

# Liečebný prístup pri chronickej stabilnej angine pectoris

J. Murín

## Súhm

Chronická stabilná angina pectoris vzniká obvykle pri významnej aterosklerotickej obštrukcii v koronárnom systéme srdca. Je to jedna z najčastejších foriem ischemickej choroby srdca, s ktorou sa stretáva praktický lekár v ambulancii (prevalencia asi 2 %, u mužov asi 5 %).

Autor zhrnuje poznatky o diagnostike a stratifikácii pacientov, venuje sa rizikovým faktorom a liečebnému prístupu. Osobitne sa venuje antiagregačnej liečbe, použitiu ACE inhibítorov, použitiu antiischemických liekov - nitrátov, betablokátorov a kalciových blokátorov. Nevynecháva ani revaskularizačnú liečbu a niektoré nové prístupy (angiogenetické rastové faktory a laserovú transmyokardiálnu revaskularizáciu).

## Kľúčové slová:

Ischemická choroba srdca - chronická stabilná angina pectoris - rizikové faktory - ACSE inhibitory - betablokátor - antiagregačná liečba - kalciové blokátory - nitráty

## Summary:

Chronic stable angina pectoris develops usually at significant atherosclerotic obstruction in coronary heart system. It is one of the most frequent forms of ischemic heart disease a practitioner comes across in his office (prevalence about 2%, at men more - about 5%).

The author had summarized the findings concerning the diagnostics and stratification of the patients, he addresses the risk factors and the therapeutical approach. Separately he addresses the antiaggregation therapy, the use of ACE inhibitors, the antiischemic drugs - nitrates, betablockers and calcium blockers. He had not omitted the revascularisation therapy and some new approaches (angiogenetic growth factors and laser transmyocardial revascularisation).

## Key words:

Ischemic heart disease - chronic stable angina pectoris - risk factors - ACSE inhibitors - betablockers - antiaggregation therapy - calcium blockers - nitrates

## ÚVOD

Chronická stabilná angina pectoris (AP) a akútny infarkt myokardu sú najčastejšími klinickými prejavmi ischemickej choroby srdca (ICHS). Chronická stabilná AP je symptómový komplex charakterizovaný námahovou stenokardiou, ktorá je obvykle dôsledkom významnej aterosklerotickej obštrukcie v koronárnom systéme srdca. Akútne koronárne syndrómy (nestabilná AP a akútny infarkt myokardu) sú však oproti chronickej stabilnej AP obvykle spôsobené akútnou ruptúrou dozretého aterosklerotického plaku s následnou trombotickou oklúziou [1].

Chronická stabilná AP však nemusí vznikáť len pri fixnej a pokročilej aterosklerotickej stenóze v koronárnej tepne, ale môže vznikáť aj pri iných stavoch: pri stenóze aorty, pri prolapse mitrálnej chlopne a pri hypertrofickej kardiomyopatii. Často môže sprevádzať aj ťažšiu formu artériovej hypertenzie s pokročilou hypertrofiou ľavej komory a zriedkavo sprevádza podobnú situáciu v pravom srdci

(t.j. ťažkú pľúcnu hypertenziu s ťažkou hypertrofiou pravej komory). Spoluúčasť pri vzniku chronickej stabilnej AP v prípade nie pokročilej obštrukcie v koronárnej artérii má vazospazmus, tzv. dynamická obštrukcia v koronárnom systéme. Ďalej sa však chceme venovať len ochoreniu chronická stabilná AP s významnou obštrukciou v koronárnej artérii, nakoľko s týmto ochorením sa často stretáva nielen kardiológ, ale aj internista a praktický lekár.

