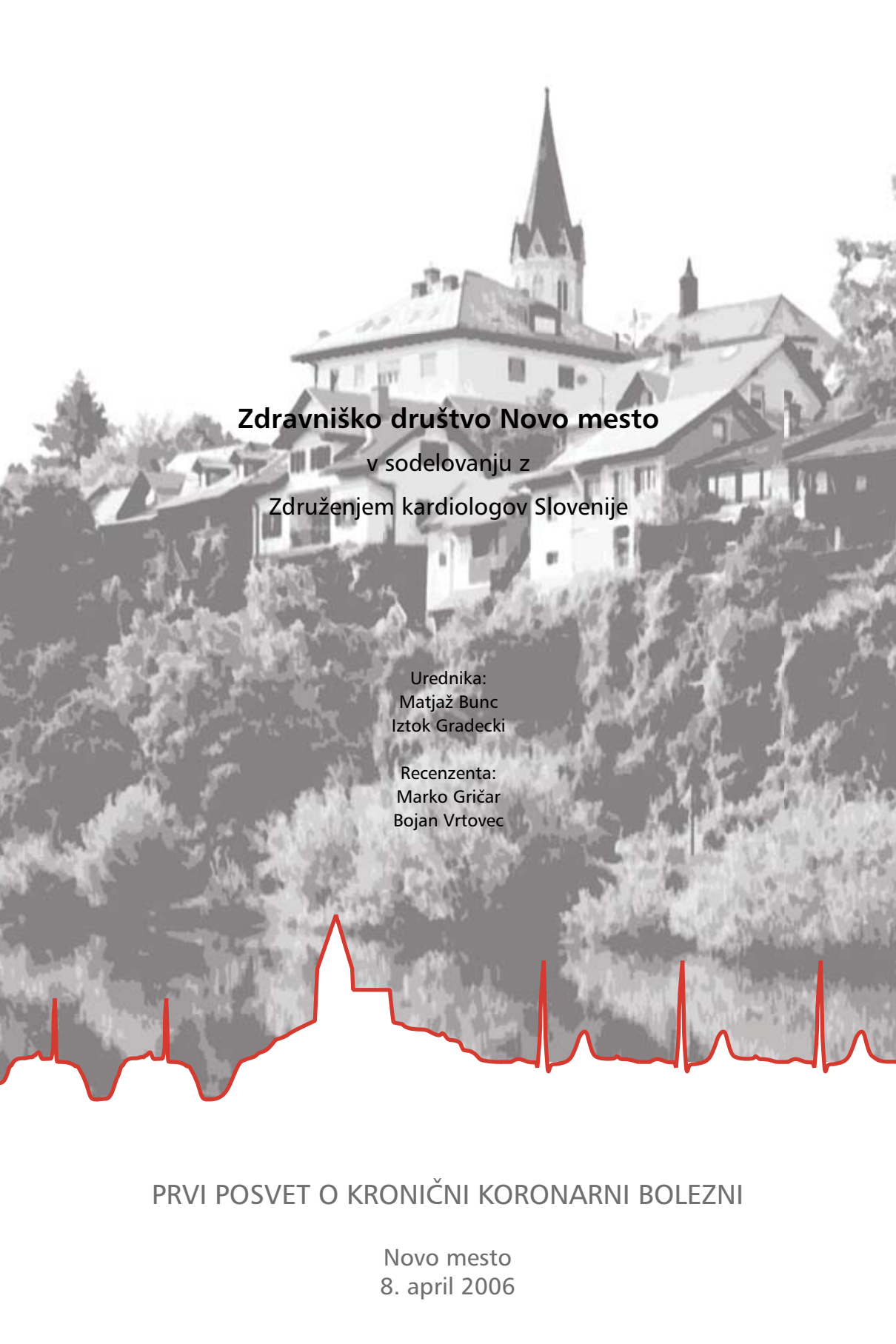


KRONIČNA KORONARNA BOLEZEN

STABILNA ANGINA PEKTORIS

izbrana poglavja



Zdravniško društvo Novo mesto
v sodelovanju z
Združenjem kardiologov Slovenije

Urednika:
Matjaž Bunc
Iztok Gradecki

Recenzenta:
Marko Gričar
Bojan Vrtovec

PRVI POSVET O KRONIČNI KORONARNI BOLEZNI

Novo mesto
8. april 2006

Kronična koronarna bolezen
STABILNA ANGINA PEKTORIS

Urednika:

Matjaž Bunc
Iztok Gradecki

Recenzenta:

Marko Gričar
Bojan Vrtovec

Tehnična urednika:

Matjaž Bunc
Nataša Kranjčević

Založnik:

Zdravniško društvo Novo mesto

Izid knjige je omogočil:

NOVARTIS Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Tivolska 30, 1000 Ljubljana

Oblikovanje in priprava za tisk: Petra Dular Muhič

Fotografija: Boštjan Pucelj

Tisk: Tiskarna Petrič, Slovenske Konjice

Število izvodov: 1000

Leto izdaje: 2006

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.12-009.72-085.22(063)(082)

POSVET o kronični koronarni bolezni (1 ; 2006 ; Novo mesto)

Kronična koronarna bolezen. Stabilna angina pektoris / Prvi posvet o kronični koronarni bolezni, Novo mesto, 8. april 2006 ; (organizator) Zdravniško društvo Novo mesto v sodelovanju z Združenjem kardiologov Slovenije ; urednika Matjaž Bunc, Iztok Gradecki. - Novo mesto : Zdravniško društvo, 2006

ISBN 961-6456-20-2

1. Gl. stv. nasl. 2. Bunc, Matjaž 3. Zdravniško društvo (Novo mesto) 4. Združenje kardiologov Slovenije

226027520

Organizacijski odbor:

Iztok Gradecki

Matjaž Bunc

Bojan Vrtovec

Boris Krajačič

Janez Toplišek

Strokovni odbor:

Peter Rakovec

Vojko Kanič

Miran F. Kenda

Iztok Gradecki

Matjaž Bunc

Nanika Škrabl

Sonja Rauter Vidovič

Matjaž Klemenc

Igor Grom

Davorin Benko

Janez Resman

PREDGOVOR

Med boleznimi srca in ožilja, ki ostajajo pri nas in v svetu vodilni vzrok umrljivosti, je najpogostejša stabilna angina pectoris. Stabilna angina pectoris je posledica kronične aterosklerotične bolezni koronarnih arterij. V zadnjih letih smo pričeli novih spoznanj o patogenezi aterosklerotične bolezni, o diagnostičnih metodah, zdravljenju z novimi zdravili, načinih revaskularizacije miokarda. Uveljavila so se nova spoznanja o dejavnikih tveganja za nastanek ateroskleroze, njihovem pomenu pri obravnavi bolnikov in ne nazadnje, celostna obravnava vključuje opredelitev bolnikove delovne zmožnosti in morebitne invalidnosti.

V zborniku so zajeti prispevki, ki nam v zaporedju od anatomije koronarnih arterij do ocene delazmožnosti in telesne okvare podajo današnje vedenje o obravnavi bolnikov s stabilno angino pectoris v klinični praksi. Vsi člani organizacijskega odbora smo prepričani, da mora biti obravnava kronične koronarne bolezni na posvetu klinično usmerjena. Mnenja smo, da bodo tako zdravniki najlažje osvojili nova spoznanja in pridobili znanje za vsakodnevno delo s temi bolniki.

Cilj posveta je izboljšanje in poenotenje obravnave bolnikov skladu z načeli dobre klinične prakse v Sloveniji. Poleg posveta je pomemben način za doseg tega cilja sprejem priporočil za obrnavo bolnikov s stabilno angino pectoris v naši državi, ki bodo sprejeta plenarno na koncu posveta.

V imenu organizacijskega odbora posveta se zahvaljujemo vsem avtorjem za pripravo prispevkov in sodelovanje na posvetu, profesorjem Petru Rakovcu, Igorju Kranjcu in Miranu F. Kendi za vodenje posveta. Zahvaljujemo se za skrbno opravljeno delo recenzentoma Bojanu Vrtovcu in Marku Gričarju. Podružnici mednarodnega podjetja Novartis v Sloveniji se zahvaljujemo za vsestransko pomoč pri izvedbi posveta.

Iztok Gradecki

Matjaž Bunc

V Novem mestu, 2. aprila 2006

1. prof.dr. Dean Ravnik, dr.med., asist.dr. Vita Čebašek, dr.med.:

ANATOMIJA KORONARNEGA ŽILJA

2. doc.dr. Matjaž Bunc, dr.med.:

FIZIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA KORONARNEGA PRETOKA

3. Janez Resman, dr.med.:

KLINIČNA SLIKA IN TELESNI PREGLED BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

4. Stojan Kariž, dr.med.:

LABORATORIJSKE PREISKAVE PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

5. mag. Martin Tretjak, dr.med.:

ELEKTROKARDIOGRAM IN DINAMIČNA (HOLTER) ELEKTROKARDIOGRAFIJA PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

6. prim. Mirko Bombek, dr.med., Tatjana Golob Gulič, dr.med.:

OBREMENITVENO TESTIRANJE PRI BOLNIKU/BOLNICI S STABILNO ANGINO PEKTORIS

7. Ludvik Puklavec, dr.med., Mitja Topalovič, dr.med.:

NUKLEARNO-MEDICINSKE PREISKAVE PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

8. Iztok Gradecki, dr.med.:

EHOKARDIOGRAFIJA PRI STABILNI ANGINI PEKTORIS

9. asist.mag. Pavel Berden, dr.med.:

SLIKOVNE PREISKAVE – CT IN MR PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

10. Anton Lobnik, dr.med., asist. Vojko Kanič, dr.med.:

KORONAROGRAFSKA PREISKAVA PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

11. asist.mag. Danica Rotar Pavlič, dr.med.:

PREVENTIVNI UKREPI IN NEMEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

12. mag. Nanika Škrabl Močnik, dr.med.:

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS Z ZAVIRALCI BETA ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV

13. prim.dr. Matjaž Klemenc, dr.med.:

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS Z INHIBITORJI ANGIOTENZINSKE KONVERTAZE IN ZAVIRALCI RECEPTORJEV ZA ANGIOTENZIN II

14. doc.dr. Bojan Vrtovec, dr.med.:

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS Z NITRATI, TIMETAZIDOM, IVABRADINOM

15. prof.dr. Mišo Šabovič, dr.med.:

ZDRAVLJENJE STABILNE ANGINE PEKTORIS S STATINI

16. doc.dr. Igor Zupan, dr.med.:

ZDRAVLJENJE MALIGNIH ARITMIJ PRI BOLNIKI S STABILNO ANGINO PEKTORIS

17. asist. Vojko Kanič, dr.med., Anton Lobnik, dr.med.:

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS Z ANTIAGREGACIJSKIMI ZDRAVILI

18. prim. Darko Zorman, dr.med.:

PERKUTANA REVASKULARIZACIJA V ZDRAVLJENJU STABILNE ANGINE PEKTORIS

19. asist.mag. Ivan Kneževič, dr.med.:

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

20. Sonja Vidovič Rauter, dr.med.:

REHABILITACIJA STABILNE ANGINE PEKTORIS

21. Marko Gričar, dr.med.:

VODENJE ZDRAVLJENJA BOLNIKA, OCENA TVEGANJA IN PROGNOZA BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

22. Gabrijela Dšuban, dr.med.:

OCENA INVALIDNOSTI IN TELESNE OKVARE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

ANATOMIJA KORONARNEGA ŽILJA

Dean Ravnik, Vita Čebašek

Medicinska fakulteta, Inštitut za anatomijo, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Srce prehranjujeta desna in leva koronarna arterija. Koronarni arteriji oblikujeta v žlebu, ki ločuje atrija od ventriklov (sulcus atrioventricularis ali sulcus coronarius), venec, zato ju tudi imenujemo koronarni ali venčni arteriji. Izhajata iz ascendentnega dela aorte tik nad izstopom aorte iz srca. Leva koronarna arterija večinoma izvira iz levega aortnega sinusa in desna iz desnega. Iz zadnjega (posteriornega) aortnega sinusa koronarne arterije izvirajo zelo redko. Zelo redko ena od koronarnih arterij manjka, v tem primeru preostala koronarna arterija prevzame celotno prehrano srca. Ustja koronarnih arterij imajo različno lego, večinoma so v višini prostega roba aortnega žepka (valvula semilunaris) ali nekoliko nad njim. Ena izmed najpogostejših različic je ločen izvor arterije za conus arteriosus, ki namesto iz desne koronarne arterije izvira samostojno iz desnega aortnega sinusa. Koronarni arteriji potekata v subepikardialnem maščevju, prekriva ju fibroelastični ovoj epikardija, ki se z vezivnimi trakovi pritrja na adventicijo. Večje veje v atrioventrikularnem ali v interventrikularnem žlebu so običajno pogreznjene globlje in mestoma prekrite z mostiči iz srčnomišičnega tkiva (1,2).

Pri srcu govorimo o treh tipih prehrane, tip pa določamo glede na dolžino in potek desne oz. leve koronarne arterije v področju srčnega križa (crux cordis). Crux cordis je predel srca, kjer se stikata pretina (septum interatriale in septum interventrikulare) in zadnje stene vseh štirih srčnih votlin ter ga na površini srca vidimo kot stikališče treh žlebov (sulcus atrioventricularis, sulcus interatriale in sulcus interventricularis posterior).

Srce ima večinoma uravnotežen tip prehrane (v 70%-ih primerov). V tem primeru desna koronarna arterija zavije v zadnji interventrikularni žleb in prehranjuje celotno diafragmalno stran desnega ventrikla, zadnjo tretjino interventrikularnega septuma ter steno levega prekata tik ob pretinu. Pri uravnoteženem tipu prehranjuje leva koronarna arterija večino diafragmalne strani levega ventrikla. Izraz »dominanca« določa, katera od arterij odda vejo v zadnji interventrikularni žleb (ramus interventricularis posterior). V primeru leve dominancije (20%) jo odda leva koronarna arterija oziroma njena cirkumfleksna veja. Pri levi dominanci prehranjuje leva koronarna arterija diafragmalno steno levega in del diafragmalne stene desnega ventrikla. V primeru desne dominancije (10%) odda zadnjo interventrikularno vejo desna koronarna arterija (tako kot pri uravnoteženem tipu), vendar arterija seže še nekoliko preko srčnega križa proti levi in prehranjuje tudi večji del diafragmalne stene levega ventrikla.

Arteria coronaria sinistra ali LCA (ang.- left coronary artery) izvira iz levega aortnega sinusa. Širši začetni del arterije pogosto imenujemo deblo leve koronarne arterije ali LMCA (ang.- left main coronary artery) in je različno dolg, od nekaj milimetrov do nekaj centimetrov. Ta del arterije leži skrit med pulmonalnim trunkusom (truncus pulmonalis) in avrikulo levega atrija ter poteka navzpred do koronarnega sulkusa, kjer se običajno veji na sprednjo interventrikularno arterijo in cirkumfleksno vejo. Ramus interventricularis anterior ali LAD (ang.- left anterior descending branch) je veja, ki jo običajno opisujejo kot nadaljevanje leve koronarne arterije. Vstopa v sprednji interventrikularni žleb in se spušča navzdol proti srčni konici, ki jo skoraj vedno doseže. V tretjini primerov se tu konča, pogosteje pa zavije okrog srčne konice še na diafragmalno stran srca in seže navzgor tudi do polovice poti do srčnega križa. Sprednja interventrikularna veja odda večje veje na levo stran (običajno 2-3), za prehrano

sprednje stene levega ventrikla. Odcepijo se pod ostrim kotom in potekajo diagonalno, zato jih imenujemo diagonalne veje (D). Prva diagonalna veja je pogosto večja od ostalih in lahko izvira tudi neposredno iz leve koronarne arterije, tako vejitev imenujemo trifurkacija. Sprednja interventrikularna veja odda nekaj krajših vej tudi na desno stran, za prehrano sprednje stene desnega ventrikla. Pod pravim kotom glede na površino srca se odcepijo septalne veje (S), ki prodirajo globoko v interventrikularni septum in ga prehranjujejo do dveh tretjin. Ramus circumflexus ali LCX (ang.- left circumflex branch) se v koronarnem sulkusu usmeri proti levemu, topemu robu srca (margo obtusus) in zavije preko njega še na diafragmalno stran srca, kjer običajno doseže področje srčnega križa. S sprednjimi, zadnjimi in stranskimi atrijskimi vejami (rr. atriales) cirkumfleksna veja prehranjuje levi atrij, z levo marginalno arterijo, ki seže skoraj do srčne konice (apex cordis), pa levi topi rob srca. Cirkumfleksna arterija odda tudi sprednjo in zadnjo ventrikularno vejo za prehrano levega ventrikla. Sprednja ventrikularna veja poteka vzporedno s prvo diagonalno vejo sprednje interventrikularne arterije, in če le-ta manjka, jo lahko nadomesti. Omeniti je treba še dve nestalni veji cirkumfleksne arterije. Prva je arterija za sinuatralni vozle (nodus sinuatralis), ki je prisotna v 35%-ih primerov (3). Od cirkumfleksne arterije se odcepi že v začetnem delu in poteka navzgor preko levega atrija vse do zgornje vene kave (v. cava superior), kjer prehranjuje sinuatralni vozle in okolišni predel srčne stene. Druga nestalna veja je arterija za atrioventrikularni vozle (nodus atrioventricularis), ki je prisotna le v 20%-ih primerov. Od cirkumfleksne arterije se odcepi zadaj, v predelu srčnega križa.

Arteria coronaria dextra ali RCA (ang. - right coronary artery) izvira iz desnega aortnega sinusa in je praviloma ožja od leve. Desna koronarna arterija je dolga, zato jo običajno delimo v dva segmenta. Prvi segment seže od aorte do desnega roba srca. Sprva poteka med pulmonalnim trunkusom (truncus pulmonalis) in avrikulo desnega atrija navzporedno navzdol do koronarnega žleba, nato pa teče po njem skoraj navpično navzdol do desnega ostrega roba srca (margo acutus). Drugi segment se prične, ko arterija preko desnega roba srca zavije na spodnjo, diafragmalno stran in se konča ob srčnem križu, kjer anastomozira s cirkumfleksno vejo leve koronarne arterije. Veje prvega segmenta so desna arterija za arteriozni konus (conus arteriosus), veje za desni atrij (vključno z arterijo za sinuatralni vozle), desne sprednje ventrikularne veje in desna marginalna arterija. Desna arterija za arteriozni konus prehranjuje sprednjo površino arterioznega konusa ter zgornji del desnega ventrikla, lahko izvira tudi neposredno iz desnega aortnega sinusa. Veje za desni atrij (rr. atriales) so razporejene v skupine (sprednje, zadnje in stranske), še pogosteje so samostojne, po ena za vsako zgoraj opisano področje. Arterija za sinuatralni vozle je večinoma veja desne koronarne arterije, čeprav to vejo lahko odda tudi cirkumfleksna veja leve koronarne arterije. Poteka med avrikulo desnega atrija in aorto navzgor in navzdol proti zgornji veni kavi (vena cava superior) in v tem področju odda veje za steno desnega atrija in vejo ramus cristae terminalis, ki poteka do sinuatralnega vozla. Veje drugega segmenta so desne zadnje ventrikularne arterije in zadnja interventrikularna arterija. Desni zadnji interventrikularni arteriji sta običajno dve, njun premer je obratno sorazmeren premeru desne marginalne arterije. Če desna marginalna arterija seže še na diafragmalno stran desnega ventrikla, ti dve arteriji lahko manjkata. Ob srčnem križu desna koronarna arterija zavije v zadnji interventrikularni žleb in se preimenuje

v ramus interventricularis posterior ali PDA (ang.-posterior descending artery). Zadnja interventrikularna veja oddaja zadnje septalne veje. Največja je prva, zgornja veja, ki se odcepi že v predelu, kjer desna koronarna arterija zavije iz koronarnega v interventrikularni žleb. Ta veja običajno odda arterijo za atrioventrikularni vozal (v 20% primerov je to veja leve koronarne arterije). Ostale septalne veje so manjše in ne sežejo globoko v pretin, saj večji del pretina prehranjujejo daljše septalne iz sprednje interventrikularne arterije.

Literatura:

1. Polaček P. Relation of myocardial bridges and loops on the coronary arteries to coronary occlusion. *Am Heart J* 1961; 61: 44-62.
2. Bloor CM, Lowman RM. Myocardial bridges in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1963; 65: 195-9.
3. Hutchinson MCE. A study of the atrial arteries in man. *J Anat* 1978; 125: 39-54.

FIZIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA KORONARNEGA PRETOKA

Matjaž Bunc

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška c. 2, 1000 Ljubljana

Po koronarnem obtoku teče kri (glej poglavje anatomija), ki preskrbuje srčno mišico s kisikom in hranivi.

Pretok po koronarnih žilah je odvisen od:

- razlike pritiskov med aorto ter desnim atrijem,
- upora v koronarnih žilah (zunajni mehanski, metabolni vplivi)
- viskoznih lastnosti krvi
- znotrajžilnih mehanskih ovir.

Mehanski vplivi na koronarni pretok (1)

Tlačna razlika med aorto in desnim atrijem omogoča pretok skozi koronarno žilje. Na koronarne žile v srčni steni vplivajo spremembe pritiskov v zunajžilnem tkivu, zaradi krčenja srčne mišice ter pritisk na endokard ob stiskanju krvi v levem prekatu (LV). Pretok skozi koronarne žile je posledično največji v fazi diastole, v fazi srčne sistole pa v predelu LV lahko za trenutek preneha. Najbolj so tlačnim spremembam v zunajžilnem prostoru izpostavljene endokardialne žile, saj je učinek stiskanja krvi v miokardu ob levem prekatu največji. Pretok skozi endokardialne žile je zato lahko še dodatno znižan ob porastu po-obremenitve srca ali pa ob povišanju distoličnega pritiska v LV. Pretok skozi koronarno žilje je moten tudi v primeru hitrega bitja srca, ko se ob skrajšanju srčnega ciklusa diastola realtivno bolj skrajša kot sistola. Vpliv krčenja srčne mišice na koronarni pretok je zaradi nižjih pritiskov v desnem prekatu (DV) ter manjše mišične mase DV znatno manjši.

Pretok skozi koronarno žilje poleg mehanskih vplivov povezanih s črpalno funkcijo srca pogojujejo tudi metabolni vplivi, ki so z mehanskimi lahko tudi vzročno-posledično povezani.

Uravnavanje koronarnega pretoka (1,2)

V srcu poteka intenziven aerobni metabolizem. Poraba kisika v delujočem srcu je 8-15 ml/min/100g. Ekstrakcija kisika iz krvi je že v mirovanju 60%, zato je možna povečana oskrba tkiv s kisikom predvsem na račun povečanja koronarnega pretoka. Povečan koronarni pretok ob stalnem pritisku v aorti je moč doseči z znižanjem koronarnega upora. Upor zdravih žil se lahko zniža na $\frac{1}{4}$ (koronarna rezerva), kar omogoči porast pretoka za 4-5 krat.

Poraba kisika v srčni mišici je lahko posledica povečane hitrosti bitja srca, utripnega volumna srca ter povečanja po-obremenitve srca (povečanje kontraktilnosti). Poraba kisika v srčni mišici je večja, kadar je ob visokem pritisku v LV utripni volumen nizek, kot pa, kadar je utripni volumen visok, pritisk v LV pa nizek (Laplace-ov zakon). Zato je npr. pri povišanem arterijskem pritisku (povišana po-obremenitev) poraba kisika v srcu pri enako opravljenem delu večja.

Metabolizem prostih maščobnih kislin, glukoze in laktata v srčni mišici je aeroben. Ob povečanih potrebah srca po kisiku številni dejavniki (3) vplivajo na znižanje koronarnega upora ter s tem ob stalni razliki pritiskov med aorto in desnim atrijem tudi povečan koronarni pretok.

Metabolni dejavniki povišanja koronarnega pretoka:

- pomanjkanje kisika, ki je fiziološki vazokonstriktor, vodi v dilatacijo koronark,
- adenozin: ob pomanjkanju kisika je motena pretvorba AMP v ATP, razgradni produkt AMP je adenozin, ki prek A_2 receptorjev povzroči vazodilatacijo,
- kopičenje laktata in H^+ ionov povzroča vazodilatacijo.

Endokrini dejavniki povišanja koronarnega pretoka:

- ATP (trombocitni), bradikini, histamin, acetilholin so vazodilatatorji, ki prek vpliva na endotelijsko celico sproščajo NO. NO difundira h gladkomišičnim celicam v žilni steni ter povzroči vazodilatacijo.
 - PGI_2 nastaja po ciklooksigenazni poti, pri uravnavanju tonusa GMC v fizioloških razmerah nima pomembne vloge. V primeru hipoksije pa lahko pomembno prispeva k vazodilataciji, predvsem ob zmanjšanem izločanju NO.
 - Iz endotelija sproščujoči hiperpolarizirajoči faktor, ki nastaja po epioksigenazni poti, aktivira od Ca^{2+} odvisne K^+ kanalčke ter s tem prispeva k vazodilataciji.
- Endotelini so najpotentnejši vazokonstriktorni peptidi. Sproščajo se iz endotelija ter prek ET_A ter ET_B receptorjev povečujejo tonus GMC v žilni steni.

Neurohumoralni dejavniki povišanja koronarnega pretoka:

- Noradrenalin, sproščen iz simpatičnih živčnih končičev, in adrenalin, sproščen iz nadledvičnice dilatirata koronarne žile prek aktivacije β_2 receptorjev.
- Simpatično živčevje prek aktivacije α_1 receptorjev lahko povzroči povečanje tonusa koronarnega žilja (cold pressor test).

Znotraj določenih vrednosti arterijskega pritiska je pretok skozi koronarne žile razmeroma stalen. Vzdrževanje stalnosti pretoka, avtoregulacija, temelji na zgoraj opisanih mehanizmi uravnavanja žilnega upora.

Subendokardialne koronarne arterije imajo zaradi mehanskih vplivov na koronarni pretok znotraj miokarda že v mirovanju deloma izčrpano koronarno rezervo. Dipiridamol in adenozin zato ob povzročenih vazodilataciji zdravih koronarnih žil povzročita prerazporeditev koronarnega pretoka iz enokarda v epikard, oziroma iz področja z zmanjšano koronarno rezervo v področje z večjo koronarno rezervo.

Ishemija in hipoksija (4)

Ishemija je posledica neravnovesja med trenutno ponudbo kisika ter metabolnimi potrebami srčne mišice po kisiku. Ishemija pri nizkem potrebnem koronarnem pretoku je lahko posledica: povišanja koronarnega žilnega tonusa, znotraj koronarne trombocitne agregacije (low flow ischemia). Med telesno obremenitvijo, ob emocionalnem stresu ipd., pa bi se koronarni pretok povečal, vendar koronarne razmere zaradi zmanjšane koronarne rezerve tega ne omogočajo (high flow ischemia). Pri hipoksiji je zmanjšana oskrba tkiv kljub ustreznemu koronarnemu pretoku. Pogostejši vzroki hipoksije so: anemije, zastrupitev s CO, kongenitalne bolezni srca.

