

Smernica o manažmente stabilnej anginy pectoris: výkonné zhrnutie

Pracovná skupina Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment stabilnej anginy pectoris

Autori/členovia pracovnej skupiny: Kim Fox, predseda, Londýn (UK)*, Maria Angeles Alonso Garcia, Madrid (Španielsko), Diego Ardissino, Parma (Taliansko), Pawel Buszman, Katowice (Poľsko), Paolo G. Camici, Londýn (UK), Filippo Crea, Rím (Taliansko), Caroline Daly, Londýn (UK), Guy De Backer, Ghent (Belgicko), Paul Hjerdahl, Štokholm (Švédsko), José Lopez-Sendon, Madrid (Španielsko), Jean Marco, Toulouse (Francúzsko), João Morais, Leiria (Portugalsko), John Pepper, Londýn (UK), Udo Stechem, Stuttgart (Nemecko), Maarten Simoons, Rotterdam (Holandsko), Kristina Thygesen, Aarhus (Dánsko)

ESC Komisia pre vykonávacie smernice (CPG): Silvia G. Priori (predsedníčka) (Taliansko), Jean-Jacques Blanc (Francúzsko), Andrzej Budaj (Poľsko), John Camm (UK), Veronica Dean (Francúzsko), Jaap Deckers (Holandsko), Kenneth Dickstein (Nórsko), John Lekakis (Grécko), Keith McGregor (Francúzsko), Marco Metra (Taliansko), João Morais (Portugalsko), Ady Osterspey (Nemecko), Juan Tamargo (Španielsko), José L. Zamorano (Španielsko)

Recenzenti dokumentu: José L. Zamorano (koordinátor recenzie CPG), Felicita Andreotti (Taliansko), Harald Becher (UK), Rainer Deitz (Nemecko), Alan Fraser (UK), Huon Gray (UK), Rosa Ana Hernandez Antolin (Španielsko), Kurt Huber (Rakúsko), Dimitris T. Kremastinos (Grécko), Attilio Maseri (Taliansko), Hans-Joachim Nesser (Rakúsko), Tomasz Pasierski (Poľsko), Ulrich Sigwart (Švajčiarsko), Marco Tubaro (Taliansko), Michael Weis (Nemecko)

Obsah

Obsah	1
Preambula	3
Úvod	4
Definícia a patofyziológia.....	5

* autor zodpovedný za korešpondenciu. Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK. Tel.:

+44 207 351 8626; fax: +44 207 351 8629

e-mail: k.fox@rvh.nthames.nhs.uk

† CME otázky viažuce sa k tomuto dokumentu sú dostupné na online stránkach *Europe Heart Journal*.

Obsah tejto smernice Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) bol vydaný len na osobné a výučbové účely. Žiadne komerčné využitie nie je oprávnené. Žiadna časť tejto smernice nesmie byť preložená alebo akýmkoľvek spôsobom reprodukovávaná bez písomného súhlasu ESC. Povolenie možno získať zaslaním písomnej žiadosti na adresu Oxford University Press, vydavateľa *European Heart Journal* a spoločnosť oprávnenú na udeľovanie takýchto povolení v mene ESC.

Zrieknutie sa zodpovednosti. Smernica ESC reprezentuje názory ESC a to po predchádzajúcom dôslednom zhodnotení dostupných dôkazov v čase prípravy smernice. Lekári by ich mali brať plne do pozornosti pri utváraní klinických rozhodnutí. Avšak smernica nepreberá individuálnu zodpovednosť za lekárov pri vytváraní adekvátnych rozhodnutí týkajúcich sa konkrétneho pacienta, pri diskusií s pacientom a v prípade potreby alebo nevyhnutnosti s osobou starajúcou sa o pacienta alebo jej poručníkom. Je zodpovednosťou lekára overiť si predpisy a pravidlá podávania liekov a zdravotných pomôcok v čase ich predpisovania.

Epidemiológia	5
História vývoja a prognóza	5
Diagnóza a jej stanovenie	5
Symptómy a príznaky	5
Laboratórne testy	9
Rtg hrudníka	10
Neinvazívne vyšetrenia srdca	10
Pokojuvé EKG.....	11
EKG pri záťažových testoch	11
Záťažové testy v kombinácii so zobrazovaním.....	13
Echokardiografia v pokoji.....	16
Ambulantné monitorovanie EKG	16
Neinvazívne techniky na určenie koronárnych kalcifikácií a anatómie koronárnych ciev	16
Invazívne techniky na určenie anatómie koronárnych ciev	17
Koronárna arteriografia.....	17
Stratifikácia rizika	18
Stratifikácia rizika na základe klinického hodnotenia.....	19
Stratifikácia rizika na základe reakcie na záťažé testy.....	20
Stratifikácia rizika na základe ventrikulárnych funkcií.....	22
Stratifikácia rizika použitím koronárnej arteriografie.....	23
Špeciálne diagnostické stavy: angina s „normálnymi“ koronárnymi artériami	24
Syndróm X	25
Tabuľka 6: Súhrn odporúčaní pre revaskularizáciu pri stabilnej angíne	26
PCI (za predpokladu vhodnej anatómie, primeranej stratifikácie rizika a po diskusii s pacientom	26
CABG (za predpokladu vhodnej anatómie, primeranej stratifikácie rizika a po diskusii s pacientom.....	26
Vazospastická / variantná angina	26
Terapia.....	27
Ciele terapie	27
Všeobecný manažment.....	28
Hypertenzia, diabetes a iné ochorenia	28
Pohlavný styk.....	29
Farmakologická liečba stabilnej anginy pectoris.....	29
Farmakologická terapia s cieľom zlepšenia prognózy.....	29
Farmakoterapia symptómov a ischémie	34
Špeciálne terapeutické prípady: kardiálny syndróm X a vazospastická angina	37
Revaskularizácia myokardu	39
Koronárny arteriálny by-pass (CABG)	39
Perkutánna koronárna intervencia.....	40
Revaskularizácia vs. farmakoterapia	41
PCI vs. chirurgický zákrok	41
Špecifickí pacienti a podskupiny lézií	42
Indikácie pre revaskularizáciu.....	43
Zvláštne podskupiny	45
Ženy	45
Diabetes mellitus.....	46
Starší pacienti	46
Chronická refraktérna angina	47
Záver a odporúčania	48
Literatúra.....	49

Preambula

Smernice a uznesenia expertov dokumentujú zámer predstaviť manažment odporúčaní založený na všetkých významných dôkazoch daného problému s cieľom pomôcť lekárom vybrať najlepšiu možnú liečebnú stratégiu pre konkrétneho pacienta trpiaceho špecifickým stavom, pričom zohľadňuje dopad na výsledky a pomer rizika a prínosu jednotlivých diagnostických a terapeutických postupov. Početné štúdie preukázali, že výsledky pacientov sa zlepšili, keď sa v klinickej praxi aplikovali odporúčania smernice vychádzajúce z dôsledného hodnotenia výskumu založeného na dôkazoch.

V posledných rokoch vydala Európska kardiologická spoločnosť (European Society of Cardiology - ESC) ako aj iné organizácie a podobné spoločnosti veľa smerníc a uznesení expertov. Príveľa dokumentov môže oslabiť vážnosť a dôveryhodnosť smerníc, predovšetkým ak sa v dokumentoch s rovnakou problematikou vyskytnú rozpory, pretože môžu lekárov miasť. Aby sa predišlo takýmto problémom, vydali ESC a ostatné organizácie odporúčania pre tvorbu a vydávanie smerneníc a uznesení expertov. ESC odporúčania pre vypracovávanie smerníc sú uvedené na ESC web-stránke (Recommendations for ESC Guidelines Production; www.escardio.org). Cieľom tejto preambuly nie je pripomenúť všetky, no uvádza aspoň základné pravidlá.

V krátkosti: ESC určí expertov v danej oblasti, ktorí vypracujú aktuálny prehľad literatúry so zameraním na kritické hodnotenie používania diagnostických a terapeutických postupov a určenie pomeru rizika/prínosu terapií doporučených pre manažment a/alebo prevenciu daného stavu. Ak sú dostupné adekvátne údaje, vypracujú aj odhady očakávaných zdravotných prínosov. Váha dôkazov za a proti jednotlivým procedúram sa zhodnotí podľa vopred stanovenej stupnice pre triedenie odporúčaní a dôkazovej úrovne, ako je uvedené nižšie.

Členovia pracovnej skupiny pripravujúci prvotný dokument, ako aj recenzenti sú vyzvaní poskytnúť údaje o všetkých vzťahoch, ktoré by sa mohli hodnotiť ako reálny alebo potenciálny konflikt záujmov. Tieto prehlásenia sú zaarchivované v Európskom dome srdca (European Heart House), centre ESC a sú dostupné na písomnú žiadosť adresovanú prezidentovi ESC. Všetky zmeny v konflikte záujmov, ktoré vzniknú v čase prípravy dokumentu musia byť zaznamenané ESC.

Smernice a odporúčania sa vydávajú v ľahko interpretovateľnej forme. Mali by pomôcť lekárom pri vytváraní klinických rozhodnutí v dennej praxi opísaním rozsahu všeobecne vhodných prístupov k diagnostike a terapii. Avšak konečné rozhodnutie týkajúce sa starostlivosti o konkrétneho pacienta musí urobiť jeho/jej lekár.

ESC Komisia pre vykonávacie smernice (Committee for Practice Guidelines – CPG) dohliada a koordinuje prípravu nových smerníc a uznesení expertov vytvorených pracovnými skupinami, expertnými skupinami alebo závermi panelových diskusií. Komisia je tiež zodpovedná za odsúhlasenie týchto smerníc a uznesení expertov alebo stanovísk.

Po finalizácii dokumentu a jeho odsúhlasení všetkými expertami, ktorí sú členmi pracovnej skupiny, sa tento poskytne nezávislým špecialistom na vypracovanie recenzie. V niektorých prípadoch môže byť dokument postúpený do panelovej diskusie vedúcim kľúčových názorových strán v Európe, dostupným špecialistom v príslušnej oblasti na diskusiu a kritické zhodnotenie. V prípade potreby sa dokument opätovne reviduje a nakoniec ho schváli CPG a vybraní členovia rady ESC a nakoniec sa publikuje.

Po zverejnení je hlavnou úlohou rozšírenie správy. Nápomocné je vydanie výkonných zhrnutí a výroba vreckových a PDA verzií odporúčaní. Avšak prieskumy ukázali, že určeni koncoví užívatelia často nie sú informovaní o existencii smerníc alebo ich jednoducho nezavedú do praxe. Preto sú nevyhnutné implementačné programy, ktoré tvoria dôležitú súčasť šírenia znalostí. ESC organizuje stretnutia, ktoré sú určené pre členov národných spoločností a vedúcich kľúčových názorových strán v Európe. Implementačné stretnutia sa môžu organizovať aj na národnej úrovni a to potom ako boli smernice schválené členskou spoločnosťou ESC, prípadne podľa potreby preložené do národného jazyka.

