druge strane, P2Y12 receptor odgovoran je za dovršetak odgovora agregacije na ADP te za daljnje pojačavanje agregacije (Kulasingam i sur., 2024; Wang i sur., 2021).

Signalni put nakon aktivacije P2Y<sub>12</sub> receptora uključuje smanjenje unutarstanične razine cAMP-a i aktivaciju fosfoinozimid 3-kinaze te posljedično povećanu fosforilaciju Akt kinaze. ADP je inače pohranjen u vrlo visokoj koncentraciji u gustim granulama trombocita, a iz kojih se oslobađa nakon aktivacije trombocita izazvane agonistima. Nakon njegovog vezanja na P2Y<sub>12</sub> receptor, G<sub>i</sub> protein, koji je spregnut s receptorom, disocira na G<sub>αi2</sub> i G<sub>βγ</sub> podjedinice. G<sub>αi2</sub> podjedinica zatim inhibira aktivaciju adenilat-ciklaze što za posljedicu ima smanjenje unutarstanične koncentracije cAMP-a, molekule koja inače ima ulogu u aktivaciji protein kinaze A koja ima sposobnost fosforilacije tzv. fosfoproteina stimuliranog vazodilatatorom (engl. *vasodilator-stimulated phosphoprotein*, VASP). VASP, koji je inače regulatorni protein aktina, nakon fosforilacije postaje negativni regulator sekrecije i adhezije trombocita. S druge strane, disocirana G<sub>βγ</sub> podjedinica aktivira fosfoinozimid 3-kinazu koja potom fosforilira kinazu Akt (protein kinaza B) te protein pod nazivom Rap1b. Fosforilirana kinaza Akt i protein Rap1b imaju ključan pozitivan regulatorni učinak na aktivaciju integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, a što je važno za ekspanziju i stabilnost agregacije (Entsie i sur., 2023; Li i sur., 2023).

P2Y<sub>12</sub> antagonisti se mogu podijeliti u dvije skupine, pri čemu se u prvu skupinu ubrajaju klopido­gre­l i prasugrel, dok drugoj skupini pripadaju tikagrelor i kangrelor (Tablica 13). Klopido­gre­l i prasugrel su tienopiridinski prolije­kovi koji ireverzibilno blokiraju P2Y<sub>12</sub> receptor, dok se tikagrelor i kangrelor reverzibilno vežu za receptor bez prethodne metaboličke aktivacije, tj. nisu prolije­kovi (Rollini i sur., 2016).

Klopido­gre­l prolazi kroz dva oksidacijska koraka koje kataliziraju CYP enzimi kako bi se preveo u aktivni metabolit koji će onda ispoljiti učinak. Pri tome je za navedenu aktivaciju raspoloživo samo oko 15 % izvornog lijeka jer oko 85 % lijeka podliježe hidrolizi esterazama u krvi do neaktivnog derivata karboksilne kiseline. U usporedbi s klopido­gre­lom, prasugrel ima povoljniji farmakokinetički profil jer hidroliza prolije­ka nije izražena u tolikoj mjeri i aktivacija zahtijeva samo jedan korak oksidacije u jetri. Tako se metabolizmom prasugrela stvara više aktivnih metabolita, što naposljetku dovodi do bržih, snažnijih i predvidljivijih učinaka na trombocite (Rollini i sur., 2016).

Tikagrelor se podvrgava metabolizmu preko CYP enzima u jetri pri čemu nastaje aktivni metabolit. Također, kao i u slučaju prasugrela, u usporedbi s klopido­gre­lom ima brži, snažniji i predvidljiviji učinak. Dodatno, budući da dovodi do reverzibilne inhibicije P2Y<sub>12</sub> receptora, nakon prekida njegove primjene dolazi do bržeg oporavka funkcije trombocita nego što je to u

slučaju klopidoigrela. Kangrelor je jedini P2Y<sub>12</sub> inhibitor za intravensku primjenu, a budući da se brzo inaktivira defosforilacijom ima vrlo kratko t<sub>1/2</sub> zbog čega se funkcija trombocita vrlo brzo obnavlja nakon prekida i.v. primjene (Rollini i sur., 2016).

Tablica 13. Farmakološke značajke P2Y<sub>12</sub> antagonista (preuzeto i prilagođeno prema Li i sur., 2023)

| lijeak                                        | klopidoigrel                           | prasugrel                                            | tikagrelor                                  | kangrelor                     |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| kemijska struktura                            | tenopiridini                           | tenopiridini                                         | analog ATP-a                                | analog ATP-a                  |
| put primjene                                  | oralno, 1x dnevno                      | oralno, 1x dnevno                                    | oralno, 2x dnevno                           | kontinuirana i.v.infuzija     |
| vezanje za P2Y <sub>12</sub>                  | ireverzibilno                          | ireverzibilno                                        | reverzibilno                                | reverzibilno                  |
| metabolizam do aktivnog lijeka                | esteraze, dva koraka uz jetreni CYP450 | intestinalne esteraze, jedan korak uz jetreni CYP450 | odmah aktivan, hepatički CYP450             | defosforilacija u cirkulaciji |
| početak djelovanja                            | 2 h                                    | 30 min                                               | 30 min                                      | 2 min                         |
| vrijeme do max učinka                         | 4-5 h                                  | 2 h                                                  | 2 h                                         | 2 min                         |
| t <sub>1/2</sub> aktivnog metabolita (lijeka) | 8 h                                    | 7 h                                                  | 7 h (tikagrelor)<br>9 h (aktivni metabolit) | 3-6 min                       |
| trajanje učinka                               | 5 dana                                 | 5-9 dana                                             | 3-5 dana                                    | 30-60 min                     |

Spori početak djelovanja klopidoigrela objašnjava se činjenicom da lijek mora proći kroz metaboličku aktivaciju u jetri kako bi nastao konačni metabolit koji će ispoljiti učinak. Prvi korak u njegovoj aktivaciji rezultira stvaranjem 2-okso-klopidoigrela koji se dalje prevodi u aktivni metabolit, a enzimi koji pri tome sudjeluju su CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Na metaboličku aktivaciju klopidoigrela mogu utjecati polimorfizmi gena za CYP2C19 enzim, pri čemu može doći do smanjenja ili odsutnosti aktivnosti ovoga enzima, a zbog čega proizlazi varijabilnost učinka lijeka. Iz tog razloga postoji preporuka da se kod osoba

koji su kandidati za liječenje ovim lijekom, provede genotipizacija *CYP2C19* te da se tzv. sporim metabolizatorima (osobe sa smanjenom aktivnošću ovog enzima) primijeni drugi lijek. Smanjenju učinkovitosti ovoga lijeka može doprinijeti i istodobna primjena lijekova koji inhibiraju *CYP2C19* enzim, poput inhibitora protonske pumpe, pa zbog toga istodobna primjena nije preporučljiva (Brunton i sur., 2017; Sangkuhl i sur., 2010).

Budući da prasugrel ima snažniji antiagregacijski učinak, to za posljedicu dovodi do povećanog rizika od krvarenja. Zbog toga se prasugrel ne preporuča osobama starijim od 75 godina, s tjelesnom težinom manjom od 60 kg i onima s poviješću moždanog udara ili prolaznog ishemijskog napada. Kod primjene ovog lijeka zabilježeni su slučajevi trombotične trombocitopenične purpure (Li i sur. 2023; Brunton i sur., 2017).

Poput prasugrela, tikagrelor se također povezuje s većim rizikom od hemoragijskih događaja (Li i sur., 2023).

U usporedbi s klopidogrelom povezan je s većim rizikom od intrakranijalnog krvarenja pa je kontraindicirana njegova primjena kod osoba s poviješću intrakranijalnog krvarenja. Dodatno, može doći i do dispneje, a koja se javlja u 17 % bolesnika. Budući da se metabolizira preko *CYP3A4* enzima, trebala bi se izbjegavati njegova istodobna primjena s inhibitorima (primjerice azoli, makrolidi, inhibitori HIV proteaze) i induktorima *CYP3A4* enzima (primjerice rifampicin, fenitoin, karbamazepin) (Knuuti i sur., 2020).