## EPIDEMIOLOGIA CHRONICKEJ STABILNEJ AP

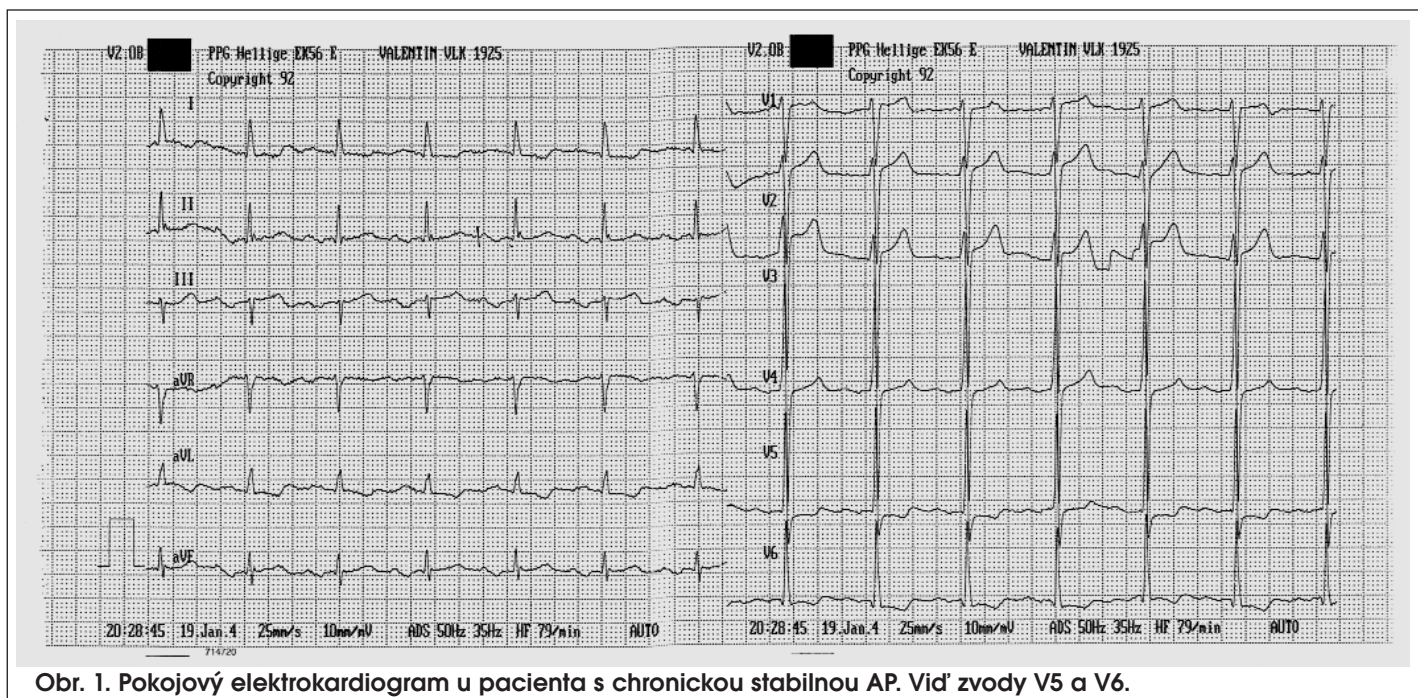
Výskyt stenokardie je relatívne bežným symptómom vo všeobecnej populácii. Dotazníkové prieskumy hovoria o prevalencii 5 – 10 % u mužov vo veku 40 – 60 rokov. Výskyt podľa skúseností praktických lekárov a podľa predpisovania nitrátov je asi 2 % vo všeobecnej populácii [2].

Koronárna ateroskleróza je spojená s výskytom mnohých rizikových faktorov: fajčením, hyperlipidémiou, pozitívnu

rodinnou anamnézou, hypertenziou a diabetom. Existujú i mnohé novšie rizikové faktory (hyperhomocysteinémia, infekcia...). Prevalencia a rozsah koronárnych ateriémov a anginy pectoris stúpa s vekom a je vyššia u mužov. Vo vyspelých krajinách (USA, západná Európa, Japonsko) klesá incidencia a mortalita na ICHS, hoci prevalencia ICHS stále stúpa spolu so starnutím populácie občanov. Avšak u nás (a vo východnej Európe) máme zatiaľ skôr stúpajúcu incidenciu ICHS, hoci niektoré krajiny okolo nás už zisťujú zastavenie týchto nepriaznivých epidemiologických trendov.

## PRIRODZENÝ VÝVOJ CHRONICKEJ STABILNEJ AP

Angina pectoris vedie k morbidite. Asi u 2/3 pacientov má významný vplyv na pracovnú schopnosť a na rekreačné či každodenné činnosti. V priemere takýto pacient konzultuje praktického lekára asi dvakrát, niekedy i trikrát do roka. Komplikáciami chronickej stabilnej AP sú



Obr. 1. Pokojový elektrokardiogram u pacienta s chronickou stabilnou AP. Vid' zvydy V5 a V6.

vznik infarktu myokardu, srdcového zlyhania, dysrhythmí a niekedy i vznik náhlej srdcovej smrti a tieto komplikácie sú ovplyvnené rozsahom a intenzitou koronárneho aterosklerotického postihnutia. Asi každý tretí pacient s chronickou stabilnou AP, ktorá vznikla nedávno, má významnú kardiovaskulárnu príhodu (úmrť, infarkt myokardu, revaskularizáciu a iné) do jedného roka od jej vzniku [3].

Pravdepodobnosť, že títo pacienti prekonajú akútny infarkt myokardu, stúpa s intenzitou a rozsahom ateromatózneho postihnutia koronárnych artérií: (a) ak je percento koronárnej stenózy > 70 %, tak 3-ročné riziko prekonania predného infarktu myokardu je asi 7 – 8 %; (b) ak je počet koronárnych stenóz > 50 % dve a viac, tak

je 3-ročné riziko prekonania predného infarktu myokardu asi 10 %. Riziko vzniku infarktu myokardu pri AP okrem toho ovplyvňuje funkcia ľavej komory (jej zníženie je rizikovým faktorom hlavne pri dvoj- a trojcievnom koronárnom ochorení) a tiež frekvencia a intenzita AP (čím vyššia frekvencia a čím ťažší záchvat, tým vyššie riziko), ako aj vek (čím vyšší, tým väčšie riziko) a pohlavie (viac u mužov, hlavne v nižšom veku) [4]. Väčšina prípadov akútneho infarktu a náhlej srdcovej smrti vzniká bez prítomnosti preexistujúcich prejavov AP a vznikajú pri koronárnej stenóze < 50 %. Odráža to väčšiu prevalenciu malých koronárnych plakov v populácii a podčiarkuje to dôležitosť ruptúry a erózie (malých) plakov v patogenéze koronárnej trombózy.