V obeh predhodno opisanih mehanizmih ishemiije kot tudi pri hipoksiji se zaradi anaerobnega metabolizma v srčni mišici kopičijo laktat in H^+ ioni. Zaradi pomanjkanja ATP, ki pri anaerobnem metabolizmu nastaja v manjši meri kot pri aerobnem, sta moteni sistolična in distolična funkcija srca. Motena je električna aktivnost membran miocitov, kar posledično lahko povzroči motnje ritma in dodatno slabšanje črpalne funkcije srca.

Terapevtski ukrepi pri ishemični bolezni srca so zato usmerjeni k vzpostavitvi ravnovesja med porabo kisika in oskrbo miokarda s kisikom.

- Zmanjšana poraba kisika v miokardu: β -zaviralci, organski nitrati, zaviralci kalcijevih kanalčkov, ACE zaviralci, zaviralci AT_1 receptorjev

- Boljša oskrba srca s kisikom:

o kalcijevi zaviralci, organski nitrati (koronarodilatacija),

o kisik,

o antiagregacijska sredstva, statini (posredno),

o revaskularizacijski posegi.

Kolateralni pretok (pato-fiziološka revaskularizacija) lahko v veliki meri nadomesti izpad pretoka po predhodno funkcionalnih koronarnih arterijah. Kolateralni obtok predstavljajo razširjene, že predhodno obstoječe kolateralne žile ter na novo nastale žile pod vplivom ishemičnih stimulusov (2).

Endotelijska disfunkcija (5)

Endotelij je pomemben endokrini organ. Sprošča številne vazoaktivne, protiagregacijske, anti-proliferativne ter druge dejavnike. Motena funkcija endotelija je pomemben dejavnik v razvoju ateroskleroze. Zgodnji znaki motene funkcije endotelija so motnje v uravnavanju žilnega tonusa. V ožjem smislu besede gre za moteno tvorbo in sproščanje NO, v širšem smislu besede pa tudi motnjo sproščanja endotelinov.

Ateroskleroza

Ateroskleroza je vnetni proces v žilni steni, ki ga vzpodbujajo številni dejavniki, sprožilni dejavnik pa ni poznan. Rastoči plak lahko v določeni fazi razvoja po začetni zunajluminarni rasti prične ožiti žilno svetlino ter povzroči motnje v koronarnem pretoku. Koronarni pretok v mirovanju se zmanjša, ko se svetlina zmanjša za 80%, pri obremenitvi pa že pri zmanjšanju svetline za 40-50%.

Literatura:

1. Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation. *Circulation* 77: 1108-15, 1988.
2. Ganz P, Ganz W. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E et al., Sounders, 2001: 1087-113.
3. Furchgott RF. The discovery of endothelium derived relaxing factor. *JAMA* 276: 1186-8, 1996.
4. Braunwald E. Myocardial oxygen consumption. *J Am Coll Cardiol* 34: 1365-9, 1999.
5. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999.

KLINIČNA SLIKA IN TELESNI PREGLED BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Janez Resman

Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta Maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Značilnost stabilne angine pektoris je globoko, ne povsem jasno lokalizirano nelagodje v prsih in levi nadlahti, ki ga pri bolniku navadno povzroči fizični napor ali psihična obremenitev, ob počitku ali uporabi nitroglicerina pod jezik pa se poleže v petih do desetih minutah. Redkeje kot izraz bolečina bolniki ob navajanju teh senzacij uporabljajo opis kot: tiščanje, stiskanje, teža v prsih, žarenje, pečenje, tesnoba, strah, dušenje, davljenje... Navadno je neprijetni občutek lokaliziran retrosternalno brez natančne meje, seva pa po ularni strani pogosteje levega zgornjega uda. Ne širi se pod epigastrij, ne nad mandibulo in ne v ušesa oz. uhlja.

Ključna za opredeljevanje verjetnosti, ali gre pri bolniku za angino pektoris, je anamneza. Ta nam poleg lokalizacije nelagodja pove tudi o načinu njegovega pojavljanja – navadno se javi ob zadostnem naporu, narašča nekaj minut, nato pa se ob počitku v nekaj minutah poleže (bolnik med hojo postane, ne leže!). Običajno je izrazitejši v mrazu, po obroku ali družinskem prepiru za mizo, prej nastopi med jutranjim naporom. Neredko bolniki povedo, da jih ob začetku napora večkrat zapored ustavi bol in tesnoba v prsih, po nekaj počitkih pa zmorejo hojo naprej brez neprijetnosti, brez počivanja. Često tudi ob prvem prihodu k zdravniku zaradi nove tegobe že vedo, da jim hitreje odleže po nitroglicerinu, ki so ga dobili na prijateljski oz. solidarnostno upokojenski osnovi.

Diferencialna diagnostika prsne bolečine, ki nam včasih greni življenje in krati spanec, (bolniku pa zna kratiti življenje), ter nas preko klinike navadno usmeri k aparatom, obremenitvam in zbadanju, obsega tako patologijo drugih torakalnih in epigastričnih organov in struktur (požiralnik z reflukсно boleznijo ali motnjo motilitete, manj značilne biliarne kolike, kostersternalni sindrom ali Mb. Tietze, druge mišično-skeletne motnje, hujša pljučna hipertenzija, pljučni tromboembolizmi...) kot tudi drugo kardialno patologijo: akutni srčni infarkt, disekantna aortna anevrizma, akutni perikarditis, patologija aortne zaklopke...

Ena od diagnostičnih pasti, ki se jim ne da vedno ogniti, je atipična angina predvsem pri starejših bolnikih, še pogosteje pri bolnicah. Podobno je pri vse hitreje naraščajoči množici diabetikov in pri bolnikih z več boleznimi. Predvsem pri ženah je več odstopanja v lokalizaciji in kvaliteti bolečine, medtem ko jo pri starejših pogosteje nadomesti zadihanost, nenadna nemoč, potenje. Že dolgo so poznane tihe epizode miokardne ishemije pri diabetikih. Ob vsem tem pa ni redkost, da dobimo nezadostne, neuporabne in tudi zavajajoče anamnestične podatke pri starejšem bolniku zaradi naglušnosti, pozabljivosti ali demence, včasih pa celo pri mlajših, umsko še povsem svežih bolnikih, zaradi zadreg, preobremenjenosti ali zgolj lagodnosti, svoje slepe pege in splošnega nazadovanja v medčloveških odnosih.

Pomembnejši od telesnega pregleda so podatki o bolnikovi rodbinski obremenjenosti s koronarnimi dogodki, o njegovih dosedanjih kroničnih boleznih ali stanjih: visok krvni tlak (slabo ali slabše zdravljen), sladkorna bolezen, telesna neaktivnost ali popolna zanemarjenost, previsoka raven holesterola in obseg trebuha; o razvadah: leta kajenja in število dnevno pokajenih cigaret...

Telesni pregled sam nam lahko večkrat pokaže bore malo. Zagotovo bomo pogledali za vidni-

mi manifestacijami motnje presnove maščob (ksantelazme, kornealni arkus), vendar so zaradi pogostnosti pridružene periferne ateroskleroze pomembnejši pravilno ocenjeni stopalni pulzi ali redkeje zaznani žilni šumi nad vratnimi arterijami. Enkrat izmerjena vrednost krvnega tlaka ni zelo reprezentančna, čeprav nam izrazito visoka številka, še posebej diastolna, tudi nekaj pove, a je morda več vredna žal tako redka ocena srčne konice.

Sicer pa od samega pregleda srca omenimo možnost, da se med stenokardijo pojavi tretji ali glasen četrti ton ter šum mitralne regurgitacije zaradi ishemije in posledične togosti prekata oz. papilarne mišice. Ishemijo dosežemo z izovolumetrično kontrakcijo mišic rok ali nekaj počepi pred avskultacijo.

Ključni del klinične ocene verjetnosti koronarne srčne bolezni oz. stabilne angine pectoris pri bolniku pa vendarle sloni na taktni in usmerjeno pridobljeni anamnezi tako o težavi, nelagodju, ki je bolnika pripeljalo do zdravnika, kot o njegovem življenjskem ritmu, navadah in dosedanjih boleznih.

Literatura:

1. Abrams I. Chronic stable angina. N Engl J Med 2005; 352 : 2524 – 33.
2. Braunwald ZL. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6. inter. Edition 2001; izbrana poglavja
3. Fox KF. Investigation and management of chest pain. Heart 2005; 91 : 105 - 110

LABORATORIJSKE PREISKAVE PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Stojan Kariž

Splošna bolnišnica Izola, Interni oddelek, Polje 35, 6310 Izola

Uvod

Za diagnozo stabilne angine pektoris (SAP) običajno zadošča natančno odvzeta anamneza. Dodatne preiskave nam pomagajo pri potrditvi diagnoze, oceni ogroženosti bolnika in pri izbiri najustrežnejšega zdravljenja. Pomen laboratorijskih preiskav je v prepoznavanju bolezenskih stanj, ki lahko izzovejo ali poslabšajo angino pektoris in v določanju dejavnikov tveganja za pojav srčno-žilnih zapletov.

Pridružene bolezni

Pri začetni obravnavi bolnika s SAP moramo prepoznati bolezenska stanja, ki vplivajo na dobavo in porabo kisika v srčni mišici (1). Laboratorijske preiskave so v pomoč pri ugotavljanju anemije, kakor tudi bolezni s povečano viskoznostjo krvi (policitemija, levkemija, trombocitoza, hipergamaglobulinemija). Pri bolnikih s kronično boleznijo pljuč moramo pomisliti na možnost hipoksemije. Med bolezenskimi stanji, ki povečajo porabo kisika v miokardu, ne smemo spregledati povečanega delovanja ščitnice.

Za ustrezno vodenje bolnika s SAP moramo v širšem smislu upoštevati vse pridružene bolezni, ki vplivajo na potek in zdravljenje koronarne bolezni srca (KB), hkrati pa so pomemben napovednik dolgoročnega preživetja (2). Važna je laboratorijska opredelitev prisotnosti ledvične bolezni, ki se lahko kaže kot proteinurija ali kot zmanjšana glomerulna filtracija. Že blaga do zmerna ledvična odpoved je neodvisni dejavnik tveganja za ishemične zaplete pri bolnikih s KB. Tudi mikroalbuminurija je pomemben napovednik srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti, tako v splošni populaciji kot pri sladkornih bolnikih (3). V okviru celostne obravnave bolnika je pri prvem pregledu smiselno opredeliti še delovanje jeter (AST, ALT). Laboratorijske preiskave so pomembne tudi pri nadaljnjem vodenju bolnika s SAP, predvsem pri ocenjevanju uspešnosti terapevtskih ukrepov in pri ugotavljanju morebitnih neželenih učinkov zdravljenja.

Dejavniki tveganja za koronarno srčno bolezen

Opreelitev prognoze je ključen del klinične ocene na vseh nivojih oskrbe bolnikov s KB. Čeprav je SAP najpogostejša pojavna oblika KB, ki v razvitem svetu prizadene do 5 % ljudi starejših od 40 let, so razpoložljivi podatki o napovedi poteka bolezni sorazmerno skopi (4). Od klasičnih dejavnikov tveganja so laboratorijske preiskave nepogrešljive pri odkrivanju sladkorne bolezni in dislipidemije. Izsledki velikih prospektivnih raziskav so potrdili, da je zdravljenje obeh bolezni povezano z zmanjšanjem srčno-žilnih zapletov oziroma izboljšanjem prognoze KB (1). Pri bolnikih z dokazano KB znaša želeni raven celokupnega holesterola < 4,5 mmol/L, LDL holesterola < 2,5 mmol/L, trigliceridov < 1,7 mmol/L in HDL holesterola > 1,0 mmol/L za moške oziroma > 1,2 mmol/L za ženske (5).

Vnetni kazalci

Ateroskleroza je kronična vnetna bolezen. Številne epidemiološke in klinične raziskave so opozorile na pomen vnetnih kazalcev kot napovednih dejavnikov za ishemične zaplete in umrljivost pri bolnikih s KB. Med kazalci z največjo napovedno vrednostjo omenjajo predvsem levkocite, fibrinogen in CRP (6). Meta-analiza rezultatov populacijskih raziskav je pokazala, da je CRP zmeren napovednik KB, ki le mejno izboljša napovedno vrednost klasičnih dejavnikov tveganja. Tveganje za pojav KB je bilo 1,5-krat večje, če so primerjali preiskovance z vrednostmi CRP v zgornji in spodnji tretjini (7). Pri bolnikih s SAP zvišana raven CRP vpliva na hitrejše napredovanje ateroskleroze in napoveduje prihodnje srčno-žilne dogodke neodvisno od stopnje prizadetosti koronarnih arterij (8).

Med kazalci vnetja je visoko občutljivi CRP (hs-CRP) najprimernejši za uporabo v klinični praksi. Meritev mora biti narejena pri presnovno stabilnem preiskovancu brez jasnih znakov vnetja ali okužbe. Za zanesljivo oceno priporočajo povprečje dveh meritev odvzetih v razdobju 2 tednov. Če dobljena vrednost presega 10 mg/L, moramo ugotoviti vzrok okužbe ali vnetja in preiskavo ponovimo po 2 tednih. Vrednosti manjše od 1 mg/L predstavljajo majhno relativno tveganje, od 1,0 do 3,0 mg/L zmerno relativno tveganje in večje od 3,0 mg/L veliko relativno tveganje za KB oziroma pojav ishemičnih dogodkov (6).

Možganski natriuretični peptid

Možganski natriuretični peptid (BNP) je hormon, ki se izloča iz srčnih prekatov kot odgovor na povečano raztezanje miocitov. Nastaja kot neaktivni prohormon, ki se cepi v aktivni hormon BNP in neaktivni N-končni fragment (NT-pro-BNP). Glavno vlogo pri povečani plazemski koncentraciji BNP in NT-pro-BNP pripisujejo sistolični oziroma diastolični disfunkciji levega prekata, ki privede do povečanega raztezanja prekatne stene. Neposreden vzrok povečanih koncentracij BNP in NT-pro-BNP je lahko tudi ishemija srčne mišice. NT-pro-BNP je pomemben pokazatelj dolgoročne umrljivosti pri bolnikih s SAP in sicer neodvisno od obsega koronarnih sprememb ali delovanja levega prekata (9).

Homocistein

Zvišana raven homocisteina je lahko posledica prirojenih presnovnih boleznih ali pomanjkanja vitaminov B6, B12 in folne kisline. Povezana je s hitrejšim napredovanjem ateroskleroze in predstavlja pomemben neodvisni napovednik celotne umrljivosti pri bolnikih s SAP (10). Več kot 20 % starejših oseb vključenih v raziskavo Framingham Heart Study je imelo povečan nivo homocisteina v krvi (1). V nedavni raziskavi Norwegian Vitamin Trial, ki so jo predstavili na srečanju evropskega kardiološkega združenja 2005 v Stockholmu, nadomeščanje vitaminov B-6 in folne kisline pri bolnikih po prebolelem srčnem infarktu kljub pričakovanemu znižanju ravni homocisteina ni zmanjšalo pojavnosti srčno-žilnih dogodkov. Izsledki raziskave govorijo proti vzročni povezanosti med homocisteinom in KB.

Lp(a) lipoprotein

Povečane plazemske vrednosti Lp(a) lipoproteina so neodvisen napovedni dejavnik za prisotnost angiografsko potrjene KB, posebno pri bolnikih s hiperholesterolemijo. Meta-analiza populacijskih raziskav je pokazala, da imajo ljudje s koncentracijo Lp(a) v najvišji tretjini za 70 % večje tveganje za KB kot ljudje s koncentracijo Lp(a) v najnižji tretjini (11). Natančno fiziološko delovanje Lp(a) ni pojasnjeno. Ocenjujejo, da ima približno 15 do 20 % bolnikov s prezgodnjo koronarno boleznijo povečano raven Lp(a) v serumu (1).

Zaključek

Priporočila ameriškega kardiološkega združenja glede laboratorijskih preiskav pri začetni obravnavi bolnika s SAP svetujejo zgolj določitev hemoglobina, krvnega sladkorja in lipidograma na tešče, v primeru kliničnega suma pa še ščitničnih hormonov (1). V okviru celostne obravnave bolnika je smiselno pri prvem pregledu določiti kompletno krvno sliko, od biokemičnih preiskav pa dodatno vsaj kreatinin in serumske elektrolite ter albumine v urinu. Določitev hs-CRP je lahko koristna kot neodvisen napovednik srčno-žilnih dogodkov. Klinična uporabnost omenjene preiskave, kakor tudi določanja drugih biokemičnih kazalcev povečanega tveganja, ostaja pri bolnikih s SAP zaenkrat nedorečena.

Literatura:

1. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Spletna stran: www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.
2. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 576-82.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 42: 1050-65.
4. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina - results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332: 262-7.
5. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
7. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
8. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 110: 1747-53.
9. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666-75.
10. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
11. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary artery disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.

ELEKTROKARDIOGRAM IN DINAMIČNA (HOLTER) ELEKTROKARDIOGRAFIJA PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Martin Tretjak

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Standardni elektrokardiogram

Standardni 12 kanalni elektrokardiogram v mirovanju (EKG) je prva preiskava, ki jo moramo opraviti pri obravnavi bolnika s prsno bolečino. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom je EKG odločilna preiskava, saj se na osnovi EKG sprememb odločamo o nadaljnjem zdravljenju. Pri bolnikih z anamnezo obremenitvene angine pektoris (AP) na osnovi EKG-ja seveda ne moremo z gotovostjo potrditi ali izključiti koronarne srčne bolezni, EKG je namreč normalen pri 50% bolnikov z obremenitveno AP. Vendar pa lahko EKG kaže znake predhodnega miokardnega infarkta, kar pri bolniku potrjuje prisotnost koronarne srčne bolezni, pokaže pa nam tudi druge pomembne spremembe, ki lahko pomagajo pojasniti vzrok bolnikovih težav, kot so hipertrofija levega prekata, prevodne motnje, preekscitacijo in motnje ritma (1). EKG, ki ga posnamemo med epizodo prsne bolečine, je spremenjen v 50% bolnikov z AP, ki imajo sicer normalen EKG (2). V nedavno objavljeni veliki Evropski raziskavi (3) je bil EKG pri bolnikih s stabilno AP posnet v 99%, pri 41% bolnikov je bil EKG spremenjen, najpogosteje so bile prisotne ST denivelacije (v 18%) in spremembe T valov (v 19%).

Dinamična (Holter) elektrokardiografija

Vloga dinamične (Holter) elektrokardiografije je pri bolnikih z obremenitveno AP omejena. Občutljivost in specifičnost za potrditev diagnoze koronarne srčne bolezni je manjša kot pri obremenitvenem testiranju (1). Holter EKG k rezultatom obremenitvenega testiranja redko doda klinično pomembno informacijo, je pa lahko koristen pri bolnikih, ki jih ne moremo obremeniti. Pri bolnikih z znano koronarno srčno boleznijo omogoča Holter EKG identifikacijo epizod ishemije med vsakodnevnimi aktivnostmi, ki kar v 60-80% ne povzročajo simptomov (nema ishemija). Prisotnost neme ishemije pri bolnikih pomeni večje tveganje za razvoj akutnih koronarnih dogodkov, vključno z nenadno srčno smrtjo. Holter EKG omogoča spremljanje uspešnosti medikamentozne antiishemične terapije, vendar jasnih priporočil za uporabo v ta namen ni.

Kadar s Holter EKG-jem ocenjujemo ishemijo srčne mišice, uporabljamo bipolarni prsni V5 odvod. Pri vrednotenju zapisa pa je potrebna posebna previdnost, saj ishemiji podobne spremembe repolarizacije povzročajo številna druga, tudi fiziološka stanja, kot so hiperventilacija, posturalne spremembe, uporaba antiaritmičnih in psihotropnih zdravil ter elektrolitske spremembe (4).

Holter EKG omogoča tudi oceno variabilnosti srčne frekvence, katere prognostični pomen je bil potrjen pri bolnikih po miokardnem infarktu. Pri bolnikih s stabilno AP ocena variabilnosti srčne frekvence dokazanega kliničnega pomena še nima.

Literatura:

1. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394–413.
2. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2002. Dosegljivo na url: www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf
3. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 996–1010.
4. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 912–48.

OBREMENITVENO TESTIRANJE PRI BOLNIKU/BOLNICI S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Mirko Bombek, Tatjana Golob Gulič

Splošna bolnišnica Maribor, KOIM, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

Pri kronični stabilni angini pektoris je bolečina v prsnem košu (stenokardija) ob določenem naporu predvidljiva in ponovljiva, enako ishemična reakcija pri obremenitvenem testiranju. S preiskavo, če bolnik soglaša in zanjo ni kontraindikacij, a) dokažemo bolezen in ovrednotimo prag ishemije in hemodinamsko pomembnost koronarne lezije, b) ocenimo telesno zmogljivost, c) prepoznamo in ocenimo tveganje za srčnožilne zaplete, d) usmerjamo zdravljenje, e) določimo obseg varne telesne vadbe v procesu doživljenske rehabilitacije in f) podamo izhodišča za oceno delazmožnosti.

Obremenitveno testiranje na kolesu ali tekočem traku

Pri bolniku z obremenitvijo izzovemo povečano potrebo po kisiku v organizmu, kar povzroči povečano srčno delo, dvigne se krvni tlak in srčna frekvenca, poviša se poraba kisika v srčni mišici, kar v fizioloških pogojih omogoča povečan pretok v koronarnem srčnem žilju. Ko zaradi različnih razlogov ponudba ne ustreza potrebi, pride do pomankanja kisika v srčni mišici, kar izzove simptome bolečine ali dispneje, spremembe v EKG in/ali hemodinamske spremembe.

Pogoji za izvajanje preiskave: bolnik mora biti zmožen zadostne stopnje obremenitve, z normalnim ali mejno patološkim izhodiščnim EKG (npr. minimalno znižana ST veznica), brez levokračnega bloka, elektrosistoličnega ritma, WPW sindroma ali učinka zdravil, npr. digitalisa; krvni tlak in srčna frekvenca v mirovanju naj bi bila v dogovorjenih okvirjih. Obremenitveno testiranje izvajamo varno tudi v ambulantnih pogojih z usposobljenim kadrom pod nadzorom zdravnika, ki mora biti v bližini v primeru zapletov. Infarkt ali nenadna smrt se lahko zgodi v enem primeru na 2500 preiskav. Antishemična zdravila, predvsem nitrati in zaviralci adrenergičnih receptorjev β , zmanjšajo občutljivost preiskave.

Izvedba preiskave: postopno višamo obremenitev do želene stopnje, ki je primerna bolnikovi starosti, spolu in telesni teži. Spremljamo klinično sliko, EKG, krvni tlak, tudi ročno, in srčno frekvenco med obremenitvijo in po njej, s čimer dodatno ocenimo tveganje za srčnožilne dogodke. Tabela 1 (3). Kadar bolnik sam predčasno prekine preiskavo, le ta ni diagnostična, zato je nujna natančna opredelitev razlogov za prekinitev obremenitvenega testiranja.

Kot pozitiven rezultat štejemo: a) spremembe v EKG, kot je novonastala horizontalno ali descendentno znižana ST veznica za > 1 mm ali > 2 mm (slednje v primeru motenj repolarizacije še pred obremenitvijo), dvig ST veznice v odvodih kjer ni Q zobca; b) nastanek stenokardije ali dispneje; c) hemodinamske spremembe, kot je padec krvnega tlaka pod izhodno vrednost v mirovanju, spremljajoči znaki (bledica s hladnim znojenjem, izčrpanost, slabost, vrtoglavica); d) motnje ritma. Za oceno je pomembna vsaka od naštetih, diagnostično vrednost pa dviguje kombinacija sprememb. Stopnjo dosežene obremenitve izražamo v metabolnih enotah (MET), ki izražajo porabo kisika na kg telesne teže na minuto.

Dodatni dejavniki, ki lahko vplivajo na prognozo: izrazita miokardna ishemija (obseg EKG sprememb) ob nizki zmogljivosti, nema ishemija, nenaraščanje krvnega tlaka pri stopnjevani

obremenitvi (porast manj kot 20-30 mm Hg) ali njegov padec, nezadosten porast srčne frekvence (kronotropna nezadostnost), upočasnjeno upadanje srčne frekvence po obremenitvi, prekatne motnje srčnega ritma, trajanje same obremenitve, znaki disfunkcije levega prekata (1,2). Posebno ogroženi ne dosežejo obremenitve 4-5 MET, imajo > 1mm horizontalno ali descendentno denivelacijo, ki traja več kot 5 min po obremenitvi.

Nekateri novejši negativni prognostični dejavniki: a) znižanje ST veznice, ki se med testom prvič pojavi po obremenitvi, ima podoben diagnostičen pomen kot med obremenitvijo; b) hiter porast srčne frekvence v prvi minuti obremenitve; c) upočasnjeno upadanje srčne frekvence po obremenitvi zaradi neustrezne reaktivacije parasimpatičnega ž. (3,4); d) pojav malignih motenj srčnega ritma (VES, VT) po obremenitvi.

Ocenjena senzitivnost preiskave je 65-70%, pri testiranju malo ogroženih pade celo na 45%; specifičnost je 70-75%. Pri ženskah je senzitivnost in specifičnost nižja. Pri neopredeljenih testih je večinoma potrebna koronarna angiografija.

Nadaljnje odločanje v diagnostičnem postopku

Bolniki z nizkim tveganjem so tisti, ki so dosegli visoko obremenitev in srčno frekvenco, s pričakovano dinamiko krvnega tlaka, brez angine pektoris, z minimalno ishemijo v EKG ali brez nje in brez pomembnih prekatnih motenj ritma. Pri zelo ogroženih bolnikih, s pomembno ishemijo ob nizkih obremenitvah, stagnacijo ali padcem krvnega tlaka, prekatnimi motnjami ritma se odločimo za invazivno srčno diagnostiko. Pri obeh skupinah slikovne metode bistveno ne dopolnijo diagnoze. Zmerno ogroženi so mnogi bolniki z lažje okrnjeno zmogljivostjo in diskretnimi ishemičnimi spremembami ali atipičnimi prsnimi bolečinami. Pri takih bolnikih slikovne metode lahko pojasnijo diagnozo in prispevajo k prognozi bolezni (1). Pri kronični stabilni AP tudi po uspešnem zdravljenju ni pričakovati normalnega izvida OT. Tak izvid bo služil za kasnejše primerjave.

