

Läkemedel mot angina pectoris (Antianginal drugs)

Angina pectoris är beteckningen för den smärta som kan erfaras i samband med hjärtischemi. I den mera akuta formen instabil angina är övergången till hjärtinfarkt glidande, medan stabil angina eller effortangina mera sällan direkt övergår i infarkt.

Den klassiska effortanginan orsakas av en fix förträngning av en eller flera koronararterier, och utlöses oftast av en ökad belastning, ofta predikterbar. Eftersom den är av kronisk karaktär är den förenad med kollateralutveckling, vilket har betydelse för den medikamentella effekten på denna anginaform.

Den instabila anginan orsakas av plaqueruptur i en ateromatös koronarplaque och åtföljande trombbildning med trombocyter och senare fibrin. Behandlingen av instabil angina är numera densamma som vid nyligen inträffad hjärtinfarkt, och en basbehandling med statiner och trombocyttaggregationshämmare (t.ex. aspirin, clopidogrel) är det vanligaste. I många fall utförs s.k. PTCA (ballongvidgning), oftast kombinerat med införande av en liten ring (s.k. stent) som håller kärlet öppet, och ingreppet kombineras med heparin samt oftast med IIb/IIIa-hämmare (t.ex. abciximab) eller lågmolekylärt heparin.

Det finns även en anginaform som orsakas av spasm i koronarkärlen, spasmangina, variantangina eller Prinzmetal's angina, som kräver särskilda terapiöverväganden.

Förutom den basala behandlingen av atheroscleros-sjukdomen med statiner plus medel som minskar risken för trombo-emboli (trombocyttaggregationshämmare) består den medikamentella behandlingen av effortangina främst av medel från tre olika huvudgrupper:

1. Nitrater
2. Betablockerare
3. Calciumhämmare

1. Bland nitraterna bör man känna till **nitroglycerin (glyceryl trinitrat)**, som används för akut bruk för att få en snabbt insättande effekt, men verkan är kortvarig. Den ges vanligen som en resoriblett, under tungan, där den upplöses och tas upp genom munslemhinnan. Mera långvarig effekt kan erhållas då nitroglycerinet tillförs transdermalt genom kontinuerlig frisättning från en depå, s.k. nitroglycerinplåster. Andra nitropreparat som används för att erhålla en mera långvarig effekt är t.ex. **isosorbide-5-mononitrat**, som har betydligt längre duration.

Nitraterna verkar genom bildande av NO i en enzymatisk reaktion sannolikt involverande SH-grupper. NO stimulerar guanylatcyklas i kärlmuskulaturen till bildning av cGMP som inducerar relaxation av kärlmuskulaturen. Primärt dilateras vener, koronarkärl och kollateralkärl i myokardiet, men i högre doser även arterioli. Dessutom kan spasm motverkas. Den

sammanlagda hemodynamiska effekten är komplex. Ökad venös pooling och minskat ventryck leder till minskad preload och därmed minskad slagvolym, vilket i sig ger minskat hjärtarbete, men utlöser en reflexiv takykardi, som ökar hjärtarbetet. Minskad slagvolym och artärdilatation minskar blodtrycket och ger minskad afterload, vilket minskar arbetet för hjärtat. Sammantaget blir balansen gynnsam, med ökat koronarflöde och viss minskning av hjärtarbetet, och därmed en positiv effekt på hjärtischemi.

Det bör framhållas att nitrater inte framkallar sa.k. "coronary steal", till skillnad från flera andra typer av kärdilaterare som fr.a. verkar på arterioli men inte kollateralkärl, t.ex. dipyridamol,. Dessa vasodilaterares sammanlagda hemodynamiska effekt kan leda till ett minskat blodflöde i det utsatta området i hjärtat, och därmed faktiskt förvärra en hjärtischemi.

Biverkningar samman hänger med effekten, som kan utlösa postural hypotension, yrsel, svimning och, vanligast, huvudvärk. Bildning av methemoglobin kan framkallas, men oftast bara vid mycket hög dosering.

Nitraterna uppvisar toleransutveckling vid kontinuerlig användning, vilket kan sammanhänga med att SH-grupper "förbrukas", och behöver viss tid för reaktivering. Det räcker oftast med ett nitratfritt intervall under några timmar per dygn, bäst på natten, då ansträngningsutlösta angina attacker är mindre vanliga och sympatikusaktiviteten är lägre.

2. Betablockerare har behandlats i annat sammanhang. Deras huvudsakliga effekt på angina beror på hjärtfrekvensminskningen och därmed minskat hjärtarbete och minskat syrebehov i myocardiet.

3. Calciumhämmare, s.k. CCBs – Calcium Channel Blocking Drugs. Här finns två typer, dels de med en mera uttalad effekt på hjärtcellernas calciumkanaler, **verapamil** och diltiazem, samt de s.k. dihydropyridinerna, exemplifierade av **nifedipine**, som är den äldsta och minst selektiva vad gäller hjärt-/kärleffekt. Nyare medel som amlodipin och felodipin har en uttalad kärleffekt och påverkar knappast alls hjärtats calciumkanaler, och saknar därmed väsentligen effekt på AV-överledning och inotropi.

Dihydropyridinerna vidgar resistanskärlen och ger en blodtryckssänkning med åtföljande reflexiv takykardi. De vidgar också kollateralkärl i myokardiet, och den sammanlagda hemodynamiska effekten av minskat afterload, ökad frekvens och ökat koronarflöde i det ishemiska området ger antianginös effekt, speciellt i kombination med betablockerare som motverkar den reflexiva takykardin. De används som blodtryckssänkare och vid angina, och de vanligaste biverkningarna är huvudvärk och ankelödem.

Verapamil och diltiazem har också kärleffekt, men effekterna på hjärtmuskeln med hämmad AV-överledning motverkar reflexiv takykardi. Dessutom tillkommer den negativt inotropa effekten. De används vid angina men också som reglerare av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer. Verapamil framkallar ofta obstipation pga calciumhämmande effekter i GI-muskulatur.

Båda kan orsaka totalt AV-block, speciellt vid högre koncentrationer och hos patienter med sinus/AV-knutesjukdom. De ska därför inte kombineras med betablockad, men kan med fördel kombineras med nitrater.