#### **4.2.2.2. Statini**

Bolesnici koji imaju utvrđenu koronarnu bolest srca pripadaju visokorizičnoj skupini što se tiče rizika od mogućih kardiovaskularnih događaja te bi zbog toga trebali imati statine u terapiji, neovisno o razini LDL-a u krvi. Cilj je smanjiti LDL za minimalno 50 % od početne vrijednosti i na vrijednost ispod 1,4 mmol/L (Knuuti i sur., 2020).

Statini se koriste s ciljem prevencije pojave i progresije aterosklerotskog plaka te prevencije mogućih komplikacija koje se povezuju s prisutnošću plaka, među kojima su akutni infarkt miokarda, moždani udar i zatajenje srca. Koristan učinak ovih lijekova očituje se, osim snižavanjem lipida, i njihovim pleiotrofnim učincima na molekularne putove koji su uključeni u upalne procese i razvoj oksidativnog stresa. Naime, smanjuju aktivnost NADPH-oksidade i potiču aktivnost endotelne NOS. Smatra se da su pleiotropni učinci primarno odgovorni za

njihova antianginozna svojstva, a ona uključuju poboljšanje endotelne funkcije, modulaciju upale, pojačanje vazodilatacijskog djelovanja i zaštitu od ishemijsko-reperfuzijske ozljede. Procjenjuje se da kod bolesnika s poznatom koronarnom bolesti srca smanjuju ukupnu smrtnost za oko 16 %, smrtnost od koronarne bolesti srca za 23 % te velike kardiovaskularne događaje za 25 %, neovisno o početnoj razini kolesterola. Osim djelovanja na vaskularnu funkciju, antiishemijskim učincima statina pridonosi i učinak na stvaranje aterosklerotskih plakova. Naime, LDL i upala igraju ključnu ulogu u razvoju aterosklerotskih plakova čija progresija dovodi do stenoze koronarnih žila. Statini upravo snižavaju razine LDL-a na način da inhibiraju HMG-CoA-reduktazu, enzim koji katalizira prvi korak u sintezi kolesterola. Naime, HMG-CoA-reduktaza katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, a koji se smatra korakom koji određuje brzinu sinteze kolesterola. Posljedično smanjenje unutarstaničnog kolesterola uzrokuje pojačanu ekspresiju LDL-receptora na površini hepatocita, a što onda dovodi do povećane ekstrakcije LDL-a iz krvi te smanjenja njegove koncentracije. Pokazalo se i da smanjuju razinu triglicerida u manjoj mjeri, a vjerojatno putem inhibicije sinteze u jetri i povećanjem aktivnosti lipoprotein lipaze u masnom tkivu. Dodatno povećavaju razine HDL-a, a točan mehanizam nije u potpunosti poznat (Manfrini i sur., 2020).

Za statine je karakteristična brza apsorpcija te postizanje vršne koncentracije unutar 4 h. Bioraspoloživost je relativno niska zbog opsežnog metabolizma prvog prolaska kroz GIT stijenku i jetru (Tablica 14).

Vezanje za proteine plazme je varijabilno, ali općenito se vežu u vrlo visokom stupnju, pri čemu stupanj vezanja iznosi 95 %, uz iznimku pravastatina kod kojeg iznosi 50 %. Distribucija u tkiva je velika, pri čemu prolaze krvno-moždanu i placentarnu barijeru te se izlučuju u mlijeko. Metaboliziraju se putem CYP450 enzima, osim pravastatina koji se metabolizira sulfatacijom u staničnom citosolu. U metabolizam atorvastatina, lovastatina i simvastatina uključeni su CYP3A4 i CYP3A5 enzimi u GIT-u i jetri, a simvastatin se dodatno u manjoj mjeri metabolizira i putem CYP2C8. Fluvastatin se uglavnom metabolizira preko CYP2C9, pri čemu je minimalan doprinos CYP3A4 i CYP2C8 enzima. U metabolizam rosuvastatina (metabolizira se oko 20 % doze lijeka) najviše je uključen CYP2C9, a dio se metabolizira i putem CYP2C19. Većina metabolita statina je aktivna, osim u slučaju fluvastatina i pravastatina koji nemaju aktivne metabolite. Eliminacija se u najvećoj mjeri odvija putem žuči nakon metaboliziranja u jetri pa je zbog toga oštećenje jetre čimbenik rizik za pojavu miopatije uslijed primjene statina. Međusobno se razlikuju u vremenu poluživota pri čemu fluvastatin, pravastatin i lovastatin imaju relativno kratak  $t_{1/2}$  (<5 h) pa se zbog toga uzimaju navečer ili se uklapaju u formulacije s produljenim oslobađanjem. S druge strane, atorvastatin i rosuvastatin imaju duži  $t_{1/2}$

(atorvastatin oko 14 h, a rosuvastatin 15-30 h) pa se mogu uzimati neovisno o dobu dana. Eliminacija se odvija putem urina i žuči (Cid-Conde i López-Castro, 2020; Palleria i sur., 2020). Statini su, osim za CYP450 enzime, supstrati i za različite membranske prijenosnike, poput OATP1B1, BCRP-a i P-glikoproteina. OATP1B1 sudjeluje u unosu statina u jetru čime smanjuje njihovu koncentraciju u krvi i rizik od razvoja miopatije. Značaj P-glikoproteina je u tome da djeluje kao efluksni transporter i smanjuje apsorpciju statina u portalnu cirkulaciju (Kellick i sur., 2014).

Tablica 14. Farmakokinetičke značajke statina (preuzeto i prilagođeno prema Čaušević-Ramosevac i Semiz, 2013)

| lijek        | t <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | bioraspoloživost<br>(%) | lipofilnost | metabolizam       | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|--------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|-------------------|-------------------------|
| atorvastatin | 2-3                     | 27-66                    | 12                      | da          | CYP3A4            | 15-30                   |
| fluvastatin  | 0,5-1                   | 448                      | 19-29                   | da          | CYP2C9            | 0,5-2,3                 |
| lovastatin   | 2-4                     | 10-20                    | 5                       | da          | CYP3A4            | 1,3-2,8                 |
| pravastatin  | 0,9-1,6                 | 45-55                    | 18                      | ne          | sulfatacija       | 1,3-2,8                 |
| rosuvastatin | 3                       | 37                       | 20                      | ne          | CYP2C9<br>CYP2C19 | 20,8                    |
| simvastatin  | 1,3-2,4                 | 10-34                    | 5                       | da          | CYP3A4            | 2-3                     |

Najvažnije nuspojave statina su miopatija i asimptomatski porast jetrenih transaminaza. Porast jetrenih enzima predstavlja prolaznu nuspojavu, koja je često ovisna o dozi, a pri čemu se vrijednosti enzima s nastavkom liječenja normaliziraju. Miopatija, nuspojava koja je ovisna o dozi i opažena kod svih statina, može se javiti u vidu asimptomatskog povećanja kreatin kinaze (CK), mijalgije, miozitisa ili rhabdomiolize. Rhabdomioliza je rijetko, ali po život opasno stanje kod kojeg dolazi do raspada skeletnih mišića i posljedičnog oslobađanja toksičnih intracelularnih sastojaka u cirkulaciju što onda vodi do akutnog zatajenja bubrega. Cerivastatin, koji je nekada bio u uporabi, povučen je s tržišta 2001. godine zbog visoke učestalosti ozbiljne miopatije i rhabdomiolize. Tijekom njegove primjene izmjerene vrijednosti kreatin kinaze bile su više od 10x veće od gornje granice. Miopatija se češće javlja kada se statini koriste istodobno

s lijekovima koji su sami miotoksični ili koji povećavaju koncentraciju statina u krvi. Smatra se da je rizik od miopatije manji kod statina koji imaju veću selektivnost prema jetri nego prema drugim tkivima. Ta selektivnost se može povezati s lipofilnošću, pri čemu statine koji su lipofilniji karakterizira postizanje viših koncentracija u nehepatičkim tkivima, dok su hidrofilni statini više hepatoselektivni. Lipofilni statini, kojima pripadaju atorvastatin, simvastatin, lovastatin i fluvastatin, pasivno i neselektivno difundiraju u jetreno i nejetreno tkivo, dok su hidrofilni statini (rosuvastatin i pravastatin) više hepatoselektivni pri čemu se u jetreno tkivo transportiraju putem aktivnog transportera OATP (organski anionski transportni polipeptid) (Čaušević-Ramosevac i Semiz, 2013; Palleria i sur., 2020).