Zaključki in priporočila

Za opredelitev bolnikov s sumljivo ali znano kronično stabilno angino pektoris obstoja več funkcionalnih preiskav. Najpogosteje izberemo obremenitveno testiranje na kolesu ali tekočem traku kot najdostopnejši diagnostičen in prognostičen pripomoček, če je preiskavo možno izvesti (pridružene bolezni). V nasprotnem uporabimo eno od slikovnih preiskav (kjer odloča tudi cena in dostopnost), ki imajo bistveno prednost pri oceni viabilnosti srčne mišice. Pri bolnikih po invazivnih perkutanih ali operativnih posegih spremljamo predvsem dinamiko zaporednih izvidov obremenitvenega testiranja, kjer pa je občutljivost preiskave manjša in lokalizacija ogroženih področij slabša, zato je preiskava manj primerna.

Obremenitveno testiranje ni le stresna elektrokardiografija temveč skupna ocena sprememb v EKG, hemodinamskih spremenljivk in klinično pomembnih simptomov med obremenitvijo in po njej (5). Normalen izvid ne pomeni nujno zdravega bolnika, patološki izvid pa ne vedno

razloga za invazivno diagnostiko in terapijo. Kako nas bo preiskava usmerjala, je povezano s celokupno kardiovaskularno ogroženostjo (diabetiki pa tudi ženske se odzivajo nekoliko drugače).

Literatura:

1. Lee T, Boucher CA. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001;344:1840-45.
2. Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005;352:2524-33.
3. Curfman GD, Hillis LD. A new look at cardiac exercise testing. *N Engl J Med* 2003;348:775-6.
4. Falcone, C., Buzzi, M. P., Klersy, C., Schwartz, P. J. Rapid Heart Rate Increase at Onset of Exercise Predicts Adverse Cardiac Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005;112:1959-1964.
5. Kenda MF, Fras Z. Obremenitveno testiranje v kardiologiji. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2001. Priporočeno branje v celoti!

NUKLEARNO-MEDICINSKE PREISKAVE PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Ludvik Puklavec, Mitja Topalovič

Splošna bolnišnica Maribor, KOIM, Oddelek za nuklearno medicino, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Uvod

Ishemična bolezen srca (IBS) in njene posledice so zaradi velike obolevnosti v svetu in pri nas med vodilnimi problemi, s katerimi se srečuje zdravstvena služba. Zaradi boljšega poznavanja dejavnikov tveganja in napredka v zdravljenju je umrljivost zaradi IBS v razvitem svetu sicer manjša, vendar kljub temu zaradi staranja prebivalstva potrebe po natančni diagnostični obravnavi angine pektoris naraščajo. Zato so neinvazivne diagnostične preiskave zelo pomembne za selekcioniranje bolnikov, ki potrebujejo revaskularizacijske posege na koronarnem ožilju. Med neinvazivne preiskave spada tudi perfuzijska scintigrafija miokarda, ki omogoča oceno prekrvljenosti in krčljivosti srčne mišice.

Zgodovinski začetki metode segajo v sredino sedemdesetih let prejšnjega stoletja, ko so pričeli s t.i. planarnimi scintigrafijami srca s talijem (^{201}Tl). Kasneje so se pojavili novi radiofarmaki označeni s tehnejem ($^{99\text{Tc}}$ -sestamibi in $^{99\text{Tc}}$ -tetrofosmin) in bolj tehnično dodelane gama kamere (SPECT - tomografske), ki so omogočile natančnejšo oceno miokardne perfuzije in gibanja srčne stene. Ker je metoda neinvazivna, visoko občutljiva in relativno poceni, je danes perfuzijska scintigrafija srca v svetu in pri nas ena od standardnih metod v diagnostični obravnavi IBS (1).

Indikacije za preiskavo

Glavna indikacija za perfuzijsko scintigrafijo srca je diagnoza IBS. V diagnostičnih postopkih, ki jih izberemo za potrditev diagnoze angine pektoris, je zelo pomembno oceniti t.i. predtestno verjetnost bolezni. Npr. 60 letni moški s tipično anamnezo angine pektoris ima več kot 90% verjetnosti za koronarno bolezen, mlada ženska z netipično bolečino v prsnem košu pa ima majhno verjetnost (manj kot 10%) koronarne bolezni. Poleg verjetnosti je potrebno upoštevati tudi diagnostično občutljivost izbrane preiskave. Ker je napovedna vrednost scintigrafije relativno visoka (občutljivost 90%, specifičnost 80%), je ta diagnostična metoda bolj natančna od obremenitvenega EKG testiranja ali stres- ehokardiografije. Poleg tega omogoča ne samo potrditev ishemije srčne mišice, temveč tudi lokalizacijo in oceno obsega ishemije. če obstaja še možnost t.i. »gated SPECT« preiskave, oz. prožene ventrikulografije, pa lahko ocenjujemo z njo tudi krčljivost srčne mišice.

Ostale indikacije za scintigrafijo srčne mišice so še: ocena viabilnosti miokarda, oz. ocena velikosti infarktne brazgotine, ocena prognoze pri že znani koronarni bolezni in spremljanje prehodnosti koronarnih arterij po opravljenih revaskularizacijah (2).

Potek preiskave

Ker nas zanima razlika med prekrvljenostjo miokarda med obremenitvijo in v mirovanju, poteka preiskava v dveh fazah. Najprej pacienta obremenimo telesno (cikloergometer, tekoči trak) ali pa farmakološko (dipiridamol, adenzin, dobutamin). Ob koncu obremenitve mu vbrizgamo radiofarmak, ki se nakopiči v miokardu glede na intenzivnost pretoka v tkivih.

Kopičenje izmerimo (posnamemo) s pomočjo gama kamere. Na mestu dobre prekrvljenosti je kopičenje intenzivno, na mestu ishemije je kopičenje slabo, na mestu infarktne brazgotine pa kopičenja ni. Postopek snemanja nato ponovimo še v mirovnih pogojih in iz razlike med kopičenjem pri obremenitvi in v mirovanju, ocenimo obseg ishemije. Bolnik naj bo tešč pred preiskavo, naj ne vzame antianginoznih zdravil (nitrátov), 24 ur naj ne bi vzel blokatorjev beta receptorjev (3).

Interpretacija izvidov

Na občutljivost in specifičnost preiskave vpliva več dejavnikov:

1. Slaba telesna obremenitev bolnika. Če bolnik ne more izvesti obremenitve do submaksimalne norme, ga raje obremenimo farmakološko.
2. Kompletni levokračni blok lahko prikaže lažno pozitivno ishemijo v septumu (tudi temu se izognemo s farmakološko obremenitvijo).
3. Artefakti, ki vplivajo na intenzivnost kopičenja radiofarmaka v miokardu (oslabitev gama žarkov v ali izven prsnega koša, slabši prikaz spodnje stene levega prekata, gibanje srčne konice, moteča radioaktivnost izven srca (jetra, črevo), premikanje bolnika med snemanjem). Upoštevanje omenjenih artefaktov je v veliki meri odvisno od izkušenosti preiskovalca.

Omenjenim težavam se v glavnem da izogniti z upoštevanjem načel dobre klinične prakse, dodatna možnost je prožena ventrikulografija (gated SPECT), ki omogoča oceno krčljivosti srčne stene in iztisne frakcije (4). Občutljivost diagnoze miokardne ishemije se nekoliko razlikuje po irigacijskih področjih koronarnih arterij (največja je za LCX, nato za LAD in najslabša za RCA), vendar se celokupna občutljivost glede na velike multicentrične študije ocenjuje okoli 90% (2). Glede na to je miokardna perfuzijska scintigrafija danes v svetu uveljavljena metoda v oceni prognoze bolnikov s stabilno angino pectoris. Smrtnost zaradi koronarnega dogodka je pri bolnikih z normalnim izvidom scintigrafije 0,6%, pri bolnikih s patološkim izvidom pa 7,4% letno (5).

V Sloveniji opravljajo preiskavo v SB Izola, UKC Ljubljana, SB Celje in SB Maribor. Ustrezno opremo za izvedbo preiskave ima še SB Šempeter pri Novi Gorici.

Literatura:

1. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, et al. Clinical applications of exercise nuclear cardiology studies in the era of healthcare reforms. *Am J Cardiol* 1995; 75: 3D-13D.
2. Schweiger M, Bourguignon M, Giubini R, et al. The clinical role of myocardial perfusion scintigraphy: A cardiologist's guide. Gibbs Associates Ltd. 1999, Birmingham; Dialogs in nuclear cardiology: No.7.
3. Puklavac L. Vloga perfuzijske scintigrafije miokarda v diagnostiki koronarne bolezni. V: Hojs R, Krajcnc I, Pahor A, Skalicky M, Skok P, uredniki. Zbornik predavanj in praktikum. 7. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine "Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo" Maribor: Splošna bolnišnica Maribor, 1996: 159-164.
4. Paola EP, Smanio MD, Denny DW, et al. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *JACC* 1997; 30: 1687-92.
5. Iskander S, Iskandrian A. Risk assesment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *JACC*; 32: 57-62.

EHOKARDIOGRAFIJA PRI STABILNI ANGINI PEKTORIS

Iztok Gradecki

Šplošna bolnišnica Novo mesto, Interni oddelek, Odsek za bolezni srca in ožilja,
Šmihelska c. 1, 8000 Novo mesto

Ehokardiografija je uporabna preiskava za obravnavo bolnika, pri katerem sumimo, da ima kronično koronarno bolezen. Obremenitvena ehokardiografija nam omogoča ugotoviti morebitno prisotnost pomembne koronarne bolezni pri bolniku, opredeliti njeno mesto, stopnjo ishemije, ki jo izzovemo z določeno obremenitvijo, velikost tveganja in prognostični pomen bolezni za bolnika.

Podatki, ki jih pridobimo pri ehokardiografskem pregledu, so nam v pomoč pri postavitvi diagnoze kronične koronarne bolezni. Pri bolnikih s kroničnim pojavljanjem prsne bolečine, pri katerih sumimo, da imajo stabilno angino pektoris, nam ehokardiografski pregled opredeli morebitne posledice kronične koronarne bolezni. Pri večini bolnikov, ki jih obravnavamo zaradi stabilne angine pektoris, pa ehokardiografski pregled ni nujno potreben. Potreben je pri bolnikih s stabilno angino pektoris s pridruženim sistoličnim šumom, značilnim za stenozo aortne zaklopke, hipertrofično kardiomiopatijo ali prolaps mitralne zaklopke. Pri bolnikih, ki jih lahko ehokardiografsko pregledamo med napadom angine pektoris ali v 30 minutah po napadu, pa lahko opredelimo velikost in stopnjo ishemije miokarda. Pri ehokardiografskem pregledu smo osredotočeni na funkcionalne posledice koronarne bolezni, na zadebelitev sten levega prekata v sistoli in gibanju endokarda. Ishemija miokarda povzroči prehodne območne ali segmentne motnje krčljivosti v povirju zožane koronarne arterije. Motnje krčljivosti so prehodne, če ishemija miokarda mine, preden nastanejo nepopravljive spremembe miokarda. Če te nastanejo, so motnje krčljivosti trajne. Ehokardiografsko ugotavljanje segmentnih motenj krčljivosti ima naslednje omejitve: če je zajetih manj kot 20% debeline stene, je krčljivost normalna ali skoraj normalna, enako velja, če je zajetih manj kot 12% oboda votline levega prekata. Pri vrednotenju motenj krčljivosti moramo upoštevati klinične okoliščine, saj so te lahko posledica akutne ishemije, akutnega miokardnega infarkta ali prebolelega infarkta, »spečega«, hiberniranega miokarda, »otrplega« (stunned) miokarda, idiopatske kardiomiopatije, levokračnega bloka, elektrosistoličnega ritma, miokarditisa ipd.

Ehokardiografsko lahko vrednotimo segmentne motnje krčljivosti glede stopnje, velikosti zajetega miokarda, spremljamo spremembe krčljivosti v daljšem časovnem obdobju in opredelimo anatomsko lokacijo ishemičnega miokarda. Določimo koronarno arterijo, v povirju katere nastane ishemija miokarda. Miokard levega prekata razdelimo na segmente, ki jih določimo glede na anatomske značilnosti levega prekata. Prekrvijo jih tri koronarne arterije, vsaka ima svoje povirje, v katerem so določeni segmenti miokarda. Anatomija koronarnih arterij je enaka, kljub manjšim odstopanjem od bolnika do bolnika. Sklepamo lahko, glede na območje motene krčljivosti, katera od koronarnih arterij ima hemodinamsko pomembno zožitev, oziroma v povirju katere arterije je območje ishemije. Razmerje med zožitvijo koronarne arterije in motnjo krčljivosti miokarda je zapleteno in ga določa ravnotežje med preskrbo, miokardno prekrvitvijo in porabo kisika in ostalih potrebnih snovi za življenje in delo celic miokarda. V mirovanju se prične zmanjševati pretok skozi koronarno arterijo, ko zožitev svetline žile presega 85%, zato se v povirju te arterije pojavijo motnje krčljivosti. Pri naporu, ko se poraba miokarda poveča, lahko že 50% zožitev postane omejitev za potreben pretok in nastane motnja krčljivosti območja miokarda, ki ga prehranjuje ta arterija. Motnja krčljivosti miokarda se kaže v naslednjih stopnjah:

- hipokinezija: zmanjša se zadebelitev v sistoli in gibanje proti centru votline levega prekata
- akinezija: stena se ne zadebeli in se ne giblje
- diskinezija: stena se paradokсно boči navzven v sistoli in se lahko celo stanjša v sistoli.

Kronična koronarna bolezen, s pridruženno stabilno angino pektoris ali pa brez nje, lahko oslabi sistolično funkcijo levega prekata. Pri takšnem bolniku so velikost in stopnja regionalnih motenj krčljivosti miokarda in globalne sistolične funkcije opredeljene s parametri, kot je iztisni delež, frakcijsko skrajšanje, seštevek segmentnih motenj krčljivosti, pomembni podatki. Pri odločanju o izbiri najboljšega načina zdravljenja določenega bolnika so ti podatki temelj naše odločitve.

Pri bolnikih, pri katerih ne moremo opraviti obremenitvenega elektrokardiografskega testiranja, lahko opravimo obremenitveno testiranje s slikovnim prikazom. To so bolniki:

- z levokračnim blokom, preekscitacijskim sindromom (WPW) in ostalimi motnjami prevajanja
- z več kot 1 mm denivelacije ST spojnice v mirovanju, vključno s tistimi, ki imajo hipertrofijo levega prekata ali so zdravljeni z digitalisom
- ki ne zmorejo zadosti velikega telesnega napora in moramo pri njih opraviti obremenitev s farmakološkim agensom
- s prejšnjo revaskularizacijo miokarda, kjer je pomembno določiti mesto ishemije za opredelitev funkcionalnega pomena stenoze arterije in/ali ugotoviti viabilnost miokarda.

Obremenitvena ehokardiografija ima, ne glede na izbrani način obremenitve (telesni napor, farmakološki agensi), visoko občutljivost in specifičnost za potrditev koronarne bolezni, primerljivo z nuklearnimi preiskavami. Za obremenitveno ehokardiografijo, pri kateri uporabimo telesni napor, je senzitivnost preiskave 85%, pri uporabi dobutamina pa 82%. Pri večžilni koronarni bolezni je odstotek pri uporabi telesne obremenitve 90%, pri enožilni 79%. Specifičnost je pri obremenitveni ehokardiografiji, pri kateri uporabimo telesni napor, 86%, in pri uporabi dobutamina 85%.

Obremenitvena ehokardiografija nam poleg potrditve koronarne bolezni pri posameznem bolniku omogoča natančno oceno velikosti ishemičnega miokarda, določi, katera in koliko koronarnih arterij je prizadetih. Pomembnost koronarne bolezni ocenjujemo po stopnji ishemije, ki jo med obremenitveno ehokardiografijo dosežemo. Znaki ishemije miokarda, ki kažejo stopnjo ishemije:

- stopnja motene krčljivosti (hipokinezija, akinezija, diskinezija)
- velikost ishemičnega področja miokarda (število prizadetih segmentov)
- čas, ki je bil potreben za izziv ishemije
- čas, ki je bil potreben za vzpostavitev enakega stanja kot pred preiskavo

Rezultat preiskave ima tudi prognostičen pomen za bolnikovo usodo glede nadaljnjega poteka koronarne bolezni.

Ugotavljanje viabilnosti je indicirano pri bolnikih s koronarno boleznijo in slabo sistolično funkcijo levega prekata, ki so primerni kandidati za revaskularizacijo miokarda (s perkutanimi intervencijskimi posegi na koronarnih arterijah ali kirurškimi obvodi).

Pomembne prednosti preiskave so: večnamenska uporabnost same preiskave in opreme, ki se uporablja pri preiskavi, nizki stroški nakupa potrebne opreme, nizek strošek posamične preiskave, neinvazivost, ne zahteva obsevanja, ne zahteva veliko prostora in osebja, čas preiskave je kratek, rezultati so na voljo takoj po končani preiskavi.

Med glavne pomanjkljivosti preiskave štejemo, da je potrebno pri diagnostiki koronarne bolezni doseči ishemijsko, izvajanje preiskave je omejeno na bolnike, ki imajo dobro ultrazvočno okno, omejeno je s slabo vidljivostjo endokarda in s težavami pri zagotavljanju dobrih pogojev za ehokardiografski prikaz srca med telesnim naporom. Rezultat preiskave je zelo odvisen od izkušenosti izvajalca, zato naj obremenitveno ehokardiografijo izvaja za to preiskavo izšolan kader.

Pri ehokardiografskem pregledu bolnika z ishemično boleznijo srca moramo uporabiti vse možnosti, ki so nam danes na voljo pri sodobnih ultrazvočnih aparatih: eno in dvodimenzionalni prikaz, harmonični prikaz, barvni in spektralni doplerski prikaz ter tkivni doplerski prikaz, z uporabo kontrasta pri transtorakalnem, transezofagealnem pregledu in obremenitveni ehokardiografiji. To nam zagotavlja tak rezultat ehokardiografske preiskave, ki nam bo vedno omogočil izbiro najboljše odločitve o nadaljnjem zdravljenju bolnika s kronično koronarno boleznijo.

Literatura:

1. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2002. Dosegljivo na url: www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf
2. Armstrong FW, Aurigemma PG, Beller AG, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2003. Dosegljivo na url: www.acc.org/clinical/guidelines/echocardiography/echocardiography.pdf
3. Picano E. Echocardiographic signs of ischemia. V: Picano E. Stress echocardiography. 4th edition. Heidelberg:Springer-Verlag; 2003. p.34-50.
4. Gradecki I. Obremenitvena ehokardiografija. V: Križman I, ur. Interna medicina 2004. Novosti in aktualnosti. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2004, 125-9.
5. Gradecki I. Diagnostične možnosti in pomen ocene viabilnosti miokarda. V: Kenda FM, Fras Zur. Zbornik 19. Radenski dnevi Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2001:63.
6. Gradecki I. Ehokardiografija pri ishemični bolezni srca. Novice Združenja kardiologov Slovenije. 2001; 8, 15, 4.

SLIKOVNE PREISKAVE – CT IN MR PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Pavel Berden

Klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

V prispevku prikažemo vlogo računalniške tomografije (CT) in magnetne resonance (MR) pri bolnikih s stabilno angino pektoris. CT uporabljamo za oceno poapnelosti koronarnih arterij in s kontrastom kot računalniško tomografsko arteriografijo (CTA) za prikaz teh arterij. S CTA je možna tudi ocena funkcije levega prekata. Prikaz koronarnih arterij z MR še ni zanesljiv, odlična pa je meritev mase in volumnov levega prekata ter ocena funkcije.

Uvod

Bolezen koronarnih arterij ostaja vodilni vzrok smrti v deželah zahodnega sveta. Kateterska koronarna angiografija je zlati standard za prikaz koronarnih arterij. Njena bistvena prednost je visoka prostorska ločljivost in možnost takojšnjega nadaljevanja v interventni terapevtski poseg (1). Vendar pa je (v ZDA) dve tretjini koronarografij zgolj diagnostičnih, kar je privedlo do razvoja neinvazivnih tehnik v tem področju – magnetna resonanca (MR) srca in koronarnih arterij, računalniška tomografija z elektronskim topom (electron-beam computed tomography – EBCT), večrezinska spiralna računalniška tomografija (multislice spiral computed tomography – MSCT). Za prikaz koronarnih arterij je trenutno najbolj uporabna MSCT (2), za oceno funkcije prekata, perfuzije in prizadetosti srčne mišice pa MR.

Tehnične zahteve pri MSCT in MR srca, potek preiskave ter uporabnost

O kvaliteti slike pri MSCT in MR odločajo številni dejavniki; pomembnejši so prostorska, kontrastna in časovna (temporalna) ločljivost (3). Prostorska ločljivost pomeni sposobnost ločevanja drobnih struktur. Kontrastna ločljivost nam pove, kolikšna je potrebna razlika v absorpciji rentgenskih žarkov (CT) dveh tkiv, da ju lahko medsebojno razlikujemo. Časovna ločljivost je zelo pomembna pri strukturah, ki se med slikanjem premikajo (4). Definirana je kot čas, ki je potreben za zajem podatkov ene rezine. Enake zahteve so pri MR; njena odlika je visok naravni kontrast med krvjo v gibanju in ostalimi strukturami.

Prikaz koronarnih arterij je zaradi majhnega premera in zavitega poteka arterij ter gibanja srca med slikanjem posebno zahteven. Za prikaz drobne in kompleksne anatomije srca potrebujemo visoko prostorsko in kontrastno ločljivost. Visoka časovna (temporalna) ločljivost je nujna zaradi zmanjšanja artefaktov gibajočega srca. Kateterska angiografija ima časovno ločljivost okrog 20 milisekund, kar je zaenkrat za neinvazivne preiskave nedosegljivo (trenutno okrog 100 ms).

Bolnik mora biti med slikanjem povsem pri miru. MSCT se opravi v zadržanem dihu in traja okrog 20 sekund. Posebna zahteva pri CTA koronarnih arterij je dovolj nizka srčna frekvenca, ki naj ne presega 65 udarcev v minuti (4). Bolniku vstavimo v kubitarno veno ustrezno širok kanal (20 G) za vbrizganje kontrastnega sredstva in namestimo elektrode na prsni koš. Slikanje srca mora biti usklajeno z EKG, da so slike vedno v enaki fazi srčnega cikla.

CTA odlično prikaže normalno prehodne, nekalcinirane koronarne arterije, zato je zelo primer-na metoda za prikaz ektopičnega odcepišča in anomalnega poteka arterije (5). CTA omogoča zanesljiv anatomski prikaz sosednjih struktur, ki z katetrsko angiografijo ni možen. Koronarni obvodi so običajno širokega premera, minimalno kalcinirani in razmeroma nepomični ter zato zelo ugodni za prikaz z CTA (6). Najbolje prikažemo venske obvode. Zaporo obvoda prikažemo s skoraj 100% občutljivostjo in značilnostjo. V več študijah je CTA pokazal visoko negativno napovedno vrednost (NNV), zato ga uporabljajo za izključevanje koronarne pa-tologije pri bolnikih z netipično prsno bolečino. Pomen določanja stopnje poapnelosti koro-narnih arterij še ni povsem jasen; v študijah ugotavljajo, da je izrazita poapnelost (>1000) povezana s povečanim tveganjem za MI ali srčno smrt (7).

MR je neinvazivna tehnika, saj ni sevanja. Paramagnetno kontrastno sredstvo za razliko od jodnega, ki se uporablja pri MSCT ni nefrotoksično. Potrebujemo ga le za ločevanje tumor-jev in strdkov ali prikaz koronarnih arterij, medtem ko za oceno funkcije srca ni potrebno. Najnovejše hitre tehnike s kontrastnim sredstvom izrazito izboljšajo prikaz arterij, vendar klinično še niso uporabne (8). Razvijajo se številne tehnike – ugotavljanje koronarnega pre-toka, metabolizma srčne mišice, ocena perfuzije, prikaz gibanja stene prekata med stresom, prikaz ishemično prizadete mišice. Najuporabnejša je trenutno za oceno funkcije levega prekata in oceno perfuzije (9).

Zaključek

MSCT koronarnih arterij se uporablja predvsem za:

- ugotavljanje ektopičnih odcepišč in prikaz anomalnega poteka koronarnih arterij
- prikaz prehodnosti koronarnih obvodov
- ugotavljanje prizadetosti koronarnih arterij pri bolnikih z atipično simptomatiko

MSCT je varna in dokaj zanesljiva metoda za oceno malo kalciniranih koronarnih arterij pri bolnikih s dovolj nizko srčno frekvenco in stabilnim ritmom. Visoka NPV omogoča izključitev pomembne CAD pri nizki ali srednji verjetnosti. Ocena poapnelosti koronarnih arterij je lahko napovednik tveganja za srčno smrt.

MR preiskava je manj invazivna kot CT, ki je pri pregledu koronarnih arterij združen z razmero-ma visoko dozo sevanja – 7 do 10 mSv. Uporablja se predvsem za oceno funkcije levega prekata, omogoča pa tudi zanesljiv prikaz perfuzije in prizadetosti ishemične srčne mišice. Tehniki bosta v bodočnosti verjetno dopolnjujoči, prikaz koronarnih arterij, funkcije srce in prizadetosti srčne mišice pa bo nedvomno neinvaziven.

Literatura:

1. Schoepf UJ, Becker CR, Ohnesorge BM, Yucel EK. CT of coronary artery disease. *Radiology* 2004; 232: 18-37.
2. Schoenhagen P, Halliburton SS, Stillman AE, Kuzmiak SA, Nissen SE, Tuzcu EM, White RD. Noninvasive imaging of coronary arteries: current and future role of multi-detector row CT. *Radiology* 2004; 232: 7-17.
3. Wintersperger BJ, Nikolaou K. Basics of cardiac MDCT: techniques and contrast application. *Eur Radiol Suppl* 2005; 15: B2-9.
4. Hoffmann MHK, Shi H, Manzke R, Schmid FT, De Vries L, Grass M et al. Noninvasive coronary angiography with 16-detector row CT: effect of heart rate. *Radiology* 2005; 234: 86-97.
5. De Feyter PJ, Kerstin GP. Coronary artery anomalies in the adult. In: De Feyter PJ, Kerstin GP, editors. *Computed tomography of the coronary arteries*. London: Taylor & Francis; 2005. p. 111-8.
6. De Feyter PJ, Kerstin GP. Coronary bypass graft imaging. In: De Feyter PJ, Kerstin GP, editors. *Computed tomography of the coronary arteries*. London: Taylor & Francis; 2005. p. 121-6.
7. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003;228: 826-33.
8. Gerber BL, Coche E, Pasquet A, Ketelslegers E, Vancraeynest D, Grandin C et al. Coronary artery stenosis: direct comparison of four-section multi-detector row CT and 3D navigator MR imaging for detection—initial results. *Radiology* 2005; 234: 98–108.
9. Jennifer HM, LJ Shaw, Andrew Arai et al. Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women With Suspected Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005; 111:682-93

KORONAROGRAFSKA PREISKAVA PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Anton Lobnik, Vojko Kanič

Splošna bolnišnica Maribor, KOIM, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Koronarna angiografija (KA) je selektiven, kontrasten radiološki prikaz koronarnih arterij (1). To preiskavo je prvi opravil Sones l. 1959, izpopolnila pa sta jo Jutkins in Amplatz l. 1967 (1, 2). Uvedba koronarne angiografije v klinično prakso je pomenila prelomnico v diagnostiki in zdravljenju koronarne arterijske bolezni (KAB). To je bila osnova za razvoj koronarnih bypass operacij (CABG) in perkutanih koronarnih posegov (PTCA). Vse do danes je ostala osnovna metoda za načrtovanje revaskularizacijskih posegov na srcu (1).