Triedy odporúčaní

Trieda I	Dôkaz a/alebo všeobecný súhlas, že daný diagnostický postup/terapia je prospešná, užitočná a efektívna
Trieda II	Rozporný dôkaz a/alebo rozdielne názory na užitočnosť/účinnosť terapie alebo postupu
Trieda IIa	Váha dôkazu/názoru je na strane užitočnosti/účinnosti
Trieda IIb	Užitočnosť/účinnosť nie je dostatočne podložená dôkazom/názorom
Trieda III	Dôkaz alebo všeobecný súhlas s tým, že terapia alebo postup nie je užitočný/účinný a v niektorých prípadoch môže byť škodlivý

Zhrnutie: úlohou vypracovávaní smerníc a uznesení expertov nie je iba integrácia najaktuálnejších výskumov, ale aj tvorba výukových nástrojov a programov na implementáciu odporúčaní. Kruh medzi klinickým výskumom, tvorbou smerníc a ich implementáciou do klinickej praxe sa uzatvorí, ak sa pripraví prehľad a registre preverujúce či aktuálna klinická prax sa vykonáva v súlade s odporúčaniami smerníc. Takéto prehľady a registre tiež umožňujú kontrolu prísnej implementácie smerníc na výsledkoch pacienta.

Triedy odporúčaní

Dôkazová úroveň A	Údaje získané z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo meta-analýz
Dôkazová úroveň B	Údaje získané z jednej randomizovanej klinickej štúdie alebo veľkej nerandomizovanej štúdie
Dôkazová úroveň C	Zhoda názorov expertov a/alebo malé štúdie, retrospektívne štúdie a registre

Úvod

Stabilná angina pectoris je bežné a niekedy invalidizujúce ochorenie. Vývoj nových nástrojov pre diagnostiku a stanovenie prognózy pacientov spolu s neustále sa vyvíjajúcimi dôkazmi pre rôzne terapeutické stratégie sú zárukou toho, že existujúce smernice¹ sa budú revidovať a aktualizovať. Preto pracovná skupina získala názory širokej palety expertov a pokúsila sa dosiahnuť odsúhlasenie najlepšieho súčasného prístupu k dohľadu nad stabilnou anginou pectoris, zohľadňujúc nie len účinnosť a bezpečnosť terapie, ale tiež cenu a dostupnosť zdrojov. Pracovná skupina dospela k názoru, že táto smernica by mala odrážať patofyziológiu a manažment anginy pectoris, konkrétne ischemie myokardu spôsobenej ischemickou chorobou srdca (ICHS), väčšinou makrovaskulárnou, no u niektorých pacientov aj mikrovaskulárnou. Okrem toho, táto pracovná skupina sa nezaoberala primárnou prevenciou, ktorú pokrýva iná nedávno vydaná smernica² a svoje diskusie obmedzila na sekundárnu prevenciu. Nedávno vydané smernice a súhlasné stanoviská, ktoré sa do značnej miery prelínajú s predmetom tohoto dokumentu sú uvedené v úplnej verzii smernice dostupnej na internete.

Definícia a patofyziológia

Stabilná angina je klinický syndróm charakterizovaný nepríjemným pocitom na hrudi, v oblasti sánky, ramena, chrbta alebo rúk typicky vyvolaný námahou alebo stresom a ustupujúci v pokoji alebo po nitroglyceríne. Menej typickým môže byť výskyt nepríjemného pocitu v oblasti epigastria. Tento termín sa obvykle obmedzuje na prípady, v ktorých sa syndróm pripisuje ischémií myokardu, aj keď v podstate podobné symptómy môžu vyvolať ochorenia ezofagu, pľúc alebo pohrudnice. Napriek tomu, že najčastejšou príčinou ischémie myokardu je aterosklerotická ICHS, zjavná ischémia myokardu môže byť vyvolaná hypertrofickou alebo dilatovanou kardiomyopatiou, stenózou aorty alebo ojedinelými kardiálnymi stavmi pri chýbaní obštrukčného ateromatózneho koronárneho ochorenia, ktoré nie sú predmetom tohoto dokumentu.

Epidemiológia

Prevalencia anginy výrazne stúpa s vekom u oboch pohlaví z 0,1-1% u žien vo veku 45-54 rokov na 10-15% u žien vo veku 65-74 rokov a z 2-5% u mužov vo veku 45-54 rokov na 10-20% vo veku 65-74 rokov. Z toho sa dá predpokladať, že vo väčšine európskych krajín trpí v populácii anginou 20000-40000 osôb/milión.

História vývoja a prognóza

Informácie o prognóze súvisiace s chronickou stabilnou anginou sú odvodené z dlhodobých prospektívnych štúdií populácie, klinických skúšok antianginálnej terapie a pozorovacích štúdií s výberom dôležitých faktorov pri hodnotení a porovnávaní dostupných údajov. Údaje z Framinghamskej štúdie srdca^{3,4} ukázali, že u mužov a žien s počiatočnými klinickými príznakmi stabilnej anginy bola v priebehu 2 rokov miera incidencie úmrtia mužov v dôsledku IM 14,3% a v dôsledku ICHS 5,5% a u žien 6,2% v dôsledku IM a 3,8% v dôsledku ICHS. Z aktuálnejších údajov z klinických štúdií antianginálnej terapie a/alebo revaskularizácie sa odhad miery ročnej mortality pohybuje od 0,9 až 1,4% za rok,⁵⁻⁹ s ročným výskytom non-fatálneho IM medzi 0,5% (INVEST)⁸ a 2,6% (TIBET).⁶ Tieto odhady pozostávajú z údajov pozorovacích registrov.¹⁰

Avšak v rámci populácie so stabilnou anginou sa môžu prognózy jednotlivcov značne líšiť a to až 10-násobne, v závislosti od základných klinických, funkčných a anatomických faktorov, čo zdôrazňuje dôležitosť starostlivej stratifikácie rizika.

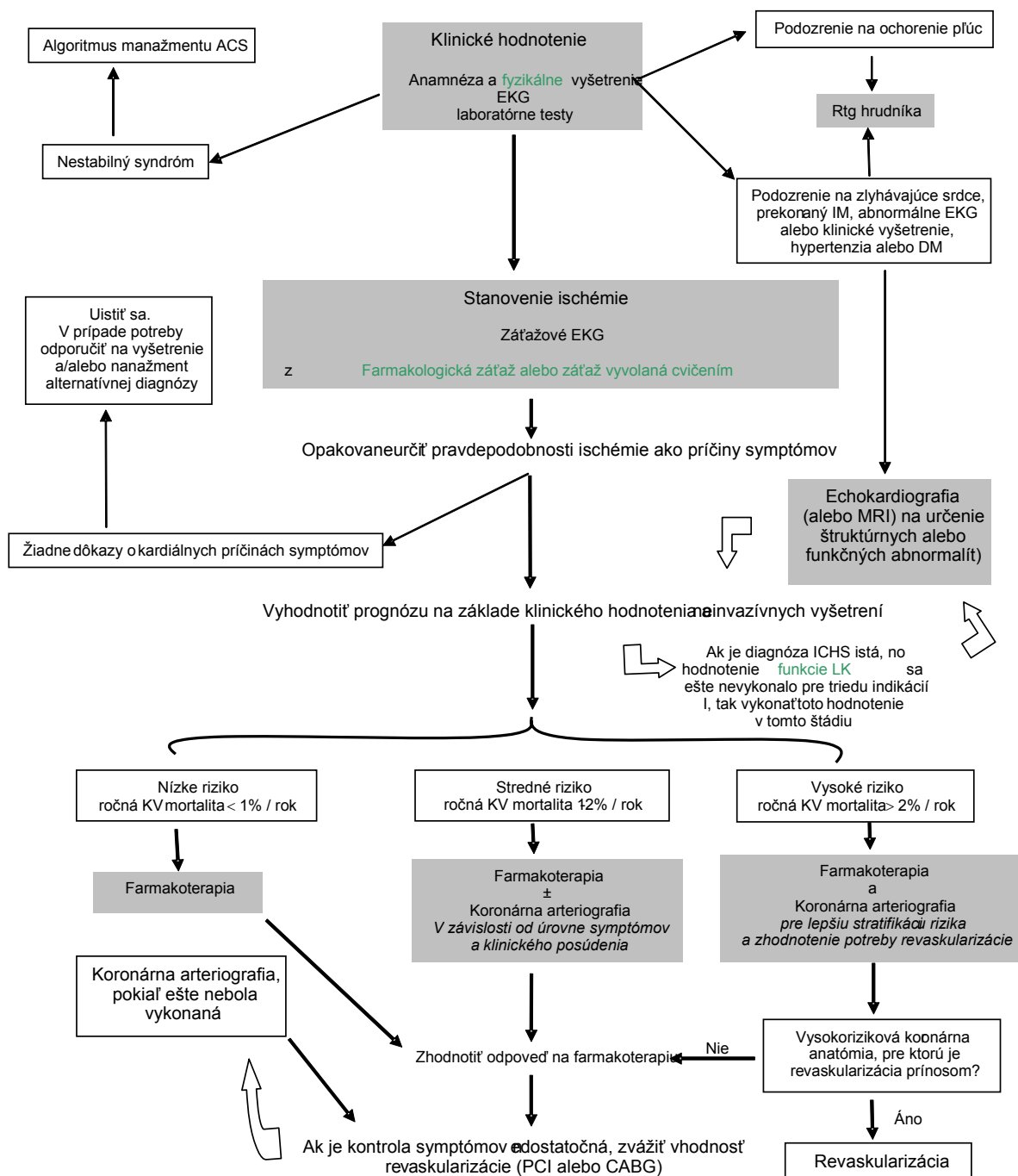
Diagnóza a jej stanovenie

Diagnostika a stanovenie anginy pozostáva z klinického hodnotenia, laboratórnych testov a špeciálnych kardiologických vyšetrení. V tejto kapitole sa rozoberajú klinické hodnotenia spojené s diagnostikou a základnými laboratórnymi vyšetreniami. Špecifické kardiologické vyšetrenia môžu byť neinvazívne alebo invazívne a môžu sa používať na potvrdenie diagnózy ischémie u pacientov s podozrením na stabilnú anginu pectoris, na identifikáciu alebo vylúčenie pridružených stavov, na stratifikáciu rizika a zhodnotenie účinnosti terapie. V skutočnosti sa určovanie diagnózy a prognózy vykonáva skôr súčasne ako oddelene a mnohé vyšetrenia používané v diagnostike poskytujú aj informácie o prognóze. Pre účely opisu a predloženia dôkazov sa postupne rozoberajú jednotlivé vyšetrovacie techniky spolu s odporúčaniami pre diagnostiku. Špeciálne kardiologické vyšetrenia bežne používané na odhadnutie rizika sa rozoberajú samostatne v ďalšej kapitole. Algoritmus počiatočných vyšetrení pacienta, u ktorého sa vyskytli klinické symptómy naznačujúce anginu je uvedený na *Obrázku 1*.

Symptómy a príznaky

Podrobná anamnéza zostáva základným kameňom diagnostiky anginy pectoris. Vo väčšine prípadov je možné spoľahlivo určiť diagnózu na základe samotnej anamnézy, avšak fyzické vyšetrenie a účelové testy sú potrebné na potvrdenie diagnózy a určenie závažnosti základného ochorenia.

Charakteristiky nepríjemného pocitu spojeného s ischemiou myokardu (anginou pectoris) boli podrobne opísané a možno ich rozdeliť do štyroch kategórií: lokalizácia, charakter, trvanie a vzťah k záťaži a ostatné vyvolávajúce a upokojujúce faktory. Nepríjemný pocit vyvolaný ischemiou myokardu je väčšinou lokalizovaný na hrudi, blízko sterna, avšak možno ho cítiť kdekoľvek od epigastria po dolnú čeľusť alebo zuby, medzi lopatkami alebo v jednom ramene po zápästie a prsty. Nepríjemný pocit sa zväčša opisuje ako tlak, napätie alebo ťažoba, niekedy dusenie, zovretie alebo pálenie. Závažnosť nepríjemného pocitu sa značne líši a nie je závislá na závažnosti základného koronárneho ochorenia. Anginu môže sprevádzať skrátenie dychu a nepríjemný pocit na hrudi môžu sprevádzať menej špecifické symptómy ako je malátnosť alebo slabosť, nauzea, gragnie, nepokoj alebo pocit blížiacej sa smrti.