žarujúca bolesť. U pacienta s chronickou stabilnou AP je bolesť vyvolaná určitou intenzitou fyzickej záťaže a rýchlo poľavuje pri prerušení telesnej aktivity. Jestvuje kanadská klasifikácia stabilnej formy AP (tab. 1) [5]. Zhoršenie klinického stavu chronickej stabilnej AP, t.j. vyvolanie záchvatu bolesti pri menšej telesnej námahe ako predtým, často znamená prechod stabilného stavu ochorenia do nestabilnej anginy pectoris. Takýto pacient patrí často do nemocnice na diagnostické prešetrenie a následnú liečbu.

Pravdepodobnosť prítomnosti koronárnej choroby srdca ako príčiny stabilnej formy AP sa zvyšuje úmerne k prítomnosti a počtu známych rizikových faktorov. Pri fyzikálnom vyšetrení občas nachádzame u pacienta stigmy hyperlipidémie alebo prejavy periférneho vaskulárneho ochorenia, ako sú napr. nehmatný/slabo hmatný pulz, šelesty na karotidách a ďalšie prejavy. Hľadáme prejavy niektorých ochorení, ktoré tiež vyvolávajú prejavy AP, napr. prítomnosť aortovej stenózy a hypertrofickej obštrukčnej kardiomyopatie.

Tab. 1. Kanadská funkčná klasifikácia stabilnej formy AP.

- ▶ TRIEDA 1 Bežná fyzická aktivita (chôdza) AP nevyvoláva. AP sa prejavuje pri veľkej námahe (intenzívnejšej či dlhšie trvajúcej).
- ▶ TRIEDA 2 Mierne obmedzenie bežnej činnosti. Trocha rýchlejšia chôdza, chôdza do kopca, chôdza po jedle, chôdza proti vetru a v zime, chôdza ráno po zobudení vyvoláva prejavy AP.
- ▶ TRIEDA 3 Značné obmedzenie bežnej činnosti. Malá telesná námaha (rýchlejšia chôdza, chôdza na 1. poschodie) vyvolá AP
- ▶ TRIEDA 4 Neschopnosť fyzickej aktivity bez prejavov AP. Ťažkosti môžu byť aj v pokoji.

## VYŠETRENIE PACIENTA A ZHODNOTENIE JEHO STAVU

### Klinický prístup

Anginu pectoris charakterizuje retrosternálna bolesť, ktorá má tesný vzťah k fyzikálnemu/emočnému stresu a rýchlo poľavuje v pokoji alebo po podaní nitroglycerínu. Charakter bolesti je obvykle zvierajúci či tlakový, ale niekedy je symptómom len náhla dýchavičnosť, a vtedy hovoríme o „ekvivalente“ bolesti. Bolesť obvykle vyžaruje do ramien, do sánky, do oblasti horného brucha (obvykle pod sternom) a do chrbta. Prejavom ochorenia u pacienta môže byť niekedy „len“ táto vy-

hodnotená obvykle echokardiograficky, prítomné hlavné rizikové faktory ako hypertenzia a diabetes, vyšší vek, pozitívna rodinná anamnéza, často súčasne aj nezávislý prediktor mortality a ďalšie indikátory [6, 7]. U vysokorizikových pacientov skôr indikujeme koronárnu angiografiu.

#### Neinvasívne vyšetrenia - pokojová elektrokardiografia

Je vždy potrebná. Asi u polovice pacientov s ICHS je EKG normálne, a preto je jeho senzitivita pre diagnostiku ICHS nízka. Ak sú na EKG prítomné depresie ST segmentu (obr. 1), riziko vzniku infarktu myokardu či úmrtia u pacienta je vyššie. Ak sú na EKG prítomné prejavy prekonaného infarktu myokardu, má takýto pacient vyššie riziko mortality [8].

#### Neinvasívne vyšetrenia - záťažová elektrokardiografia

Vykonáva sa z dvoch dôvodov: na diagnostiku ICHS a na zhodnotenie prognózy pacienta. Nie je to vhodný skríningový test na diagnostiku ICHS. Ak sa uskutočňuje v populácii s nízkou prevalenciou ICHS, je tu vysoký výskyt falošnej pozitivity, hlavne pri absencii symptómov. Podobné je to aj u mladých osôb a u žien. Pri hodnotení nie je dôležitá len samotná EKG odpoveď pacienta na záťaž, napr. depresia ST segmentu, vznik arytmie a pod., ale i vznik symptómov a celková kardiovaskulárna odpoveď pacienta na záťaž. Charakteristiky svedčiacie o ťažkej forme ICHS so zlou prognózou sú tieto: nedostatočná maximálna záťažová kapacita, viac ako 1 mm depresia ST segmentu pri nízkom stupni záťaže, viac ako 2 mm depresia ST segmentu a nedostatočný vzostup alebo až pokles TK počas záťaže [4]. Ak sa ergometrický test vykonáva správne, je spoľahlivý, ľahko vykonateľný a podáva informáciu o rizikovej stratifikácii pacientov s chronickou stabilnou AP [4]. Je to obzvlášť užitočný diagnostický test na identifikáciu vysokorizikových osôb, ktoré profitujú z následného invazívneho vyšetrenia a invazívnej liečby.