Koronarna ateroskleroza je najpogostejši vzrok angine pektoris (AP). Simptomatika je odvisna od stopnje, dolžine in hitrosti nastanka zožitev, ter od števila zoženih koronarnih arterij; ločimo eno-, dvo- ali trožilno KAB ali zožitev debela leve koronarne arterije (2). Medtem, ko se pri nestabilni AP skoraj vedno odločimo za KA, je odločitev glede invazivne diagnostike pri stabilni AP odvisna od stopnje tveganja za posameznega bolnika. Prej se odločimo za preiskavo, kadar gre za funkcijski razred III. in IV. po CCA, izrazito pozitiven izvid obremenitvenega testiranja ali za močno okrnjeno funkcijo levega prekata (iztisni delež manj kot 40%) (1, 2) (tabela 1). Pri odločitvi za invazivno srčno diagnostiko seveda upoštevamo tudi starost, poklic, motivacijo bolnika, ..

Pri bolnikih z visokim tveganjem so čakalne dobe tudi v Sloveniji kratke - manj kot mesec dni.

Kontraindikacij (KI) je danes zelo malo. K temu je seveda pripomoglo dejstvo, da med akutnim koronarnim sindromom opravljamo to preiskavo brez predhodne priprave pri najbolj nestabilnih bolnikih (1). Relativne KI so: febrilna stanja, pomembna anemija, oz. sum na aktivno krvavitev; tudi starostne omejitve praktično ni. Kljub širokim indikacijam pa to ne pomeni, da se pred načrtovanjem KA ne bi vedno vprašali o smiselnosti posega.

Tudi odklonitev morebitne kirurške revaskularizacije danes več ni KI, saj jo pogosto lahko nadomestimo s perkutanimi posegi. KA omogoča natančno oceno zožitev na koronarnih arterijah. Ločimo tip A, B in C zožitev pri obstruktivni KAB. Ocena tipa zožitve je zelo pomembna pri odločitvi operaterja glede PTCA. Rezultati so pri zožitvah tipa C slabši. Potrebno se je zavedati, da vsaka več kot 70% zožitev ni simptomatska oz. ne vpliva bistveno na prognozo bolnika. Poleg izvida KA je pomembno upoštevati izvide obremenitvenih testov (3).

Ob obstruktivni KAB, ki zajema več kot 90% KAB, obstajata še difuzna obstruktivna in difuzna ektatična oblika KAB, ki za revaskularizacijo nista najbolj primerni. Odsotnost pomembnih zožitev še ne izključuje ateroskleroze koronarnih arterij, saj nam KA pove le malo o sami žilni steni (4). Glede tega je potrebno včasih dodatno opraviti intravaskularno ultrazvočno preiskavo (IVUS), ki je varna in omogoča natančno oceno ekstraluminalne ateroskleroze (1). Veliko obeta »multislice« CT (MSCT), ki omogoča istočasno oceno lumna in žilne stene ter je neinvazivna. Kljub dobri rezultatom glede zožitev v proksimalnih segmentih (specifičnost je več kot 95%) pa ostaja klasična KA referenčna metoda za anatomsko oceno koronarnega obtoka (5). S KA lahko bolje ocenimo periferne segmente koronarnih arterij, predvsem pa kolateralno cirkulacijo; največjo prednost daje možnost nadaljevanja diagnostičnega v takojšnji

terapevtski poseg. Interventni kardiologi si obetamo, da nam bo MSCT v pomoč pri spremljanju bolnikov po CABG in PTCA. Tako se bomo lažje odločili glede ponovne KA.

Upoštevati je potrebno, da je KA invazivna preiskava, tudi pri izkušenih operaterjih so možne komplikacije. Resnih komplikacij je malo, mortaliteta je nižja od 0.5%. Najvišja je pri pomembnih zožitvah debla leve koronarne arterije in pri zelo simptomatskih bolnikih (NYHA IV), vendar tudi tukaj ni višja kot 0.8%. Čeprav je večjih žilnih komplikacij manj kot 0.5% in so sistemske komplikacije (vagalna reakcija, anafilaktične reakcije) ter maligne motnje ritma redke, pa ne smemo pozabiti, da so vedno možne. Nanje moramo vedno misliti in pravočasno ukrepati. Zaradi možnih zapletov je potrebno indikacije skrbno izbirati. Kljub temu pa ne oklevati, kadar je jasno, da je preiskava nujna.

Tabela 1: Indikacije za KA pri asimptomatski ali stabilni AP (2)

razred I	razred IIA	razred IIB
CCS f.r.III in IV	CCS f.r.III ali IV, ki se izboljša v f.r.I ali II po medikamentozni terapiji	CCS f.r.I, II z mejno pozitivnimi neinvazivnimi testi
visoko tveganje glede na neinvazivne teste	CCS f.r. I, II s poslabšanjem neinvazivnih testov	asimptomatski pacienti z mejno pozitivnimi neinvazivnimi testi in prisotnimi dejavniki tveganja
reanimirani po nenadni srčni smrti	posebna skupina poklicev (pilot, voznik avtobusa, strojevodja,..)	asimptomatski pacienti po MI z normalno funkcijo LV

Literatura:

1. Pepin C. Coronary Angiography and Cardiac Catheterisation, Topol EJ.: Comprehensive Cardiovascular Medicine. Lippincott-Raven 1998; 27-43, 1289-1365.
2. Davidson CJ, Bonow RO, Popma JJ, Bittl J. Cardiac Catheterisation, Coronary Angiography and Intravascular Ultrasonography. In: Braunwald E: Heart disease: A Textbook of cardiovascular Medicine, Sixth Edition. W.B. Saunders Company 2001; 359-421.
3. Lobnik A, Kanič V: Ateroskleroza in koronarno žilje. Iz prakse za prakso 12-Zbornik predavanj, Maribor 2001; 73-79.
4. Bugiardini R, Bairey CN. Angina with »normal« Coronary Arteries. JAMA 2005; Jan 26, 2005. 293; 477-483.
5. Cademartiri F et al: Slice Computed Tomography Coronary Angiography. Joint interventional meeting Rome 2006. 445-455.

PREVENTIVNI UKREPI IN NEMEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKU S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Danica Rotar Pavlič

Katedra za družinsko medicino, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana,

Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije, Dunajska 65, 1000 Ljubljana

Uvod

Učinkovitost preventivnih, kurativnih in rehabilitacijskih ukrepov v medicini vrednotimo s kazalniki stanja, s katerimi prikazujemo uspešnost, ali pa na njihovi podlagi pripravimo predloge za izboljšanje. Osnovni kazalniki, ki jih navajam v nadaljevanju, kažejo, da smo na področju boleznih srca in ožilja dosegli pomembne rezultate.

Srčno-žilne bolezni so bile pri nas leta 1988 vzrok za 48% smrti, v letu 2003 pa za 38% smrti. Pričakovano trajanje življenja ob rojstvu je leta 1985 za moške znašalo 67,96 leta in za ženske 76,30 leta. Leta 2003 je pričakovano trajanje življenja za moške znašalo 72,60 leta in za ženske 80,35 leta. Pojavnost ishemične bolezni srca (ne glede na spol) je leta 1985 znašala 128,72/100.000 prebivalcev, leta 2003 pa 94,37/100.000 prebivalcev. Pojavnost ishemične bolezni srca glede na spol je leta 1985 za moške znašala 185,88/100.000 prebivalcev in za ženske 89,14/100.000 prebivalcev. Leta 2003 se je pojavnost pri moških zmanjšala na 135,95/100.000 prebivalcev in pri ženskah na 62,90/100.000 prebivalcev.

Nefarmakološki ukrepi pri bolniku s stabilno angino pektoris

Zastavljeni cilji so:

- izboljšanje prognoze, preprečevanje zapletov in smrti,
- zmanjševanje ali preprečevanje simptomov.

Uspehi so večji, če k spremembi življenjskega sloga vzpodbudimo vso družino in ne le posameznika.

Opustitev kajenja

Vse kohortne raziskave so pokazale koristi opustitve kajenja. V raziskavi, v kateri so pet let angiografsko spremljali 4165 bolnikov, je pripisljiva umrljivost pri kadilcih znašala 22% in pri tistih, ki so opustili kajenje 15% (1). Doll, ki je prek 40 let sledil kohorti 34 tisoč britanskih zdravnikov, je pri nekadilcih beležil 30% manj ishemičnih in drugih bolezni srca (2). Opustitev kajenja najverjetneje ne spremeni značaja anginalnih simptomov, vendar gotovo zniža umrljivost bolnikov z ishemično boleznijo srca, zato je obvezen sestavni del obravnave bolnika kadilca (dokaz A) (3, 4). Ob tem so se različne strategije opuščanja kajenja pokazale kot primerljivo uspešne, zato strategijo prilagodimo bolniku.

Urnavanje in nadzor nad telesno težo

Bolnikom z normalno telesno težo svetujemo sredozemski način prehrane z rednim uživanjem zelenjave, sadja, rib in perutnine. Intenzivnost prehranskih sprememb je odvisna od celokupne ravni holesterola LDL in drugih lipidov v krvi. Ljudem s čezmerno telesno težo priporočamo izgubo odvečnih kilogramov. Pri oceni teže uporabljamo indeks telesne mase (ITM). Če je ta večji oziroma enak 30, to po nekaterih ocenah poveča tveganje za smrt za 50-150%.

Strategija zniževanja telesne teže naj obsega naslednje ukrepe:

- izogibanje nezdravim razvadam,
- izdelava prehranskega načrta (V tednu dni načrtujemo izgubo od 0,5 do 1 kg telesne teže. Tisti, ki kilograme hitro izgubijo, jih tudi spet hitro dobijo nazaj. Osebe, ki postopno znižujejo telesno težo, jo tudi uspešneje vzdržujejo. Za izgubo od 0,5 do 1 kg telesne teže v tednu dni je treba uživati hrano, ki vsebuje največ 1200 do 1500 kalorij na dan oziroma največ 1500 do 1800 kalorij na dan. Bolnikom svetujemo, naj ne črtajo celotne prehranske skupine, ampak naj uživajo raznovrstno hrano).
- uživanje manj slane hrane (Hrana, ki je bogata z natrijem, povzroča povečanje krvnega tlaka. Ker kuhinjska sol vsebuje 40% natrija, svetujemo, da bolnik omeji dnevni vnos soli na 2400 mg ali manj, kar znaša manj kot eno čajno žličko soli na dan).
- program telesne aktivnosti (Za zmanjšanje telesne teže je treba porabiti več kalorij. Oseba, ki tehta na primer 90 kg in prehodi 2,4 kilometra na dan ter poje enako količino hrane kot pred začetkom telesne aktivnosti, bo v enem letu izgubila približno 7 kg).
- vztrajanje pri novo-osvojenih navadah.

Opustitev tveganega uživanja alkoholnih pijač

Ker čezmerno uživanje alkoholnih pijač zmanjšuje učinkovitost zdravil, ki znižujejo krvni tlak in vpliva na delovanje organov, je priporočljivo omejiti vnos alkohola na 1 enoto na dan.

Fizična aktivnost

Pred programom vadbe morajo bolniki nujno opraviti obremenitveni preizkus, s katerim ločimo manj ogrožene bolnike od zmerno in hudo ogroženih. Pri telesni zmogljivosti >6 MET ali 90 W brez angine pektoris ali pomembne ishemiije je tveganje za nepričakovani koronarni dogodek majhno. Priporočamo hitrost hoje do 50 ali 60% največje srčne frekvence. Trajanje hoje vsak teden podaljšamo za 5 minut. Če je stanje stabilno, lahko dejavnost povečujemo do doseganja ciljne srčne frekvence. Bolnikom, ki imajo omejujoče simptome (NYHA II in III), priporočamo, da opravijo celostno rehabilitacijo v zdravilišču ter se včlanijo v koronarne klube. Nadzorovana vadba zmanjšuje dejavnike tveganja, kot sta visoka raven lipidov in debelost. Lahko zmanjša tudi potrebo miokarda po kisiku za določeno količino dela.

Literatura:

1. Viletstra RE, Kronmal RA, Oberman A, Frye RL, Kilip T. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from CASS registry. *Journal Am Med Ass* 1986; 255: 1023--7.
2. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901--911.
3. Smernice Evropskega kardiološkega združenja. Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 1997; 18: 394--413.
4. Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 1998; 19: 1165--1177.

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS Z ZAVIRALCI BETA ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV

Nanika Škrabl Močnik

Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za bolezni srca, pljuč in ožilja, Oblakova 5, 3000 Celje

Blokatorji beta adrenergičnih receptorjev (BB) so standardno priporočeno zdravilo za bolnike s prebolelim miokardnim infarktom (1), ki nimajo kontraindikacij za to zdravilo. Z uporabo BB se zmanjša srčna umrljivost za 25 - 40%, predvsem na račun nenadne srčne smrti in reinfarkta (2). Priporočilo je utemeljeno z najtrdnjšimi dokazi in velja za bolnike z ishemično boleznijo srca brez prebolelega MI kot za bolnike s prebolelim MI. BB učinkovito zvišujejo prag angine pectoris in izboljšujejo zmogljivost za telesne napore. Znižujejo število simptomatskih in asimptomatskih ishemičnih epizod.

BB pomembno zmanjšajo celokupno smrtnost, nenadno srčno smrt in število ponovnih infarktov, tudi pri bolnikih z okrnjeno funkcijo levega prekata. Preden so se BB pojavili kot ključno zdravilo srčnega popuščanja, so se postavljala vprašanja, kako je z blokatorji beta adrenergičnih receptorjev pri bolnikih po srčnem infarktu z oslabiljeno funkcijo levega prekata. CAPRICORN študija s carvedilolom je bila ena prvih študij, ki je dokazala bistveno boljše preživetje bolnikov po MI z okrnjeno funkcijo levega prekata pri bolnikih, ki so jemali poleg uveljavljenih zdravil (ACE-i in aspirin) še BB. Poleg carvedilola sta najbolj uveljavljena metoprolol in bisoprolol. Beta blokatorji so zlasti pomembno zdravilo pri sladkornih bolnikih zaradi visoke rizičnosti v tej skupini. Raziskave so pokazale, da je beta blokator varno zdravilo tudi za starejše bolnike, saj bistveno znižuje celokupno in kardiovaskularno smrtnost.

Klasifikacija beta blokatorjev

Lastnosti posameznih beta blokatorjev

	beta1 selektivnost	lipofilnost	vazodilatac.	ISA	antioksid. lastnosti	Alfa1 blokada	lipofilnost
Propranolol	-	+	-	-		-	+
Sotalol	-	-	-	+		-	-
Bisoprolol	++	+	-	-		-	srednja
Carvedilol	-	+	++	-	+	+	srednja
Metoprolol	+	+	-	-		-	+

Mehanizem delovanja beta blokatorjev

BB se selektivno vežejo na beta adrenoreceptorje in predstavljajo kompetitiven in reverzibilen antagonizem učinkovanju adrenergičnega sistema na različne organe. Beta1 in beta receptorji so v miokardu, beta2 prevladujejo v gladkih mišicah bronhov, kjer je submukozno približno 20% beta1 receptorjev. V skeletnih mišicah, arterijah in venah prevladujejo beta2 receptorji, ki pri simpatični aktivaciji sprožijo vazodilatacijo. V mirovanju se njihov učinek

razmeroma malo odraža, v obremenitvi in stresu pa pride njihovo delovanje bolj do izraza. Centralna vloga blokatorjev adrenergičnih receptorjev je, da preprečujejo kardiotoksične učinke kateholaminov na srce in ožilje. Poudariti moramo še njihov antihipertenzivni učinek, zniževanje ravni renina in angiotenzina. Delujejo na presinaptične alfa adrenoreceptorje in zavirajo sproščanje norepinefrina s simpatičnih živčnih končičev. Pri ishemični bolezni srca si njihov koristen učinek razlagamo z zmanjšano porabo kisika, z znižanjem srčne frekvenca, krčljivosti in sistolnega tlaka. Podaljšana diastola izboljša srčno perfuzijo. Bistveno je, da BB izboljšajo strukturo in posledično funkcijo levega prekata, zmanjšujejo velikost prekata (reverzna remodelacija) in izboljšajo ejekcijsko frakcijo. Z inhibicijo sproščanja kateholaminov izboljšajo srčno energetiko, saj kateholamini sproščajo proste maščobne kisline iz tkiv. BB zopet vzpostavljajo normalno strukturo število beta receptorjev (metoprolol), ki s slabšanjem srčne funkcije propadajo. Poudariti moramo antioksidativni učinek nekaterih BB (carvedilol) ter njihove antiaritmične lastnosti. Stranski učinki beta blokade so utrujenost, občutek hladnih okončin predvsem pri blokadi beta2 receptorjev. Tudi bronhospazem je posledica beta2 blokade; kadar gre za visoke doze, lahko bronhospazem povzroči tudi blokada beta1receptorjev. Biokemični učinki beta1 blokade se kažejo v blagem porastu kalija, sečne kisline, glukoze, plazemskih trigliceridov, blagem padcu HDL in blagem povečanju inzulinske rezistence (4).

Farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti

Beta blokatorji so lipofilni (metoprolol, propranolol), hidrofilni (atenolol, esmolol), ali pa so uravnoteženi, kot sta bisoprolol in carvedilol. Lipofilni BB imajo močno izražen učinek prvega prehoda, lahko se kumulirajo pri kongestivnih bolnikih. Z lahkoto prodro v CNS in povzročajo nekatere stranske učinke. Zaradi večje vezave na plazemske proteine in hepaticni metabolizem je pri lipofilnih BB večja možnost interakcij z drugimi zdravili. Za klinično rabo najpomembnejša farmakodinamska lastnost je njihovo delovanje na posamezne adrenoreceptorje: carvedilol je neselektiven BB, ki poleg na beta1 in beta2 deluje še na afa1 adrenergične receptorje. Metoprolol je selektiven beta1 blokator, prav tako bisoprolol, ki ima beta1 selektivnost bolj izraženo kot metoprolol. Pri carvedilolu je potrebno poudariti še njegove antioksidativne lastnosti, kar je še zlasti pomembno pri bolnikih s srčnim popuščanjem, kjer se pojavljajo citokoni in posledično prosti radikali, ki še bolj slabijo srčno funkcijo (3) (Tabela 1). Beta blokatorji, ki imajo delno ohranjeno simpatikomimetično aktivnost (ISA), se niso obnesli v študijah z bolniki po srčnem infarktu, zato se pri kronični ishemični bolezni ne pojavljajo več kot priporočena zdravila (oxprenolol, sotalol, pindolol).

Kontraindikacije

1. Astma: Pri bolnikih z astmo lahko beta blokatorji sprožijo povečano holinergično aktivnost zaradi presinaptične beta2 blokade. Posledica je lahko le blago poslabšanje astme, vendar lahko že z nizko, enkratno dozo sprožimo astmatski status.
2. Simptomatska bardikardija
3. A-V bloki višjih stopenj (II, III)

4. Simptomatska hipotenzija

Stanja, ki zahtevajo posebno previdnost pri zdravljenju z beta blokatorji

1. KOPB: Selektivni beta blokatorji ne poslabšajo bronhalne obstrukcije in ne izzovejo poslabšanja bolezni, bistveno pa znižajo smrtnost akutnega MI pri bolnikih s KOPB. Priporočamo beta 1 selektivna zdravila, ki tudi izboljšajo maksimalno telesno zmogljivost bolnikom s KOPB. Problem nastane ob poslabšanih KOPB, ko moramo znižati ali celo ukiniti beta blokator. Vedeti moramo, da se z visokimi dozami beta selektivnost izgublja.
2. Sladkorni bolniki na inzulinskem zdravljenju imajo zabrisano simpatično aktivacijo ob sočasnem zdravljenju z BB. Manj sta izražena nemir in tahikardija, znojenje pa z BB ni inhibirano.
3. Periferna obliterativna arterijska bolezen. BB se odsvetujejo le pri bolnikih s kritično ishemijsko.
4. Izotopske preiskave ali stresseho: Za boljšo senzitivnost preiskav se svetuje preiskava brez betablokatorjev. V tem primeru je potrebno postopno, nekajdnevno zniževanje zdravila in ukinitvev na dan preiskave.
5. Nenadna ukinitvev beta blokatorjev lahko sproži poslabšanje ishemične bolezni srca, poslabšanje hipertenzije in nevarne aritmije. Na to moramo bolnike še posebej opozoriti.

Neželene učinki

Utrujenost, hipotenzija, izbruh ali poslabšanje psoriaze, impotenca ali zmanjšanje spolne moči pri moških, kjer so ti učinki najmanj izraženi pri visoko selektivnih BB (bisoprolol).

Interakcije

V kombinaciji z verapamilom ali aldizemom lahko pride do A-V bloka. Kajenje, alkohol fonobarbiton inducirajo hepatične encime in s tem biotransformacijo oz. razpoložljivost zdravila. Nesteroidni antirevmatiki zmanjšujejo antihipertenzivni učinek zdravila.

Zaključek

Blokatorji beta adrenergičnih receptorjev so temeljno zdravilo za bolnike po srčnem infarktu z dvigom ST-veznice ali brez, saj so BB eno najučinkovitejših zdravil pri ishemični bolezni srca. Letno zmanjšanje smrtnosti je 1,2/100 bolnikov. Preživetje izboljšajo tudi bolnikom z angino pektoris, ki niso preboleli srčnega infarkta. V primerjavi s kalcijevimi antagonisti je pri tej skupini nekaj enakovrednih podatkov iz študij in nekaj izsledkov, ki dokazujejo prednost BB. Zgoraj omenjeni blagi neugodni metabolni učinki so se pokazali nepomembni v raziskavah, saj imajo bistveno boljše preživetje pri ishemični bolezni bolniki na BB, kar velja zlasti za diabetike, boljše preživetje je tudi pri bolnikih s sočasno KOPB in periferno obliterativno pljučno boleznijo. Izbor BB naj bo individualen. Selektivni BB so priporočljivi za bolnike s KOPB in diabetike na inzulinski terapiji.

Literatura:

- 1.Task force members: Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J (2004) 25, 1341-1362
- 2.M. Geoghiade,MD, S. Goldstein, MD: Beta blockers in the Post-Myocardial Infarction Patient. Circulation. 2002; 106,No4,394-398
- 3.Poole –Wilson P.COMET study, European congress of Cardiology, Wiena, september 2003
4. Grundy SM, Ivor J, BenjaminJN et al. Diabetes an cardiovascular disease. Circulation 1999; 100: 1134-46

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS Z INHIBITORJI ANGIOTENZINSKE KONVERTAZE IN ZAVIRALCI RECEPTORJEV ZA ANGIOTENZIN II

Matjaž Klemenc

Splošna bolnišnica Nova Gorica, Oddelek za intenzivno interno medicino, Padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

Fiziološke osnove

Eden od pomembnih evlucijskih namenov renin – angiotenzinskega sistema (RAS) je vzdrževanje primerne slanosti. V zadnjih desetletjih smo dobili mnogo podatkov tudi o škodljivem delovanju RAS. Farmakološka zavora RAS je pomembno izboljšala prognozo pri bolnikih s srčnožilnimi obolenji. Na začetku so raziskovalci menili, da je celotni učinek ACE zaviralcev posledica zmanjšanja tvorbe angiotenzina II. V 80. letih prejšnjega stoletja pa je postalo jasno, da zaviralci ACE ne morejo popolnoma dolgoročno zavreti tvorbo angiotenzina II pri hipertoničnih, prav tako ne porast angiotenzina II pri zdravih preiskovancih med telesnim naporom.

Angiotenzinska konvertaza (ACE) se nahaja v celotnem telesu v prosti obliki ali pa vezana na membrane. Večina angiotenzinske konvertaze (>90%) je vezana v tkivih, manjši del – približno 10% pa je v topni obliki v plazmi. V žilah, ki niso spremenjene zaradi ateroskleroze, se tkivna ACE nahaja predvsem na membranah endotelnih celic na luminalni strani žil, prav tako pa tudi v endoteliju t.i. vasa vasorum [1]. V zgodnjih stadijih ateroskleroze angiotenzinska konvertaza, ki se nahaja na endotelnih celicah, pomembno kontrolira koncentracijo angiotenzina II in bradikinina, ki vplivata na endotelno funkcijo. V kasnejših stadijih razvoja ateroskleroze se ACE nahaja tudi na endotelu drobnega žilja (angl. microvasculature) v plakih.

Med pomembne učinke ACE inhibitorjev sodi vpliv na razgradnjo bradikinina na neaktivne peptide. Bradikinin sproži vazodilatacijo s stimulacijo sinteze nitričnega oksida (NO) in metabolitov arahidonske kisline v endotelu. Z direktnim delovanjem na ledvične tubule sproža tudi natriurezo. Tako ACE inhibitorji kontrolirajo ravnotežje med učinki angiotenzina II (vazokonstrikcija in zadrževanje soli) in bradikinina (vazodilatacija in natriureza) v plazmi in, kar je še pomembneje, v žilni steni. ACE inhibitorji izboljšajo tako eksperimentalno kot klinično endotelno funkcijo in zavirajo aterogenezo v živalskih modelih [2]. Med pomembnimi učinki inhibitorjev ACE je tudi zmanjšanje koncentracije zaviralca plazminogen aktivatorja 1 (PAI 1), kar premakne ravnovesje hemostaze proti lizi in s tem zmanjša tveganje za srčnomišični infarkt. Angiotenzinska konvertaza je edini encim, ki katabolizira peptid N-acetil-Ser-Asp-Lys-Pro (Ac-SDKP). Izsledki eksperimentalnih študij kažejo, da visoke koncentracije tega peptida zmanjšujejo vsebnost kolagena v srcu [3]. ACE inhibitorji zvišujejo koncentracijo angiotenzina 1-7, metabolita angiotenzina I in II. Angiotenzin 1-7 stimulira sintezo in izločanje vazodilatatornih prostaglandinov, poveča učinek bradikinina in zveča produkcijo NO.