Obrázok 1 Algoritmus počiatočného hodnotenia pacientov s klinickými symptómami angíny

Trvanie nepríjemného pocitu je krátke, vo väčšine prípadov nie dlhšie ako 10 min. a častejšie menej ako minútu. Dôležitou charakteristikou je vzťah k záťaži, špecifickým aktivitám alebo emočnému stresu. Symptómy sa klasicky zhoršujú pri zvýšenej námahe ako je chôdza do kopca, alebo proti vetru a rýchlo pominú v priebehu niekoľkých minút, keď vyvolávajúce faktory pominú. Typickým znakom angíny

je exacerbácia príznakov po ťažkom jedle alebo ráno po prvom úkone. Bukálne alebo sublingválne nitráty anginu rýchlo potláčajú, podobný rýchly účinok možno pozorovať pri žuvaní kapsúl nifedipínu.

Neanginálna bolesť, ktorá nemá opísané charakteristické vlastnosti, môže postihovať len malú časť ľavej časti hrudníka a pretrvávať niekoľko hodín až dní. Zväčša neustupuje po podaní nitroglycerínu (i keď to môže byť spôsobené spazmom ezofagu) a môže byť vyvolaná palpáciou. V takých prípadoch je potrebné zhodnotiť nekardiálne príčiny bolesti.

Tabuľka 1 Klinická klasifikácia bolesti na hrudi	
Typická angina (istá)	Spĺňa tri z nasledovných charakteristík <ul style="list-style-type: none"> • Neprijemný pocit za sternom s charakteristickou kvalitou a trvaním • Vyvolaná vonkajším emočným stresom • Odoznie v pokoji a/alebo po nitroglyceríne
Atypická angina (pravdepodobná)	Spĺňa dve z uvedených charakteristík
Nekardiálna bolesť na hrudi	Spĺňa jednu alebo žiadnu charakteristiku

Tabuľka 2 Klasifikácia závažnosti anginy podľa Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti

Trieda	Úroveň symptómov
Trieda I	„Bežné aktivity nevyvolajú anginu“ Angina iba po námahe alebo rýchlej alebo dlhšej záťaži
Trieda II	„Mierne obmedzenie bežných aktivít“ Angina pri chôdzi alebo rýchlej chôdzi po schodoch, do kopca alebo námahe po jedle, v studenom počasí, pri emočnom strese
Trieda III	„Značné obmedzenie bežných fyzických aktivít“ Angina pri chôdzi popri jednom alebo dvoch blokoch ^a po rovine alebo jedno poschodie po schodoch normálnou rýchlosťou za normálnych podmienok
Trieda IV	„Neschopnosť vykonávať akúkoľvek fyzickú aktivitu bez neprijemného pocitu“ alebo „angina v pokoji“

^aekvivalenté 100-200 m

V minulosti boli publikované definície typickej a atypickej anginy,¹¹ ktoré sú zhrnuté v *Tabuľke 1*. Pri zisťovaní anamnézy je dôležité identifikovať pacientov s nestabilnou anginou spojenou s ruptúrou plaku, u ktorých je výrazne vyššie riziko výskytu akútnej koronárnej príhody v blízkej budúcnosti. Nestabilná angina sa môže prezentovať jedným z troch spôsobov: (i) ako pokojová angina, t.j. bolesť s charakteristickými vlastnosťami a lokalizáciou, avšak vyskytujúca sa v pokoji a počas dlhšej doby až 20 min; (ii) akcelerovaná angina, t.j. predtým stabilná angina, ktorej sa progresívne zvýšila závažnosť a intenzita a znížila sa prah vzniku záchvatov v krátkom časovom období 4 týždňov alebo menej; (iii)

novovzniknutá angina, t.j. novo vzniknutá vážna angina, pri ktorej pacient zaznamená obmedzenie bežných aktivít v priebehu 2 mesiacov od počiatku príznakov. Vyšetreniami a manažmentom suspektnej nestabilnej angina sa zaoberá smernica o manažmente akútnych koronárnych syndrómov.

U pacientov so stabilnou anginou je tiež vhodné klasifikovať závažnosť symptómov použitím odstupňovaného systému ako je Klasifikácia kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti (*Tabuľka 2*).¹² Alternatívne klasifikačné systémy ako je Duke index špecifických aktivít¹³ a Seattle dotazník o angine¹⁴ sa dajú použiť na určenie funkčného poškodenia pacienta a kvantifikáciu odpovede na terapiu, pričom môžu mať vyššiu prognostickú hodnotu.¹⁵

Fyzické vyšetrenie pacienta s (suspektnou) anginou pectoris je dôležité pre odhalenie hypertenzie, ochorenia srdcových chlopní, alebo hypertrofickej obštrukčnej kardiomyopatie. Fyzické vyšetrenie by malo zahŕňať určenie body-mass indexu (BMI) a obvodu pásu na pomoc pri zhodnotení metabolického syndrómu,^{16,17} dôkaz o nekoronárnom vaskulárnom ochorení, ktoré môže byť asymptomatické a iných príznakov súčasných ochorení. Počas alebo bezprostredne po epizóde ischémie myokardu možno počuť tretiu alebo štvrtú dobu a počas ischémie môže byť zjavná mitrálna insuficiencia. No tieto znaky sú dočasné a nešpecifické.

Laboratórne testy

Laboratórne vyšetrenia sa dajú voľne rozdeliť na tie, ktoré poskytujú informácie súvisiace s možnou príčinou ischémie, tie, ktoré sa dajú využiť na určenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov a súvisiacich stavov a tie, ktoré možno použiť na určenie prognózy.

Hemoglobín a v prípade klinického podozrenia tyroidnej poruchy aj tyroidné hormóny, poskytujú informácie súvisiace s možnými príčinami ischémie. Celkový krvný obraz zahŕňajúci celkový počet bielych krviniek ako aj koncentráciu hemoglobín môže tiež prispieť k prognostickým informáciám.¹⁸ Stanovenie sérového kreatinínu je jednoduchá aj keď hrubá metóda na zhodnotenie renálnych funkcií a odporúča sa zahrnúť do počiatočného hodnotenia u všetkých pacientov s podozrením na anginu. V prípade klinického podozrenia na nestabilitu je potrebné využiť meranie koncentrácie biochemických markerov poškodenia myokardu ako je troponín alebo CKMB (kreatínkináza, frakcia MB), čím sa vylúči poškodenie myokardu. Ak sú hladiny týchto markerov zvýšené, mal by manažment pokračovať radšej ako v prípade akútneho koronárneho syndrómu a nie ako v prípade stabilnej anginy. Po počiatočnom hodnotení sa tieto testy neodporúčajú ako rutinné vyšetrenie pri každom ďalšom hodnotení.

U všetkých pacientov s podozrením na ischemické ochorenie vrátane stabilnej anginy je potrebné vyšetriť hladinu glukózy v plazme nalačno a profil lipidov nalačno vrátane celkového cholesterolu (total cholesterol = TC), hladiny cholesterolu vo frakcii lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL), cholesterolu vo frakcii lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) a triglyceridov na stanovenie rizikového profilu pacienta a zistenie potreby liečby. Lipidový profil a stav glykémie by sa mal vyšetřovať periodicky na zistenie účinnosti terapie a u nediabetických pacientov na zacytenie novovznikajúceho diabetu. Neexistuje dôkaz na podporu odporúčaní ako pravidelne by sa malo opakované vyšetrenie vykonávať. Dohoda navrhuje ročné meranie. U pacientov s veľmi vysokými hladinami lipidov alebo glukózy, u ktorých je potrebné monitorovať postup každého zásahu, by sa mali vyšetrenia vykonávať častejšie.

Ukázalo sa, že zvýšenie glukémie nalačno, po glukózovej záťaži a HbA1c je predzvesťou nepriaznivých výsledkov stabilného koronárneho ochorenia nezávisle od bežných rizikových faktorov. Obezita a predovšetkým prítomnosť metabolického syndrómu sú predurčujúcimi faktormi nepriaznivých kardiovaskulárnych výsledkov u pacientov so stanoveným ochorením ako aj u asymptomatickej populácie. Metabolický syndróm sa dá zistiť z hodnotenia obvodu pásu (alebo BMI), tlaku krvi, HDL, triglyceridov a hladiny glukózy nalačno, pričom poskytuje ďalšiu prognostickú informáciu spolu s tou, ktorá sa získala bežným Framingham rizikovým skóre¹⁹ bez ďalších veľkých výdavkov na laboratórne vyšetrenia.

Ďalšie laboratórne vyšetrenia vrátane subfrakcií cholesterolu (ApoA a ApoB), homocysteínu, lipoproteínu a (Lpa), hemostatických abnormalít²⁰ a zápalových markerov ako je hs-C-reaktívny proteín,²¹ boli predmetom veľkého záujmu ako metódy na zlepšenie súčasného odhadovania rizika.^{21,22} Avšak hodnoty zápalových markerov sa časom menia a nemusia byť spoľahlivým faktorom na odhadovanie dlhodobého rizika.²³ Nedávno sa ukázalo, že NT-BNP je dôležitým predurčujúcim faktorom dlhobežnej mortality nezávisle na veku, hodnote komorového vývrhového objemu (ejection fraction – EF) a bežných rizikových faktoroch.²⁴ Dodnes nie je dostatok informácií, ako môže zmena týchto biochemických ukazovateľov významne zlepšiť súčasnú terapeutickú stratégiu, aby boli doporučené na použitie u všetkých pacientov, a to predovšetkým vďaka posúdeniu prínosu a nákladov. Napriek tomu majú tieto

vyšetrenia svoju úlohu u vybraných pacientov, napríklad testovanie hemostatických abnormalít u pacientov s predchádzajúcim IM bez bežných rizikových faktorov,²⁵ alebo silnou rodinnou anamnézou koronárnych ochorení, alebo v prípade neobmedzených zdrojov. Očakáva sa ďalšie skúmanie ich použitia.

Odporúčania pre laboratórne vyšetrenia na začiatku hodnotenia stabilnej anginy

Trieda I (u všetkých pacientov)

- (1) Profil lipidov nalačno vrátane TC, LDL, HDL a triglyceridov (dôkazová úroveň B)
- (2) Glukóza nalačno (dôkazová úroveň B)
- (3) Úplný krvný obraz vrátane Hb a počtu bielych krviniek (dôkazová úroveň B)
- (4) Kreatinín (dôkazová úroveň C)

Trieda I (vo zvlášť indikovaných prípadoch na základe klinického hodnotenia)

- (1) Markery poškodenia myokardu ak hodnotenie predpokladá klinickú nestabilitu alebo ACS (dôkazová úroveň A)
- (2) Funkcia štítnej žľazy ak je klinicky indikovaná (dôkazová úroveň C)

Trieda IIa

- (1) Test perorálnej glukózovej tolerancie (dôkazová úroveň B)

Trieda IIb

- (1) Hs-C-reaktívny proteín (dôkazová úroveň B)
- (2) Lipoproteín a, ApoA a ApoB (dôkazová úroveň B)
- (3) Homocysteín (dôkazová úroveň B)
- (4) HbA1c (dôkazová úroveň B)
- (5) NT-BNP (dôkazová úroveň B)

Odporúčania rutinného opakovaného hodnotenia krvných testov u pacientov s chronickou stabilnou anginou

Trieda IIa

- (1) Profil lipidov nalačno a hladina glukózy nalačno v ročných intervaloch (dôkazová úroveň C)

Rtg hrudníka

Rtg hrudníka sa často využíva na hodnotenie pacientov s predpokladaným ochorením srdca. Avšak pri stabilnej angine neposkytuje rtg hrudníka špecifické informácie pre diagnostiku alebo stratifikáciu rizika. Test by sa mal vyžadovať iba u pacientov s predpokladaným zlyhávajúcim srdcom, ochorením chlopní alebo ochorením pľúc. Prítomnosť kardiomegálie, pulmonálnej kongescie, zväčšenia predsene a kardiálnych kalcifikácií naznačuje negatívnu prognózu.