#### Neinvasívne vyšetrenia - záťažová myokardiálna perfúzna scintigrafia

Je to presnejšia metóda diagnostiky ICHS ako ergometria. Jej senzitivita je 80 % v porovnaní so senzitivitou 68 % pri ergometrii [9]. Ak je pacient vyhodnotený ako vysokorizikový pomocou ergometrie, nemá

už význam robiť scintigrafiu. Toto scintigrafické vyšetrenie je však užitočné u pacientov s abnormalitami na pokojovom EKG zázname (intraventrikulárne poruchy vedenia vzruchu, repolarizačné abnormality, digitalisové zmeny), u pacientov s podozrením na falošnú pozitivitu/negativitu záťažového EKG testu a u pacientov s nízkou toleranciou záťaže. Je významné pri detekcii „hibernovaného myokardu“, nakoľko takýto pacient s dysfunkciou ľavej komory významne profituje z koronárnej revaskularizácie.

#### Neinvasívne vyšetrenia - pokojová a záťažová echokardiografia

Prítomnosť dysfunkcie ľavej komory v pokoji alebo pri záťaži identifikuje pacientov so zlou prognózou [4]. Podobne ako v prípade scintigrafie myokardu je aj záťažová echokardiografia senzitívna a špecifickou metódou identifikácie pacientov s ICHS a uľahčuje identifikáciu pacientov s dysfunkciou ľavej komory a hibernovaným myokardom, ktorí môžu významne profitovať z koronárnej revaskularizácie. Toto vyšetrenie je však významne závislé od kvality ultrazvukového obrazu a ten možno niekedy zlepšiť použitím farmakologickej záťaže (i. v. dobu-tamín, ale aj iné látky) namiesto fyzickej záťaže. Veľkú úlohu hrá skúsenosť vyšetrujúceho a pracoviska.

#### Invazívne vyšetrenie - koronárna angiografia

Prispieva významne k diagnóze ochorenia a hlavne k jeho liečbe, hlavne vtedy, keď farmakologická liečba nepomáha. Invazívne vyšetrenie je indikované i vtedy, keď neinvasívne testy zaradili pacienta do vysokorizikovej skupiny so zlou prognózou, nakoľko prognózu pacienta možno významne zlepšiť revaskularizáciou.

#### LIEČEBNÝ PRÍSTUP K PACIENTOVI S CHRONICKOU STABILNOU AP

Liečba pacientov s chronickou stabilnou AP je zameraná jednak na odstránenie či zmiernenie symptómov, jednak na zlepšenie prognózy. Liečebný prístup zahŕňa viaceré terapeutické modalita. Ide o modifikáciu životného štýlu, manažment rizikových faktorov, farmakologickú liečbu a koronárnu revaskularizáciu. Pri uplatnení toho-ktorého prístupu (napr. pri indikácii revaskularizácie) zohľadňujeme pomer

rizika pacienta/prosperch pacienta z hľadiska zlepšenia symptómov a/alebo prognózy.

#### Modifikácia životného štýlu a rizikových faktorov

Je integrálnou súčasťou liečby pacientov s chronickou stabilnou AP, pretože zmiernuje symptómy ochorenia a zlepšuje prognózu pacienta. (1) **Fajčenie**. Je to silný rizikový faktor pre vývoj (ne)fatálneho infarktu myokardu. Prerušenie fajčenia vedie

FAJČENIE JE JEDNÝM Z PRÍZNAKOV NEDOSTATKU SÚSTREDENIA: ZAMESTNÁVA RUKY, ÚSTA I NOS.  
(Froman)

k poklesu mortality na ICHS až o 50 %/rok a po 5 – 10 rokoch od prerušenia fajčenia je mortalita pacientov podobná mortalite rovesníkov - nefajčiarov. Prerušenie fajčenia zvýši aj námahovú toleranciu pacientov s chronickou stabilnou AP [10]. Ukončenie tohto zlozvyku prináša preto zdraviu človeka významný prospech. (2) **Hyperlipidémia**: Nefarmakologický prístup zahŕňa nízko-tukovú diétu, ktorá zníži koncentráciu sérového cholesterolu o približne 5 %. Údaje klinických štúdií poukazujú na to, že u pacientov s ICHS, včítane chronickej formy stabilnej AP, nemá byť hypolipidemická liečba obmedzená len na osoby s extrémnymi hodnotami sérových lipidov. Prospech je prítomný aj u pacientov v dolnom kvartile hodnôt sérového LDL-cholesterolu (*4S study*, *CARE study* a ďalšie). Cieľom je dosiahnuť hodnoty sérového LDL-cholesterolu  $\leq 2,6$  mmol/l [11]. Podrobnejšie rozoberá túto problematiku iný článok. (3) **Obezita**. Jestvuje významná a nezávislá asociácia medzi BMI (*body mass index*) a rizikom kardiovaskulárnych

MNOHO JEDÁL SPÔSOBUJE MNOHO CHORÔB.  
(Seneca)

príhod [12]. Napriek vysokej prevalencii obezity nie sú k dispozícii intervenčné štúdie, ktoré by preukázali, že redukcia váhy u obéznych pacientov s chronickou stabilnou AP zlepšuje symptómy a prognózu týchto osôb. (4) **Diabetes mellitus**. Dobrá kontrola glykémie je dôležitá u všetkých diabetikov, nakoľko prispieva k redukcii rizika dlhodobých komplikácií

pacientov včítane vzniku a progresie ICHS. Nemáme špecifické klinické štúdie u pacientov s chronickou stabilnou AP, ale sekundárne preventívne štúdie u pacientov po prekonanom akútnom infarkte myokardu poukazujú na to, že intenzívna „hypoglykemická“ liečba redukuje kardiovaskulárnu mortalitu/morbiditu pacientov [13]. Podľa klinickej štúdie UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) je ako najvhodnejší liek metformín u obéznych diabetikov 2. typu, nakoľko znižuje riziko diabetických príhod (*end-point*) a prispieva k menšiemu nárastu váhy a menšiemu počtu hypoglykemických epizód [14]. Je vhodné, aby túto liečbu riadil diabetológ.