Angiotenzin II posreduje svoje učinke preko štirih tipov angiotenzinskih receptorjev: AT1r, AT2r, AT3r in AT4r. Vloga zadnjih dveh receptorjev sicer ni pojasnjena, izgleda pa, da imata le drugoten pomen. Pri človeku AT2r izgine po fetalnem obdobju, pojavi pa se v določenih okoliščinah, kot je koronarna bolezen in srčno popuščanje [4]. Stimulacija AT1r in AT2r sproži nasprotujoče si učinke. AT1 receptorji so praviloma povezani s škodljivimi učinki angiotenzina II. Selektivna zavora AT1r povzroči zaradi povišanja koncentracije angiotenzina II stimulacijo AT2r. Zaviralci angiotenzinskih receptorjev zmanjšujejo sproščanje aldosterona, ker so pri tem udeleženi AT1r. Aldosteron pa je mediator nekaterih neugodnih učinkov angiotenzina II.

Klinične študije

Podatki o morebitni zaščitni vlogi inhibitorjev angiotenzinske konvertaze (ACE) segajo v začetek devetdesetih let. Takrat so bili objavljeni rezultati študij SAVE (Survival and ventricular enlargement) in SOLVD (Studies of left ventricular dysfunction), ki so pokazali, da inhibitorji ACE zmanjšajo pojavnost novih srčnomišičnih infarktov in da omenjenega učinka ne moremo pripisati samo znižanju krvnega tlaka [5]. Alderman in sodelavci so dokazali, da je visoka koncentracija renina v plazmi povezana z večjo umrljivostjo zaradi srčnomišičnih infarktov pri bolnikih z blago arterijsko hipertenzijo, pri tem pa je bil učinek neodvisen od višine krvnega tlaka [6]. Izsledki študije HOPE (Heart outcomes prevention evaluation) potrjujejo domnevo, da ACE inhibitorji (ramipril) zmanjšujejo smrtnost zaradi srčnožilnih obolenj, srčnomišičnega infarkta in možganske kapi pri visokoogroženih bolnikih. Manjši del ugodnega učinka ACE inhibitorja so avtorji pripisovali znižanju krvnega tlaka (-2 do -3 mmHg). Raziskovalci so opazili, da se je sladkorna bolezen redkeje pojavila pri podskupini zdravljeni z ramiprilom, prav tako je bilo pri že znanih diabetikih manj komplikacij zaradi sladkorne bolezni, kot je razvoj diabetične nefropatije, potreba po zdravljenju z dializo in lasersko zdravljenje diabetične retinopatije. V študiji EUROPA (The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease) so raziskovalci želeli ugotoviti, kakšen učinek ima ACE inhibitor perindopril na srčnožilno smrtnost, miokardni infarkt in srčni zastoj pri bolnikih s stabilno angino pectoris in brez znakov srčnega popuščanja ali arterijske hipertenzije. Po povprečni opazovalni dobi 4.2 let so opazili, da se je relativno tveganje za skupni cilj (srčnožilna smrt, miokardni infarkt in srčni zastoj) pri skupini, zdravljeni s perindoprilom zmanjšalo za 20% v primerjavi s skupino, ki je dobila placebo. Pri smrtnih in nesmrtnih infarktih je relativno zmanjšanje tveganja še večje: 24%. Avtorji so v zaključku študije priporočili jemanje ACE inhibitorja poleg drugih preventivnih zdravil vsem bolnikom s koronarno boleznijo [7].

V nasprotju z ACE inhibitorji pa zaviralci angiotenzinskih receptorjev delujejo na pojavljanje srčnomišičnih infarktov nevtralnno ali pa jih v primerjavi z drugimi zdravili povečujejo kljub znižanju krvnega tlaka. V študiji CHARM (alternativni del) se je število srčnomišičnih infarktov povečalo pri skupini s kandesartanom za 36% v primerjavi s placebom. Podoben rezultat je pokazala tudi študija SCOPE – 10% povečanje števila infarktov pri skupini, ki je dobivala kandesartan. Nevtralen učinek na pojavljanje miokardnih infarktov so opazili v študiji RENAAL (losartan) in v podobni študiji z irbesartanom [8].

Priporočilo

Inhibitorje angiotenzinske konvertaze naj dobijo vsi bolniki s stabilno angino pectoris, ki imajo sladkorno bolezen in/ali disfunkcijo levega prekata. Verjetno je smiselno dati ACE inhibitorje na splošno vsem bolnikom s stabilno angino pectoris.

Literatura:

1. Diet F, Pratt RE, Berry GJ in sod.: Increased accumulation of tissue angiotensin converting enzyme in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 2756-67
2. Pitt B, O'Neil B, Feldman R in sod.: The quinapril ischemic event trial (QUIET): Evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-63
3. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC in sod.: Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl – Ser – Asp – Lys – Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004; 110: 3129-35
4. Yamada H, Akishita M, Ito M in sod.: AT2 receptor and vascular smooth muscle cell differentiation in vascular development. *Hypertension* 1999; 33: 1414-9
5. Lonn EM, Yusuf S, Jha P in sod.: Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69
6. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL in sod.: Association of the renin sodium profile with risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-104
7. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-88
8. Verma S in Strauss M: Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 320: 1249-9

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS Z NITRATI, TRIMETAZIDOM, IVABRADINOM

Bojan Vrtovec

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška c. 2, 1000 Ljubljana

Za lajšanje stenokardij pri bolnikih s stabilno angino pektoris je na voljo več zdravil, med katerimi so najpomembnejši nitrati, trimetazid in ivabradin.

Nitrati

Nitrati se aktivirajo v žilni steni, kjer sproščajo nitrični oksid (NO). NO aktivira guanilat ciklazo in zmanjša koncentracijo kalcija v celici, kar povzroči vazodilatacijo. Prek venodilatacije nitrati tako znižajo preloadd in zmanjšajo porabo kisika v srčni mišici. Nitrati povzročijo tudi vazodilatacijo koronarnih žil in tako izboljšajo prekrvitev miokarda.

Kratko delujoči nitrati se zelo pogosto uporabljajo za lajšanje simptomov angine pektoris. Začne delovati v nekaj minutah in deluje do 30 minut. Nitrati se uporabljajo tudi v dolgo delujoči obliki za preventivo stenokardij pri bolnikih s stabilno angino pektoris. Daljša uporaba nitratnih preparatov lahko privede do tolerance, ki jo lahko deloma preprečimo, če nitratno terapijo prekinemo vsakih 8-12 ur. Veliko bolnikov ima ob nitratih glavobole, ki jih lahko delno preprečimo s počasno titracijo odmerka. Nitratnih preparatov ne smemo uporabljati pri bolnikih s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, pri bolnikih s hudo aortno stenozo in pri tistih, ki jemljejo sildenafil.

Čeprav so nitrati zelo učinkovito zdravilo za lajšanje simptomov angine pektoris, pa v dose-danjih študijah ni nobenih dokazov o morebitnem vplivu nitratnih preparatov na zmanjšanje obolenosti ali izboljšanje preživetja bolnikov s stabilno angino pektoris. Zato zaenkrat velja, da terapija z nitrati predstavlja simptomatsko zdravljenje, ki je najbolj učinkovito pri tistih bolnikih z angino pektoris, ki imajo bolj izraženo endotelijsko disfunkcijo in posledično mo-teno sintezo NO (diabetiki, bolniki s hiperlipidemijo) (1).

Trimetazid

V ishemičnih razmerah je količina proizvedenega ATP v miokardu odvisna predvsem od oksidacije glukoze. Trimetazid deluje kot inhibitor oksidacije prostih maščobnih kislin v miokar-du, kar prek piruvat dehidrogenaze omogoči večjo oksidacijo glukoze. Izboljšan metabolizem privede do zmanjšanja stopnje acidoze v miokardu in izboljšanja krčljivosti.

V nedavno objavljeni meta-analizi rezultatov študij z trimetazidom pri bolnikih s stabilno angino pektoris so pokazali, da je pri preprečevanju in zdravljenju stenokardij trimetazid vsaj tako učinkovit kot nitrati, hkrati pa je povezan z manj stranskimi učinki (2).

Metabolni učinki trimetazida so še posebej pomembni pri koronarnih bolnikih, ki imajo oslabljeno sistolno funkcijo levega prekata. Tudi pri bolnikih z napredovanim srčnim popuščanjem ishemične etiologije (NYHA razred 3-4) se je trimetazid izkazal kot učinkovito dopolnilno zdravljenje, ki izboljša funkcijo levega prekata in simptome srčnega popuščanja (3).

Čeprav podatkov o morebitnem vplivu trimetazida na smrtnost in obolenost bolnikov s

stabilno angino pectoris še ni na voljo, trimetazid predstavlja učinkovito zdravilo, ki lajša simptome angine pectoris in izboljša krčljivost miokarda. Zato ga je še posebej priporočljivo uporabljati pri bolnikih s koronarno boleznijo in oslABLjeno funkcijo levega prekata.

Ivabradin

Ivabradin deluje selektivno na celice sinusega vozla, kjer zavira spontano depolarizacijo in posledično zmanjša srčno frekvenco. Manjša srčna frekvenca vodi do boljšega polnjenja prekatov, daljšega časa koronarne perfuzije in zmanjšane porabe kisika v miokardu.

Dosedanje študije kažejo, da je zdravljenje z ivabradinom varen in učinkovit način za zmanjšanje simptomov angine pectoris (4), hkrati pa rezultati predkliničnih raziskav nakazujejo, da dolgotrajno zdravljenje z ivabradinom bistveno izboljša krčljivost levega prekata (5). Zdravila zaenkrat še ni v rutinski klinični uporabi, vseeno pa predstavlja zelo dobro alternativo zaviralcem beta adrenergičnih receptorjev pri bolnikih s stabilno angino pectoris in pridruženo sladkorno boleznijo, obstruktivno boleznijo pljuč ali periferno arterijsko žilno boleznijo.

Zaključki

Z ustrezno izbiro kombinacij zdravil lahko bistveno olajšamo simptome bolnikov s stabilno angino pectoris, novejša zdravila pa imajo hkrati tudi ugodne učinke na krčljivost srčne mišice. Čeprav so nitrati daleč najbolj pogosto uporabljeno simptomatsko zdravilo, je zdravljenje s trimetazidom prav tako učinkovito in verjetno ustreznjše predvsem pri bolnikih z angino pectoris in oslABLjeno sistolno funkcijo levega prekata. Zdravljenje z ivabradinom še ni del rutinske klinične prakse, v prihodnje pa bi lahko predstavljalo pomemben način za znižanje srčne frekvence in izboljšanje simptomatike bolnikov s stabilno angino pectoris.

Literatura:

1. Chaitman BR. Pharmacological approaches to the symptomatic treatment of chronic stable angina: a historical perspective and future directions. *Can J Cardiol.* 2005;21(12):1031-4.
2. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003614.
3. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1765-1768.
4. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2003;107(6):817-23.
5. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F, Renet S, Lerebours G, Mahlberg-Gaudin F, Thuillez C. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation.* 2004;109(13):1674-9.

ZDRAVLJENJE STABILNE ANGINE PEKTORIS S STATINI

Mišo Šabovič

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za žilne bolezni, Zaloška c. 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Hiperholesterolemija je eden najpomembnejših dejavnikov za razvoj koronarne ateroskleroze. Večina bolnikov s stabilno angino pektoris ima v manjši ali večji meri zvečano vsebnost holesterola. Katera je »varna« vrednost holesterola pri bolnikih s stabilno angino pektoris, ni znano. Aktualne evropske in slovenske smernice pri bolnikih s stabilno angino pektoris priporočajo vrednosti serumskega celokupnega holesterola <4.5 mmol/l in LDL holesterola <2.5 mmol/l. Hiperholesterolemijo zdravimo s statini, ki upočasnijo ali celo zavrejo napredovanje aterosklerotičnega procesa in »stabilizirajo« aterosklerotične lehe. Posledično statini zmanjšajo pogostnost srčnih infarktov in umrljivost. Za kakovostno zdravljenje bolnikov s stabilno angino pektoris je nujno dosegati omenjene tarčne vrednosti holesterola. Podatki iz klinične prakse tako pri nas kakor tudi drugje v Evropi ne potrjujejo kakovostnega zdravljenja teh bolnikov. Ta del farmakološkega zdravljenja bo v prihodnosti potrebno izboljšati.

Abstract

Hypercholesterolemia is one of the most important risk factor for atherosclerosis. The majority of patients with stable angina have elevated serum cholesterol levels. The »safe« value of cholesterol has still not been determined. Current European and Slovenian guidelines recommend target values of serum cholesterol in patients with stable angina pectoris to be <4.5 mmol/l for total cholesterol and <2.5 mmol/l for LDL cholesterol. Hypercholesterolemia is treated with statins, which hinder or even stop process of atherosclerosis and reduce the occurrence of myocardial infarction and mortality. Besides reducing serum cholesterol levels statins also have important pleothropic effects. The appropriate management of patients with stable angina demands reaching the target levels for cholesterol. However, this is not a case neither in Europe nor in Slovenia. Therefore, further efforts should be made to improve this segment of treatment of patients with stable angina.

Hiperholesterolemija in stabilna angina pektoris

Hiperholesterolemija je zelo pomembno in pogosto bolezensko stanje, ki je v tesni povezavi z razvojem ateroskleroze in njenih zapletov. Kljub številnim bazičnim in kliničnim raziskavam opravljenim v zadnjih dveh desetletjih, dokončnih odgovorov na številna vprašanja v zvezi s hiperholesterolemijo še nimamo. Hiperholesterolemija pomembno vpliva na razvoj vseh pojavnih oblik ateroskleroze in njenih zapletov oz. z aterosklerozo povzročenih srčno-žilnih bolezni in njihovih zapletov: koronarne bolezni, možgansko-žilne bolezni in periferne arterijske bolezni. Stabilna angina pektoris je ena najpogostejših kliničnih oblik ateroskleroze. Velik delež bolnikov s stabilno angino pektoris ima hiperholesterolemijo. Pri obravnavanju bolnikov s stabilno angino pektoris je pomembno vedeti, da z večanjem koncentracije celokupnega ali LDL holesterola narašča tveganje za pojav srčnega infarkta in umrljivosti. Pri bolnikih, pri katerih ugotovljamo prisotnost tudi drugih dejavnikov tveganja (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kajenje,...), se tveganje še dodatno poveča. Nasprotno pa zdravljenje hiperholesterolemije, predvsem s statini, upočasnijo ali zavre aterosklerotični proces in zmanjša umrljivost bolnikov ter tudi

pojavnost drugih oblik ateroskleroze, kot sta možganska kap in periferna arterijska okluzivna bolezen.

Zdravljenje stabilne angine pectoris s statini

Dokazi iz kliničnih raziskav

Številne klinične raziskave opravljene v zadnjih letih jasno dokazujejo dobrobit zdravljenja bolnikov s statini. Klinične raziskave kažejo, da je pri bolnikih s stabilno angino pectoris nujno doseči ciljne vrednosti serumskega holesterola, kot jih določajo trenutno veljavne smernice. V zadnjih letih se vedno bolj uveljavlja načelo »čim nižjih vrednosti holesterola« ali angl. »lower is better«. V prihodnjih letih lahko pričakujemo še nadaljne znižanje tarčnih vrednosti. Prav zato se uveljavlja tudi bolj »agresiven« način zdravljenja z višjimi odmerki statinov ali kombinacijami, predsem statinov z inhibitorjem absorpcije holesterola v črevesju, ezetimibom. Kljub dokazani učinkovitosti nefarmakoloških ukrepov na znižanje vrednosti serumskega holesterola so le-ti neučinkoviti za večje znižanje vrednosti holesterola, vendar pa so nujni del zdravljenja hiperholesterolemije in spremembe življenjskega stila. Pri bolnikih s stabilno angino pectoris, ki so bolj ogroženi za srčno-žilni dogodek oz. imajo poleg hiperholesterolemije še druge dejavnike tveganja, so dobrobiti zdravljenja hiperholesterolemije s statini še večje kakor pri manj ogroženih bolnikih (velja načelo »večje tveganje-večja dobrobit« ali angl.»higher risk-higher benefit«). Samo z doseganjem ciljnih vrednosti lahko dosežemo tudi neposredne in dodatne pleotropne učinke statinov in vse posledične ugodne posledice za bolnika.

Na osnovi kliničnih raziskav so se izoblikovala navodila, kljub temu pa bolnike vedno obravnavamo individualno. Pri zdravljenju upoštevamo tako ne-farmakološke ukrepe (dieta, hujšanje, fizična aktivnost) kot tudi farmakološke ukrepe (zdravljenje predvsem s statini, včasih v kombinaciji z ezetimibom, zelo redko pa s fibrati in niacinom). Zdravimo v skladu s trenutno uveljavljenimi smernicami (3. izdaja Priporočil evropskih združenj o preprečevanju srčno-žilnih bolezni v klinični praksi in Slovenske smernice za rehabilitacijo in sekundarno preventivo po srčnem infarktu, ki jo je izdala Delovna skupina za smernice pri Ministrstvu za zdravstvo) (1, 2).

Mehanizem delovanja statinov

Neposredni učinek statinov je inhibicija HMG-CoA reduktaze in posledično zavrta sinteza holesterola. Poleg tega neposrednega učinka pa imajo statini še dodatne, pleotropne učinke na aterosklerotične spremembe. Statini imajo protivnetno delovanje, ki z zaviranjem odgovora imunskih celic (predvsem makrogafov) zmanjšujejo nastanek pro-vnetnih citokinov in delovanje encimov metaloproteinaz, ki razgrajujejo kolagen v lehini ovojnici. Statini preko encimske regulacije povzročijo povečano nastajanje vazodilatatorne molekule dušikovega oksida, zmanjšajo oksidativni stres v žilni steni in izboljšajo endotelno funkcijo. Skupni učinek je stabilizacija lehi in posledično zmanjšanje možnosti za razpok lehe.

Razlike med različnimi statini

Različni statini se nedvomno razlikujejo v učinkovitosti zniževanja vsebnosti holesterola. Ali se enako razlikujejo tudi v pleotropnih učinkih, še ni pojasnjeno. Stranski učinki niso dokazano

pogostejši pri določnih statinih, obstajajo pa razlike v interakcijah z drugimi zdravili. Pri izbiri posameznega statina upoštevamo podatke o učinkovitosti (znižanje vsebnosti holesterola), varnosti in pleotropnih učinkih. V bližnji bodočnosti pričakujemo nove podatke primerjav med različnimi statini.

Stranski učinki zdravljenja s statini

Najpomembnejša in najpogostejša stranska učinka sta poškodbe jetrnih in mišičnih celic. Pojavljata se pri nekaj odstotkih bolnikov, praviloma v začetnem obdobju zdravljenja. Stranski učinki so odvisni od odmerka statinov (vsebnost statina se ob dodatku nekaterih zdravil še zviša), morebitnih kombinacij s fibrati ali nikotinsko kislino. Stranski učinki po ukinitvi ali zmanjšanju odmerka statina običajno izzvenijo, drug statin pogosto ne povzroči stranskih učinkov. Trikratni porast izhodiščnih vrednosti jetrnih encimov (transaminaz) običajno smatramo za razlog za zamenjavo ali ukinitve statina. Bolnikom z akutno okvaro jeter (npr. alkoholni ali virusni hepatitis) statinov ne uvajamo do normalizacije bolezni, medtem ko bolnike s kronično okvaro (npr. kronični hepatitis) ali zelo pogosto ne-alkoholno steatohepatozo s statini zdravimo, potrebne pa so pogoste kontrole jetrnih encimov. Običajno jetrne encime kontroliramo po treh mesecih zdravljenja in nato na pol leta ali enkrat na leto. Bolečine v mišicah se pojavljajo pri nekaj odstotkih bolnikov, medtem ko sta miozitis in rabdomioliza izjemno redka. Kreatinin fosfokinazo kontroliramo le ob kliničnem sumu. Ob pojavu mišičnih bolečin znižamo odmerek statina ali pa ga zamenjamo in bolnika skrbno spremljamo.

Ciljne vrednosti holesterola

Katere vrednosti serumskega holesterola so takšne, da ne povečajo tveganja za razvoj ateroskleroze in njenih zapletov, je trenutno še neodgovorjeno vprašanje. »Varna« ali »fiziološka« vrednost holesterola še ni popolnoma jasno definirana. Z visokimi vrednostmi holesterola tveganje za razvoj ateroskleroze in srčno-žilnih zapletov linearno ali logaritemsko narašča, pri nizkih vrednostih pa tveganje narašča le v majhni meri. Pri bolnikih s stabilno angino pectoris so po trenutnih smernicah priporočljive vrednosti serumskega holesterola <4.5mmol/l in LDL holesterola <2.5mmol/l. Doseganje tarčnih vrednosti je izjemnega pomena. Pri bolnikih, pri katerih ob zdravljenju s statini ne dosežemo tarčnih vrednosti, povečamo odmerek statina ali uvedemo kombinirano zdravljenje statinov z inhibitorji absorpcije holesterola. Pri bolnikih z izolirano trigliceridemijo ali znižanim HDL holesterolom je smiseln razmislek o zdravljenju s fibrati ali niacinom. Nedvomnih navodil za zdravljenje zvišanih vrednosti trigliceridov in znižanih vrednosti HDL holesterola še ni, priporočljive vrednosti pa so: trigliceridi <1.7 mmol/l in HDL pri moških >1.2mmol/l in pri ženskah >1.0 mmol/l.

Literatura:

1. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2003; 10 Suppl 1: S1-78.
2. Delovna skupina za smernice. Rehabilitacija in sekundarna preventiva pri bolnikih po srčnem infarktu. Sektor za razvoj upravljanja zdravstvenega varstva, Ministrstvo za zdravje, Ljubljana 2004.

ZDRAVLJENJE MALIGNIH ARITMIJ PRI BOLNIKI S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Igor Zupan

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Več kot 50% vseh smrti zaradi bolezni srca je nenadnih in so posledica malignih motenj srčnega ritma. 35% se jih zgodi med prebolevanjem akutnega miokardnega infarkta (AMI), v 25% pa pri bolnikih s pomembno znižanim iztisnim deležem levega prekata. Najpogostejša patofiziološka kaskada malignih aritmij je prehod iz prekatne tahikardije in prekatne fibrilacije v asistolijo. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo srca v času nenadne smrti pogosto odkrijemo tudi bradiaritmije ali elektromehansko disociacijo. Akutna ishemija miokarda je daleč najpogostejši prožilec malignih aritmij. Implantabilni defibrilatorji predstavljajo temeljno obliko zdravljenja malignih motenj srčnega ritma. Zmožni so oddajanja električnih šokov za zdravljenje prekatne fibrilacije in hitre prekatne tahikardije, antitahikardne stimulacije pri monomorfnih prekatnih tahikardijah kot tudi običajne elektrostimulacije ob bradikardiji. Randomizirane študije so potrdile izboljšanje preživetja z implantabilnimi defibrilatorji v primerjavi z antiaritmiki pri bolnikih, ki so utrpeli nenadno smrt in pri bolnikih s koronarno boleznijo srca.

Uvod

Nenadna srčna smrt je posledica nepredvidene izgube zavesti zaradi srčnih vzrokov, ki nastopi v eni uri po pojavu simptomov. 80% nenadnih srčnih smrti povzročajo ventrikularne tahiaritmije (ventrikularna tahikardija in fibrilacija). Preživetje po dogodku je v razvitih državah manj kot 5%. 15% preživelih v prvem letu ponovno doživi nenadno srčno smrt, če bolezni ne zdravimo.

Uspeh preprečitve nenadne srčne smrti z zunanjo defibrilacijo je sredi šestdesetih let prejšnjega stoletja vodil k razvoju vsaditvenega defibrilatorja. Leta 1980 je bil le-ta uspešno implantiran, hiter tehnični razvoj pa je omogočil širok spekter varne in zanesljive uporabe defibrilatorjev (1).

Preprečevanje nenadne smrti

Zdravljenje nenadne srčne smrti pri preživelih bolnikih je sestavljeno iz dolgoročne preventive pred ponovnimi dogodki s farmakološkimi in nefarmakološkimi sredstvi. Farmakološka sredstva vključujejo uporabo antiaritmikov ter uporabo konvencionalnih zdravil za zdravljenje osnovne bolezni. Med nefarmakološkimi zdravljenji so najpomembnejša uporaba vsadnih kardioverter defibrilatorjev (ICD) ter kateterska in kirurška ablacija. Številne študije so pokazale, da ICD zmanjša umrljivost pri nenadni srčni smrti, kar je vodilo do razširjenosti njegove uporabe (2).

Zaradi tehnoloških izboljšav in učinkovitosti je ICD postal pomemben del zdravljenja in preprečevanja nenadne srčne smrti. Aparat ne preprečuje nastanka aritmij, pač pa jih hitro in učinkovito prekine. Novejše raziskave nakazujejo tudi druge možnosti uporabe defibrilatorjev.

Farmakoterapija

Farmakološke raziskave na nivoju primarne preventive (študije z blokatorji receptorjev beta, CAST-Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, EMIAT-European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (3) in CAMIAT-Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) so pokazale, da so edina zdravila danes, ki delujejo tudi kot antiaritmik in imajo dokazano ugoden vpliv na preživetje bolnikov po MI, blokatorji receptorjev beta. Za zdravila, ki jih prav tako pogosto uporabljamo v primarni preventivi (aspirin, ACE inhibitorji, statini), ni podatkov o vplivu na preprečevanje nenadne smrti zaradi bolezni srca.

Znanstvenih dokazov, ki bi potrjevali, da zdravila (vključno blokatorji receptorjev beta in amiodaron), kirurški posegi ali ablacije ščitijo pred ponovnim pojavom malignih aritmij, žal ni. Kljub temu navedene tehnike oz. metode večkrat uporabljajo na osnovi empiričnih dognanj in klinične presoje. Edina »evidence- based« terapija pri bolnikih po malignih aritmijah je vsaditev ICD.