Odporúčania pre rtg hrudníka na začiatku diagnostického hodnotenia anginy

Trieda I

- (1) Rtg hrudníka u pacientov s predpokladaným zlyhávajúcim srdcom (dôkazová úroveň C)
- (2) Rtg hrudníka u pacientov s klinickým dôkazom jednoznačného ochorenia pľúc (dôkazová úroveň B)

Neinvazívne vyšetrenia srdca

Táto kapitola opisuje vyšetrenia používané na stanovenie anginy a zameriava sa na odporúčania pre ich použitie v diagnostike a hodnotení účinnosti terapie ako aj odporúčania pre stratifikáciu rizík. Keďže bolo vykonaných iba málo randomizovaných klinických skúšok hodnotiacich zdravotné výsledky v závislosti od

diagnostických testov, dostupné dôkazy sa klasifikovali podľa dôkazov z nerandomizovaných štúdií ich alebo metanalýz.

Pokojuvé EKG

Všetkým pacientom s podozrením na anginu pectoris na základe symptómov by sa mal zaznamenať pokojový 12-zvodový elektrokardiogram (EKG). Je potrebné zdôrazniť, že záznam normálneho pokojového EKG nie je ničím výnimočným ani u pacientov s vážnou anginou a nevylučuje diagnózu ischémie. Avšak pokojové EKG môže odhaliť znaky ICHS ako je prekonaný IM alebo abnormálne repolarizačné vzorce. EKG, ak sa zaznamená v čase bolesti, môže pomôcť pri objasnení diferenciálnej diagnózy, pretože umožňuje detekciu dynamických zmien ST segmentu pri ischémii alebo identifikáciu charakteristík perikardiálneho ochorenia. EKG zaznamenané počas bolesti môže byť obzvlášť užitočné pri podozrení na vazospazmy. Môže tiež odhaliť ostatné abnormality ako je hypertrofia ľavej komory (left ventricular hypertrophy – LVH), blokáda ľavého ramienka (left bundle branch block – LBBB), preexcitácia, arytmie alebo poruchy vedenia. Tieto informácie môžu byť užitočné pri definovaní mechanizmu zodpovedného za bolesť na hrudi, alebo pri prispôbovaní terapie konkrétnemu pacientovi. Pokojové EKG má dôležitú úlohu aj pri stratifikácii rizika, ako je namerané v kapitole o stratifikácii rizík. Existuje len málo priamych dôkazov podporujúcich rutinné opakovanie pokojového EKG v krátkych intervaloch s výnimkou snahy získať EKG počas bolesti alebo ak nastali zmeny vo funkčnej triede.

Odporúčania pre pokojové EKG pri počiatočnom diagnostickom hodnotení anginy

Trieda I (u všetkých pacientov)

- (1) Pokojové EKG bez prítomnosti bolesti (dôkazová úroveň C)
- (2) Pokojové EKG počas epizódy bolesti (ak je možné) (dôkazová úroveň B)

Odporúčania pre pokojové EKG pri rutinnom opakovanom hodnotení pacientov so stabilnou chronickou anginou

Trieda IIb

- (1) Rutinné periodické EKG pri absencii klinických zmien (dôkazová úroveň C)

EKG pri záťažových testoch

Záťažové EKG je citlivejšie a špecifickejšie na detekciu ischémie myokardu ako pokojové EKG a z dôvodu dostupnosti a ceny je testom voľby pri identifikácii indukovateľnej ischémie u väčšiny pacientov s podozrením na stabilnú anginu. Existuje mnoho správ a metaanalýz získavania záťažového EKG s cieľom diagnostiky koronárnych ochorení.²⁶⁻²⁹ Pri definovaní pozitívneho testu použitím záťažovej ST-depresie sa zaznamenaná citlivosť detekcie významného koronárneho ochorenia pohybovala medzi 23-100% (priemer 68%) a špecifickosť v rozmedzí 17-100% (priemer 77%). Väčšina správ je zo štúdií, v ktorých testované populácie nemali výrazné abnormality EKG na základnej úrovni a nepodrobili sa antianginálnej terapii alebo ju prerušili z dôvodu testovania. Testy záťažového EKG nemajú diagnostickú hodnotu v prítomnosti LBBB, spomalenej frekvencie a Wolff-Parkinson-White-ovom (WPW) syndróme, pretože v týchto prípadoch sa EKG nedá vyhodnotiť. Navyše falošne pozitívne výsledky sú častejšie u pacientov s abnormálnym pokojovým EKG v prítomnosti LVH, s nerovnováhou elektrolytov, poruchami intraventrikulárneho vedenia a pri užívaní digitalisu. Testovanie záťažového EKG je tiež menej citlivé u žien.³⁰

Interpretácia nálezov záťažového EKG vyžaduje Bayesianovskú aproximáciu diagnózy. Toto priblíženie využíva odhady lekára ohľadom ochorenia pred testom spolu s výsledkami diagnostických testov na vytvorenie individualizovaných pravdepodobností ochorenia po teste pre konkrétneho pacienta. Predtestová pravdepodobnosť je ovplyvnená prevalenciou ochorenia v sledovanej populácii ako aj klinickým obrazom jednotlivca.³¹ Preto na detekciu koronárneho ochorenia je predtestová pravdepodobnosť ovplyvnená vekom a pohlavím a následne je modifikovaná charakterom symptómov na úrovni jednotlivých pacientov pred tým, ako sa výsledky záťažových testov použijú na určenie neskoršej alebo potestovej pravdepodobnosti.

Pri určovaní významnosti testu by sa mali hodnotiť nie len zmeny EKG, ale aj pracovné zaťaženie, zvýšenie frekvencie srdca a reakcia tlaku krvi, obnova pôvodnej frekvencie srdca po cvičení a klinické súvislosti.³² Uvedené fakty nasvedčujú tomu, že hodnotenie zmien ST segmentu v súvislosti s frekvenciou srdca zlepšuje spoľahlivosť diagnostiky³³, no nemusí to platiť pre symptomatické populácie.³⁴

Záťažové testy by sa mali vykonávať iba po dôkladnom klinickom zhodnotení symptómov a fyzickým vyšetrení vrátane pokojového EKG. Záťažové EKG by sa nemalo vykonávať rutinne u pacientov so známou stenózou aorty alebo hypertrofickou kardiomyopatiou, aj keď možno využiť cvičenie pod dôkladným dohľadom aj u vybraných pacientov s uvedenými stavmi na určenie funkčnej kapacity.

Príčina zastavenia testu a symptómy v tom okamihu vrátane ich závažnosti je potrebné zaznamenať. Taktiež je potrebné určiť čas nástupu zmien EKG a/alebo symptómov, celkový čas cvičenia, tlak krvi a reakciu frekvencie srdca, rozsah a závažnosť zmien EKG a mieru nápravy zmien EKG a frekvencie srdca po cvičení. Pre opakované záťažové testy je možné použiť Borgovu stupnicu alebo podobnú metódu kvantifikácie symptómov umožňujúcu porovnanie.³⁵ Príčiny ukončenia testovania sú uvedené v *Tabuľke 3*.

Tabuľka 3 Dôvody na ukončenie záťažového testu

Záťažový test sa ukončí pre jeden z nasledovných dôvodov

1. Symptómové obmedzenia, t.j. bolesť, slabosť, dyspnoe a klaudikácia
2. Kombinácia symptómov ako je bolesť so značnými zmenami ST segmentu
3. Bezpečnostné dôvody ako sú
 - a. Zreteľná ST depresia (ST depresia > 2mm sa môže považovať za relatívnu indikáciu ukončenia a ≥ 4mm za absolútnu indikáciu zastavenia testu)
 - b. ST elevácia ≥ 1mm
 - c. Výrazná arytmia
 - d. Neustály pokles systolického krvného tlaku > 10mmHg
 - e. Značná hypertenzia (> 250mmHg systolický TK alebo > 115mmHg diastolický TK)
4. Dosiachnutie maximálnej predpovedanej frekvencie srdca môže byť po zvážení dohliadajúceho lekára tiež dôvodom na ukončenie testu u pacientov s výbornou toleranciou záťaže, ktorí nie sú unavení

U niektorých pacientov nemusí byť záťažové EKG rozhodujúce, napríklad ak sa nedosiahne aspoň 85% maximálnej frekvencie srdca bez prítomnosti symptómov ischémie, ak je cvičenie obmedzené ortopedickými alebo inými nekardiálnymi problémami, alebo ak sú zmeny EKG neurčité. Ak má pacient veľmi nízku predtestovú pravdepodobnosť (< 10% pravdepodobnosť) ochorenia, malo by po nepresvedčivom záťažovom teste nasledovať alternatívne neinvazívne diagnostické vyšetrenie. Okrem toho, „normálny“ test u pacientov užívajúcich antiischemické lieky nevyklučuje vážne koronárne ochorenie.³⁶ Pre diagnostické účely by sa mal test vykonávať u pacientov, ktorí neužívajú antiischemické lieky, avšak nie vždy je to možné alebo sa považuje za bezpečné.

Záťažové testy môžu byť prospešné pre zhodnotenie účinnosti liečby po zvládnutí anginy liekmi alebo revaskularizácii alebo na pomoc pri preskripcii cvičenia po kontrole symptómov, no účinok rutinného periodického záťažového testovania na výsledky pacientov nebol formálne stanovený.

Odporúčania pre záťažové EKG pri počatočnom diagnostickom hodnotení anginy

Trieda I

- (1) Pacienti so symptómami anginy a strednou predtestovou pravdepodobnosťou koronárneho ochorenia na základe veku, pohlavia a symptómov, okrem neschopných cvičiť alebo pri zmenách EKG, ktoré činia EKG nezhodnotiteľným (dôkazová úroveň B)

Trieda IIb

- (1) Pacienti s depresiou ST segmentu ≥ 1 mm na pokojovom EKG alebo užívajúci digoxín (dôkazová úroveň B)
- (2) U pacientov s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou (< 10% pravdepodobnosť) koronárneho ochorenia založenom na veku, pohlaví a symptómoch (dôkazová úroveň B)

Odporúčania pre záťažové EKG pre rutinné opakované hodnotenie pacientov s chronickou stabilnou anginou

Trieda IIb

- (1) Rutinné periodické záťažové EKG pri absencii klinických zmien (dôkazová úroveň C)

Záťažové testy v kombinácii so zobrazovaním

Najčastejšie používanou zobrazovacou technikou záťaže je echokardiografia a perfúzna scintigrafia. Obe sa dajú použiť buď so záťažou vyvolanou cvičením alebo farmakologickou záťažou. Vykonalo sa mnoho štúdií hodnotiacich použitie spomenutých techník pri určovaní prognózy a diagnózy. Nové zobrazovacie techniky záťaže zahŕňajú tiež záťažovú MRI, ktorá sa z logistických dôvodov vykonáva častejšie použitím farmakologickej záťaže ako záťaže navodenej cvičením.