Inhibicijom metabolizma statina dolazi do porasta njihove koncentracije u plazmi čime se povećava rizik od nuspojava. Najveći rizik od interakcija među statinima imaju simvastatin i lovastatin te bi se trebali izbjegavati kod bolesnika koji istodobno koriste CYP3A4 inhibitore, budući da je CYP3A4 enzim uključen u njihov metabolizam. S druge strane pravastatin i fluvastatin su najbolji izbor ukoliko je potrebna istodobna primjena statina i CYP3A4 inhibitora, dok je kod primjene atorvastatina prisutan umjeren rizik pa je potreban oprez.

Od interakcija se mogu istaknuti one s azolnim antimikoticima, makrolidima, amiodaronom, inhibitorima HIV proteaze, blokatorima kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem, nifedipin), ciklosporinom i sokom od grejpa (Tablica 15). Posebno se ističe interakcija s gemfibrozilom, koji inhibira unos statina u hepatocyte preko transportera OATP1B1 te interferira s transformacijom većine statina putem glukuronidaza. Važnost ove interakcije potvrđuje činjenica da njihova istodobna primjena gotovo pa udvostručuje koncentraciju statina u krvi (Brunton i sur., 2017; Čaušević-Ramosevac i Semiz, 2013).

Tablica 15. Pregled interakcija statina (preuzeto i prilagođeno prema Čaušević-Ramosevac i Semiz, 2013)

| mehanizam interakcije    | djelatna tvar                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>inhibicija CYP3A4</b> | amiodaron, makrolidi (eritromicin, klaritromicin, azitromicin, telitromicin), ciprofloksacin, azoli (itraconazol, ketokonazol, flukonazol), CCB (verapamil, diltiazem, nifedipin, mibefradil), ciklosporin, inhibitori |

|                                   |                                                                               |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | HIV proteaze (ritonavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir...), sok od grejpa |
| <b>indukcija CYP3A4</b>           | fenitoin, rifampicin, gospina trava                                           |
| <b>inhibicija CYP2C8 i CYP2C9</b> | gemfibrozil                                                                   |
| <b>inhibicija CYP2C19</b>         | klopidogrel                                                                   |
| <b>inhibicija P-gp (MDR1)</b>     | makrolidi, digoksin                                                           |
| <b>inhibicija OATP1B1</b>         | gemfibrozil, ciklosporin, sok od grejpa                                       |

Dodatno na koncentraciju statina u krvi i posljedično na vjerojatnost pojave nuspojava mogu utjecati i farmakogenetske varijante gena SLCO1B1, ABCG2 i CYP2C9.

Organski anionski transportni polipeptid 1B1, OATP1B1, koji je kodiran genom SLCO1B1, odgovoran je za unos statina u jetru pa tako njegova smanjena funkcija može povećati sustavnu izloženost statinima i rizik od mišićnih nuspojava. Rizik od nuspojava je različit ovisno o dozi statina i SLCO1B1 fenotipu (Tablica 16) (Cooper-DeHoff i sur., 2022).

Tablica 16. Rizik od mišićnih nuspojava ovisno o dozi statina i SLCO1B1 fenotipu (preuzeto i prilagođeno prema Cooper-DeHoff i sur., 2022)

| djelatna tvar      | doza (mg) | rizik od mišićnih nuspojava kod smanjene funkcije OATP1B1 transportera | rizik od mišićnih nuspojava kod slabe funkcije OATP1B1 transportera |
|--------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>fluvastatin</b> | 20-40     | niski                                                                  | niski                                                               |
|                    | 80        | umjeren                                                                | umjeren                                                             |
| <b>pravastatin</b> | 10-20     | niski                                                                  | niski                                                               |
|                    | 40        | niski                                                                  | niski                                                               |
|                    | 80        | umjeren                                                                | umjeren                                                             |
| <b>lovastatin</b>  | 20        | umjeren                                                                | visoki                                                              |

|              |       |         |        |
|--------------|-------|---------|--------|
|              | 40-80 | visoki  | visoki |
| simvastatin  | 10    | umjeren | visoki |
|              | 20-40 | visoki  | visoki |
| atorvastatin | 10-20 | niski   | niski  |
|              | 40    | umjeren | visoki |
|              | 80    | visoki  | visoki |
| rosuvastatin | 5-10  | niski   | niski  |
|              | 20    | niski   | niski  |
|              | 40    | umjeren | visoki |

Gen ABCG2 kodira efluksni transporter BCRP koji modulira apsorpciju i dispoziciju rosuvastatina. Smanjena funkcija ovog transportera povezuje se s povećanom izloženosti rosuvastatinu, a time i s većim rizikom od mišićnih nuspojava. Prikazano je preporučeno doziranje rosuvastatina ovisno o ABCG2 fenotipu ABCG2 (Tablica 17).

CYP2C9, kao enzim faze I u metabolizmu lijekova, sudjeluje u oksidaciji nekih statina, među kojima je i fluvastatin. Gen CYP2C9 je visoko polimorfan gen pa tako postoji najmanje 71 varijanti alela, a među njima su najviše proučavane varijante CYP2C9\*2 i CYP2C9\*3. Navedene varijante smanjuju funkciju CYP2C9 enzima za približno 30-40 %, odnosno 80 %, te tako dovode do povećane sustavne izloženosti fluvastatinu. Razlikuju se tri fenotipa s obzirom na aktivnost ovog enzima, a to su normalni, intermedijarni i slabi metabolizator. Doziranje fluvastatina je različito ovisno o izraženom fenotipu (Tablica 18) (Cooper-DeHoff i sur., 2022).

Tablica 17. Preporučeno doziranje rosuvastatina ovisno o ABCG2 fenotipu (preuzeto i prilagođeno prema Cooper-DeHoff i sur., 2022)

| fenotip                  | preporučena doza rosuvastatina                                                                              |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>normalna funkcija</b> | željena početna doza (ovisno o indikaciji)                                                                  |
| <b>smanjena funkcija</b> | željena početna doza (ovisno o indikaciji)                                                                  |
| <b>slaba funkcija</b>    | početna doza $\leq 20$ mg (ako je potrebna doza $>20$ mg, razmotriti drugi statin ili kombiniranu terapiju) |

Tablica 18. Preporučeno doziranje fluvastatina ovisno o CYP2C9 fenotipu (preuzeto i prilagođeno prema Cooper-DeHoff i sur., 2022)

| fenotip                                    | preporučena doza fluvastatina                                                                                      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CYP2C9 normalni metabolizator</b>       | željena početna doza (prilagodba doze ovisno o indikaciji)                                                         |
| <b>CYP2C9 intermedijarni metabolizator</b> | početna doza $\leq 40$ mg dnevno (ako je potrebna doza $>40$ mg, razmotriti drugi statin ili kombiniranu terapiju) |
| <b>CYP2C9 slabi metabolizator</b>          | početna doza $\leq 20$ mg dnevno (ako je potrebna doza $>20$ mg, razmotriti drugi statin ili kombiniranu terapiju) |