Vsadni defibrilatorji (ICD)

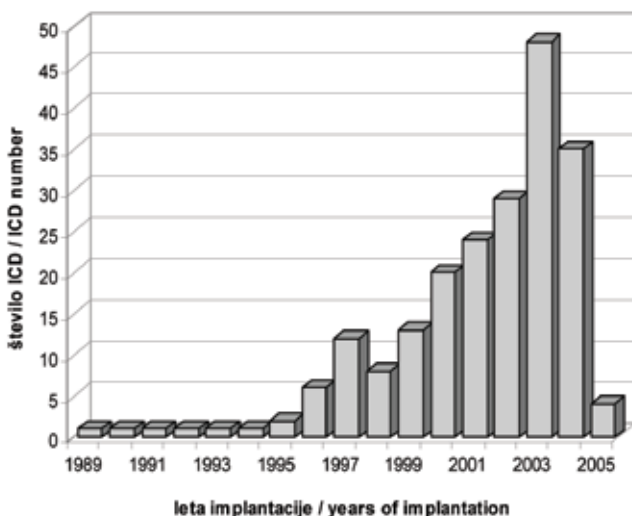
Raziskavi MADIT I (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) in MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) sta pokazali korist preventivne vsaditve defibrilatorja pri bolnikih s koronarno boleznijo, zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (0.35 oz. 0.40 in manj) ter izzivno obstojno ventrikularno tahiaritmijo (4). Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial (GRAFT Patch Trial) je pokazala, da preventivna uporaba ICD pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata, ki so imeli opravljeno premostitveno operacijo na srcu, ni koristna. DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) je obravnavala bolnike z disfunkcijo levega prekata, okrnjeno avtonomno funkcijo ter s prebolelim miokardnim infarktom 6-40 dni pred vsaditvijo ICD. Študija je pokazala, da vsaditev ICD zgodaj po miokardnem infarktu nima neposredne koristi za preživetje bolnikov (5). DEFINITE (The Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) in Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) sta pokazali, da lahko ICD izboljša preživetje pri bolnikih z neishemično kardiomiopatijo ter hudo disfunkcijo levega prekata (6). Z DAVID študijo (Dual-Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial) so raziskovali vpliv defibrilatorja na bolnike z iztisnim deležem 40% ali manj, brez preddvornih aritmij ali prevodnih motenj, ki bi same po sebi narekovale elektrostimulacijo srca. Ugotovili so, da ICD z možnostjo sekvenčne stimulacije (DDD) nima klinične prednosti pred ventrikularno stimulacijo (VVI) in lahko celo poveča skupno umrljivost in pogostost hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (7).

ICD v KC Ljubljana

Prvi ICD je bil v Sloveniji vsajen leta 1989. Od takrat naprej uporaba ICD kot primarna ali sekundarna preventiva iz leta v leto narašča.

Do začetka l. 2005 je bilo vsajenih 207 defibrilatorjev pri 153 bolnikih. 42 bolnikov je imelo

vsajena po dva defibrilatorja, 6 bolnikov pa po tri. Povprečna starost ob implantaciji je bila 58.5 let, najmlajši bolnik je bil star 13 let, najstarejši pa 84 let. 113 (73.9%) je bilo moških, 40 (26.1%) pa žensk (slika 1). 60% bolnikov je imelo vstavljen ICD zaradi ishemične bolezni srca, 40% pa zaradi neishemične bolezni.



Slika 1. Število vsajenih ICD med leti 1989-2005 v KC Ljubljana

Zaključki in priporočila

Glede na ugotovitve zgoraj omenjenih raziskav je pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ter iztisnim deležem pod 31% smiselno implantirati ICD z eno elektrodo. Pri bolnikih z EF med 31 in 40% ter s koronarno boleznijo je priporočljivo, da se izvede elektrofiziološka študija za utemeljitev smiselnosti implantacije ICD. Čeprav je ICD učinkovit za zmanjšanje mortalitete, pa lahko poveča morbiditeto, med drugim tudi zaradi lažnih šokov (6).

Raziskava MADIT II je odprla nekatera ključna vprašanja, med drugim tudi to, ali naj glede na rezultate vsi bolniki po MI z iztisnim deležem levega prekata 30% ali manj, dobijo ICD. V teku so nove raziskave, ki bodo natančneje določile kriterije za vsaditev ICD, predvsem pa odnos med pričakovano koristjo in stroški zdravljenja.

Literatura:

1. Arnsdorf MF, Kopp DE. General principles of implantable cardioverter defibrillator. In: UpToDate, Rose BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA 2001.
2. Bigger JT. Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 346: 931-32.
3. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-674.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
5. Gillis AM. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction-not for everyone. *N Engl J Med* 2004; 351: 2540-42
6. Kadish A. Prophylactic defibrillator implantation-toward an evidence based approach. *N Engl J Med* 2005; 352: 285-87.
7. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002; 288:3115-23.

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS (AP) Z ANTIAGREGACIJSKIMI ZDRAVILI

Vojko Kanič, Anton Lobnik

Splošna bolnišnica Maribor, KOIM, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Ljubljanska 5,
2000 Maribor

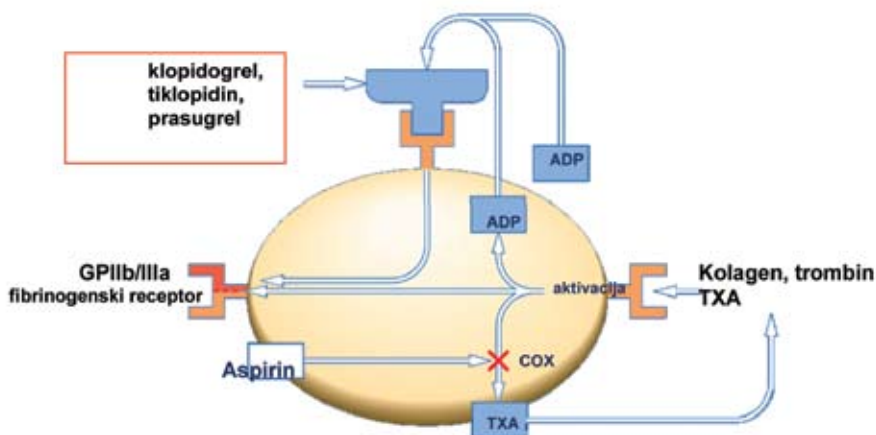
Uvod

Trombociti (T) imajo v normalni hemostazi pomembno vlogo, prav tako pa so pomembni tudi v aterotrombotičnem procesu. Ob poškodbi žilne stene se na poškodovano mesto nalepijo, se tam kopičijo in med seboj zlepljajo. Ob tem se aktivirajo, izločajo mnogo citokinov in rastnih faktorjev, ki spodbujajo nadaljnjo aktivacijo drugih T, njihovo zlepljanje (agregacijo), aktivirajo pa tudi strjevanje krvi in vplivajo na vnetne dejavnike. V »fiziološkem« odgovoru poškodovano mesto »popravijo«. V verižni reakciji, ki sama sebe pospešuje, pa lahko pride tudi do nastanka krvnega strdka, zaprtja žile, prehodnega pomanjkanja krvi ali infarkta. Z antitrombocitnimi zdravili lahko vplivamo na to dogajanje, zmanjšamo nevarnost prekomernega strjevanja krvi, istočasno pa s tem povečamo nevarnost krvavitve (1). Zdravila, ki jih danes uporabljamo, blokirajo T na različnih nivojih. Uporabljamo aspirin (inhibira ciklooksigenazo - COX), tienopiridine (klopidogrel, tiklopidin, prasugrel - inhibitorji ADP receptorjev na T) in IIb / IIIa antagoniste (blokatorje fibrinogenских receptorjev na T) (slika 1) (2).

Aspirin

V nizki dozi (75-100 mg) ireverzibilno inhibira COX1 in s tem preprečuje nastanek tromboksana (močan vazokonstriktor in spodbujevalec strjevanja krvi). V višji dozi (> 650 mg) aspirin inhibira tudi COX2 (antivnetno dejstvo in nastanek prostaciklina - vazodilatator, inhibitor strjevanja krvi) (2,3). Trajna inhibicija COX1 z aspirinom preprečuje srčno-žilne dogodke (3).

Slika 1. Delovanje antitrombocitnih zdravil- prirejeno po Schafer AI. Am J Med 1996; 101: 199–209.



TXA = tromboksan, COX = ciklooksigenaza, ADP = adenzin difosfat

Pri bolnikih s stabilno AP zadoščajo doze 75-100 mg, ki inhibirajo COX1 za 48 ur. Že ta doza vsaj dvakrat poveča nagnjenost h krvavitvam iz prebavil, kar je posledica inhibicije T in manjše zaščite želodčne sluznice, ki je odvisna od COX1 (1). Pri večji dozi je nevarnost krvavitve še večja, srčno-žilna zaščita pa ni nič boljša. Krvavitev ne moremo zmanjšati s farmacev-

tsko različno pripravljenim aspirinom (prevlečene tablete, tablete s pufrom) (1). Nedvoumno umestna je zato uporaba aspirina zgolj pri bolnikih z višjim srčno-žilnim tveganjem (tabela 1) (2). Pri bolnikih nad 70 let se nevarnost krvavitev z uporabo aspirina pomembno zviša. Pri teh ljudeh je smiselna sočasna uporaba inhibitorjev protonske črpalke (3). Pri določenih ljudeh aspirin ne učinkuje, kot bi pričakovali- govorimo o rezistenci (3). Ni še prav jasno, kaj pogojuje ta fenomen, ki pa ni tako redek (do 25%) (2).

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS), kjer potrebujemo čimprejšnje delovanje, je priporočljiv odmerek 300 mg (1). Po perkutanih koronarnih posegih (PTCA) zadošča odmerek 100 mg (1).

Tabela 1 – Dobrobit in tveganje zdravljenja z aspirino

	Dobrobit*	Tveganje**	
Ljudje z nizkim tveganjem	1-2	1-2	
Hipertenzija	1-2	1-2	Dobrobit/tveganje sta podobna
Kronična stabilna AP	10	1-2	Dobrobit je večja od tveganja
Poprejšnji AMI1	20	1-2	
Nestabilna AP	50	1-2	

*Število bolnikov, katerim preprečiš srčno-žilni dogodek, če zdraviš 1000 bolnikov 1 leto

**Število bolnikov z veliko krvavitvijo, če zdraviš 1000 bolnikov 1 leto, 1 – miokardni infarkt

Tienopiridini (klopidogrel , tiklopidin, prasugrel) Klopidogrel (K)

Selektivno inhibira ADP receptorje v T in s tem njihovo agregacijo. Je predzdravilo in potrebuje biotransformacijo v telesu, da postane aktiven. Je učinkovitejši, a dražji, kot aspirin (4). Učinkovita doza je 75 mg/dan, hitreje pa inhibira T v višji dozi (300 – 600 mg). Za stabilno AP ga uporabljamo zgolj, če bolniki ne prenašajo aspirina ali so nanj rezistentni. Skupaj z aspirinom ga uporabljamo pri bolnikih z AKS (s posegom ali brez) - 300-600 mg je začetna doza, nato 75 mg dnevno še leto dni.

Pri bolnikih s stabilno AP in elektivno PTCA ga dajemo 75 mg /dan (ob aspirinu)

- še 4 tedne po posegu z navadno žilno opornico
- še 3 mesece po posegu s Cypher žilno opornico z zdravili
- še 6 mesecev po posegu s Taxus žilno opornico z zdravili
- še 12 mesecev po posegu na deblu nezaščitene leve koronarne arterije (5)

T inhibira še 5-7 dni po prenehanju jemanja, kar upoštevajmo pri načrtovanju operativnih posegov. Tudi na klopidogrel je opisana rezistenca, takrat je potrebna večja doza zdravila, natančnih navodil pa še ni. V praksi takrat uporabljamo ponavadi 150 mg/dan.

Tiklopidin

Inhibira ADP receptorje v T. Dnevna doza je 500mg. Je učinkovitejši od aspirina (4). Stranski učinek je lahko nevtropenija, zato smo ga s prihodom klopidogrela praktično prenehali uporabljati. Majhne študije so pokazale, da je po PTCA enako učinkovit kot klopidogrel, a dokončnega odgovora o tem še ni (6).

Prasugrel – na slovenskem tržišču ga še ni. Naj bi bil učinkovitejši od klopidogrela. Še nima natančno določenega mesta v zdravljenju.

IIb/ III a antagoniste uporabljamo le za akutna stanja. Pri stabilni AP jih ne uporabljamo.

Dipiridamol – inhibira fosfodiesterazo. S tem se v T kopiči cAMP, kar jih inhibira. Ni jasna njegova vloga pri bolnikih s stabilno AP.

Zaključek

Za stabilno AP uporabljamo aspirin 100 mg/ dnevno. Dodatno uporabimo klopidogrel po elektivnih PTCA ali po AKS.

Literatura:

1. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. Patrono C, Bachman F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B. et al. Eur Heart J 2004; 25:166-81.
2. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:234-264.
3. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherosclerosis. N Engl J Med 2005;353:2373-83.
4. Gerdeman M, Yusuf S, Collins R, Sleight P. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86.
5. Ur. list RS št 102/15.11.2005.
6. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, Giambanco F, Tricoli G et al. Comparison of Ticlopidin and Aspirin versus Clopidogrel and Aspirin after Percutaneous Coronary Interventions in High-Risk Patients. Heart Drug 2005; 5: 187-92.

PERKUTANA REVASKULARIZACIJA V ZDRAVLJENJU STABILNE ANGINE PEKTORIS

Darko Zorman

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Medikamentozno zdravljenje v primerjavi z revaskularizacijo miokarda

Medikamentozno zdravljenje in revaskularizacija miokarda sta komplementarni metodi zdravljenja angine pektoris. Cilj medikamentoznega zdravljenja je upočasniti proces ateroskleroze ali celo doseči nazadovanje sprememb na žilju, ki jih je bolezen že povzročila. Rezultate lahko pričakujemo po večmesečnem ali večletnem zdravljenju. Po drugi strani medikamentozno zdravljenje zmanjšuje porabo kisika v srčni mišici s spreminjanjem hemodinamskih pogojev ali metabolnih sprememb v mišici. Revaskularizacijske metode s povečanjem pretoka v srčni mišici hitro in učinkovito odpravijo ali zmanjšajo bolnikove subjektivne težave in izboljšajo kvaliteto življenja. Mnenja o tem, v kolikšni meri revaskularizacija zmanjšuje zaplete koronarne bolezni in podaljšuje preživetje, so različna (Keber 2005) (1). Edina randomizirana študija RITA-2 (2), ki je primerjala dolgoročne rezultate perkutane koronarne intervencije (PCI) in medikamentoznega zdravljenja pri bolnikih z angino pektoris, je pokazala, da PCI ni zmanjšala tveganja za miokardni infarkt ali smrt, pač pa so se zaradi nje pomembno zmanjšali simptomi angine pectoris in povečala se je toleranca za napor. Iz študije lahko torej zdravstveni administrator, željan prihrankov, prebere zaključek, da bolnike, ki so bodisi kandidati za PCI bodisi za medikamentozno terapijo, lahko varno zdravimo zgolj z zdravili. Nekoliko bolj poglobljeno branje iste študije pa pokaže, da je 45% bolnikov v t.i. medikamentozni skupini potrebovalo revaskularizacijo in da se razlike med skupinama s časom zmanjšujejo na račun opravljenih PCI pri »medikamentoznih« bolnikih s hudimi simptomi. Študija TIME (3) je primerjala izid pri starejših bolnikih, randomiziranih bodisi v invazivno strategijo takojšnje koronarne angiografije in po možnosti revaskularizacije bodisi v konservativno strategijo optimalizacije medikamentozne terapije in napotitve na koronarografijo samo ob neuspehu zdravljenja z zdravili. Zgodnji rezultati so pokazali, da strategija zgodnje revaskularizacije zmanjša tveganje akutnih zapletov in izboljša kvaliteto preživetja, vendar ob nakazani večji smrtnosti neposredno po posegu. Nadaljnje spremljanje iste skupine starejših bolnikov je pokazalo, da se razlike med skupinama z leti zmanjšujejo. Tudi v tej študiji ne gre prezreti dejstva, da je bila medikamentozna skupina vse bolj selekcionirana, saj jih je bilo tudi v tej skupini kar 48% revaskulariziranih v štirih letih spremljanja (4). Iz vseh študij pa bo zdravnik, ki dela v praksi, brez sence dvoma zaključil, da je revaskularizacija, v kolikor je izvedljiva, indicirana vedno, kadar simptomatike ne more obvladovati z zdravili.

Razmerje med kirurško revaskularizacijo (CABG) in PCI

Razmerje se je v zadnjem desetletju bistveno spremenilo, posebno z razvojem aktivnih, zdravila sproščujočih stentov (DES). Že pred razvojem DES je veljala PCI za metodo izbora pri kratkih lezijah in pri enožilni bolezni. Pri odločitvi med kirurško in perkutano revaskularizacijo v prvi vrsti upoštevamo možnost popolne revaskularizacije, tveganje zapletov ob posegu in možnost kasnejših zapletov (restenoze). Študija ARTS I (5) je pokazala, da je CABG uspešnejša, kar se tiče popolnosti revaskularizacije. Glede na smrtnost in zgodnje zaplete ni bilo razlike med bolniki s CABG in tistimi s PCI, po PCI pa je bilo potrebnih več kasnejših posegov (ponovnih PCI ali CABG zaradi restenoz). Uporaba DES je bistveno znižala pogostnost restenoz. Študija ARTS II (6) je tako pokazala, da se je z uporabo DES tveganje za ponoven poseg pri večžilni koronarni bolezni zmanjšalo na nivo kirurške skupine v ARTS I. S tem naj bi tudi pri večžilnih boleznih PCI

postala najmanj enakovredna CABG. To velja celo za diabetike, pri katerih je bila pogostnost restenoz v obdobju pred DES posebno visoka. Podobno se v prid PCI spreminja razmerje na področju nedavno izključno kirurških indikacij, kot so ostialne stenoze, stenoze debela leve koronarne arterije, stenoze venskih graftov in difuzne restenoze v predhodno postavljenih stentih. Nadaljnje širjenje indikacij za PCI gre na račun izboljšanja tehnike in uspeha pri obravnavanju kroničnih okluzij. V bližnji prihodnosti bo mogoča tudi perkutana vstavev aortne zaklopke, kar bo pomembno za številne, predvsem starejše bolnike. Resnici na ljubo pa ne moremo spregledati problema vseh študij, ki primerjajo medikamentozno, kirurško ali perkutano zdravljenje. V času, ko je študija končana, so metode, ki jih obravnava, že več ali manj zastarele. Tako v kirurških skupinah ni upoštevan razvoj operativnih tehnik (posegi na delujočem srcu, minimalno invazivna kirurgija, popolna arterijska revaskularizacija itd.). Študije zato lahko predstavljajo samo omejeno pomoč pri vsakodnevnih odločitvah. V praksi moramo upoštevati tudi lokalne razmere in ne le serije vrhunskih centrov. In ne nazadnje, če se sami ukvarjamo z interventno kardiologijo, si moramo priznati, da ob tehtanju indikacije upoštevamo tudi svoje tehnične sposobnosti.

Zaključek

Kljub vsem vprašanjem, ki jih študije puščajo neodgovorjena, brez potrebe po ustvarjanju umetnih dilem ne tvegamo z zaključkom:

- 1 - revaskularizacija miokarda je učinkovita pri izboljšanju kvalitete življenja bolnikov z angino pektoris,
- 2 - v letu 2006 je PCI »default« metoda revaskularizacije miokarda,
- 3 - v nekaterih primerih, kot so difuzna koronarna bolezen z bifurkacijskimi lezijami, stenoza debela pri elektivnih bolnikih z nizkim perioperativnim rizikom, kronične okluzije, ki jih ne uspeemo pasirati, pridružena okvara zaklopke (posebno mitralne), je še vedno potrebno kirurško zdravljenje,
- 4 - zaskrbljenost zaradi pretirane uporabe revaskularizacije je ponekod v svetu zaradi »prevlade komercialne medicine« morda utemeljena, pri nas pa prav gotovo (še) ne.

Literatura:

1. Keber D. Slepa pega. Dnevnik, 26. 3. 2006.
2. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in RITA-2 trial: coronary angioplasty vs medical therapy, *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-70.
3. The TIME Investigators. Trial of invasive vs. medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary artery-disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.
4. TIME investigators. Long term outcome in elderly patients: four year follow up of the TIME trial patients, *Circulation* 2004; 110:1231-1218
5. Van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, et al. The effect of completeness of revascularisation on event-free survival at 1 year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 559-64.
6. Serruys PW; Lemos PA; van Hout BA; et al. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies (ARTS II). *Heart* 2004; 90(9): 995-8.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Ivan Knežević

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Zaloška c. 2, 1000 Ljubljana

Medikamentozno zdravljenje stabilne ishemične bolezni srca (IBS) je običajno uspešna in zadovoljiva terapija. Vendar pa obstaja skupina bolnikov, pri katerih je tovrstno zdravljenje nezadostno. Problem so tisti bolniki, ki so rezistentni na zdravila, ki imajo napredovalo večžilno koronarno bolezen, ki imajo zoženo deblo leve koronarne arterije (left main) in tisti, pri katerih medikamentozna terapija ne zadovoljuje potreb življenjskega stila in aktivnosti.

I. Zgodovina

Francois-Franka (1899) je bil prvi, ki je predlagal operativno zdravljenje z IBS, prvi operativni poseg pa je naredil Jonesco (1916) v Bukarešti (bilateralna ekstirpacija cervikalne simpatične verige z odstranitvijo obeh prvih dorzalnih ganglijev). Koncept srčne denervacije se je ohranil do 1960-ih, ko so ga zaradi zmanjšane entuziazma in pojavov novih metod, počasi opustili. (Harken 1955)

Začetnik novega obdobja je bil Beck, kirurg iz Clevelanda, katerega ideja je temeljila na povečani oskrbi (ali redistribuciji) miokarda s krvjo. Poseg se je izvajal z odpiranjem perikarda, mehansko abrazijo epikarda in lokalno aplikacijo iritanta, kar je imelo za posledico formiranje dobro vaskulariziranih zarastlin.

Gros je s sodelavci (1937) eksperimentalno ugotovil, da ligiranje koronarnega sinusa izboljšuje prekrvitev srčne mišice, kar je operativno izvedel Fauteux (1939), Beck pa je pozneje to tudi dodal svojemu originalnemu posegu.

Naslednji korak je bil arterijelizacija koronarnega sinusa (Roberts 1943). Z venskim graftom so kri iz aorte napeljali v koronarni sinus in ga nato ligirali. Beck je zaradi komplikacij s strani sinusa (ruptura) vpeljal dvostopenjski potek, tako da je bil sinus ligiran po enem mesecu. Poseg je bil zaradi visoke umrljivosti kmalu opuščen (Blalock 1948), vendar je zaradi uporabe venskega obvođa postavil temelje današnji koronarni kirurgiji.

Kanadski kirurg Vineberg je 1950. leta implantiral arterijo mamarijo v miokard. Učinkovitost te metode sta potrdila Sones in Shirley (1962) v Clevelandu, ko sta pri dveh bolnikih, ki sta bila operirana sedem let prej, s selektivno arteriografijo arterije mamarije (IMA) dokazala povezavo med IMA in koronarno cirkulacijo.

Bailey je leta 1957 s sodelavci naredil endarterektomijo in rekonstrukcijo koronarne arterije, pozneje pa so metodo opustili zaradi slabih rezultatov.

Sabiston je 1962 naredil prvi koronarni arterijski obvod z uporabo vene safene magne (VSM), Favalaro 1969.

Kolesov je 1967 leta v Rusiji naredil prvo anastomozo med IMA in koronarno arterijo na delujočem srcu. Prednost uporabe arterijskih graftov pred venskimi je postala očitna, ko so Campau in sodelavci objavili angiografsko študijo 82 bolnikov 10 let po operativnem posegu. Po 10-ih letih je bilo 40% venskih graftov zaprtih, 30% jih je imelo pomembne aterosklerotične spremembe, 30% pa jih je bilo nespremenjenih. Nasproti temu je 90% IMA ostalo prehodno brez degenerativnih sprememb, velik odstotek se je razširil zaradi zahtev distalnega koronarnega področja. Po tej študiji je prišlo do široke uporabe IMA, ki je bila do leta 1981 omejena le na 15% operativnih posegov.

II. Koronarna revaskularizacija z uporabo izventelesnega krvotoka (CPB)

Prvi pionirski poskusi Fraya in Gruberja v letu 1885, ko sta poskušala oksigenirati kri čez

tenek film v notranjosti rotirajočega cilindra, so bili neuspešni predvsem zaradi koagulacije. Heparin je odkril Jay McLean kot študent medicine leta 1915 in s tem omogočil delo drugim, predvsem pa Dennisu, ki je prvič leta 1951 uporabil CPB, resda neuspešno, vendar vzrok bolnikove smrti ni bil CPB, temveč napaka v diagnostiki, saj so bolniku pri obdukciji ugotovili atrioventrikularni kanal, ne pa ASD. Gibbon je leta 1954 prvič uspešno zaprl ASD z uporabo CPB, nato so uvedli uporabo hipotermije. Z leti so to vpeljali v vsakodnevno prakso.

CPB je sestavljen iz ene ali več venskih kanil, venskega rezervoarja, oksigenatorja, izmenjevalca toplote, črpalke, filtra arterijske linije in arterijske kanile.

Kljub velikemu napredku, ki ga je prinesla uporaba CPB v kardiokirurgijo, se je pokazalo, da ima tudi nekatere pomanjkljivosti. Pri CPB kri teče kontinuirano, brez pulzacij, koloidno osmotski pritisk plazme je zmanjšan, kapilarna permeabilnost je povečana, zaradi česar prihaja do retence tekočine. Kontakt krvi s CPB povzroča aktivacijo plazma-encimskih sistemov in celic, redči in denaturira proteine plazme, ustvarja se veliko vazoaktivnih spojin, ki vplivajo na kapilarno prepustnost in vazomotorni tonus. Tak perfuzat postane masa prebujenih encimov, ki povzročajo zadrževanje tekočine, multiple organske disfunkcije, masovno embolizacijo in motnje v strjevanju krvi. Vse to pripelje do močne inflamatorne reakcije celega telesa. Vse to producira fibrinske emboluse, makroagregate denaturiranih proteinov in lipoproteinov, globule masti ter agregate trombocitov in levkocitov. Njihova količina je direktno proporcionalna dolžini trajanja CPB (1).

Glavni vir ateromatoznih embolusov je kanilacija in manipulacija ascendentne aorte, predvsem pri bolnikih, ki imajo v aortni steni mehke aterome.

CPBčasno poslabša delovanje pljuč, aktivacija nevtrofilov povzroča perivaskularni edem in poveča permeabilnost pljučnih kapilar, kar vodi v intersticijalni edem. Spremeni se struktura alveolarnega surfaktanta, motena je stabilnost alveol in v prvih 48-ih urah je povečan razvoj atelektaz, zmanjšan je rezidualni volumen in pljučna komplijansa. V najslabšem primeru prihaja do ekstravazacije krvi v alveole in razvoja ARDS.

Prolongirani CPB, hemodilucija, cirkulirajoči hormoni, nizek perfuzijski pritisk, diuretiki, hipotermija, mikroembolije in hemoliza so samo nekateri od faktorjev, ki škodljivo vplivajo na funkcijo ledvic. Jetra, trebušna slinavka in črevesje so tudi izpostavljeni delovanju vazoaktivnih snovi in mikroembolij, tako se povečanje jetrnih encimov pojavi pri 10-20% bolnikov, krvavitev iz duodenuma ali želodca zahteva endoskopski ali tudi kirurški poseg, katastrofalna komplikacija pa je intestinalna ishemija, ki se najpogosteje pojavi pri bolnikih starejših od 80 let.