Zobrazovacie techniky záťaže majú viacero výhod pred konvenčnými záťažovými EKG testami vrátane lepšej diagnostickej hodnoty (*Tabuľka 4*) pre detekciu obštrukčného koronárneho ochorenia, schopnosti kvantifikácie a lokalizácie ischemických miest a schopnosti poskytnúť diagnostickú informáciu v prítomnosti pokojových abnormalít EKG alebo v prípade, že pacient nie je schopný cvičenia. Zobrazovacie techniky záťaže sa často uprednostňujú u pacientov s PCI alebo koronárnym arteriálnym bypass-om (CABG) vďaka svojej výbornej schopnosti lokalizovať ischémiu. U pacientov s angiograficky potvrdenými strednými koronárnymi léziami predpovedá dôkaz anatomicky adekvátnej ischémie nasledujúce príhody, zatiaľ čo negatívne zobrazovanie záťaže sa dá použiť na definovanie pacientov s nízkym kardiálnym rizikom, ktorých možno upokojiť.

Tabuľka 4 Zhrnutie charakteristík testov určených na diagnostiku stabilnej anginy

	Diagnostika ICHS	
	Citlivosť (%)	Špecifickosť (%)
Záťažové EKG – cvičenie	68	77
Záťažové echo - cvičenie	80-85	84-86
Záťažová myokardiálny perfúzia - cvičenie	85-90	70-75
Záťažové echo – dobutamín	40-100	62-100
Záťažové echo – vazodilatanciá	56-92	87-100
Záťažová myokardiálny perfúzia - vazodilatanciá	83-94	64-90

Záťažové testovanie s echokardiografiou. Echokardiografia záťaže vyvolanej cvičením bola vyvinutá ako alternatíva „klasického“ záťažového testovania s EKG a ako doplnkové vyšetrenie na stanovenie prítomnosti alebo lokalizácie a rozsahu ischémie myokardu počas záťaže. Kludový echokardiogram sa zaznamená pred symptómami obmedzeným cvičením, na ktoré sa najčastejšie používa ergometer, kde sa ďalšie záznamy získajú počas každého stupňa cvičenia, ak je to možné a počas maximálneho výkonu.

To môže byť technicky náročné.³⁷ Zaznamenané citlivosti a špecifickosti detekcie vážneho koronárneho ochorenia sa pohybujú v rozmedzí 53-93% (citlivosť) a 70-100% (špecifickosť). V závislosti od metaanalýzy sa zaznamenaná celková citlivosť echokardiografie počas záťaže pohybuje v rozmedzí 83-86% a špecifickosť v rozmedzí 84-86%.³⁸⁻⁴¹ Súčasný pokrok v technológii zahŕňajú zlepšenia identifikácie endokardiálnych okrajov použitím kontrastných látok na zabezpečenie identifikácie lokálnych abnormalít pohybu steny a použitie injekčných látok na zobrazenie perfúzie myokardu.⁴² Výhody tkanivovej Dopplerovskej echokardiografie a zobrazovania zmeny napätia sú ešte sľubnejšie.

Tkanivové Dopplerovské zobrazovanie umožňuje regionálnu kvantifikáciu pohybu myokardu (rýchlosť); zobrazovanie rýchlosti a zmien rýchlosti umožňuje určenie lokálnych deformácií, napätie určuje rozdiely v rýchlosti medzi priľahlými oblasťami a rozdiel miery napätia na jednotku dĺžky. Tkanivové Dopplerovské zobrazovanie a zobrazovanie zmeny napätia zlepšili diagnostickú hodnotu záťažovej echokardiografie,⁴³ čím zvýšili jej schopnosti detekcie ischemie v skorších štádiách ischemickej kaskády. Vďaka kvantitatívnemu charakteru tejto techniky sa zredukovali odchýlky spôsobené operátorom a subjektivitou interpretácie výsledkov. Z toho dôvodu sa predpokladá, že tkanivové Dopplerovské zobrazovanie a zobrazovanie zmien napätia doplnia súčasné echokardiografické techniky detekcie ischemie a zlepšia presnosť a reprodukovateľnosť záťažovej echokardiografie v širšom klinickom prostredí. Vyskytli sa dôkazy, že tkanivové Dopplerovské zobrazovanie môže zlepšiť prognostický prínos záťažovej echokardiografie.⁴⁴

Záťažové testovanie s myokardiálnou perfúznou scintigrafiou. Rádiofarmaká tálium-201 a technécium-99m sú najčastejšie používanými nosičmi, využívanými v jednofotónovej emisnej počítačovej tomografii (SPECT) spolu so symptómami limitovanými záťažovými testami buď na bicyklovom ergometri alebo bežiacom páse. Aj keď viacnásobné planárne zobrazenia sa najprv používali v myokardiálnej perfúzne scintigrafii, neskôr sa hojne začali používať v SPECT, ktorá je lepšia z pohľadu lokalizácie, kvantifikácie a kvality zobrazenia. SPECT perfúzna scintigrafia sa používa na získanie zobrazení miest vychytávajúcich použité izotopy, ktoré odrážajú relatívny lokálny tok krvi v myokarde. Touto technikou je myokardiálna hyperfúzia charakterizovaná znížením vychytávania izotopov počas záťaže v porovnaní s vychytávaním v čase odpočinku. Zvýšené vychytávanie látok myokardiálnej perfúzie v oblasti pľúc označuje pacienta s vážnou a rozsiahlou ICHS. Perfúzia SPECT poskytuje citlivejšie a špecifickejšie odhady prítomnosti ICHS ako záťažové EKG. Bez korekcie na pozadie sa údaje o citlivosti záťažovej scintigrafie pohybujú v rozmedzí 70-98% a špecifickosť 40-90% s priemernými hodnotami v rozsahu 85-95% (citlivosť) a 70-75% (špecifickosť) v závislosti od metaanalýzy.^{40,41,45,46}

Farmakologické záťažové testy so zobrazovacími technikami. Ak jeď sa zobrazovanie záťaže vyvolanej cvičením používa prednostnejšie, pretože umožňuje vyššiu fyziologickú reprodukovateľnosť a lepšie hodnotenie symptómov, dá sa použiť aj farmakologická záťaž. Farmakologické záťažové testy buď so scintigrafiou alebo echokardiografiou sa indikujú u pacientov, ktorí nie sú schopní dostatočne cvičiť alebo sa môžu použiť ako alternatíva záťaže cvičením. Na vyvolanie farmakologickej záťaže sa používajú dva prístupy: buď (i) infúzia krátkodobo účinkujúcich sympatomimetík ako je dobutamín, v zvyšujúcej sa dávke, ktorá zvýši spotrebu kyslíka myokardom a navodzuje stav fyzického cvičenia; alebo (ii) infúziou koronárnych vazodilatancií (napr. adenozína a dipyridamol), ktoré vytvárajú kontrast medzi oblasťami zásobovanými zdravými artériami, kde sa perfúzia zvýši a oblasťami zásobovanými koronárnymi artériami so značnými stenózami, kde vzostup perfúzie nie je taký výrazný alebo dokonca klesá (fenomén ukradnutia).

Vo všeobecnosti je farmakologická záťaž bezpečná a pacientami dobre znášaná. Zvýšenú opatrnosť je potrebné venovať zisteniu, či pacienti, ktorým sa aplikujú vazodilatanciá (adenozín alebo dipyridamol), neužívajú súčasne dipyridamol ako antitrombotickú terapiu alebo z iného dôvodu a skutočnosti, či pacienti neužíli v priebehu 12-24 hodín pred štúdiom kofeín, pretože interferuje s ich metabolizmom. Adenozín môže u astmatikov vyvolať bronchospazmus, no v takých prípadoch sa ako alternatívna záťažová látka môže použiť dobutamín. Diagnostická hodnota farmakologickej záťažovej perfúzie a farmakologického záťažového echa je obdobná ako zobrazovacích techník záťaže vyvolanej cvičením. Zaznamenaná citlivosť dobutamínového záťažového echa sa pohybuje v rozmedzí 40-100% a špecifickosť v rozmedzí 62-100%; citlivosť pri záťaži vazodilatanciami je v rozmedzí 56-92%, špecifickosť 87-100%.^{39,40} Citlivosť detekcie koronárneho ochorenia adenozínovou SPECT sa pohybuje v rozsahu 83-94% a špecifickosť 64-90%.⁴⁰

Celkovo majú záťažové echo a záťažová perfúzna scintigrafia, či už s použitím cvičenia alebo farmakologickej záťaže, veľmi podobné použitie. Výber metódy závisí vo veľkej miere na miestnej inštitúcii a odborných znalostiach. Výhodami záťažovej echokardiografie pred záťažovou perfúznou scintigrafiou sú vyššia špecifickosť, možnosť lepšieho zhodnotenia anatómie srdca a jeho funkčnosti, väčšia dostupnosť a nižšia cena a navyše je bez použitia rádiácie. Avšak, minimálne u 5-10% pacientov je odozva echa neadekvátna. Vývoj kvantitatívnych echokardiografických techník ako je tkanivové Dopplerovské zobrazovanie je krokom vpred k zvýšeniu objektívneho hodnotenia a spoľahlivosti echa.

I keď existujú dôkazy podporujúce nadradenosť techník zobrazovania záťaže nad záťažovým EKG v zmysle určenia diagnózy, avšak cena použitia záťažových zobrazovacích testov na začiatku vyšetrovania je veľmi dôležitá. Avšak zobrazovanie záťaže zohráva dôležitú úlohu pri hodnotení pacientov s nízkou pravdepodobnosťou ochorenia pred testom, predovšetkým žien,⁴⁷⁻⁴⁸ ak testovanie cvičením neposkytuje potrebné závery, pri léziách určených na revaskularizáciu a pri hodnotení ischémie po revaskularizácii.⁴⁹⁻⁵⁰

Opis metód detekcie viability nie je predmetom tejto smernice, no správu o zobrazovacích technikách určených na detekciu hibernácie myokardu v minulosti publikovala pracovná skupina ESC.⁵¹ Konečne, aj keď techniky zobrazovania záťaže môžu poskytnúť presné hodnotenie časových zmien lokalizácie a rozsahu ischémie a odpoveď na terapiu, no periodické zobrazovanie záťaže bez zmien klinického stavu sa neodporúča vykonávať rutinne.

Odporúčania pre použitie záťaže vyvolanej cvičením so zobrazovacími technikami (buď echokardiografiou alebo perfúziou) pri počiatocnom diagnostickom hodnotení anginy

Trieda I

- (1) Pacienti s abnormalitami pokojového EKG, LBBB, depresia ST segmentu > 1 mm, spomalená frekvencia srdca, alebo WPW, ktorý zabraňuje presnej interpretácii zmien EKG počas záťaže (dôkazová úroveň B)
- (2) Pacienti so záťažovým EKG bez výsledku avšak s primeranou toleranciou cvičenia, u ktorých nie je vysoká pravdepodobnosť výrazného koronárneho ochorenia a u ktorých ešte stále nie je určená diagnóza (dôkazová úroveň B)

Trieda IIa

- (1) Pacienti s predchádzajúcou revaskularizáciou (PCI alebo CABG), u ktorých je potrebné lokalizovať ischémiu (dôkazová úroveň B)
- (2) Ako alternatíva záťažového EKG u pacientov, ak to umožňuje zariadenie, náklady a personálne vybavenie (dôkazová úroveň B)
- (3) Ako alternatíva záťažového EKG u pacientov s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia, napríklad ženy s atypickou bolesťou na hrudi (dôkazová úroveň B)
- (4) Určenie funkčnej závažnosti intermediálnych lézií pre koronárnu arteriografiu (dôkazová úroveň C)
- (5) Lokalizácia ischémie pri plánovaní možnosti revaskularizácie u pacientov, ktorí sa už arteriografii podrobili (dôkazová úroveň B)

Odporúčania pre použitie farmakologickej záťaže so zobrazovacími technikami (buď echokardiografiou alebo perfúziou) pri počiatocnom diagnostickom hodnotení anginy

Triedy I, IIa a IIb – indikácie zhodné s vyššie uvedenými, ak pacient nie je schopný dostatočne cvičiť.