**(5) Arteriálna hypertenzia.** Riziko vzniku/progresie kardiovaskulárneho ochorenia u pacienta s hypertenziou možno významne redukovať efektívnou antihypertenzívnou liečbou. V USA asi od polovice 60-tych rokov 20. storočia dosiahli veľký pokles kardiovaskulárnej mortality/morbidity práve dostupnosťou antihypertenzívnej liečby. Framinghamská štúdia v tomto období (1950 – 2000) zaznamenala vzostup používania antihypertenzívnej liečby z 2,3 % na 24,6 % u mužov a z 5,7 % na 27,7 % u žien. Korelovalo to s poklesom prevalencie ťažkej formy hypertenzie ( $\geq 160/100$  mmHg), a to z úrovne 18,5 % na 9,2 % u mužov a z úrovne 28 % na 7,7 % u žien. Údaje NHANES (*National Health and Nutrition Examination Surveys*) preukázali vzostup počtu pacientov, ktorí vedia o svojej hypertenzii, vzostup liečby a dobrej liečby hypertenzie v období 1971 – 1991 a s tým korelujúci 60% pokles mortality na náhlu cievnu mozgovú príhodu a 53% pokles mortality na ICHS [15]. Údaje NHANES II (1991 – 1994) však preukázali pokles v dosahovaní dostatočne účinnej antihypertenzívnej liečby (z 29 % na 27 %) [16]. Riziko komplikácií a mortality na kardiovaskulárnu príčinu je však ovplyvnené nielen výškou krvného tlaku, ale aj ďalšími sprievodnými rizikovými faktormi, ako aj prítomnosťou zmien v tzv. cieľových orgánoch (oči, srdce, cievy, obličky). Riešiť preto treba globálne riziko hypertenzia, a nielen jeho krvný tlak. Čím rizikovejší je pacient podľa veku, zostavy rizikových faktorov, zmeny cieľových orgánov a prítomného vaskulárneho ochorenia, tým intenzívnejšia býva antihypertenzívna liečba. Siahame po nižšej cieľovej úrovni krvného tlaku a obvykle po kombinovanej antihypertenzívnej liečbe u rizikovejších

pacientov - a sem patria i pacienti s chronickou stabilnou AP. Nemožno vynechať látky potláčajúce aktivitu renín-angiotenzín-aldosterónového systému, t.j. ACE inhibítory a/alebo sartany. Vypovedajú o tom výsledky viacerých klinických štúdií, hlavne štúdie HOPE a LIFE [17, 18]. Hypertenzia s chronickou stabilnou AP majú zvýšené kardiovaskulárne riziko v dôsledku zvýšenej spotreby kyslíka myokardom jednak pre vzostup krvného tlaku (hlavne systolického), jednak pre vzostup srdcovej frekvencie. Napríklad v klinickom sledovaní 25 pacientov s chronickou stabilnou AP, ktorí boli súčasne vyšetrovaní 24-hodinovým ambulantným EKG a tlakovým monitoringom, predchádzal až 61 % tichých ischemických epizód významný vzostup srdcovej frekvencie a až 73 % epizód priemerný vzostup systolického TK o 10 mm Hg [19]. Cieľom liečby v tejto skupine pacientov (kombinácia ICHS a hypertenzie) je znížiť krvný tlak, redukovať prítomnosť ischemie myokardu, odstrániť či zmierniť angínózne ťažkosti a zabrániť vzniku kardiovaskulárnych príhod.

#### Farmakologická liečba chronickej stabilnej AP

Týka sa symptomatických pacientov. Nepreukázalo sa, že by jednotlivý liek z niektorej triedy antiischemických liekov bol lepší ako liek z inej triedy, ale nie sú k dispozícii výsledky randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií s dostatočným počtom pacientov, aby túto otázku presne zodpovedali. Nakoľko beta-blokátory preukázali u pacientov s prekonaným akútnym infarktomyokardu významný prospech v sekundárnej prevencii, zvyknú sa tieto látky uprednostňovať pred ostatnými antiischemickými látkami aj u pacientov s chronickou stabilnou AP. Ak monoterapia neodstráni angínózne ťažkosti, môže pacientovi pomôcť pridanie druhého antiangínózneho prostriedku. Nejestvuje jasný klinický dôkaz o tom, že by trojitá antiangínózna liečba bola účinnejšia ako dvojitá liečba viacerými možnými dvojkombináciami spomedzi betablokátorov, kalciových blokátorov a nitrátov. V prípade liečby siahame obvykle po preparátoch s pomalým uvoľňovaním, pretože sa dajú podávať raz denne, čím sa zabezpečuje 24-hodinový efekt a dobrá compliance (t.j. trvalé užívanie lieku) s liečbou.