III. Koronarna revaskularizacija brez uporabe izventelesnega krvotoka (off pump)

Zaradi visoke incidence komplikacij, ki so posledica sistemskega efekta CPB, in so dokazane z analizo podatkov (Edmunds 1995), se je revitalizirala ideja o CABG brez uporabe CPB. Začetnik ideje je Kolesov (1967), Buffolo leta 1994 objavi izkušnje s 1247 bolniki, intrakoronarni shunt pa se pojavi leta 1997. Problem ekspoziacije vseh področij srca in stabilizacije miokarda je rešen s šivom, ki se postavi na posteriorni miokard. Vpeljal ga je Lima leta 1995. Uvajanje mehanskih stabilizatorjev miokarda je omogočilo zanesljive, učinkovite in hitre posege.

Na osnovi številnih študij se pojavi zaključek, da je incidenca pooperativnega nevrološkega

deficita nižja, če se CPB ne uporablja, predvsem pri bolnikih s povečanim rizikom pooperativnih nevroloških komplikacij, kot so starejši bolniki, bolniki s prebolelim CVI in bolniki s kalcinirano in ateromatozno spremenjeno ascendentno aorto (2).

Pooperativne krvavitve naj bi bile manjše pri bolnikih, ki so operirani brez uporabe CPB, saj koagulacija krvi zaradi CPB ni motena, odmerek heparina je nižji, porabljajo se trombociti, aktivira se Hagemanov faktor s posledičnim stanjem podobnim vnetni reakciji in povečani nagnjenosti h krvavitvam. Po svetovnih izkušnjah je pri uporabi CPB pooperativnih krvavitev, ki zahtevajo operativno revizijo, 2,2 – 3,5%. Brez uporabe CPB se ta odstotek giblje med 1,2 in 1,6% (3).

Feraris je s sodelavci (1996) ugotovil, da se 40% vsega denarja, ki se porabi za operativno revaskularizacijo miokarda, porabi samo za zdravljenje pooperativnih komplikacij. Glede na vse zgoraj naštetu lahko domnevamo, da so operativni posegi, pri katerih se ne uporablja CPB, cenejši, in to za 10 – 30%.

IV. Vrste grafov, ki jih uporabljamo pri revaskularizaciji miokarda:

1. vena safena je najpogosteje uporabljen obvod, z njim premoščamo vse koronarne arterije, LAD pa izjemoma, in to v primeru nujnega stanja, hude hemodinamske nestabilnosti in če so prisotne kontraindikacije za uporabo IMA. Po zadnjih raziskavah je venski graft primerljiv, če ne še boljši od radialne arterije. Po petih letih je 30% venskih grafov zaprtih, po desetih pa več kot 55%. Uporaba beta-blokerjev in nižanje LDL holesterola v krvi imata pozitiven vpliv na dolgoročno prehodnost venskih grafov.

2. notranja prsna arterija (IMA) je ena redkih arterij v telesu, ki do 70. leta starosti nima aterosklerotičnih sprememb. Endotel IMA proizvaja prostaciklin, ki vpliva na razvoj ateroma v steni žile. Prehodnost IMA je 90 in 83% v 5 in 10 letnem obdobju. Uporaba obeh IMA ni primerna pri diabetikih, in sicer zaradi povečanega tveganja za nastanek vnetja in slabega celjena prsnice.

3. arterija radialis je zelo spastičen in trombogen obvod, kar se minimizira s skrbnim prepariranjem in manipulacijo, njena dolgoročna prehodnost je primerljiva z venskim obvodom (4). Pričakovana prehodnost IMA je 15-20 let, venskega obvoda pa 10-12.

V. Rezultati

1. preživetje pri posameznem bolniku je v korelaciji z Euroscorom (izračun operativnega tveganja), skupna umrljivost je 3%, pri bolnikih starejših od 70 let pa nekoliko višja in to pri ženskah 6,3% in moških 3,8%. Pri bolnikih z nizkim tveganjem je umrljivost <1%, disfunkcija levega prekata z EF <30% pa poviša umrljivost na 9%. Preživetje po enem mesecu, 1, 5, 10 in 15 let je 97, 95, 87, 76 in 60%.

2. podaljšanje življenja je dokazano pri določenih skupinah bolnikov, in sicer:

a. bolniki s stenozo glavnega debla leve koronarne arterije (left-main)

b. bolniki s trižilno obstruktivno koronarno boleznijo, posebej tisti z oslabljeno funkcijo levega prekata

c. bolniki z zaporo LAD pred prvo vejo, če sta še dve žili zoženi za >80% in nista primerni za PTCA

d. bolniki z disfunkcijo levega prekata

Operativna revaskularizacija je bolj primerna kot PTCA pri bolnikih s tro- ali dvožilno koronarno boleznijo, ki vključuje LAD in prisotno disfunkcijo levega prekata (5).

3. zmanjševanje težav (freedom from angina) je prisotno pri 90% bolnikov po enem letu, 80% po 5-ih letih, 50% po 10-ih in 25% po 15-ih letih.

4. drugi faktorji, ki vplivajo na morbiditeto in mortaliteto so zelo pomembni, tako da se 50% obvodov zapre po 10-ih letih predvsem pri bolnikih, ki kadijo, imajo visok krvni pritisk, sladkorno bolezen in LDL holesterol >3.0 mmol/L.

VI. Priporočena medikamentozna terapija po kirurški revaskularizaciji

1. Aspirin kot preprečevanje zapore obvodov.

2. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so priporočljivi pri vseh, razen pri bolnikih, pri katerih je kontraindicirana uporaba zaradi astme ali bradikardije <50 v minuti.

3. Statini so priporočljivi pri vseh kot preprečevanje zapore obvoda, tako da vrednost LDL holesterola ne presega 2.0 mmol/L.

4. Antagonisti kalcijevih kanalov so priporočljivi predvsem pri bolnikih, pri katerih je uporabljena radialna arterija kot obvod.

VII. Drugi nasveti

Bolnikom moramo svetovati opustitev kajenja, ohranjanje fizične aktivnosti ter prehrano z manj holesterola in maščob. Krvni pritisk mora biti skrbno kontroliran in vzdrževan v mejah normale.

Bolnik mora vedeti, da kirurški poseg ne pozdravi aterosklerotične bolezni.

Literatura:

1. Matata B.M., Sosnowski A.W., Galinanes M., Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 69:785-91,2000.

2. Demaria R.G., Carrier M., Fortier S., et al. Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians. *Circulation*, 106:1-10,2002.

3. Lancey R., Soller B., Vander Salm T., Off-pump versus On-pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Case-Matched Comparison of clinical Outcomes and Costs. *The Heart Surgery Forum*, 3(4):277-81.2000.

4. Khot U.N., Friedman D.T., Patterson G. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation*, 109:2086-109,2004.

5. Hoffman S.N., TenBrook J.A., Wolf M.P. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass grafts with percutaneous transluminal coronary angioplasty: One-to-eight-year outcomes. *J.Am.Coll.Cardioll.*,41:1293-1314,2003.

REHABILITACIJA STABILNE ANGINE PEKTORIS

Sonja Vidovič Rauter

Bolnica Murska Sobota, Ul. Dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

Rehabilitacija je vsota ukrepov, ki so potrebni, da se bolniku kar najbolj povrne telesno, duševno in socialno ravnovesje, ki mu omogoča ponovno vključitev v domače in delovno okolje, hkrati pa ima nalogo, da zaustavi, stabilizira ali upočasni napredovanje bolezni in izrablja vse preventivne mere, da se podaljša življenje in izboljša njegova kvaliteta, zmanjša umrljivost in obolevnost.

Rehabilitacija je individualna, celovita, neprekinjena in doživljenjska. Je nadzorovan, medicinsko voden program. Začne se v bolnišnici, nadaljuje ambulantno in nato doživljenjsko doma ali v lokalni skupnosti. Primerna je za vse srčne bolnike.

Potrebno je motiviranje bolnika, borba proti dejavnikom tveganja, korekcija življenjskega stila, fizični trening, medikamentna terapija, zdravstvena vzgoja, vaje za sprostitev.

Bolnika je treba pridobiti za sodelovanje, mu pomagati premagati strah, jezo, žalost, depresijo, ki se pojavijo ob bolezni. Potrebno mu je vrniti voljo do življenja, da bo bolezen sprejel in z njo začel živeti. Najprej se mora poučiti o bolezni, edukacija je individualna in prilagojena. Vplivati je potrebno na spremembo življenjskega stila (opustitev kajenja, navodila glede zdrave prehrane, diete in gibanja). Nujno ga je poučiti o zdravilih, ki jih jemlje. Pomembno je, da ima normalen krvni pritisk, dobro vodeno sladkorno bolezen, če je diabetik, in regulirane lipide. Pomembna so skupinska predavanja, pa tudi razgovori, kako z načinom življenja ob zdravilih vplivati na pomembne dejavnike tveganja. Naučiti se mora pravilnega gibanja.

Osrednje mesto ob psihološki podpori zavzema fizični trening. Je individualen, doziran, sistematski, raznovrsten in kontroliran. Postopoma se povečuje in nadaljuje do konca življenja. Če bolnik neha s fizično aktivnostjo, koristni učinki izzvenijo po dveh do treh tednih. Važna je pogostnost, intenziteta, trajanje, vrsta vadbe in postopno povečanje aktivnosti.

Vadba naj bo raznolika, redna, zmerna in uravnotežena. Večina naj bo aerobnih vaj, ki služijo za pridobivanje in vzdrževanje telesne zmogljivosti (izotonične vaje, hoja, tek, kolesarjenje, plavanje). Potrebne so tudi vaje za moč (izometrične vaje – rezistenčna vadba) in vaje za gibljivost in elastičnost.

Rezistenčni trening (izometrične vaje) izboljša mišično moč, vpliva na kardiovaskularno zmogljivost in dobro počutje. Vaje naj se izvajajo 2 do 3 krat tedensko, 8 do 10 različnih vaj za glavne mišične skupine. Število ponovitev vaj je odvisno od bolnikove utrujenosti. Naučiti se mora pravilnega dihanja. Ob takšnem treningu se močneje dvigne krvni pritisk.

Aerobni trening, vaje za izboljšanje moči in vaje za doseganje in vzdrževanje elastičnosti lahko združimo v program aerobnega treninga. Trening se začne z ogrevanjem, ki omogoča adaptacijo na napor. S tem je manj ishemičnih sprememb in aritmij. Ogrevanje naj traja do 15 minut. Nato je na vrsti pravi fizični trening 20 do 30 minut. Konča se z vajami ohlajevanja, ki preprečujejo hipotenzijo, ki lahko nastane po treningu. Vaje naj trajajo 10 minut. Sledi naj 5 do 10 minut relaksacijskih vaj.

Kontraindikacije za fizični trening: nestabilna AP, krvni tlak večji od 200 / 110 mm Hg, aortna stenoza, miokarditis, perikarditis, vročinsko stanje, nenadzorovane motnje ritma, A-V blok II. In III. stopnje brez vzpodbujevalca srčnega ritma, pljučna embolija, tromboza, iztirjena sladkorna bolezen, hipertiroza, anemija.

Že dolgo so znani ugodni vplivi telesnega treninga, ki v splošni populaciji zmanjšujejo umrljivost za 27% in srčno smrt za 31%. Raziskave so pokazale, da ima telesni trening raznovrstne ugodne vplive na upočasnitev procesa ateroskleroze z antiaterogenim, antitrombotičnim učinkom, vplivom na endotelno, avtonomno in antiishemično funkcijo. Poveča se telesna zmogljivost, zmanjša se srčna frekvenca in krvni pritisk (sistolični za ca. 10 mm Hg, diastolični za ca. 7,5 mm Hg). Zaradi tega je nižji dvojni produkt, ki vpliva na porabo kisika v srčni mišici. Ker je srčna frekvenca nižja, se podaljša diastola in je zato boljša prekrvavitev koronarnih žil. Doseže se večji učinek dela ob manjšem naporu. Pride do izboljšanja prerazporeditve minutnega volumna na periferiji. Ugotavlja se večja gostota kapilar, večje število mitohondrijev in drugih oksidativnih encimov, večje število tipa I in II A vlaken, večja je respiratorna kapaciteta mišičnih vlaken, manj je tvorbe laktata, manjša koncentracija noradrenalina, večja variabilnost R-R zobcev, večji tonus vagusa, manjša simpatična aktivnost in zato manj aritmij, tudi življenjsko ogrožujočih. Boljša je regulacija lipidov, manjša je koncentracija holesterola, LDL in trigliceridov, poveča se HDL. Povečana je odzivnost tkiv na inzulin in poraba glukoze v mišicah. Poveča se fibrinolitična aktivnost plazme, manjša je adhezivnost trombocitov, poveča se tvorba NO. Telesni trening ima ugoden vpliv na izgubo telesne teže, predvsem na prerazporeditev maščevja, izgublja se centralna debelost.

Telesni trening se predpiše šele po skrbni anamnezi, narejenem fizikalnem statusu, EKG in obremenitvenem testiranju, v nekaterih primerih UZ srca.

Rizik vadbe je odvisen od starosti, teže srčne bolezni in intenzitete vadbe. Telesna vadba je varna, saj se zgodi velik srčni dogodek na 60.000 do 120.000 ur vadbe, ena smrt na 1,5 milijonov ur vadbe. Pogosteje prihaja do poškodb mišic in sklepov.

Aerobni trening se naj opravlja 3–5 krat tedensko s 40 do 60% rezerve srčne frekvenca, ki se dobi na obremenitvenem testu (izračun ciljne srčne frekvenca = (maksimalna frekvenca na testu – mirujoča frekvenca na testu) x 0,4 – 0,6 + mirujoča srčna frekvenca. Ob tem je pomembno, da je ciljna srčna frekvenca vsaj za 10 utripov nižja od maksimalne srčne frekvenca na obremenitvenem testu). Obstojijo tudi priporočila za trening do 85% rezerve srčne frekvenca, vendar je takšen trening veliko bolj tvegan. Zato so priporočila za trening srednje intenzitete in raje večkrat na teden, saj se tudi tako doseže enak učinek.

Bolnik lahko dela vaje oz. trening, če se dobro počuti, vsaj dve uri po obroku hrane. Piti mora dovolj tekočin, vaje prilagoditi vremenu, zunanji temperaturi, vlagi, biti mora primerno oblečen, poznati mora svoje zmogljivosti in biti pozoren na simptome (nelagodje v prsih, vratu, slabost, glavobol, težko dihanje, pretirano znojenje, nelagodje v mišicah in kosteh, kronična utrujenost, nespečnost). Biti mora sposoben opraviti vaje do kraja, mora se odpočiti

vsaj v 6 minutah po obremenitvi.

Rizični bolniki morajo imeti nadzorovano telesno vadbo, s kontrolami RR in EKG ter monitoriranje vsaj prvih 6 do 12 vaj. Če ni ob tem komplikacij, lahko naprej vadijo brez monitorizacije. Vadbeno osebje mora biti večče reanimacije. Enkrat letno se oceni bolnikovo stanje vključno z obremenitvenim testom, če ima simptome, pa prej.

Bolniki se lahko vključijo v doživljenjsko vodeno rehabilitacijo v koronarni klub, kjer imajo vodeno telesno aktivnost, predavanja in učne delavnice. Lahko pa delajo vaje in fizični trening tudi sami, če se znajo nadzorovati in opazovati (kontrolirati srčno frekvenco).

Priloga: Priporočljive primerne aktivnosti (1 MET = 3,5 ml O₂ / kg TT / min)

Obremenitev	Priporočljivi, primerni športi	Možni, vendar za trening neprimerni športi
25 W 600 ml O ₂ /min	hoja po ravnem	mini golf, streljanje
50 W 900 ml O ₂ /min	hitrejša hoja, počasna hoja po stopnicah	badminton, kegljanje
75 W 1200 ml O ₂ /min	počasno kolesarjenje, golf, počasno plavanje	jadranje, jahanje, namizni tenis
100 W 1500 ml O ₂ /min	hitrejšo kolesarjenje, ples, jogging	tek na kratke proge, skakanje, odbojka
125 W 1800 ml O ₂ /min	gorsko pohodništvo, drsanje	orodna telovadba, tenis, košarka
150 W 2100 ml O ₂ /min	tek na smučeh, veslanje, hitro plavanje	alpsko smučanje, potapljanje, smučanje na vodi, surfanje, gornišstvo (plezanje)
200 W 2700 ml O ₂ /min	športno plavanje, nogomet, rokomet	dvigovanje uteži, boks, judo, rokoborba

Literatura:

1. Gerald F. Fletcher, Gary J. Balady,... : Exercise Standards for Testing and Training, Circulation 2001; 104; 1714-1740;
2. Arthur S. Leon, Barry A. Franklin,... : Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease; Circulation 2005; 111; 369-367
3. Cardiac Rehabilitation BACR, 2002; 1-37
4. ACC / AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina; 70-74

VODENJE ZDRAVLJENJA, OCENA TVEGANJA IN PROGNOZA BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Marko Gričar

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Cilji zdravljenja

Zdravljenje oziroma vodenje bolnika s stabilno angino pektoris ima dva glavna cilja: preprečiti usodne srčnožilne dogodke, kakršni so miokardni infarkt, nenadna srčna smrt in razvoj srčnega popuščanja (kvantiteta življenja), ter odpraviti ali zmanjšati breme angine pektoris, kar naj bolniku omogoči vrnitev k običajnim delovnim in življenjskim opravilom (kvaliteta življenja).

Zdravljenje mora biti celostno

Nadzor in obvladovanje dejavnikov tveganja za razvoj ateroskleroze in koronarne bolezni sta dokazano koristna za vse bolnike s stabilno angino pektoris. Pomembna je primarna in še zlasti sekundarna preventiva. Nujno je spodbujanje k redni telesni aktivnosti. Izobraževanje bolnikov je zaradi časovnih stisk zdravstvenega osebja in zaradi podcenjevanja pomena te dejavnosti večinoma zanemarjeno oziroma prepuščeno naključju. Zdravljenje z zdravili je nujno pri vseh bolnikih; nekatera dokazano podaljšujejo življenje, druga zgolj izboljšujejo njegovo kakovost, redka pa imajo oba učinka. Kadar naštetih ukrepi ne zadoščajo, je potrebna revaskularizacija miokarda. Po miokardnem infarktu in revaskularizaciji je pogosto potrebna telesna in duševna rehabilitacija, ki bolniku omogoči vrnitev v stare življenjske tirnice.

Nadzor in obvladovanje dejavnikov tveganja

Ateroskleroza je napredujoča kronična vnetna bolezen arterij, ki se pojavi že zgodaj v življenju, različno hitro napreduje, prizadene različna arterijska povirja in se različno zgodaj klinično izrazi. Njen pojav lahko z veliko gotovostjo pričakujemo, zato jo je potrebno preprečevati oziroma zavirati že tedaj, ko je še nevidna grožnja, še zlasti pa se zoper njo boriti tedaj, ko postane odkrita napadalka.

Dejavniki tveganja so pomembni v treh pogledih: zaradi njihove biološke povezanosti z določenimi boleznimi, zaradi statistične moči njihove povezanosti s prihodnjimi bolezenskimi dogodki (relativno tveganje) in zaradi vpliva njihovih sprememb na bodoče bolezenske dogodke.

Dejavniki tveganja za razvoj ateroskleroze in ishemične bolezni srca so dobro znani. Obstaja več delitev glede na to, ali nanje lahko vplivamo, ali so kontinuirni ali dihotomni, individualni ali populacijski in vzročni ali asociacijski. Na 27. konferenci Ameriškega kardiološkega združenja (ACC) v Bethesdi leta 1996 so jih razdelili v štiri skupine:

Skupina I: dejavniki tveganja, ki so jasno povezani s povečanjem tveganja za koronarno bolezen in pri katerih intervencije dokazano zmanjšajo pojavnost bolezenskih dogodkov. Sem uvrščamo kajenje, LDL holesterol, arterijsko hipertenzijo, hipertrofijo levega prekata in trombogene dejavnike.

Skupina II: dejavniki tveganja, ki so jasno povezani s povečanjem tveganja za koronarno bolezen in pri katerih intervencije verjetno zmanjšajo pojavnost bolezenskih dogodkov. Sem uvrščamo sladkorno bolezen, ne-HDL holesterol, trigliceride, čezmerno telesno težo in telesno nedejavnost.

Skupina III: dejavniki tveganja, ki so jasno povezani s povečanjem tveganja za koronarno bolezen in pri katerih intervencije morda zmanjšajo pojavnost bolezenskih dogodkov. Sem uvrščamo psihosocialne dejavnike, lipoprotein A, homocistein in tvegano pitje alkohola.

Skupina IV: dejavniki tveganja, ki so povezani s povečanjem tveganja za koronarno bolezen, vendar nanje ni moč vplivati ali pa njihova modifikacija verjetno nima vpliva na zmanjšanje pojavnosti bolezenskih dogodkov. Sem uvrščamo starost, moški spol in družinsko obremenjenost z zgodnjo koronarno boleznijo.

Trdni podatki randomiziranih in opazovalnih raziskav potrjujejo stališče, da je z modificiranjem dejavnikov tveganja iz skupin I in II mogoče najbolj zmanjšati pojavnost srčnožilnih dogodkov, zato sta ti skupini glavno torišče tako primarne kot sekundarne preventive. Noben bolnik s stabilno angino pectoris ne bi smel biti izjema. Na dejavnike iz skupine IV ni mogoče vplivati, lahko pa nas vzpodbudijo k intenzivnejšemu obvladovanju ostalih dejavnikov tveganja in agresivnejšemu zdravljenju.

Ocena tveganja in prognoze

Evropske smernice za preprečevanje srčnožilnih bolezni v klinični praksi temeljijo na sistemu SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), ki upošteva spol, starost, kajenje, sistolični krvni tlak in serumski holesterol, bolnike pa razvršča v razrede z različnim odstotkom desetletnega tveganja za kakršenkoli usoden (smrten) aterosklerotičen srčnožilni dogodek (ne le koronarni). Mejno tveganje za uvrstitev v skupino z velikim tveganjem je >5 % glede na to, da napovedujemo verjetnost usodnega dogodka za razliko od starih tabel, ki so napovedovale skupno verjetnost koronarnega dogodka in kjer je bila meja za veliko ogroženost postavljena pri verjetnosti 20%.

Za oceno tveganja neželenih srčnožilnih dogodkov pri stabilni angini pectoris lahko uporabimo podatke iz anamneze in kliničnega pregleda (značilne stenokardije in njihova pogostnost, predhoden infarkt, starost, spol, trajanje simptomatike, prisotnost dejavnikov tveganja, šum nad karotidnimi arterijami, popuščanje srca), spremembe v mirovnem EKG, ehokardiografsko oceno velikosti, hipertrofije ter globalne in segmentne krčljivosti levega prekata, obremenitveno testiranje in dodatne preiskave (scintigrafija miokarda, obremenitvena ehokardiografija, dinamična elektrokardiografija in druge).

Obremenitveno testiranje je zelo pogosto uporabljeno orodje ne le za diagnostiko, temveč tudi za oceno tveganja in prognoze pri bolnikih s stabilno angino pectoris; služi tudi za oceno učinkovitosti zdravlil in potrebe po intervencijskem zdravljenju. Na osnovi neinvazivne ocene

razdelimo simptomatske bolnike s koronarno boleznijo v tri skupine:

- Skupina z velikim tveganjem (letna smrtnost nad 3%): ti bolniki potrebujejo zdravljenje z zdravili in napotitev na kateterizacijo srca.
- Skupina s srednje velikim tveganjem (letna smrtnost 1 - 3%): te bolnike je potrebno napotiti bodisi na perfuzijsko scintigrafijo miokarda ali na kateterizacijo srca.
- Skupina z majhnim tveganjem (letna smrtnost pod 1%): načelno zadošča zdravljenje z zdravili.

Izobraževanje bolnikov

Pomanjkanje zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev ter njihova preobremenjenost pogosto onemogočata pravočasno, celostno in razumljivo poučevanje bolnikov o njihovi bolezni. Bolnik tako ostane le predmet zdravljenja in ni istočasno tudi njegov nosilec. Zdravnik se sam bori proti bolezni in pogosto tudi proti premalo informiranemu bolniku (saj zahteve po obvladovanju dejavnikov tveganja spremenijo življenjski slog), namesto da bi postala zaveznika s skupnim orožjem in skupnim sovražnikom. Bolnik se večinoma ne zaveda pomena obvladovanja dejavnikov tveganja, bolnišničnega zdravljenja ob poslabšanjih ne doživi kot etape kronične bolezni, ni soočen z možnostjo partnerstva pri zdravljenju, nima dovolj podatkov o dovoljenem in odsvetovanem v vsakodnevnem življenju, slepi se, da bo »manj bolan«, če bo jemal manj zdravil, ter prepogosto ostane sam s svojim strahom, negotovostjo in depresivnostjo zaradi omejitev in občutka izgubljene varnosti. Redki bolniki in še redkejši svojci so deležni pouka temeljnih postopkov oživljanja, s katerimi bi glede na ogroženost lahko preprečili prenekatero smrt.

Zdravljenje z zdravili

Vsi bolniki s stabilno AP potrebujejo zdravila; nekatera dokazano podaljšujejo življenje, druga le izboljšujejo njegovo kakovost (npr. pri angini pectoris zmanjšujejo pogostnost stenokardij: zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati, nikorandil, trimetazidin, ivabradin), redka zdravila pa imajo oba učinka (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta). Številna zdravila imajo tudi pleiotropne učinke (protivnetne, antiaterosklerotične, antitrombotične), ki so lahko sorazmerni z odmerkom. Ne gre torej le za preprečevanje ishemičnih bolečin, zmanjševanje krvnega tlaka, srčne frekvence in krvnega sladkorja ter serumskih maščob, temveč za izboljševanje endotelijskega delovanja in vpletanje v razvoj aterosklerotičnih sprememb v žilni steni.

Na osnovi povedanega postane jasno, da smo se včasih spraševali, katera zdravila bolnik s stabilno AP potrebuje glede na simptome bolezni, dandanes pa moramo pri slehernem bolniku ob vsaki kontroli preverjati, ali ne glede na simptome prejema vsa zdravila, ki z dokazano zmanjšujejo zbolewnost in umrljivost. Med ta zdravila sodijo antiagregacijska sredstva, zaviralci angiotenzinske konvertaze oziroma zaviralci angiotenzinskih receptorjev, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in statini. Nekateri bolniki izkusijo neželene učinke zdravil, drugi se jih bojijo, tretji menijo, da je na primer normalizacija tlaka ali lipidograma razlog za opustitev zdravljenja. Vse to vodi v zmanjševanje odmerkov ali prenehanje jemanja zdravil.

V človeški naravi je tudi, da imamo občutek, da nismo tako bolni, če jemljemo manj zdravil. Zdravnik mora bolnika prepričati o koristih jemanja zdravil, o smiselnosti visokih odmerkov nekaterih zdravil (tudi zaradi pleiotropnih učinkov) in o škodljivosti samovoljne opustitve zdravljenja. Do neželenih sprememb pri jemanju zdravil lahko pride tudi zaradi vključevanja in slabe usklajenosti zdravnikov različnih specialnosti v teku dologetnega zdravljenja.