Záťažová kardiálna magnetická rezonancia. Záťažové testovanie kardiálnou magnetickou rezonanciou (cardiac magnetic resonance = CMR) v spojení s infúziou dobutamínu sa dá použiť na detekciu abnormalít pohybu steny vyvolaných ischémiou alebo perfúznymi abnormalitami. Ukázalo sa, že detekcia abnormalít pohybu steny je porovnateľná predovšetkým s dobutamínovou záťažovou echokardiografiou (DSE) vďaka vysokej kvalite zobrazovania.⁵² Aj keď je CMR perfúzia pre klinické použitie stále vo vývoji, výsledky sú veľmi dobré v porovnaní s Rtg koronárnou angiografiou, PET alebo SPECT technikami.

Nedávny konsenzus panelového hodnotenia súčasných indikácií CMR udelil triedu II odporúčaniam pre CMR pohybu steny a CMR zobrazovanie perfúzie (Trieda II poskytuje klinicky

relevantné informácie a je často výhodná; iné techniky môžu poskytovať podobné informácie; podložené obmedzeným množstvom literatúry).⁵³

Echokardiografia v pokoji

Kľudová dvojdimenziálna a dopplerovská echokardiografia je vhodná na detekciu alebo vylúčenie možnosti iných porúch ako je valvulárne ochorenie srdca⁵⁴ alebo hypertrofická kardiomyopatia⁵⁵ ako príčiny symptómov, ako aj na zhodnotenie ventrikulárnej funkcie.³⁸ Na čisto diagnostické účely sa echo používa u pacientov s klinicky detekovanými šumami, anamnézou a EKG zmenami zameniteľnými s hypertrofickou kardiomyopatiou alebo prekonaným infarktomyokardu a symptómami alebo príznakmi zlyhávajúceho srdca. Kardiálna magnetická rezonancia sa dá použiť aj na definovanie štruktúrnych srdcových abnormalít a zhodnotenie ventrikulárnej funkcie, no rutinné použitie na uvedené účely je vďaka dostupnosti obmedzené.

Súčasný pokrok v tkanivovom Dopplerovskom zobrazovaní a meraní miery napätia významne zväčšili možnosti štúdia diastolickej funkcie^{56,57} avšak klinické dôsledky izolovanej diastolickej dysfunkcie v zmysle terapie alebo prognózy nie sú dostatočne definované. Aj keď sa diagnostický prínos hodnotenia štruktúry srdca a jeho funkcie u pacientov s anginou sústreďuje prevažne v špecifických podskupinách, určenie ventrikulárnej funkcie je veľmi dôležité pre stratifikáciu rizika, kde echokardiografia (alebo alternatívne metódy stanovenia ventrikulárnej funkcie) má oveľa širšie použitie.

Odporúčania pre echokardiografiu pri počiatočnom diagnostickom hodnotení anginy

Trieda I

- (1) Pacienti s abnormálnou auskultáciou pripomínajúcou valvulárne ochorenie srdca alebo hypertrofickú kardiomyopatiu (dôkazová úroveň B)
- (2) Pacienti s podozrením na zlyhávajúce srdce (dôkazová úroveň B)
- (3) Pacienti, ktorí prekonalí IM (dôkazová úroveň B)
- (4) Pacienti s LBBB, Q vlnami alebo významnými patologickými zmenami EKG, vrátane EKG LVH (dôkazová úroveň C)

Ambulantné monitorovanie EKG

Ambulantné elektrokardiografické (Holter) monitorovanie môže odhaliť ischemiu myokardu počas bežných „denných“ aktivít,⁵⁸ avšak pri chronickej stabilnej angine pectoris zriedkavo doplní diagnostické informácie nad rámec údajov získaných záťažovými testami.^{59,60} Ambulantné monitorovanie môže byť opodstatnené u pacientov s podozrením na vazospastickú anginu. Nakoniec, Holterove monitorovanie je u pacientov so stabilnou anginou a podozrením na významné arytmiu dôležitou metódou ich diagnostiky. Opakované ambulantné monitorovanie EKG s cieľom hodnotenia pacientov s chronickou stabilnou anginou sa neodporúča.

Odporúčania pre ambulantné EKG v počiatočnom diagnostickom hodnotení anginy

Trieda I

- (1) Angina s podozrením prítomnosti arytmií (dôkazová úroveň B)

Trieda IIa

- (1) Predpokladaná vazospastická angina (dôkazová úroveň C)

Neinvazívne techniky na určenie koronárnych kalcifikácií a anatómie koronárnych ciev

Počítačová tomografia. Overilo sa, že počítačová tomografia s elektrónovým delom (electron beam computed tomography = EBCT) a multiúrovňová CT (MDCT) sú efektívne v detekcii koronárneho vápnika a kvantifikácii rozsahu koronárnych kalcifikácií. Agatsonove skóre,⁶¹ ktoré sa najčastejšie používa, je založené na ploche a hustote kalcifikovaných plakov. Vypočítava sa špeciálnym softvérom a používa sa

na kvantifikáciu koronárnej kalcifikácie. V populačných štúdiách detekcie koronárneho vápnika možno identifikovať pacientov s vysokým rizikom vážneho koronárneho ochorenia, no hodnotenie koronárnej kalcifikácie sa neodporúča vykonávať rutinne ako diagnostické hodnotenie pacientov so stabilnou anginou.^{62,63}

Čas potrebný na získanie zobrazenia a rozlíšenia v EBCT a MDCT sa skrátil do tej miery, že CT koronárnu arteriografiu je možné vykonať použitím injekčnej intravenózne kontrastnej látky.⁶⁴ Zdá sa, že MDCT alebo multiúrovňová CT je výhodnejšia z oboch techník v zmysle neinvazívneho zobrazovania koronárnych artérií, pričom predbežné štúdie naznačili výborné ohraničenie a možnosť vyšetrenia arteriálnej steny a charakteristík plakov. Zaznamenaná citlivosť CT angiografie v detekcii koronárnych ochorení je 95% a špecifickosť (segmentová špecifickosť) 98%, pričom sa použili 16-úrovňové CT skenery.⁶⁴ Štúdie používajúce 64 detektorové skenovanie zaznamenali citlivosť 90-94% a špecifickosť 95-97% a dôležitú negatívnu predpovednú hodnotu 93-99%.^{66,67} Podľa konzervatívnych návrhov by sa mala CT angiografia použiť u pacientov s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou (< 10%) ochorenia s nejasným funkčným testom (záťažové EKG alebo zobrazenie záťaže).

Odporúčania pre použitie CT angiografie pri stabilnej angine

Trieda IIb

- (1) Pacienti s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia, s neurčitým záťažovým EKG alebo testom zobrazenia záťaže (dôkazová úroveň C)

Magnetická rezonančná arteriografia. Podobne ako v prípade CT, poskytujú výhody technológie magnetickej rezonancie možnosť neinvazívnej MR kontrastnej koronárnej arteriografie.⁵³ Avšak v súčasnosti sa to dá považovať iba za hodnotný nástroj výskumu a neodporúča sa ako rutinný klinický výkon pri diagnostickom hodnotení stabilnej anginy.

Invazívne techniky na určenie anatómie koronárnych ciev

Koronárna arteriografia

Koronárna arteriografia sa vo všeobecnosti hodnotí ako časť série testov pre stanovenie diagnózy a určenie možností terapie. Neinvazívne vyšetrenia môžu určiť pravdepodobnosť prítomnosti obštrukčného koronárneho ochorenia s prijateľnou určitosťou a prostredníctvom vhodnej stratifikácie rizika sa dajú využiť na určenie potreby koronárnej arteriografie pre účely ďalšej stratifikácie rizika. Avšak tieto techniky môžu byť kontraindikované v dôsledku invalidity alebo vážnej komorbidity, alebo poskytujú neurčité výsledky. Po resuscitovanej zástave srdca alebo život ohrozujúcej ventrikulárnej arytmií je pre utvorenie klinického rozhodnutia potrebná definitívna diagnóza týkajúca sa prítomnosti alebo neprítomnosti koronárneho ochorenia.^{68,69} Navyše neinvazívne vyšetrenia neumožňujú hodnotenie vhodnosti revaskularizácie, o ktorom možno uvažovať zo symptomatických ako aj prognostických dôvodov. Koronárna arteriografia má základnú pozíciu vo vyšetreniach pacientov so stabilnou anginou, poskytuje spoľahlivé anatomické informácie na identifikáciu prítomnosti alebo neprítomnosti stenózy koronárneho lúmenu, definuje terapeutické možnosti (vhodnosť farmakoterapie alebo myokardiálnej revaskularizácie) a určuje prognózu. Celková miera významných komplikácií spojených s rutinnou diagnostickou katetrizáciou pacientov sa pohybuje medzi 1 a 2%. Celková miera úmrtí, IM, mozgovej príhody je rádovo 0,1-0,2%.⁷⁰

Bežnou koronárnou arteriografiou sa určuje rozsah luminálnych obštrukcií, no iné invazívne techniky ako je intravaskulárny ultrazvuk (IVUS) alebo intrakoronárne fyziologické merania umožňujú komplexnejšie hodnotenie intrakoronárnych lézií. IVUS alebo meranie rýchlosti koronárneho prietoku (koronárnej vazodilatačnej rezervy) môžu byť užitočné predovšetkým pri podpornom manažmente u pacientov so stredne závažnými léziami zistenými arteriografiou alebo pri zabezpečení optimálneho perkutánneho zákroku, no nevyžadujú sa ako rutinné vyšetrenie pri stabilnej angíne (pozri úplný text dokumentu na www.escardio.org).

Odporúčania pre koronárnu arteriografiu s cieľom určiť diagnózu pri stabilnej angine

Trieda I

- (1) Vážna stabilná angina (trieda 3 alebo vyššia podľa klasifikácie Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti) s vysokou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia, predovšetkým ak symptómy neadekvátne reagujú na farmakoterapiu (dôkazová úroveň B)
- (2) Pacienti, ktorí prežili zástavu srdca (dôkazová úroveň B)
- (3) Pacienti so závažnými ventrikulárnymi arytmiami (dôkazová úroveň C)
- (4) Pacienti, ktorí sa podrobili revaskularizácii myokardu (PCI, CABG), u ktorých sa vyvinula včasná rekurencia miernej až vážnej anginy pectoris (dôkazová úroveň C)

Trieda IIa

- (1) Pacienti so stredným až vysokým rizikom ochorenia s neuzavretou diagnózou po neinvazívnom testovaní, alebo s protichodnými výsledkami rôznych neinvazívnych vyšetrení (dôkazová úroveň C)
- (2) Pacienti s vysokým rizikom restenóz po PCI ak sa vykonala na prognosticky dôležitom mieste (dôkazová úroveň C)

Stratifikácia rizika

Dlhodobá prognóza stabilnej anginy je nestála; rozsah možností terapie sa výrazne rozšíril od jednoduchej kontroly symptómov až po účinné a často nákladné stratégie ovplyvnenia prognózy. Ak rozoberáme stratifikáciu rizika pri stabilnej angine, je potrebné uviesť, že primárne riziko odpovedá riziku kardiovaskulárnej smrti, no tento pojem sa často voľne používa na označenie spojenia kardiovaskulárnej smrti a IM alebo v niektorých prípadoch dokonca na širšie kombinácie kardiovaskulárnych ochorení. Proces stratifikácie rizika sleduje dva ciele: zabezpečiť informovanú odpoveď na otázky týkajúce sa prognózy kladené samotnými pacientami, zamestnávateľmi, poisťovňami, špecialistov nekardiológov zvažujúcich možnosti terapie súčasne prebiehajúcich ochorení a druhým cieľom je pomôcť pri výbere vhodnej terapie.