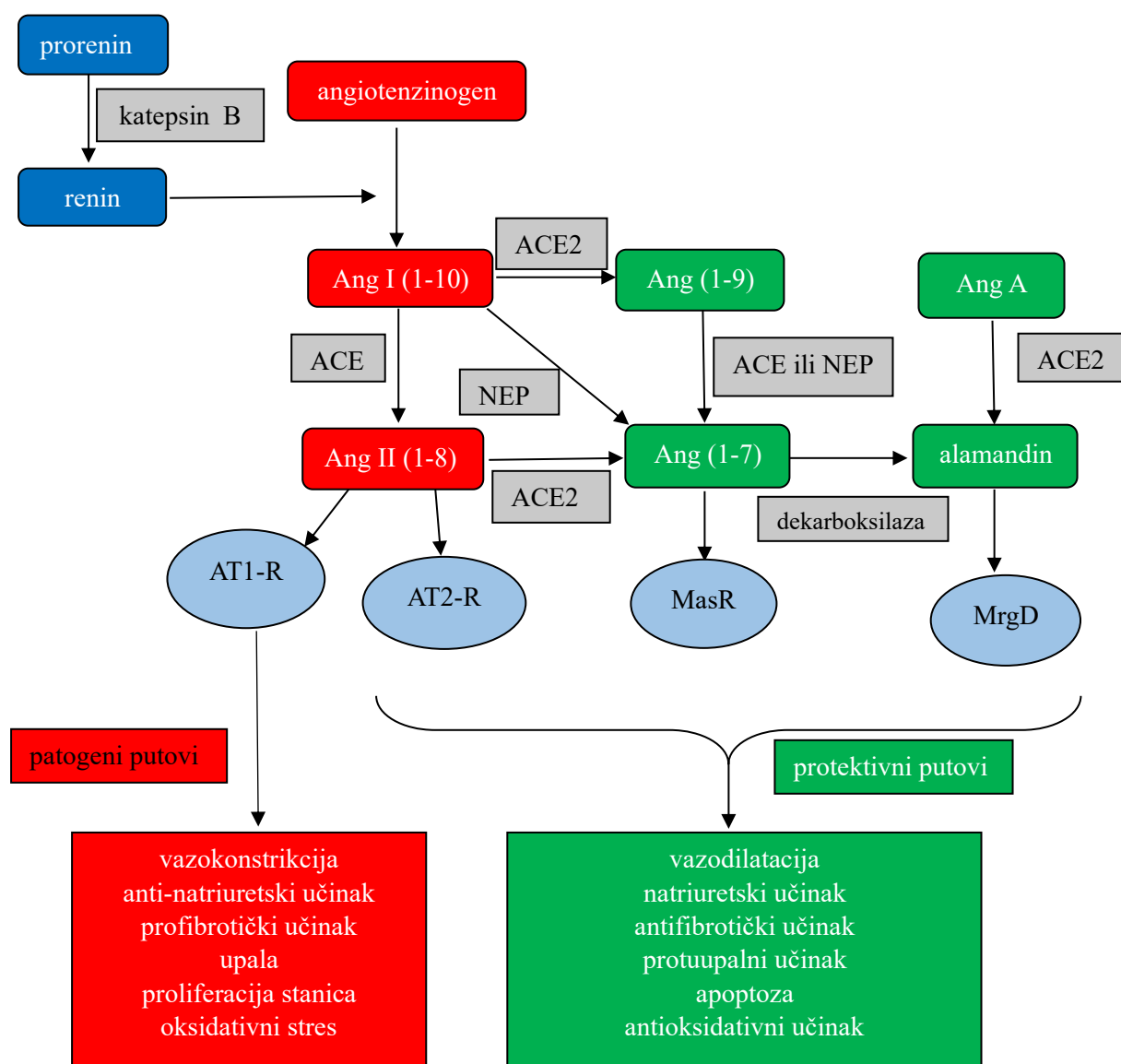
#### 4.2.2.3. ACE inhibitori

Primjena ACE inhibitora preporučuje se kod pacijenata koji uz kronični koronarni sindrom, tj. stabilnu anginu imaju još hipertenziju, ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (LVEF) manju od 40 %, šećernu bolest ili kroničnu bubrežnu bolest, osim ako ne postoje kontraindikacije za njihovu primjenu poput teškog bubrežnog oštećenja i hiperkalemije (Knuuti i sur., 2020).

Angiotenzin konvertirajući enzim-1 (ACE-1) omogućuje konverziju angiotenzina I u angiotenzin II. Pri tome enzim djeluje kao egzopeptidaza koja cijepa dvije aminokiseline s inaktivnog decapeptida angiotenzina I prevodeći ga u oktapeptid angiotenzin II, koji ima glavnu ulogu u posredovanju učinaka renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). Neki od učinaka angiotenzina II jesu induciranje vazokonstrikcije, povećanje apsorpcije natrija, izlučivanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde, povećanje simpatičke aktivnosti te pojačano otpuštanje vazopresina iz stražnjeg režnja hipofize i kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde. Dodatno potiče oksidativni stres, endotelnu disfunkciju te ima hipertrofične, promotogene i antiapoptotičke učinke. Zbog svega navedenog uključen je u patogenezu različitih bolesti, poput hipertenzije, zatajenja srca, aterosklerotske bolesti i bolesti bubrega. Osim što se inhibicijom ovog enzima smanjuje stvaranje angiotenzina II, smanjuje se i razgradnja endotelnog bradikinina, koji ima vazodilacijski učinak budući da stimulira proizvodnju NO i drugih čimbenika relaksacije (Ferrari i Fox, 2009).

Angiotenzin II svoje učinke ostvaruje putem dva tipa angiotenzinskih receptora, AT1-R i AT2-R (Slika 5). Putem AT1-R ostvaruje vazokonstriksijske, antinatriuretske, profibrotičke i proupalne učinke te inducira oksidativni stres. S druge strane, AT2-R posreduje zaštitne učinke koji se suprotstavljaju učincima ostvarenim putem AT1-R. Tako se putem AT2-R ostvaruje vazodilatacija, inhibicija upale, fibroze i aktivacije simpatikus (Kanugula i sur., 2023).

Osim ACE-1, postoji i ACE-2 čiji su supstrati Ang I i Ang II, pri čemu Ang I prevodi u Ang (1-9), a Ang II u Ang (1-7) (Slika 5). Navedeni produkti suprotstavljaju se učincima Ang II putem AT1-R, pri čemu Ang (1-9) ima antihipertofične i protuupalne učinke, a Ang (1-7) posreduje u vazodilatacijskim, protuupalnim, antiangiogenim, antihipertenzivnim i antifibrotičkim učincima. Osim Ang (1-9) i Ang (1-7), povoljne učinke ostvaruje i alamandin koji djeluje putem MrgD receptora (Kanugula i sur., 2023).



Slika 5. Patogeni i protektivni učinci u RAAS-u (preuzeto i prilagođeno prema Kanugula i sur., 2023) (Ang-angiotenzin; ACE-angiotenzin konvertirajući enzim; NEP-neutralna endopeptidaza; AT-R-angiotenzin receptor; MasR-Mas receptor; MrgD-G-protein spregnuti receptor povezan s Mas)

Prema kemijskoj strukturi ACE inhibitori mogu se klasificirati u tri skupine, a to su ACEI strukturno srodni kaptoprilu (sadrže sulfhidril), ACEI srodni enalaprilu (sadrže dikarboksil) te ACEI srodni fosinoprilu (sadrže fosfor) (Tablica 19). Mnogi su u obliku prolijeakova (oblik estera) koji su manje potentni od aktivnih molekula, ali imaju bolju bioraspoloživost (Brunton i sur., 2017).

Tablica 19. Farmakokinetička svojstva ACE inhibitora (preuzeto i prilagođeno prema Brunton i sur., 2017)

| lijek               | bioraspoloživost (%)                                        | t <sub>1/2</sub> (h)                                                                                    | eliminacija                                                  |
|---------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>kaptopril</b>    | oko 75 % (uz hranu smanjenje za 25-30 %)                    | oko 2 h                                                                                                 | renalno                                                      |
| <b>enalapril</b>    | oko 60 %, ne smanjuje se uz hranu                           | 1,3 h (enalapril)/11 h (enalaprilat)                                                                    | renalno (nepromijenjen u obliku enalapрила ili enalaprilata) |
| <b>lizinopril</b>   | 30 %, apsorpcija je spora i promjenjiva                     | oko 12 h                                                                                                | renalno (nepromijenjen)                                      |
| <b>fosinopril</b>   | 36 %, spora apsorpcija                                      | oko 11,5 h                                                                                              | renalno, feces                                               |
| <b>trandolapril</b> | 70 %                                                        | 10 h (trandolapril)/24 h (trandolaprilat)                                                               | feces>renalno                                                |
| <b>ramipril</b>     | 50-60 %, utjecaj hrane na brzinu apsorpcije (ne i na opseg) | početni t <sub>1/2</sub> = 4 h<br>srednji t <sub>1/2</sub> =18 h<br>terminalni t <sub>1/2</sub> = >50 h | renalno>feces                                                |
| <b>perindopril</b>  | 75 %                                                        | 3-10 h (slobodna frakcija)/30-120 h                                                                     | renalno>feces                                                |

Općenito se ACE inhibitori dobro toleriraju, a od mogućih nuspojava može se javiti suhi kašalj, hiperkalemija, hipotenzija, angioedem, akutno renalno zatajenje te osip na koži. Nuspojave koje su jako rijetke, ali i reverzibilne uključuju disgeuziju (promjena ili gubitak okusa), glikozuriju, neutropeniju, anemiju i hepatotoksičnost.