**(1) Betablokátor** inhibujú beta-receptory myokardu, čím zabezpečujú negatívne chronotropný a negatívne inotropný vplyv (spomalenie frekvencie, resp. zníženie sily kontrakcie). Potlačenie frekvenčnej odpovede srdca na (fyzickú či psychickú) záťaž redukuje spotrebu kyslíka myokardom a tým aj intenzitu myokardiálnej ischemie. Tiež sa pritom predlžuje trvanie diastoly, ktorá je určovateľom myokardiálnej perfúzneho doby. Randomizované, kontrolované klinické štúdie preukázali, že betablokátor sú účinné pri redukcii symptómov AP, pri redukcii ischemie myokardu a pri zlepšení záťažovej kapacity pacientov [20]. Niet jasných dôkazov o tom, že by jeden typ betablokátorov bol lepší ako druhý. Benefit sekundárnej prevencie sa stráca pri látkach s vlastnou sympatomimetickou aktivitou, a preto sa tieto betablokátor neodporúčajú. Nežiaduce účinky sú pri betablokátoroch zriedkavé. Týkajú sa asi 10 % pacientov a patrí sem hlavne únava a letargia. Nakoľko v súvislosti s betablokátorovou liečbou dochádza k „upregulácii betareceptorov“, tak u pacientov nepre-rušujeme liečbu náhle. Hrozí zhoršenie angínózných ťažkostí u niektorých pacientov a opísané sú i prípady vzniku infarktu myokardu [21].

**(2) Kalciové blokátory.** Používajú sa asi od roku 1980. Poznáme dve triedy týchto látok - dihydropyridíny, kde máme mnohých zástupcov, napr. nifedipín, amlodipín, felodipín, isradipín, nikardipín a i., a nondihydropyridíny, kde máme menej zástupcov, napr. verapamil, diltiazem. Dihydropyridíny obvykle účinnejšie znižujú krvný tlak (afterload), ale súčasne aktivujú sympatický nervový systém. Novšie a selektívnejšie látky (amlodipín, felodipín) neovplyvňujú nepriaznivo kontraktilitu myokardu. Non-dihydropyridíny neaktivujú sympatikus, spomaľujú srdcovú frekvenciu, majú mierny, negatívne inotropný vplyv, ale môžu inhibovať atrioventrikulárne vedenie vzruchov. Aby sme dosiahli trvalý 24-hodinový vplyv liečby, používame dnes preparáty s pomalým uvoľňovaním. V prípade použitia dihydropyridínov to tiež znižuje sprievodnú aktiváciu sympatiky. Kalciové blokátory dilatujú aj koronárne tepny, čím prispievajú k zlepšeniu dodávky kyslíka pre myokard. Pacienti s chronickou stabilnou AP a intoleranciou betablokátorov by mali obdržať non-dihydropyridín, nakoľko pri použití tohto kalciového blokátora dochádza nielen k poklesu afterloadu,

koronárnej vazodilatácii, ale aj k poklesu srdcovej frekvencie. Užitočné sú hlavne vtedy, ak je prítomná hypertrofia ľavej komory, diastolická dysfunkcia a ak pacient trpí supraventrikulárnou tachykardiou či tachyarytmiou. Kontraindikáciou podania môže byť ťažšia forma srdcového zlyhávania alebo vyšší stupeň tzv. *sick sinus* syndrómu (porucha funkcie sínusového uzlu), či poruchy atrioventrikulárneho vedenia. Možno použiť aj dihydropyridíny a pri novších látkach, napr. amlodipín, felodipín, nie je prítomnosť prejavov srdcového zlyhania kontraindikáciou ich podania. V rutinnej praxi u pacientov s chronickou stabilnou AP sa zvyknú použiť v dvojkombinácii s betablokátormi. Nežiaduce účinky rôznych dihydropyridínov sú podobné a často závisia od použitej dávky. Ide o bolesti hlavy, flush a edémy dependentných častí tela. Častejšie sú u žien a sú to účinky vazodilatácie. Pri verapamile sa niekedy vyskytuje obštipácia.

(3) **Nitráty.** Boli prvými liekmi s antianginóznym účinkom. Mechanizmus ich účinku sa zabezpečuje uvoľnením NO (kyslíčnika dusnatého). Uvoľnenie môže byť nepriame, napr. pri nitroglyceríne reakciou so sulhydričovými skupinami, ako je metionín alebo cysteín, alebo priame, napr. pri nitropruside sodnom interakciou s bunkovými membránami. Uvoľnený NO vedie k relaxácii hladkosvalových buniek cievnej steny zvýšením intracelulárnej koncentrácie cGMP (cyklického guanozínmonofosfátu). Randomizované kontrolované klinické štúdie preukázali, že nitráty účinne redukujú frekvenciu anginózných ťažkostí a zlepšujú záťažovú kapacitu. U pacientov s ťažkou stenózou aorty a hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou je ich podanie relatívne kontraindikované, podobne aj kalciových blokátorov, pretože môžu významne obmedziť koronárnu perfúziu prostredníctvom periférnej vazodilatácie a systémovej arteriálnej hypotenzie. Klinický prístup k pacientovi s chronickou stabilnou AP pri nitrátovej liečbe je dvojaký. Pri akútnej liečbe záchvatu AP podávame nitráty, obvykle nitroglycerín sublingválne či bukálné, nakoľko prinesú okamžitý efekt. V prevencii anginózných epizód zase podávame dlhoučinkujúce nitráty, obvykle perorálne, zriedkavejšie transdermálne. Tieto látky však obvykle podstupujú výrazný „first-pass metabolizmus“ v pečeni,