V niektorých druhoch manažmentu, predovšetkým pri revaskularizácii a/alebo intenzívnej farmakologickej terapii je prognóza u vysoko rizikových podskupín len domnienkou, pričom u pacientov s dobrou prognózou má obmedzený, prípadne žiadny prínos. Tento fakt nariaďuje identifikáciu vysoko rizikových pacientov v počiatočnom určovaní stabilnej anginy, ktorí s veľkou pravdepodobnosťou budú profitovať s agresívnejšej terapie.

Hodnota 10-ročnej kardiovaskulárnej mortality > 50% (> 0,5% za rok) je určená ako vysoké riziko pre účely implementácie smerníc primárnej prevencie.²⁵⁰ Avšak absolútne hodnoty toho, čo je podstatou vysokého rizika a nízkeho rizika nie sú definované pre pacientov so stanoveným kardiovaskulárnym ochorením.^{68, 251} Tento problém sa spája s problémami pri porovnávaní systému odhadovania rizík v rôznych populáciách, určovaní presnosti individualizovaných odhadov rizika a syntéze viacerých často samostatne sledovaných zložiek rizika do odhadu rizika pre jednotlivca. Ak sa k tomuto faktu pridá neustále sa meniace vnímanie podstaty vysokého a nízkeho rizika verejnosťou a odborníkmi v priebehu posledných štyroch až piatich dekád (keď sa definovalo mnoho predpovedných faktorov určujúcich počiatočné riziko), príčiny chýbajúcej definície sa prekonávajú neľahko.

Avšak zatiaľ čo sa očakáva vyvinutie robustného a prispôsobivého modelu odhadovania rizika, ktorý bude zohľadňovať všetky aspekty stratifikácie rizika, existuje alternatívny účelný postup založený na údajoch z klinických štúdií. Je potrebné pripustiť neodmysliteľné problémy s pozadím pri interpretácii a zovšeobecňovaní údajov klinických štúdií, avšak takéto údaje ponúkajú odhad úrovni absolútneho rizika dosiahnuteľných modernou konvenčnou liečbou aj u pacientov s potvrdeným vaskulárnym ochorením. To na druhej strane umožňuje odhad toho, čo možno považovať za podstatu vysokého, nízkeho a stredného rizika v súčasných podmienkach pre účely určenia hranice invazívnych vyšetrení alebo posilnenia farmakoterapie.

Miera kardiovaskulárnych úmrtí v štúdiu PEACE⁷⁴ bola < 1% ročne, zatiaľ čo ročná miera kardiovaskulárnej mortality "vysokorizikových" populácií ako sú diabetici v štúdiu MICRO-HOPE⁷⁵ a populácia IONA⁷⁶, bola > 2%. Pre účely tejto smernice, pokiaľ nie je v texte definované inak, ak sa jednotlivec s anginou hodnotí na základe správne zvalidovaného modelu odhadu rizika s ročnou kardiovaskulárnou mortalitou > 2%, považuje sa za vysokorizikového, zatiaľ čo ak ročná kardiovaskulárna mortalita je < 1%, hodnotí sa ako nízkorizikový a v prípade 1-2% ako pacient so stredným rizikom.

Klinické hodnotenie, reakcia na záťažové testy, kvantifikácia ventrikulárnych funkcií a rozsah ICHS sú štyri kľúčové zložky informácií potrebných pre stratifikáciu rizikovosti pacienta. Stratifikácia rizika vo všeobecnosti má pyramídovú štruktúru, pričom najzákladnejšou požiadavkou u všetkých pacientov je stratifikácia rizika klinickým hodnotením, po ktorej vo väčšine prípadov nasleduje neinvazívne hodnotenie ischémie a ventrikulárnej funkcie a nakoniec u vybranej časti nasleduje koronárna arteriografia.

Stratifikácia rizika na základe klinického hodnotenia

Anamnéza a fyzické vyšetrenie môžu poskytnúť veľmi dôležité prognostické informácie. Na tejto úrovni možno obyčajne začleniť do stratifikácie rizika aj elektrokardiografia a výsledky laboratórnych testov spomínaných v predchádzajúcich kapitolách, ktoré môžu neskôr modifikovať odhadnutie rizika. Ukázalo sa, že diabetes, hypertenzia, aktuálne fajčenie a zvýšené hladiny celkového cholesterolu (neliečené alebo zvýšené napriek terapii) sú predpokladom pre nepriaznivé výsledky pacientov so stabilnou anginou alebo iných populácií so stanoveným koronárnym ochorením. Vyšší vek je dôležitým faktorom, ktorý je potrebné zohľadniť, ako aj predchádzajúci IM,^{77,78} symptómy a príznaky zlyhávajúceho srdca⁷⁷⁻⁷⁹ a charakter výskytu (aktuálne vzniknutá alebo progresívna) a závažnosť anginy, predovšetkým ak neodpovedá na terapiu.⁸⁰⁻⁸²

Ukázalo sa, že typická angina je prognostickým faktorom u pacientov, ktorí sa podrobili koronárnej angiografii, avšak vzťah typickej anginy k prognóze je sprostredkovaný vzťahom k rozsahu koronárneho ochorenia. No charakter výskytu anginy, jej frekvencia a abnormality pokojového EKG sú nezávislými predurčujúcimi faktormi prežívania samotného a prežívania bez IM a môžu sa skombinovať s jednoduchým váženým priemerom (Obrázok 2) na odhad výsledkov, predovšetkým v prvom roku po stanovení. Vplyv skóre anginy na prognózu sa neprejaví skôr ako po 3 rokoch a je výraznejší ak sa udržiava ventrikulárna funkcia.^{72,80}

Fyzické vyšetrenie môže tiež pomôcť pri určovaní rizika. Prítomnosť periférneho vaskulárneho ochorenia (buď dolných končatín alebo karotídy) odhaľuje pacientov so stabilnou anginou so zvýšeným rizikom následných kardiovaskulárnych príhod. Navyše príznaky súvisiace so zlyhávajúcim srdcom (ktoré odrážajú funkciu ĽK) naznačujú nepriaznivú prognózu.

Skóre = priebeh anginy x (1 + frekvencia) + abnormality ST/T		
Stabilná angina = 0	(do 5)	(6 bodov)
Progresívna angina = 1		
Nočná bolesť = 2		
Nestabilná angina = 3		

Obrázok 2 Prognostické skóre anginy. Charakter výskytu anginy je možné použiť na odhad prognózy.⁸⁰

U pacientov so stabilnou anginou, u ktorých sa identifikovali abnormality pokojového EKG: dôkaz prekonaného IM, BBB, ľavý predný hemiblok, LVH, druhý alebo tretí stupeň blokády AV uzla, alebo fibrilácia predsiení (AF); je väčšie riziko výskytu kardiovaskulárnych príhod v budúcnosti ako u pacientov s normálnym EKG. Je možné, že v nerozdelenej populácii so stabilnou anginou je základná úroveň rizika nižšia ako v mnohých citovaných štúdiách, akceptujúc skutočnosť, že mnohé z týchto štúdií sa vykonali na pacientoch, ktorí sa podrobili ďalšiemu angiografickému hodnoteniu.

Odporúčania pre stratifikáciu rizika na základe klinického hodnotenia vrátane EKG a laboratórnych testov pri stabilnej angine

Trieda I

- (1) Podrobná klinická anamnéza a fyzické vyšetrenie vrátane BMI a/alebo obvodu pása u všetkých pacientov, taktiež zahŕňajúca úplný opis symptómov, kvantifikáciu funkčných porúch, predchádzajúcu liečebnú históriu a profil kardiovaskulárneho rizika (dôkazová úroveň B)
- (2) Pokojové EKG u všetkých pacientov (dôkazová úroveň B)

Stratifikácia rizika na základe reakcie na záťažové testy

Záťažové testy môžu mať formu cvičenia alebo farmakologickej záťaže so zobrazovaním alebo bez neho. Prognostické informácie získané zo záťažových testov súvisia nie len s detekciou ischémie ako jednoduchou binárnou odpoveďou, ale aj s prahom ischémie, rozsahom a závažnosťou ischémie (pri zobrazovacích technikách) a funkčnou kapacitou (pri testoch záťaže vyvolanej cvičením). Samotné záťažové testy nie sú pre určenie rizika budúcich príhod postačujúce. Stratifikácia rizika na základe záťažových testov by mala byť časťou procesu, ktorý zahŕňa ľahko dostupné údaje z klinických vyšetrení, pričom by sa nemali použiť samostatne. Takže záťažové testy sa vykonávajú kvôli poskytnutiu doplňujúcich informácií týkajúcich sa stavu rizika pacienta.

Symptomatickí pacienti so suspektnou alebo známou ICHS by sa mali podrobiť testovaniu na zhodnotenie rizika výskytu kardiálnych príhod v budúcnosti a to aj v prípade, že je indikovaná urgentná kardiálna katetrizácia. Avšak zatiaľ nebola zverejnená žiadna randomizovaná klinická štúdia zaoberajúca sa záťažovými testami a preto základné dôkazy sú postavené iba na pozorovacích štúdiách. Výber počiatočného záťažového testu by sa mal odvíjať od pokojového EKG pacienta, fyzickej schopnosti cvičiť, kvalifikácie pracoviska a dostupnej techniky.

Záťažové EKG. Záťažové EKG sa intenzívne validovalo ako dôležitý nástroj stratifikácie rizika u symptomatických pacientov so známym alebo suspektným koronárnym ochorením. Prognostické markery záťažového testovania zahŕňajú kapacitu cvičenia, reakciu tlaku krvi a ischémiu vyvolanú cvičením (klinicky a elektrokardiograficky). Maximálna kapacita cvičenia je mohutným prognostickým markerom, toto meranie je aspoň čiastočne ovplyvnené rozsahom kludovej ventrikulárnej dysfunkcie a množstvom následných dyfunkcií LK vyvolaných cvičením.^{29,83} Avšak kapacita cvičenia je tiež ovplyvnená vekom, celkovou fyzickou kondíciou, komorbiditou a fyziologickým stavom. Kapacita cvičenia sa dá merať maximálnym trvaním cvičenia, maximálnou dosiahnutou hladinou MET, maximálnym dosiahnutým pracovným zaťažením vo wattoch, maximálnou frekvenciou srdca a dvojitým výsledkom (rýchlosť – tlak). Špecifická premenná použitá na meranie kapacity cvičenia je menej dôležitá ako zohľadnenie spomenutých markerov pri hodnotení. U pacientov so známou ICHS alebo miernou poruchou funkcie LK je 5-ročné prežívanie vyššie ak lepšie tolerovali cvičenie.^{29,77,84-86}

Niekoľko štúdií sa pokúšalo začleniť viacero premenných cvičenia do prognostického skóre. Klinická hodnota záťažového testovania sa značne zvýšila multivariačnou analýzou zahŕňajúcou niekoľko premenných cvičení u jedného pacienta ako je kombinácia frekvencie srdca v maxime cvičenia, depresia ST segmentu, prítomnosť alebo absencia anginy počas testu, maximálne pracovné zaťaženie a strmosť ST segmentu.^{84,87-89}

Skóre z bežiaceho pásu podľa Duke (Duke treadmill score – DTS) je dôkladne zvalidované skóre, ktoré spája čas cvičenia, ST-odchýlky a anginu počas cvičenia s cieľom zhodnotiť rizikovosť pacienta.^{84,88} (Obrázok 3). V pôvodnom opise tohoto skóre v populácii s podozrením na ICHS, skóre dvoch tretín pacientov indikujúce nízke riziko malo mieru prežívania 4 roky 99% (priemerná miera ročnej mortality 0,25%) a 4%, ktorých skóre indikovalo vysoké riziko malo mieru prežívania 79% (priemerná miera ročnej mortality 5%). Ukázalo sa, že kombinácia cvičenia a klinických parametrov s použitím skóre ako je DTS alebo bez neho, je účinnou metódou rozlíšenia vysoko- a nízkorizikových skupín v populácii so známym alebo suspektným koronárnym ochorením.