Primjena je kontraindicirana u slučaju trudnoće, anamneze angioedema ili anuričnog zatajenja bubrega tijekom prethodne izloženosti ovim lijekovima te kod teške hipotenzije (Alyavi i Uzokov, 2017; Brunton i sur., 2017).

Među interakcijama ističu se one s antacidima budući da mogu smanjiti bioraspoloživost ACE inhibitora, diureticima koji štede kalij, čime se može dodatno pogoršati hiperkalemija, te s nesteroidnim protuupalnim lijekovima budući da mogu smanjiti antihipertenzivni učinak. Dodatno, ACE inhibitori mogu povećati razine litija i digoksina u plazmi te povećati reakcije preosjetljivosti na alopurinol (Brunton i sur., 2017).

### **4.3.Ostale mogućnosti liječenja-revaskularizacija**

Revaskularizacija miokarda može biti opcija u liječenju kroničnog koronarnog sindroma, ali uvijek kao dodatak farmakološkoj terapiji. Ima dva glavna cilja, a to su ublažavanje simptoma i poboljšanje prognoze bolesti (Knuuti i sur., 2020).

Provodi se kod bolesnika koji imaju prognostički značajne lezije ili simptome unatoč optimalnoj farmakološkoj terapiji, pri čemu se može izvesti ugradnja koronarne arterijske prenosnice, perkutana koronarna intervencija ili oboje (Iqbal i Serruys, 2014).

#### **4.3.1. Perkutana koronarna intervencija**

Perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) jedna je od revaskularizacijskih tehnika koja je invazivna, ali neoperativna tehnika kojoj je cilj ublažiti suženje ili začepljenje koronarne arterije s ciljem poboljšanja koronarnog protoka. Počela se izvoditi još 1977. godine kada je Andreas Gruentzig prvi put uveo balonsku angioplastiku, tehniku koja se izvodi postavljanjem balonskog katetera u začepljenu arteriju koji onda svojim širenjem gura plak prema stijenci arterije i na taj način poboljšava protok krvi. Nakon balonske angioplastike s vremenom su razvijene sofisticiranije tehnike poput ugradnje stentova koji oslobađaju lijek (tzv. DES) i intrakoronarnih stentova.

Uz prednosti, ova tehnika ima i svoja ograničenja, poput pojave restenoze (ponovno sužavanje arterije), komplikacije krvarenja i tromboze stenta (zgrušavanje unutar stenta) te isplativosti (Abubakar i sur., 2023).

#### **4.3.2. Premoštenje koronarnih arterija**

Premoštenje koronarnih arterija (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) je druga revaskularizacijska tehnika, a kojoj je cilj da se zaobiđu začepljene koronarne žile na način da se stvori novi put kojom krv s kisikom može opskrbljivati miokard. Postoji nekoliko različitih vrsta CABG tehnika, a to su konvencionalna, minimalno invazivna CABG i tzv. „off-pump“ tehnika. Svima njima je zajedničko to da su duge, da zahtijevaju opću anesteziju, da nisu bez značajnih rizika i da je nakon operacije potrebno značajno vrijeme oporavka. Kod konvencionalne CABG tehnike vade se arterije ruku, vene nogu ili arterije unutar prsnog koša i zatim se presađuju u srce kako bi se premostila začepljenja prisutna u koronarnim žilama. Kod prvog izvođenja ove tehnike napravljena je anastomoza između lijeve unutarnje arterije dojke i lijeve cirkumfleksne arterije. Kasnije su kao graftovi korištene krvne žile poput vene safene i radijalne arterije (Iqbal i Serruys, 2014; Serruys, 2014).

Što se tiče odabira revaskularizacijske tehnike, PCI je tehnika izbora kod bolesnika kod kojih je koronarnom arterijskom bolešću zahvaćena jedna ili dvije krvne žile (a da se pri tome ne radi o lijevoj glavnoj koronarnoj arteriji) te kod starijih bolesnika s više komorbiditeta. S druge strane, CABG predstavlja bolju opciju ako je koronarnom arterijskom bolešću zahvaćeno više krvnih žila i ako je zahvaćena lijeva glavna koronarna arterija (Iqbal i Serruys, 2014).

## 5.ZAKLJUČCI

Stabilna angina pectoris najčešća je klinička manifestacija ishemijske bolesti srca, a povezana je s narušenom kvalitetom života i povećanim rizikom od štetnih kardiovaskularnih događaja. Važno je prepoznati njezine simptome i započeti s liječenjem koje ima dva glavna cilja. Prvi od njih je sprječavanje ili smanjenje pojave anginoznih simptoma te poboljšanje kvalitete života pacijenta, dok je drugi cilj prevencija pojave kardiovaskularnih događaja.

Simptomi se javljaju zbog neravnoteže između potrebe srca za kisikom i opskrbe srca kisikom, a sve uslijed prisutnosti opstruktivne koronarne arterijske bolesti, odnosno postojanja aterosklerotskog plaka u epikardijalnim koronarnim arterijama. Antiishemijskim lijekovima nastoji se ispraviti ta neravnoteža. Među njima se razlikuju lijekovi prve i druge linije liječenja, pri čemu se lijekovi druge linije koriste u slučaju prisutnih kontraindikacija i nepodnošljivosti lijekova prve linije ili ako se lijekovima prve linije ne može postići zadovoljavajuća kontrola simptoma. U prvu liniju se ubrajaju kratkodjelujući nitrati,  $\beta$ -blokatori i blokatori kalcijevih kanala, dok drugu liniju čine dugodjelujući nitrati, nikorandil, trimetazidin, ranolazin i ivabradin.

Budući da kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti u svijetu, pri čemu smrti uslijed ishemijske bolesti srca čine oko polovicu tih slučajeva, iznimno su važni lijekovi koji smanjuju rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, a to su antiagregacijski lijekovi (acetilsalicilna kiselina i P2Y<sub>12</sub> antagonisti), statini i ACE inhibitori.

Revaskularizacija miokarda može se razmotriti kod bolesnika koji imaju prognostički značajne lezije ili simptome unatoč optimalnoj farmakološkoj terapiji, pri čemu je moguće izvesti CABG, PCI ili oboje.

## 6.LITERATURA

Abubakar M, Javed I, Rasool HF, Raza S, Basavaraju D, Abdullah RM, Ahmed F, Salim SS, Faraz MA, Hassan KM, Hajjaj M. Advancements in Percutaneous Coronary Intervention Techniques: A Comprehensive Literature Review of Mixed Studies and Practice Guidelines. *Cureus*, 2023, 15, e41311.

Ahmed LA. Nicorandil: a drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions. *Indian J Pharmacol*, 2019, 51, 296-301.

Alshaya OA, Alhamed A, Althewaibi S, Fetyani L, Alshehri S, Alnashmi F, Alharbi S, Alrashed M, Alqifari SF, Alshaya AI. Calcium channel blocker toxicity: a practical approach. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 1851-1862.

Alyavi A, Uzokov J. Treatment of stable angina pectoris: focus on the role of calcium antagonists and ACE inhibitors. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2017, 15, 1-12.

Amlodipin, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Amlodipin-PharmaS-SPC.pdf>, pristupljeno 2.6.2024.

Angina (Chest pain)-Types, <https://www.nhlbi.nih.gov/health/angina/types>, pristupljeno 24.3.2024.

Atenolol, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Atenolol-Pliva-SPC.pdf>, pristupljeno 29.5.2024.

Baker JG, Hill SJ, Summers, RJ. Evolution of  $\beta$ -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32, 227-234.

Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology*, 2018, 140, 52-67.

Beta-Blocker Toxicity, 2023, <https://emedicine.medscape.com/article/813342-overview#a4>, pristupljeno 22.5.2024.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev*, 2009, 89, 847-885.

Bielen L, Knežević A. Niske doze acetilsalicilne kiseline: pregled indikacija. *Medicus*, 2015, 24, 113-120.

Bisoprolol, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Byol-SPC.pdf>, pristupljeno 29.5.2024.

Boden WE, Finn AV, Patel D, Frank Peacock W, Thadani U, Zimmerman FH. Nitrates as an integral part of optimal medical therapy and cardiac rehabilitation for stable angina: review of current concepts and therapeutics. *Clin Cardiol*, 2012, 35, 263-271.