ktorý znižuje efektivitu liečby. Dnes je tendencia uprednostniť v tejto liečbe izosorbid-mononitrát, nakoľko sa nepotrebuje premieňať na účinnú látku, lebo je sám účinnou látkou. Súčasne prechádza menším hepatálnym metabolizmom, a teda má lepšiu biologickú dostupnosť a dlhšie trvajúci účinok. Hlavný mechanizmus účinku je vo venodilatácii (pokles preloadu), ale je tu i dilatácia koronárnych artérií s vyšším prísunom okysličenej krvi do ischemizovaného myokardu, ako aj mierny pokles afterloadu pre miernu systémovú arteriálnu vazodilatáciu. Jedným z hlavných obmedzení profylaxie nitrátmi je vývoj „nitrátovej tolerancie“ [22]. V prevencii vzniku nitrátovej tolerancie sa uplatňuje denná prítomnosť „beznitrátového obdobia“, asi 10 – 12 hodín a obvykle v noci. Mechanizmus tejto tolerancie je multifaktoriálny a podieľa sa na ňom aj deplécia SH-skupín, ale i neurohormonálna aktivácia (renín-angiotenzín-aldosterónový systém, sympatický nervový systém, ďalšie systémy). Sublingválny nitroglycerín pôsobí aj u pacientov vo fáze nitrátovej tolerancie. Je to dobrá správa pre pacientov s týmto ochorením a pre lekára. Nitráty majú aj antitrombotický účinok [23].

(4) **Iná farmakoterapia:** a) **Agonisty káliového kanála.** Je to nová trieda antianginózných látok, ktoré vyvolávajú vazodilatáciu a kardioprotekciu. Pôsobia na K<sup>+</sup> kanály myocytov a hladkosvalových buniek ciev. Zlepšia ischemický preconditioning (t.j. odolnosť myocytov proti ischemickému poškodeniu včítane nekrózy) a myokardiálnu ischémiu. Skúšanou látkou z tejto skupiny je nicorandil. (b) **Antitrombotická liečba.** Všetci pacienti s ICHS majú užívať kyselinu acetylsalicylovú (75 mg – 325 mg/d), teda i pacienti s chronickou stabilnou AP [24]. Táto liečba redukuje riziko úmrtia a riziko vzniku akútneho infarktu myokardu u pacientov s chronickou stabilnou AP asi o 37 % v porovnaní s 27 % redukcii týchto príhod u všetkých foriem ICHS [24]. Kyselina acetylsalicylová prispieva významne k redukcii (asi o 50 %) výskytu oklúzie ciev po koronárnom revaskularizačnom zákroku [25]. Iné antitrombotické látky ako tiklopidín a klopidogrel (tzv. tienopyridíny) sú účinnejšie ako kyselina acetylsalicylová. Blokujú ADP receptor trombocytov, pričom bezpečnejší je klopidogrel (tiklopidín je toxický pre kostnú dreň). V klinickej štúdiu CAPRIE (dlhodobé

podávanie klopidogrelu 75 mg/d v sekundárnej prevencii u pacientov s ochorením cerebrovaskulárneho a/alebo koronárneho a/alebo periférneho vaskulárneho systému) bol klopidogrel pri prevencii kardiovaskulárnych príhod asi o 9 % účinnejší než kyselina acetylsalicylová [26]. Tento preparát uprednostňujeme pred kyselinou acetylsalicylovou u rizikovejších pacientov, t.j. starších ako 60 r., so srdcovým zlyhaním, s aneuryzmou ľavej komory, preknanými kardiovaskulárnymi príhodami vo viacerých riečiskách súčasne, s výskytom kardiovaskulárnych príhod i pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou, ďalej pri precitlivenosti na kyselinu acetylsalicylovú a pri vredovej chorobe komplikovanej krvácaním. (c) **ACE inhibitory.** Spomínal som ich pri liečbe hypertenzie. Ešte raz chceme zdôrazniť výsledok klinickej štúdie HOPE. Bola to veľká, randomizovaná a kontrolovaná klinická štúdia u pacientov s cievnym ochorením, kde až 55 % pacientov trpelo chronickou stabilnou AP. U pacientov nebolo prítomné srdcové zlyhanie. Sledovanie u pacientov trvalo 4,5 roka, podávaný bol ramipril. Ramipril preukázal 20 – 25 % pokles výskytu celkovej mortality, infarktov myokardu a náhlych cievnych mozgových príhod oproti placebo pri ostatnej podobnej liečbe [17]. Tento efekt nebol závislý od poklesu krvného tlaku (!) a bol najvyšší u najrizikovejších pacientov, t.j. u diabetikov. Nedávno sa publikovali výsledky klinickej štúdie EUROPA [31]. EUROPA (klinická štúdia s použitím perindoprilu na ovplyvnenie kardiovaskulárneho rizika u nízkorizikovej skupiny pacientov s chronickou stabilnou AP). Zahŕňala 12 218 pacientov randomizovaných buď na liečbu 8 mg/d perindoprilom verus placebo, priemerné trvanie sledovania pacientov bolo 4,2 roka, primárnym cieľom bola kardiovaskulárna mortalita/infarkt myokardu/kardiálna zástava. Priemerný vek pacientov bol 60 r., 85 % bolo mužov a všetci mali dobrú sprievodnú liečbu: antiagregačná liečba – 92 %; betablokátory – 62 %; hypolipidemiká – 58 %. Pokles primárneho cieľa pomocou perindoprilu bol 20 % (95 % CI: 9–29, p = 0,0003) a bol zachovaný vo všetkých preddefinovaných podskupinách pacientov. Teda všetci pacienti s chronickou stabilnou AP aj pri štandardnej ostatnej liečbe z podávania ACE inhibítora (perindoprilu) profitujú. V prípade kon-

trajdikácie podávania ACE inhibítorov je vhodná liečba santonami.