Preiskave za spremljanje bolezni

Ishemijo miokarda (nemo in manifestno) in motnje ritma lahko prikažemo z elektrokardiogramom in še lažje z dinamično elektrokardiografijo (holtersko monitorizacijo). Obremenitveno testiranje da podatke o telesni zmogljivosti, porabi kisika, pragu pojava ishemične bolečine in motenj ritma ter spreminjanju krvnega tlaka in frekvence utripa ob naporu in med počitkom. Preiskava pljučnih funkcij da podatke o funkcijski zmogljivosti dihal. Periodično izvajanje naštetih preiskav omogoča spremljanje napredovanja bolezni, oceno telesne zmogljivosti in oceno učinkovitosti zdravil.

Kako zdraviti asimptomatično koronarno bolezen?

Nema ishemija je podobno nevarna kot manifestna ishemična bolezen srca in potrebuje zdravljenje z zdravili ali revaskularizacijo miokarda za preprečitev smrti in srčno-žilnih dogodkov. Za oceno učinkovitosti zdravljenja ne moremo uporabiti zmanjšanja simptomov (manjše število ali višji prag stenokardij), temveč le ponovljena obremenitvena testiranja. Aspirin in zaviralci beta so koristni po predhodnem miokardnem infarktu, pri pozitivnem rezultatu obremenitvenega testa in pri dokumentirani koronarni bolezni. Raziskave CARE, HPS in LIPID so dokazale koristnost zniževanja serumskih lipidov pri asimptomatičnih bolnikih z dokumentirano koronarno boleznijo. Revaskularizacija pri bolniki z nemo ishemijo ne vpliva na izboljšanje simptomatike, ker le-te nimajo; priporočljiva je za izboljšanje prognoze, vendar je to slabše podprto z dokazi kot pri simptomatičnih bolnikih, ker klinične raziskave redko vključujejo asimptomatične bolnike. Indikacije ACC/AHA za revaskularizacijo pri asimptomatičnih bolnikih se ne razlikujejo bistveno od tistih za revaskularizacijo pri simptomatičnih (spodaj).

Revaskularizacija miokarda – kdaj in kakšna?

Zdravljenje z zdravili večinoma zadošča za obvladovanje praga in števila anginoznih napadov pri stabilni angini pektoris, pri bolnikih s hudo ishemično boleznijo srca (nizkopražna ali celo nestabilna angina pektoris) pa ne zadošča, zato je potrebna revaskularizacija miokarda, bodisi perkutana ali kirurška.

Eno od ključnih vprašanj pri vodenju bolnika s stabilno angino pektoris je, kdaj in kako bi bilo potrebno revaskularizirati srčno mišico. Pri ogroženih bolnikih so številne raziskave pokazale prednost revaskularizacije pred zgolj medikamentno terapijo. Pri odločanju med zdravljenjem z zdravili, perkutano revaskularizacijo in kirurško revaskularizacijo pa je še precej dilem, ki neredko nudijo prostor za individualne in z dokazi premalo podprte odločitve.

Glede na sodobna priporočila je revaskularizacija priporočena pri ogroženih bolnikih oziroma pri:

- zožitvi debela leve koronarne arterije,
- trižilni koronarni bolezn,
- enožilni ali dvožilni koronarni bolezn s pomembno prizadetostjo proksimalnega dela arterije LAD,
- oslabljeni globalni sistolični funkciji levega prekata,
- izrazito pozitivnem obremenitvenem testu ali velikem deležu viabilnega miokarda,
- predhodnih življenjsko nevarnih ventrikularnih aritmijah,
- refraktorni angini pectoris in
- sladkorni bolezn.

Zdravljenje z zdravili je smiselno kot metoda prve izbire pri bolnikih z majhno ogroženostjo oziroma z:

- enožilno ali dvožilno koronarno boleznijo brez pomembne prizadetosti proksimalnega dela arterije LAD,
- ohranjeno globalno sistolično funkcijo levega prekata,
- distalno koronarno boleznijo, ki ni primerna za revaskularizacijo in
- zadovoljivim učinkom zdravljenja z zdravili.

Zdravljenje z zdravili je skratka varna odločitev pri bolnikih z majhno ogroženostjo, neugodno koronarno anatomijo ali velikim tveganjem za zaplete ob operaciji.

Prvo kirurško revaskularizacijo miokarda s safenskim venskim graftom je leta 1968 izvedel Favoloro. V obdobju kirurgije z izključno venskimi grafti je več raziskav pri ogroženih bolnikih nesporno potrdilo prednost kirurške revaskularizacije pred zdravljenjem z zdravili. Po uvedbi arterijskih graftov (daljše delovanje) in izboljšane antiagregacijske zaščite (daljše delovanje graftov in manj ponovnih zožitev) žal ni bilo randomiziranih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost in varnost kirurške revaskularizacije in zdravljenja z zdravili; razpoložljivi podatki pa kažejo še večjo prednost kirurške revaskularizacije, saj je oboperativna smrtnost okoli 1%, dolgoročna učinkovitost (daljše preživetje in manjša pojavnost srčno-žilnih dogodkov) pa se z napredovanjem tehnike in zdravil vztrajno povečuje.

Staro vprašanje, ali je boljša perkutana ali kirurška revaskularizacija miokarda, ostaja odprto in živahno. Vsaka od metod ima prednosti in slabosti. Perkutana koronarna intervencija ima manj periproceduralnih zapletov (vključujoč umrljivost), manj neželenih dogodkov, krajšo hospitalizacijo in hitrejšo vrnitev v vsakodnevno življenje, žal pa ob neugodni anatomiji ni vedno izvedljiva, ponovne zožitve na mestih balonskih širitev ali vstavitve žilnih opornic s potrebo po ponovnih posegih pa še vedno predstavljajo perečo težavo. Na drugi strani je s kirurško metodo (venski ali arterijski obvodi) kljub neugodni koronarni anatomiji skoraj vedno mogoče doseči revaskularizacijo, dolgoročna uspešnost je ob uporabi arterijskih graftov večja kot pri perkutanih posegih, žal pa so oboperativno tveganje, trajanje hospitalizacije, trajanje rehabilitacije in stroški večji. Raziskavi EAST (1994) in BARI (1996) sta primerjali obe

metodi: izkazalo se je, da po osmih oziroma petih letih ni bilo bistvene razlike v umrljivosti in pojavnosti miokardnega infarkta, potreba po ponovnem posegu pa je bila pomembno večja pri bolnikih s perkutano revaskularizacijo miokarda. Izboljšanje preživetja je šlo v veliki meri na račun uporabe leve notranje prsne arterije. Umrljivost bolnikov s sladkorno boleznijo je bila pomembno manjša po kirurški revaskularizaciji. Poudariti pa je treba, da so bile kasneje uvedene boljše koronarne žilne opornice (tudi opornice, ki izločajo zdravila), pri perkutanih posegih pa se sedaj rutinsko uporabljajo tienoperidini in zaviralci receptorjev GP IIb/IIIa, kar je pomembno zmanjšalo pogostnost zapletov in potrebo po ponovitvah posegov. Kasnejše raziskave (ARTS, ERACI-II, AWESOME, SoS) so pokazale primerljive rezultate (umrljivost, pojavnost MI); perkutani koronarni posegi praviloma zahtevajo več ponovitev, po drugi strani pa so bolj priporočljivi pri bolnikih z velikim oboperativnim tveganjem. Metodi sta skratka primerljivi po učinkovitosti (odpravljene stenokardije, preživetje, pojavnost MI), perkutana metoda je neredko varnejša, kirurška pa dolgoročno uspešnejša. Perkutana revaskularizacija je večinoma cenejša, tudi če upoštevamo pogostejšo potrebo po ponovitvi posega. Ni še podatkov, ki bi primerjali stente, ki izločajo zdravila, s kirurško revaskularizacijo.

Zaključimo lahko, da je kirurška revaskularizacija priporočljiva pri bolnikih z veliko ogroženostjo (zožitev debla leve koronarne arterije, trižilna koronarna bolezen, večžilna bolezen ali zožitev LAD v povezavi s sistolično disfunkcijo levega prekata, sladkorna bolezen), medtem ko pri bolnikih z enožilno ali dvožilno koronarno boleznijo in ohranjeno sistolično funkcijo prekata prihajata v poštev obe vrsti revaskularizacije, pri čemer se raje odločimo za perkutano metodo pri hudi koronarni bolezni s primerno koronarno anatomijo in velikim oboperativnim tveganjem.

Ponovna revaskularizacija po kirurški revaskularizaciji

Večina dostopnih podatkov o priporočljivem načinu ponovne revaskularizacije miokarda po predhodni kirurški revaskularizaciji izhaja iz registrov, ni pa randomiziranih raziskav. Kirurška revaskularizacija je smiselna pri bolnikih s sprejemljivim oboperativnim tveganjem in z večžilno boleznijo, ki zajema tudi arterijski mamarni (IMA) graft. V primerih, ko je oboperativno tveganje preveliko ali ko mamarni arterijski graft dobro deluje, je večinoma bolj priporočljiva perkutana revaskularizacija.

Redno spremljanje bolnika z angino pectoris

Bolnik s stabilno angino pectoris bi moral na pregled k zdravniku dvakrat ali trikrat letno v prvem letu, nato pa na pol leta ali vsaj enkrat letno. Kardiolog, izbrani zdravnik in bolnik morajo sodelovati kot ekipa s skupnim ciljem in smotrno delitvijo nalog. Ob vsakem pregledu je potrebno poizvedeti o morebitnih spremembah pogostnosti, intenzitete in praga prsnih bolečin, o novih omejitvah v vsakodnevni aktivnostih, o učinkovitosti in prenašanju zdravil, o obvladovanju dejavnikov tveganja, o pojavu simptomov ali znakov srčnega popuščanja ali motenj ritma in o pojavu morebitnih pridruženih bolezni. Nujen je tudi natančen klinični pregled (pozorni smo na težo, krvni tlak, srčno frekvenco, morebitne dodatne tone ali šume,

aritmije, znake pljučnega zastoja, povečana jetra, hepatojugularni refluks, otekline in podobno), priporočljiv je tudi elektrokardiogram, ki pa ni nujen ob vsakem obisku. Vsaj enkrat letno je dobro določiti koncentracijo krvnega sladkorja in serumskih maščob. Obremenitveno testiranje opravimo na začetku obravnave in ga nato pri bolnikih z majhnim tveganjem ponavljamo na približno tri leta, pri bolnikih z velikim tveganjem (več dejavnikov tveganja, oslajena sistolična funkcija levega prekata, znana večžilna koronarna bolezen) pa enkrat letno. Test se lahko izvaja brez redne terapije ali z njo, odvisno od posameznega bolnika in od tega, kaj želimo izvedeti. Podatke je priporočljivo natančno in pregledno dokumentirati, da lažje zaznamo poslabšanje bolezní in pravočasno prilagodimo zdravljenje.

Literatura:

1. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf
2. Sleight P. Current options in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;92(9B):4N-8N.
3. Bateman TM, Prvulovich E. Assessment of prognosis in chronic coronary artery disease. *Heart.* 2004;90 (suppl. 5):v10-v15.
4. Ferrari R, Lettino M, Ceconi C, Tavazzi L. 130 questions and answers in ischemic heart disease. Neuilly-sur-Seine Cedex, Les Laboratoires Servier, 2005.

OCENA INVALIDNOSTI IN TELESNE OKVARE BOLNIKA S STABILNO ANGINO PEKTORIS

Gabrijela Dšuban

Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije

Uvod

Ishemična bolezen srca je vzrok smrti pri tretjini do polovici vseh smrti v razvitih deželah sveta in je najpogostejši vzrok zbolevanja in umrljivosti (1). V Sloveniji so boleznι obtočil (IX. skupina po MKB-10) na četrtem mestu kot vzrok začasne delanezmožnosti (bolniškega staleža) in na drugem (v letu 1996) oziroma tretjem (po letu 1997) mestu kot vzrok invalidnosti, po kategorijah invalidnosti so na drugem (v letu 1996) oziroma tretjem (po letu 1997) mestu kot vzrok I. kategorije ter na tretjem (v letu 1996) oziroma četrtem (po letu 1997) mestu kot vzrok za II. ali III. kategorijo invalidnosti. Ishemične boleznι srca so v zadnjih 10 letih vzrok invalidnosti v 4% od vseh ugotovljenih boleznι oziroma so/bile v 25% (v letu 1996) oziroma so v 40% (v letu 2004) vzrok invalidnosti znotraj skupine boleznι obtočil (2,3,4).

Invalidnost

Veljavni zakon o pokojninskem in invalidskem zavarovanju (zakon) določa tri kategorije invalidnosti: I. kategorija je nezmožnost opravljanja organiziranega pridobitnega dela; II. kategorija je poklicna invalidnost, ko je delovna zmožnost za svoj poklic zmanjšana za 50 % in več; pri III. kategoriji je delovna zmožnost ali zmanjšana, ko je bolnik za svoje ali drugo določeno delo zmožen s krajšim delovnim časom od polnega, ali omejena, ko je s polnim delovnim časom zmožen opravljati delo v svojem poklicu, vendar ne na delovnem mestu, na katerega je bil razporejen v času nastanka invalidnosti (5).

Pri invalidnosti II. ali III. kategorije se vedno ugotavlja preostala delovna zmožnost, ker je od te odvisna izbira drugega delovnega mesta.

Na podlagi ugotovljene kategorije invalidnosti je mogoče pridobiti naslednje pravice:

- do invalidske pokojnine, ki gre zavarovancu na podlagi I. kategorije, II. kategorije brez preostale delovne zmožnosti, če je starejši od 50 let, ter II. in III. kategorije po dopolnjenem 61. (ženska) oziroma 63. (moški) letu starosti;
- do poklicne rehabilitacije (PR) (in nadomestil za čas pred PR in med njo ter začasnih nadomestil po PR), ki gre zavarovancu na podlagi II. kategorije, če je invalidnost nastala do dopolnjenega 50. leta starosti in preostale delovne zmožnosti, če obstoja možnost, da bi se usposobil za delo s polnim delovnim časom. Veljavni zakon postavlja PR kot temeljno pravico in obveznost delovnega invalida, ki je ob nastanku invalidnosti mlajši od 50 let. Po zakonu sta določeni dve obliki PR: pridobitev novega poklica in usposobitev za opravljanje istega poklica ali dela z ustrezno prilagoditvijo delovnega mesta s tehničnimi pripomočki. Načini PR so izobraževanje, praktično delo, izobraževanje ob delu, s soglasjem zavarovanca;
- do premetitve na drugo delovno mesto (in nadomestila za invalidnost), ki gre zavarovancu II. kategorije po končani PR, II. kategorije s preostalo delovno zmožnostjo, pri katerem je nastala invalidnost po dopolnjenem 50. letu starosti, in III. kategorije, ko je poklicna zmožnost zmanjšana za manj kot 50%;
- do dela s krajšim delovnim časom (in delne pokojnine), ki gre zavarovancu III. kategorije, ko lahko dela le z delovnim časom, krajšim od polnega (5).

Izvedensko mnenje invalidske komisije (IK) je šele podlaga za izdajo odločbe o ustrezni pravici iz invalidskega zavarovanja. Pridobljeno pravico v primeru I. kategorije invalidnosti realizira Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije (Zavod), v primeru invalidnosti II. kategorije s preostalo delovno zmožnostjo ali III. kategorije pa praviloma delodajalec.

Zavarovancu, ki je pridobil pravice na podlagi invalidnosti, ki je nastala pred 45. letom starosti, se z obveznimi kontrolnimi pregledi, te določa veljavni zakon in se opravijo praviloma vsakih pet let na IK, ponovno ugotavlja invalidnost.

Na podlagi invalidnosti pridobljene pravice trajajo dokler traja stanje invalidnosti, na podlagi katere je bila pravica pridobljena.

Telesna okvara

V invalidskem zavarovanju je zavarovana tudi telesna integriteta. Zakon jo v 143. členu definira kot telesno okvaro (TO). TO je izguba, bistvenejša poškodovanost ali znatnejša onesposobljenost posameznih organov ali delov telesa, kar otežuje aktivnost organizma in zahteva večje napore pri zadovoljevanju življenjskih potreb, ne glede na to, ali ta okvara povzroča invalidnost ali ne. Na podlagi ugotovljene TO se pridobi pravica do invalidnine, to je denarni znesek, ki se izplačuje mesečno. Zavarovanec pridobi pravico do invalidnine, če nastane TO med zavarovanjem in če izpolnjuje pogoj pokojninske dobe, določene za pridobitev pravice do invalidske pokojnine ter v primeru, ko je ugotovljena TO najmanj 30% in je posledica poškodbe pri delu ali poklicne bolezni, oziroma najmanj 50%, če je posledica poškodbe izven dela ali bolezni (5). TO so naštetje po organih oziroma organskih sistemih in izražene v odstotkih v še veljavnem seznamu telesnih okvar, ki datira iz leta 1983 (sprememba v letu 1989 velja le za hrbtenico).

Postopek

Do pridobitve pravic na podlagi invalidnosti ali telesne okvare vodi natančno določen postopek. Že po Pravilih obveznega zdravstvenega zavarovanja (Ur.l.RS, 't. 30/03) sta osebni zdravnik in imenovani zdravnik dolžna napotiti bolnika na IK, če ocenita, da ni pričakovati izboljšanja zdravstvenega stanja, ki bi mu omogočalo tudi povrnitev njegove delovne zmožnosti. To morata storiti tudi, če je bolnik zadržan od dela zaradi bolezni neprekinjeno eno leto poln delovni čas, ali delovni čas krajši od polnega. Osebni zdravnik izpolni obrazec IZ-1 Predlog za uvedbo postopka za uveljavljanje pravic iz invalidskega zavarovanja in priloži specialistične izvide, ki objektivizirajo bolezensko stanje, izkazujejo ustrezno zdravljenje te bolezni in končano medicinsko rehabilitacijo ter vsebujejo podatke o preostali funkcijski sposobnosti prizadetega organa, obrazložitev rezultatov opravljenih preiskav ter mnenje o prognozi. V postopku Zavod od delodajalca pridobi tudi delovno dokumentacijo, ki vsebuje podatke o delu in delovnih pogojih, zahtevah dela in obremenitvah na delovnem mestu.

V primeru samostojnega zahtevka za oceno TO osebni zdravnik izpolni obrazec IZ-3 Predlog za uvedbo postopka za uveljavljanje pravic do invalidnine in priloži specialistične izvide, ki

objektivizirajo stanje prizadetega organa, za katerega se ocenjuje TO. Zahtevek za oceno TO lahko poda tudi zavarovanec sam in predloži ustrezen izvid (6).

Zbrana medicinska in delovna dokumentacija je predložena v proučitev izvedencem IK, ki v ustrezni specialistični sestavi v senatu podajo izvedensko mnenje, v večini primerov tudi z osebnim pregledom zavarovanca.

Ugotavljanje invalidnosti pri stabilni angini pectoris

Ko je diagnoza stabilne AP potrjena in je bolnik že sprejel vsa terapijska priporočila vključno s spremenjenim režimom življenja in ko je skupaj s svojim kardiologom ocenil, da bi nadaljevanje poklicnega dela v enakih pogojih in z enakimi obremenitvami kot pred boleznijo lahko slabo vplivalo na njegovo zdravstveno stanje in ga celo poslabšalo, je primerno podati predlog za oceno preostale delovne zmožnosti oziroma invalidnosti na IK. Za zanesljivo in objektivno oceno mora IK pridobiti naslednje izvide: kardiologa, morebitnega bolnišničnega zdravljenja in rehabilitacije v zdravilišču, rtg pc, EKG, UZ, obremenitvenega testa s kontrolnim izvidom 3 oziroma 6 mesecev po končani medicinski rehabilitaciji, ev. talijeve dinamične scintigrafije srca, koronarografije, ventrikulografije. Tako zbrani medicinski dokumentaciji se doda delovna dokumentacija o pogojih dela in po proučitvi vseh podatkov o zdravstvenem stanju in delovnih razmerah IK oceni bolnikovo preostalo delovno zmožnost tako, da opredeli kategorijo invalidnosti, vendar vedno zgolj in samo glede na pogoje in zahteve na delovnem mestu, kjer je/bil bolnik (nazadnje) zaposlen. Ravno zaradi te posebnosti ocenjevanja invalidnosti ni primerno, da bi že lečeči kardiolog v izvidu oziroma osebni zdravnik v predlogu priporočal eno od kategorij invalidnosti. S tem bi morda svojemu bolniku vzbudil nerealna pričakovanja glede morebitne invalidske upokojitve ali krajšega delovnega časa, ker je dejanska pridobitev pravic odvisna tudi od drugih pogojev, ki jih določa zakon (starost, zavarovalna podlaga, pogoj pokojninske dobe).

Bolniki z neproblematično stabilno AP so polno delazmožni. Odvisno od pogojev dela potrebujejo morda le razbremenitve, najpogostejše splošne so: razbremenitev fizičnih naporov, dolgotrajne in naporne hoje, vzpenjanja po stopnicah, nočnega dela, izmenskega dela, dela na normo, hitrega in vsiljenega tempa dela, dela na višini, dela v neugodnih mikro oziroma makroklimatskih pogojih, dela s strankami, stresnih situacij. Ključni izvid za oceno invalidnosti je izvid obremenitvenega testa pod zdravili, saj je predvideno zdravljenje stalno (1). Če je izvid testa v skladu z zahtevami na delovnem mestu, je bolnik za svoje delo zmožen. V primerih, ko je rezultat obremenitvenega testa slabši in zahteve na delovnem mestu presegajo preostalo funkcijsko sposobnost srčnožilnega sistema, se je treba odločiti po bolnikovem psihološkem profilu in njegovi motivaciji za nadaljevanje poklicnega dela ter določiti dodatne omejitve na istem delu, predlagati prerazporeditev na drugo delovno mesto in/ali časovno razbremenitev (1). Ker je vsaka ocena invalidnosti individualna, se bolj natančno omejitve določijo v skladu s specifično anamnezo, kliničnimi ugotovitvami in rezultati funkcionalnih preiskav ter podatki o delovnem mestu.

Za čim bolj objektivno oceno invalidnosti je bistveno upoštevati tudi druge pridružene motnje srca in srčno žilnega sistema ter sočasne druge bolezni, ki pomembno vplivajo na globalno funkcioniranje osebe.

Ugotavljanje telesne okvare

Izbor preiskav za oceno srčne funkcije za namen ugotavljanja TO: klinični pregled, obremenitveni test s komentarjem razlogov za predčasno prekinitev testa, UZ srca, primerjava skladnosti objektivnih izvidov (npr. EF : MET).

Datum nastanka TO se ugotavlja po zaključeni medicinski rehabilitaciji oziroma 6 mesecev po akutnem dogodku. Pri kroničnih boleznih srca se datum nastanka TO ugotovi po stabilizaciji stanja z datumom ustrezne objektivne preiskave.

Bolezni srca so v seznamu telesnih okvar v V. B poglavju in so razvrščene v tri točke:

- točka 5: hujša stanja po infarktu miokarda, po stopnji okvare srčne funkcije 50% – 100%, (če obstaja kronična koronarna insuficienca ali anevrizma srca ali organska motnja ritma ali prevajanja);
- točka 6: okvara srca zaradi travme ali operacije, 50% - 100%;
- točka 7: srčne napake 50% - 100%;

Seznam določa, da se TO oceni po stopnji okvare srčne funkcije, dokazane z EKG, RTG in drugimi metodami ter da se TO lažje stopnje oceni s 50 – 60%, srednje stopnje s 70 – 80% in hujše stopnje oziroma dekompenzacija z 90 – 100% (7).

Poklicni izvedenci Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje in izvedenci-kardiologi, člani IK, smo se 4. 6. 2004 dogovorili, da se po navedenih točkah seznama TO upoštevajo tudi:

- v točki 5: IKMP in AP, stanja sta analogni hujšim stanjem po infarktu miokarda
- v točki 6 stanje po transplantaciji srca, stanje je analogno okvari srca zaradi operacije
- v točki 7 ostale KMP (vključujejo motnje srčnega ritma kot posledico KMP, primarne in sekundarne), stanja so analogna srčnim napakam.

Stopnjo TO ocenimo v stabilnem stanju osebe. Stopnjo TO opredelimo na podlagi določitve izgube aerobne zmogljivosti po NYHA: lažja stopnja okvare srčne funkcije pri NYHA II, srednja stopnja pri NYHA III in hujša stopnja pri NYHA IV. Izguba aerobne kapacitete (določena na osnovi obremenilnega testiranja) ne more sama po sebi biti merilo za oceno TO. V pomoč je tudi izvid UZ srca, vendar je pri interpretaciji izvida UZ treba upoštevati številne dodatne vplive. V primerih, ko je izvedba obremenitvenega testa kontraindicirana, se za oceno TO opremo le na izvid kliničnega pregleda in izvid UZ srca. Perfuzijska scintigrafija miokarda opredeli funkcionalne posledice ugotovljenih morfoloških koronarnih stenoz in dopolnjuje koronarografijo (8).

Literatura:

1. Kenda MF. Ishemična bolezen srca – Angina pectoris. V: Ocenjevanje delovne zmožnosti, invalidnosti in telesne okvare pri kardioloških bolnikih. Ljubljana, 1998, 65 - 71.
2. Blažič D. Kriterij začasne delanezmožnosti pri kardioloških bolnikih. V: Ocenjevanje delovne zmožnosti, invalidnosti in telesne okvare pri kardioloških bolnikih. Ljubljana, 1998, 35-43.
3. Rus M, Arnerič N. Ocenjevanje invalidnosti kardioloških bolnikov v invalidskih komisijah od leta 1992 do 1996. V: Ocenjevanje delovne zmožnosti, invalidnosti in telesne okvare pri kardioloških bolnikih. Ljubljana, 1998, 21-32.
4. Analize dela invalidskih komisij za leta 1995 - 2004, Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije.
5. Zakon o pokojninskem in invalidskem zavarovanju (ZPIZ-1) s komentarjem in podzakonskimi akti, Gospodarski vestnik, Inštitut za delovna razmerja, Ljubljana 2000.
6. Pravilnik o organizaciji in načinu delovanja IK ter drugih izvedenskih organov Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije. Ur. l. RS, št. 118/05.
7. Samoupravni sporazum o seznamu telesnih okvar, Ur. l. SFRJ, št. 38/83 in 66/89.
8. Zapis posveta predsednikov IK z izvedenci internisti - kardiologi z dne 4. 6. 2004.

Potni list za življenje



 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Tivolska 30, SI-1000 Ljubljana

LESCOL^{XL}
80 mg
FLUVASTATIN SODIUM

LXL-26-04/06-SLO

 NOVARTIS

ISBN 961-6456-20-2



9 789616 456203