Boden WE, Padala SK, Cabral KP, Buschmann IR, Sidhu MS. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 4793-4805.

Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185, 924-932.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Adrenergic Agonists and Antagonists.. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str.211-221.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str. 596-602.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Drug Therapy for Dyslipidemias. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str. 609-612.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Renin and Angiotensin. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str. 480-484.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Treatment of Ischemic Heart Disease. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str. 489-504.

Canadian Cardiovascular Society (CCS) grading of Angina Pectoris, <https://gpnotebook.com/pages/cardiovascular-medicine/canadian-cardiovascular-society-ccs-grading-of-angina-pectoris>, pristupljeno 25.5.2024.

Cid-Conde L, López-Castro J. Pharmacokinetic Aspects of Statins. U: Cardiovascular Risk Factors in Pathology. London, IntechOpen, 2020, str. 111-125.

Chang A, Kang N, Chung J, Gupta AR, Parwani P. Evaluation of Ischemia with No Obstructive Coronary Arteries (INOCA) and Contemporary Applications of Cardiac Magnetic Resonance (CMR). *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59, 1570.

Chatterjee K, Topol E. Drugs for Stable Angina U: Cardiac Drugs. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015, str.442-472.

Cheng K, Alhumood K, El Shaer F, De Silva R. The role of nicorandil in the management of chronic coronary syndromes in the gulf region. *Adv Ther*, 2021, 38, 925-948.

Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111, 1007-1021.

Čaušević-Ramosevac A, Semiz S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm*, 2013, 63, 277-293.

Dai, Y. and Ge, J. Clinical use of aspirin in treatment and prevention of cardiovascular disease. *Thrombosis*, 2012, 7, 245037.

Daiber A, Wenzel P, Oelze M, Münzel T. New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. *Clin Res Cardiol*, 2008, 9, 12-20.

Davignon, J, Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004, 109, 27-32.

Dézsai CA. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence. *Am J Ther*, 2016., 23, e871-e879.

Dézsai CA, Szentes V. The Real Role of  $\beta$ -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017, 17, 361-373.

DiFrancesco D, Borer JS. The funny current: cellular basis for the control of heart rate. *Drugs*, 2007, 67, 15-24.

Diltiazem, [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Aldizem-SPC\\_1.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Aldizem-SPC_1.pdf), pristupljeno 28.5.2024.

Divakaran S, Loscalzo J. The role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70, 2393-2410.

Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs, 2022, <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>, pristupljeno 1.6.2024.

El-Ahdab F, Ragosta M. Angina pectoris: Epidemiology, natural history, and pathophysiology. U: Angina: An Atlas of Investigation and Management. Oxford, Clinical Publishing, 2007, str. 1-11.

El-Ahdab F, Ragosta M. Angina pectoris: clinical evaluation U: Angina: An Atlas of Investigation and Management. Oxford, Clinical Publishing, 2007, str.13-23.

Entsie P, Kang Y, Amofo EB, Schöneberg T, Liverani E. The signaling pathway of the ADP receptor P2Y<sub>12</sub> in the immune system: Recent discoveries and new challenges. *Int J Mol Sci*, 2023, 24, 6709.

Faller, DP. Drugs used in angina. U: Medical Pharmacology at a Glance. Hoboken, Wiley-Blackwell, 1998, 55, str.82-85.

Felodipin, <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Plendil-10-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/13346/>, pristupljeno 29.5.2024.

Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate 'EUROPA' story. *Drugs*, 2009, 69, 265-277.

Fontana P, Zufferey A, Daali Y, Reny JL. Antiplatelet therapy: Targeting the TxA<sub>2</sub> pathway. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7, 29-38.

Frishman WH.  $\beta$ -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18, 310-319.

Gerrity RG, Antonov AS. The pathogenesis of atherosclerosis. *Diabetologia*, 1997, 40, 108-110.

Ghosh GC, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Chatterjee K, Aneja A. Ranolazine: multifaceted role beyond coronary artery disease, a recent perspective. *Heart Views*, 2018, 19, 88-98.

Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol*, 2017, 8, 286.

Guarini G, Huqi A, Morrone D, Capozza PFG, Marzilli M. Trimetazidine and other metabolic modifiers. *Eur Cardiol*, 2018, 13, 104.

Hennis K, Biel M, Wahl-Schott C, Fenske S. Beyond pacemaking: HCN channels in sinoatrial node function. *Prog Biophys Mol Biol*, 2021, 166, 51-60.

Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, Tsujita K, Ishihara M, Matoba T, Matsuzawa Y, Mitsutake Y, Mitani Y, Murohara T, Noda T. JCS/CVIT/JCC 2023 guideline focused update on diagnosis and treatment of vasospastic angina (coronary spastic angina) and coronary microvascular dysfunction. *Circ J*, 2023, 87, 879-936.

Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5, 473-480.

Hwang D, Park SH, Koo BK. Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: concept, assessment, and management. *JACC Asia*, 2023, 3, 169-184.

Iqbal J, Serruys PW. Revascularization strategies for patients with stable coronary artery disease. *J Intern Med*, 2014, 276, 336-351.

Ivabradin, [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-15-01-245-246.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-01-245-246.pdf), pristupljeno 26.5.2024.

Izosorbid dinitrat, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/012093s0521bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/012093s0521bl.pdf), pristupljeno 31.5.2024.

Izosorbid mononitrat, <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-268.pdf>, pristupljeno 29.5.2024.

Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2022, 23, 3346.

Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, Brown S, Beltrame J, Kunadian V. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2024, 18, 17539447241230400.

Kanugula AK, Kaur J, Batra J, Ankireddypalli AR, Velagapudi R. Renin-angiotensin system: updated understanding and role in physiological and pathophysiological states. *Cureus*, 2023, 15, e40725.

Karvedilol, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Carvetrend-SPC.pdf>, pristupljeno 1.6.2024.

Kaski JC. Stable Angina Pectoris: Definition, Clinical Presentation and Pathophysiologic Mechanisms. U: Essentials in Stable Angina Pectoris. Cham, Springer International Publishing AG, 2016, str.15-35.

Kaski JC, Gloekler S, Ferrari R, Fox K, Lévy BI, Komajda M, Vardas P, Camici PG. Role of ivabradine in management of stable angina in patients with different clinical profiles. *Open Heart*, 2018, 5, e000725.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Adrenoceptor Agonists & Sympathomimetic Drugs. U: Basic and clinical pharmacology 14th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str.145-147.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Adrenoceptor Antagonist Drugs. U: Basic and clinical pharmacology 14th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str.162-170.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Vasodilators & the Treatment of Angina Pectoris. U: Basic and clinical pharmacology 14th edition. New York, McGraw Hill, 2017, str.194-210.

Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*, 2014, 8, 30-46.

Khera S, Kolte D, Aronow WS. Use of ranolazine in patients with stable angina pectoris. *Cardiology*, 2014, 128, 251-258.

Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22, 199-209.

Kloner RA, Goggin P, Goldstein I, Hackett G, Kirby MG, Osterloh I, Parker JD, Sadovsk R. A new perspective on the nitrate–phosphodiesterase type 5 inhibitor interaction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2018, 23, 375-386.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall, S. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2020, 41, 407-477.

Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkupati SR. The clinical use of ivabradine *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70, 1777-1784.

Kulasingam A, Pareek M, Gragnano F, Würtz M, Pryds K, Calabrò P, Grove EL. Antithrombotic treatment for chronic coronary syndrome: Evidence and future perspectives. *Cardiology*, 2024, 1-11.

Ladage D, Schwinger RH, Brixius K. Cardio-selective beta-blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31, 76-83.

Lanza GA, De Vita A, Kaski JC. ‘Primary’ microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management. *Interv Cardiol Rev*, 2018, 13, 108.

Li YH, Hsieh IC, Ueng KC, Wang YC, Cheng SM, Wu CK, Wu CJ, Hsieh HM, Jen HL, Chang CJ, Chen YH. Antithrombotic treatment of stable coronary artery disease. *Acta Cardiol Sin*, 2021, 37, 574.

Li X, Zhang G, Cao X. The Function and Regulation of Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37, 199-216.

Löffler AI, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and management. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18, 1-7.

Mackenzie IS, Coughtrie MWH, MacDonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med*, 2010, 268, 516-529.