### Koronárna revaskularizačná liečba u pacientov s chronickou stabilnou AP

V zásade prichádzajú do úvahy dva revaskularizačné prístupy – perkutánna koronárna angioplastika (nezriedka už dnes doplnovaná implantáciou stentu do koronárnej artérie) a aortokoronárny bypass. Po tejto liečbe siahame vtedy, ak zlyhala medikamentózna liečba a pacient je výrazne symptomatický, alebo sa zhoršuje jeho prognóza prechodom stabilnej AP do nestabilnej vývojom dysfunkcie ľavej komory či srdcového zlyhania alebo vývojom arytmií. V porovnaní s medikamentóznou liečbou revaskularizácia pri vlastnom revaskularizačnom výkone zvyšuje morbiditu i mortalitu pacienta. Indikujeme ju vtedy, keď predpokladaný neskorší prospech (t.j. zlepšenie kvality života, zlepšenie prognózy života) prevyšuje včasné riziko zákroku. Užitočné informácie poskytujú randomizované klinické štúdie, porovnávajúce medikamentóznou a revaskularizačnú liečbu, napr. ACME trial, RITA-2 trial, BARI trial a ďalšie [27, 28]. Bližší pohľad na túto otázku však prekračuje rámec tohto článku. Perkutánna angioplastika je obvykle prvým zákrokom, hlavne u pacientov s vhodnou anatómiou koronárneho systému na revaskularizačný zákrok, u symptomatických pacientov s AP napriek farmakologickej liečbe a u pacientov s jednocievnyim či dvojcievnym ochorením. Aortokoronárny bypass je obvykle až druhý v poradí, indikujeme ho u pacientov s ťažším koronárnym ochorením (postihnutý kmeň ľavej koronárnej tepny, dysfunkcia ľavej komory srdca, trojcievne ochorenie). Po takomto zákroku nasleduje intenzívna sekundárna profylaxia pacienta, ktorá sa zameriava aj na prevenciu restenózy. Indikujeme preto antiagregačnú liečbu, liečbu statínmi alebo liečbu ACE inhibítormi.

### POHĽAD DO BUDÚCNOSTI

Stimulácia angiogenézy v ischemickom myokarde je dnes zaujímavým experimentálnym liečebným prístupom. Ide o podá-

vanie rastových faktorov, napr. VEGF, bá-zický FGF, do oblastí ischemického myokardu a tento nádejny experimentálny prístup sa už testuje v klinických štúdiách [29]. Iným prístupom je transmyokardiálna laserová revaskularizácia u pacientov refraktérnych na medikamentóznou liečbu a nevhodných na koronárnu revaskularizáciu (v dôsledku nevhodnej koronárnej anatómie alebo vysokého operačného rizika). Aj tento prístup sa už klinicky testuje [30]. Ďalšie poznávanie patogenézy a prirodzeného priebehu chronickej stabilnej anginy pectoris umožní lepší preventívny/liečebný prístup a to sa prejaví aj v zlepšení prognózy tejto skupiny pacientov.

### Literatúra

- Davies M. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.
- Cannon PJ, Cannell PA, Stockley IH et al. Prevalence of angina as assessed by a survey of prescriptions for nitrates. *Lancet* 1988; 1: 979-984.
- Gandhi MM, Lampe FC, Wood DA. Incidence, clinical characteristics and short-term prognosis of angina pectoris. *Br Heart J* 1995; 73: 193-198.
- Califf RM, Mark DB, Harrell FE et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 20-26.
- Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992; 117: 677-685.
- Iskandrian A, Halki A, Shwartz JS et al. Prognostic implications of rest and exercise radionuclide ventriculography in patients with suspected or proven coronary heart disease. *Int J Cardiol* 1984; 6: 707-714.
- Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham Study: prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-160.
- Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF. Correlation between resting segment depression, exercise testing, coronary angiography and long term prognosis. *Am Heart J* 1991; 122: 1617-1622.
- Rosanski A, Berman DS. The efficacy of cardiovascular nuclear medicine exercise studies. *Semin Nucl Med* 1987; 17: 104-110.
- Wilhelmsson C. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 242-248.
- Executive Summary of the 3rd Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1104.
- Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* 1997; 314: 1512-1519.
- The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-844.
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population: data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-69.

- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients (HOPE Study Investigators). *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life: hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation* 1990; 82: 1296-1304.
- Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996; 7: 104-110.
- Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990; 263: 1653-1658.
- Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N et al. Efficacy and safety of extended release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1249-1255.
- Parker JO, Farrell B, Lahay KA et al. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987; 316: 1440-1447.
- The Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-87.
- The Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 159-165.
- The CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-1335.
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P for the VA ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-18.
- The RITA-2 Trial Participants: Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-468.
- Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER et al. Local perivascular delivery of Basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery. *Circulation* 1999; 100: 1865-1872.
- Allen KB, Downing RD, Fudge TL et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999; 341: 1029-1035.
- EUROPA Investigators: 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, Sept 1: 1-7.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

1. LF UK a I. interná klinika FN, Bratislava