Madamanchi A. Beta-adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. *Mcgill J Med*, 2007, 10, 99-104.

Manfredi R, Verdoia M, Compagnucci P, Barbarossa A, Stronati G, Casella M, Dello Russo A, Guerra F, Ciliberti G. Angina in 2022: Current perspectives. *J Clin Med*, 2022, 11, 6891.

Manfrini O, Amaduzzi P, Bergami M, Cenko E. Effects of statin treatment on patients with angina and normal or nearly normal angiograms. *Eur Cardiol Rev*, 2020, 15, e15.

Marzilli M. Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina. *Eur Heart J Suppl*, 2001, 3, O12-O15.

McCommis KS, Finck BN. Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future research directions. *Biochemical J*, 2015, 466, 443-454.

Metoprolol, [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-17-02-155-157.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-155-157.pdf), pristupljeno 31.5.2024.

Mumma B, Flacke N. Current diagnostic and therapeutic strategies in microvascular angina. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2015, 3, 30-37.

Münzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation*, 2011, 123, 2132-2144.

Münzel T, Daiber A, Mülsch, A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res*, 2005, 97, 618-628.

Mytych W, Bartusik-Aebisher D, Łoś A, Dynarowicz K, Myśliwiec A, Aebisher D. Photodynamic Therapy for Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2024, 25, 1958.

Nikorandil, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nicorandil-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa00002152202202\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nicorandil-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa00002152202202_en.pdf), pristupljeno 7.6.2024.

Nicorandil: Uses, Interactions, Mechanism of Action, 2015, <https://go.drugbank.com/drugs/DB09220>, pristupljeno 23.5.2024.

Nifedipin, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Cordipin-XL-SPC.pdf>, pristupljeno 2.6.2024.

Nitroglicerol, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Nitrolingual-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Nitroglycerin: Uses, Interactions, Mechanism of Action, 2005?, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00727>, pristupljeno 17.5.2024.

Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*, 2010, 18, 190-197.

Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2015, 1, 65-71.

Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, Hawk E, Vilar E, Bhattacharya, P, Millward S. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36, 289-303.

O'Rourke ST. Antianginal actions of beta-adrenoceptor antagonists. *Am J Pharm Educ*, 2007, 71, 95.

Ozawa Y, Hayashi K, Kobori H. New generation calcium channel blockers in hypertensive treatment. *Curr Hypertens Rev*, 2006, 2, 103-111.

Palleria C, Roberti R, Iannone LF, Tallarico M, Barbieri MA, Vero A, Manti A, De Sarro G, Spina E, Russo E. Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45, 227-239.

Patil P. Unstable angina: Updates in risk assessment, diagnosis, and treatment. *NeuroQuantology*, 2022, 20, 4319-4329.

Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10, 903-914.

Propranolol, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Propranolol-Sandoz-SPC.pdf>, pristupljeno 1.6.2024.

Ranolazin, [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ranolazin-Krka-tablete-s-produljenim-oslobadjanjem-SPC\\_1.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ranolazin-Krka-tablete-s-produljenim-oslobadjanjem-SPC_1.pdf), pristupljeno 31.5.2024.

Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: a contemporary review. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5, e003196.

Rehan R, Yong A, Ng M, Weaver J, Puranik R. Coronary microvascular dysfunction: a review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10, 1111721.

Rehan R, Weaver J, Yong A. Coronary vasospastic angina: a review of the pathogenesis, diagnosis, and management. *Life*, 2022, 12, 1124.

Riccioni G. Ivabradine: an intelligent drug for the treatment of ischemic heart disease. *Molecules*, 2012, 17, 13592-13604.

Rocca B, Petrucci G. Variability in the responsiveness to low-dose aspirin: pharmacological and disease-related mechanisms. *Thrombosis*, 2012, 376721.

Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13, 11-27.

Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*, 2017, 77, 265-284.

Sanguhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20, 463-465.

Santucci A, Riccini C, Cavallini C. Treatment of stable ischaemic heart disease: the old and the new. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22, 54-59.

Sathyamurthy I, Newale S. Ivabradine: Evidence and current role in cardiovascular diseases and other emerging indications. *Indian Heart J*, 2018, 70, 435-441.

Shah K, Seeley S, Schulz C, Fisher J, Gururaja Rao S. Calcium channels in the heart: disease states and drugs. *Cells*, 2022, 11, 943.

Sica DA. Calcium channel blocker class heterogeneity: select aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Hypertens*, 2005, 7, 21-26.

Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved? *J Clin Hypertens*, 2003, 5, 291-295.

Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens*, 2006, 8, 53-56.

Sinha A, Rahman H, Perera D. Vasospastic Angina: A Contemporary Review of its Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Heart Int*, 2022, 16, 99-104.

Soman B, Vijayaraghavan G. The role of organic nitrates in the optimal medical management of angina. *E-Journal Cardiovasc Med*, 2017, 15 (2).

Sostres C, Gargallo CJ. Gastrointestinal lesions and complications of low-dose aspirin in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26, 141-151.

Stanley WC. Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004, 9, 31-45.

Sueta D, Tabata N, Hokimoto S. Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases. *Hypertens Res*, 2017, 40, 423-428.

Taddei S, Tsabedze N, Tan RS.  $\beta$ -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Curr Med Res Opin*, 2024, 40, 15-23.

Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Med (Lond)*, 2013, 13, 63-70.

Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30, 367-378.

Tenopoulou M, Doulias PT. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*, 2020, 9, 1-10.

Tian H, Zhao X, Zhang Y, Xia Z. Abnormalities of glucose and lipid metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163, 114827.

Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Hencin M. Coronary microvascular dysfunction. *J Clin Med*, 2020, 9, 2880.

Verapamil, <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Isoptin-RR-SPC.pdf>, pristupljeno 28.5.2024.

Zuurbier CJ, Bertrand L, Beauloye CR, Andreadou I, Ruiz-Meana M, Jespersen NR, Kula-Alwar D, Prag HA, Eric Botker H, Dambrova M, Montessuit C. Cardiac metabolism as a driver and therapeutic target of myocardial infarction. *J Cell Mol Med*, 2020, 24, 5937-5954.

Wang L, Wang J, Xu J, Qin W, Wang Y, Luo S, Wang G. The Role and Molecular Mechanism of P2Y<sub>12</sub> Receptors in the Pathogenesis of Atherosclerotic, *Appl Sci*, 2021, 11, 9078.

Weber MA. The role of the new  $\beta$ -blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens*, 2005, 18, 169-176.

Wee Y, Burns K, Bett N. Medical management of chronic stable angina. *Aust Prescr*, 2015, 38, 131-136.

Woo AY, Xiao RP.  $\beta$ -Adrenergic receptor subtype signaling in heart: from bench to bedside. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33, 335-341.

Wynne BM, Chiao CW, Webb RC. Vascular smooth muscle cell signaling mechanisms for contraction to angiotensin II and endothelin-1. *J Am Soc Hypertens*, 2009, 3, 84-95.

Yehualashet AS, Belachew TF, Kifle ZD, Abebe AM. Targeting cardiac metabolic pathways: a role in ischemic management. *Vasc Health Risk Manag*, 2020, 353-365.

## 7.SAŽETAK/SUMMARY

Stabilna angina pectoris predstavlja najčešću kliničku manifestaciju ishemijske bolesti srca, a povezana je s narušenom kvalitetom života i povećanim rizikom od štetnih kardiovaskularnih događaja. Važno je prepoznati njezine simptome i započeti s liječenjem koje ima dva glavna cilja. Prvi od njih je sprječavanje ili smanjenje pojave anginoznih simptoma te poboljšanje kvalitete života, dok je drugi cilj prevencija ozbiljnih kardiovaskularnih događaja.

Patofiziološku podlogu čini prisutna opstruktivna koronarna arterijska bolest, odnosno prisutnost aterosklerotskih plakova u epikardijalnim koronarnim arterijama zbog čega se javlja neravnoteža između potrebe srca za kisikom i opskrbe srca kisikom. Klinička slika uključuje pojavu boli, osjećaja pritiska ili stezanja u središtu prsnog koša, a moguće je i širenje prema vratu, ramenima, čeljusti, rukama i leđima. Česti simptom je i nedostatak daha, dok rjeđe dolazi do gastrointestinalnih simptoma, umora i znojenja. Karakteristično je da se simptomi javljaju uslijed fizičke aktivnosti ili emocionalnog stresa, a ublažavaju se mirovanjem ili primjenom kratkodjelujućih nitrata.

Farmakološka terapija stabilne angine uključuje primjenu antiishemijskih lijekova, kojima se nastoji uspostaviti ravnoteža između opskrbe srca kisikom i potrebe srca za kisikom, te lijekova koji preveniraju kardiovaskularne događaje. Među antiishemijskim lijekovima razlikuju se lijekovi prve i druge linije liječenja, pri čemu se u prvu liniju ubrajaju  $\beta$ -blokatori, blokatori kalcijevih kanala i kratkodjelujući nitrati. Uz dugodjelujuće nitrate, lijekovima druge linije smatraju se nikorandil, ranolazin, trimetazidin i ivabradin. Lijekovi druge linije se koriste u slučaju prisutnih kontraindikacija na lijekove iz prve linije, u slučaju njihove nepodnošljivosti ili ako se prvom linijom ne može postići dobra kontrola simptoma. Pri tome je važno istaknuti kako ne postoje usporedbe između prve i druge linije koje bi pokazale superiornost jedne skupine nad drugom u pogledu učinkovitosti. Od lijekova koji preveniraju kardiovaskularne događaje značajni su antiagregacijski lijekovi (acetilsalicilna kiselina, P2Y<sub>12</sub> antagonisti), statini i ACE inhibitori.

Revaskularizacija miokarda može se razmotriti kod bolesnika koji imaju prognostički značajne lezije ili simptome unatoč optimalnoj farmakološkoj terapiji, pri čemu je moguće izvesti perkutanu koronarnu intervenciju, premoštenje koronarnih arterija ili oboje.

## Summary

Stable angina pectoris represents the most common clinical manifestation of ischemic heart disease, and is associated with impaired quality of life and increased risk of adverse cardiovascular events. It is important to recognize its symptoms and start treatment, which has two main goals. The first of them is the prevention and reduction of anginal symptoms and the improvement of quality of life, while the second goal is the prevention of serious cardiovascular events.

The pathophysiological basis is the presence of obstructive coronary artery disease, that is, the presence of atherosclerotic plaques in the epicardial coronary arteries, which causes an imbalance between the heart's need for oxygen and the heart's oxygen supply. Clinical picture includes the appearance of pain, a feeling of pressure or tightness in the center of the chest, and it is also possible to spread to the neck, shoulders, jaw, arms and back. Shortness of breath is a frequent symptom, while gastrointestinal symptoms, fatigue and sweating occur less frequently. It is characteristic that the symptoms appear due to physical activity or emotional stress, and are alleviated by rest or by using short-acting nitrates.

Pharmacological therapy of stable angina pectoris includes use of anti-ischemic drugs which try to restore balance between the heart's oxygen supply and the heart's need for oxygen, and drugs that prevent cardiovascular events. Among anti-ischemic drugs, first- and second-line drugs are distinguished, whereby  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers and short-acting nitrates are included in the first line. In addition to long-acting nitrates, second-line drugs include nicorandil, ranolazine, trimetazidine, and ivabradine. Second-line drugs are used in case of contraindications for first-line drugs, in case of their intolerance or if good control of symptoms cannot be achieved with the first-line drug. It is important to point out that there are no comparisons between the first- and second-line drugs that would show the superiority of one group over the other in terms of effectiveness. Among the drugs that prevent cardiovascular events, antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid, P2Y<sub>12</sub> antagonists), statins and ACE inhibitors are important.

Myocardial revascularization may be considered in patients who have prognostically significant lesions or symptoms despite optimal pharmacology therapy, where percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting or both can be performed.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### FARMAKOLOŠKA TERAPIJA STABILNE ANGINE PEKTORIS

Aneta Suhi

#### SAŽETAK

Stabilna angina pectoris predstavlja najčešću kliničku manifestaciju ishemijske bolesti srca, a povezana je s narušenom kvalitetom života i povećanim rizikom od štetnih kardiovaskularnih događaja. Važno je prepoznati njezine simptome i započeti s liječenjem koje ima dva glavna cilja. Prvi od njih je sprječavanje ili smanjenje pojave anginoznih simptoma te poboljšanje kvalitete života, dok je drugi cilj prevencija ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. Patofiziološku podlogu čini prisutna opstruktivna koronarna arterijska bolest, odnosno prisutnost aterosklerotskih plakova u epikardijalnim koronarnim arterijama zbog čega se javlja neravnoteža između potrebe srca za kisikom i opskrbe srca kisikom. Farmakološka terapija stabilne angine uključuje primjenu antiishemijskih lijekova, kojima se nastoji uspostaviti ravnoteža između opskrbe srca kisikom i potrebe srca za kisikom, te lijekova koji preveniraju kardiovaskularne događaje. Među antiishemijskim lijekovima razlikuju se lijekovi prve i druge linije liječenja, pri čemu se u prvu liniju ubrajaju  $\beta$ -blokatori, blokatori kalcijevih kanala i kratkodjelujući nitrati. Uz dugodjelujuće nitratske, lijekovima druge linije smatraju se nikorandil, ranolazin, trimetazidin i ivabradin. Lijekovi druge linije se koriste u slučaju prisutnih kontraindikacija na lijekove iz prve linije, u slučaju njihove nepodnošljivosti ili ako se prvom linijom ne može postići dobra kontrola simptoma. Pri tome je važno istaknuti kako ne postoje usporedbe između prve i druge linije koje bi pokazale superiornost jedne skupine nad drugom u pogledu učinkovitosti. Od lijekova koji preveniraju kardiovaskularne događaje značajni su antiagregacijski lijekovi (acetilsalicilna kiselina, P2Y<sub>12</sub> antagonisti), statini i ACE inhibitori. Revaskularizacija miokarda može se razmotriti kod bolesnika koji imaju prognostički značajne lezije ili simptome unatoč optimalnoj farmakološkoj terapiji, pri čemu je moguće izvesti perkutanu koronarnu intervenciju, premoštenje koronarnih arterija ili oboje.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 84 stranice, 5 grafičkih prikaza, 19 tablica i 137 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: angina pectoris, patofiziologija, dijagnoza, farmakološka terapija, smjernice

Mentor: Dr. sc. **Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: Dr. sc. **Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Dr. sc. **Petra Turčić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Dr. sc. **Andrea Brajković**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

## PHARMACOLOGICAL THERAPY OF STABLE ANGINA PECTORIS

**Aneta Suhi**

### SUMMARY

Stable angina pectoris represents the most common clinical manifestation of ischemic heart disease, and is associated with impaired quality of life and increased risk of adverse cardiovascular events. It is important to recognize its symptoms and start treatment, which has two main goals. The first of them is the prevention and reduction of anginal symptoms and the improvement of quality of life, while the second goal is the prevention of serious cardiovascular events. The pathophysiological basis is the presence of obstructive coronary artery disease, that is, the presence of atherosclerotic plaques in the epicardial coronary arteries, which causes an imbalance between the heart's need for oxygen and the heart's oxygen supply. Pharmacological therapy of stable angina pectoris includes use of anti-ischemic drugs which try to restore balance between the heart's oxygen supply and the heart's need for oxygen, and drugs that prevent cardiovascular events. Among anti-ischemic drugs, first- and second-line drugs are distinguished, whereby  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers and short-acting nitrates are included in the first line. In addition to long-acting nitrates, second-line drugs include nicorandil, ranolazine, trimetazidine, and ivabradine. Second-line drugs are used in case of contraindications for first-line drugs, in case of their intolerance or if good control of symptoms cannot be achieved with the first-line drug. It is important to point out that there are no comparisons between the first- and second-line drugs that would show the superiority of one group over the other in terms of effectiveness. Among the drugs that prevent cardiovascular events, antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid, P2Y<sub>12</sub> antagonists), statins and ACE inhibitors are important. Myocardial revascularization may be considered in patients who have prognostically significant lesions or symptoms despite optimal pharmacology therapy, where percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting or both can be performed.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 82 pages, 5 figures, 19 tables and 137 references. Original is in Croatian language.

Keywords: angina pectoris, pathophysiology, diagnosis, epidemiology, pharmacological treatment, guidelines

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Riewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Andrea Brajković, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: July 2024.