Skóre z bežiaceho pásu podľa Duke		
Čas cvičenia v minútach		<i>n</i>
mm ST depresie x 5		- <i>n</i>
Angina, nelimitujúca x 4		- <i>n</i>
Limitujúca angina x 8		- <i>n</i>
Riziko		1-ročná mortalita
nízke	≥ 5	0,25%
stredné	4 až -10	1,25%
vysoké	≤ -11	5,25%

Obrázok 3 Skóre z bežiaceho pásu podľa Duke.⁸⁸

Zátťažová echokardiografia. Zátťažovú echokardiografiu tiež možno účinne využiť na rozdelenie pacientov podľa rizika výskytu kardiovaskulárnych príhod,^{41,90} pričom má aj výbornú negatívne predpovednú hodnotu^{91,92} u pacientov s negatívnym testom, ktorých miera rizika ťažkej príhody (smrť v dôsledku IM) je < 0,5% / rok. Riziko výskytu príhod je ovplyvnené tak počtom abnormalít motility steny v pokoji ako aj abnormalít indukovanej motility steny počas zátťažovej echokardiografie. Čím viac abnormalít sa vyskytuje v pokoji ako aj indukovaných ischemií počas zátáže, tým je väčšie riziko.³⁸ Identifikácia vysokorizkových skupín umožňuje výber vhodných vyšetrení a/alebo intervencií.

Zátťažová perfúzna scintigrafia. Normálne zátťažové zobrazenia myokardu majú vysokú predpovednú kapacitu benígnej prognózy. V niekoľkých štúdiách na tisícoch pacientov sa zistilo, že normálna zátťažová perfúzna štúdia sa spája s mierou kardiálneho úmrtia a infarktu myokardu v rozsahu menej ako 1% za rok, čo je takmer taká nízka hodnota ako hodnota u bežnej populácie. Jediná výnimka by sa mohla objaviť u pacientov s normálnym perfúznym zobrazením buď s vysokým rizikovým skóre zo zátťažového EKG na bežiacom páse alebo vážnou pokojovou dysfunkciou LK.⁹³

Naopak, abnormálne nálezy perfúznej scintigrafie sa spájajú so závažnou ICHS a následnými kardiálnymi príhodami. Veľké zátťažou indukované perfúzne poruchy, defekty viacerých oblastí koronárnych artérií, dočasná pozátťažová ischemická dilatácia LK a u pacientov vyšetovaných táliom-201 zvýšené vychytávanie v pľúcach po cvičení alebo farmakologickej zátťaži, to všetko sú indikátory nepriaznivej prognózy.^{46,94}

Zobrazovanie zátáže vyvolanej cvičením ponúka viac prognostických informácií ako zobrazovanie farmakologickej zátáže a to vďaka informáciám týkajúcich sa symptómov, tolerancie cvičenia a hemodynamickej odozvy na cvičenie, ktorá dopĺňa údaje získané zo samotnej perfúzie.

Odporúčania pre stratifikáciu rizika na základe zátťažového EKG pri stabilnej angine u pacientov schopných cvičiť

Trieda I

- (1) Všetci pacienti bez výrazných abnormalít pokojového EKG podrobujúci sa počiatočnému hodnoteniu (dôkazová úroveň B)
- (2) Pacienti so stabilným koronárnym ochorením po výraznej zmene úrovne symptómov (dôkazová úroveň C)

Trieda IIa

- (1) Pacienti po revaskularizácii s výrazným zhoršením symptómov (dôkazová úroveň B)

Odporúčania pre stratifikáciu rizika na základe zobrazenia zátáže vyvolanej cvičením (perfúzia alebo echokardiografia) u pacientov so stabilnou anginou, ktorí sú schopní cvičiť

Trieda I

- (1) Pacienti s abnormalitami pokojového EKG, LBBB, ST depresiou > 1mm, spomaleným rytmom alebo WPW, ktorý bráni správnej interpretácii EKG zmien počas zátáže (dôkazová úroveň C)
- (2) Pacienti s neuzatvoreným zátťažovým EKG, no so strednou až vysokou pravdepodobnosťou ochorenia (dôkazová úroveň B)

Trieda IIa

- (1) U pacientov so zhoršením symptómov po revaskularizácii (dôkazová úroveň B)
- (2) Alternatíva zátťažového EKG, ak to umožňuje zariadenie, finančné a personálne zdroje (dôkazová úroveň B)

Odporúčania pre stratifikáciu rizika na základe zobrazenia farmakologickej zátáže (perfúzia alebo echokardiografia) pri stabilnej angine

Trieda I

- (1) Pacienti, ktorí nemôžu cvičiť

Ostatné indikácie pre triedy I a II sú rovnaké ako pre zobrazovanie záťaže vyvolanej cvičením (perfúzia alebo echokardiografia) pri stabilnej angine u pacientov, ktorí môžu cvičiť, no miestne podmienky neumožňujú zobrazenie záťaže vyvolanej cvičením.

Stratifikácia rizika na základe ventrikulárnych funkcií

Najsilnejším predurčujúcim faktorom dlhodobého prežívania je funkcia ĽK. U pacientov so stabilnou anginou stúpa mortalita so znižovaním ejekčnej frakcie (EF) ĽK. Pokojová EF <35% odpovedá miere ročnej mortality väčšej ako 3% / rok.^{77,79,95,96} Údaje z CASS registra z dlhodobého sledovania pacientov ukázali, že 72% úmrtí sa vyskytlo v 38% populácie s buď dysfunkciou ĽK alebo vážnym koronárnym ochorením. Miera 12-ročného prežívania pacientov s EF > 50% bola 35-49%⁹⁶ a pacientov s EF < 35% bola 73, 54 a 21% ($p < 0,0001$). Na druhej strane je prognóza pacientov s normálnym EKG a nízkym klinickým rizikom výskytu závažnej ICHS výborná.⁸² Ventrikulárne funkcie poskytujú ďalšie prognostické informácie o koronárnej anatómii.

Klinické hodnotenie načrtnuté v predchádzajúcich klapitolách môže určiť, ktorí pacienti trpia zlyhávajúcim srdcom a preto je u nich podstatne vyššie riziko kardiovaskulárných príhod. No prevalencia asymptomatických ventrikulárných dysfunkcií nie je zanedbateľná.²⁸¹⁻²⁸³ Uvádza sa, že je dvakrát taká vysoká ako prevalencia klinického zlyhania srdca, pričom ischemická choroba srdca je hlavným rizikovým faktorom jej výskytu.

Ukázalo sa, že hodnota ventrikulárneho objemu je cennou prognostickou informáciou, ktorá sa pripočítava k výsledkom záťažových testov populácie so stabilnou anginou s 2 ročným následným sledovaním.¹⁰⁰ V štúdií sledujúcej hypertenzívnych pacientov bez anginy bolo použitie echokardiografie na stanovenie ventrikulárnej štruktúry a funkcie spájané s reklasifikáciou zo stredne/nízkorizikovej skupiny pacientov do vysokorizikovej v 37% prípadov.¹⁰¹ Európska smernica o manažmente hypertenzie odporúča echokardiogram pacientom s hypertenziou.¹⁰² Taktiež je potrebné venovať sa diabetickým pacientom s anginou. Echokardiografia u diabetikov s anginou je výhodnou vďaka identifikácii LVH a distolickej ako aj systolickej dysfunkcie, pretože všetky spomenuté stavy sú u diabetických pacientov častejšie. Preto je určenie ventrikulárnej funkcie potrebné pre stratifikáciu rizika u pacientov so stabilnou anginou a určenie ventrikulárnej hypertrofie (echografiou alebo MRI) ako aj ventrikulárnej funkcie je obzvlášť potrebné u pacientov s hypertenziou alebo diabetom. Pre väčšinu ostatných pacientov určujú výber vyšetrenia na stanovenie ventrikulárnej funkcie ostatné vykonané alebo plánované testy, prípadne úroveň rizika stanovená inými metódami. Napríklad u pacienta, ktorý sa podrobil testu zobrazovania záťaže je možné určiť ventrikulárnu funkciu z tohoto testu bez ďalšieho vyšetrenia, alebo pacienti, ktorí sa má podrobiť koronárnej arteriografii na základe vysoko pozitívneho záťažového testu pri nízkom pracovnom zaťažení, pričom v minulosti neprekonali IM, prípadne iné indikácie pre echokardiografiu, je možné určiť ventrikulárnu systolickú funkciu súčasne s arteriografiou.

Odporúčania pre stratifikáciu rizika echokardiografickým hodnotením ventrikulárnej funkcie pri stabilnej angine

Trieda I

- (1) Pokojová echokardiografia u pacientov, ktorí prekonali IM, majú symptómy a príznaky zlyhávajúceho srdca, alebo sa u nich vyskytli abnormality pokojového EKG (dôkazová úroveň B)
- (2) Pokojová echokardiografia u pacientov s hypertenziou (dôkazová úroveň B)
- (3) Pokojová echokardiografia u pacientov s diabetom (dôkazová úroveň C)

Trieda IIa

- (1) Pokojová echokardiografia u pacientov s normálnym pokojovým EKG bez predchádzajúceho IM, ktorí nebudú vyšetřovaní koronárnou arteriografiou (dôkazová úroveň C)

Stratifikácia rizika použitím koronárnej arteriografie

Napriek známym obmedzeniam koronárnej arteriografie pri identifikácii vulnerabilných plakov, ktoré zvyknú viesť k akútnej koronárnej príhode, sa presvedčivo preukázalo, že rozsah, závažnosť luminálnej obštrukcie a lokalizácia koronárneho ochorenia koronárnou arteriografiou je dôležitým prognostickým indikátorom u pacientov s anginou.^{79,95,103,104}

Použilo sa niekoľko prognostických registrov na zistenie vzťahu medzi závažnosťou ochorenia a rizikom vzniku kardiálnych príhod. Najjednoduchšia a najčastejšie používaná je klasifikácia ochorenia na ICHS postihujúca jednu cievu, dve, tri cievy alebo ochorenie kmeňa ľavej koronárnej artérie. Podľa CASS registra pacientov podrobených farmakoterapii je miera 12-ročného prežitia pacientov so zdravými koronárnymi artériami 91% v porovnaní so 74% pacientov s postihnutím jednej cievy, 59% s postihnutím dvoch ciev a 50% pacientov s postihnutím troch ciev ($P < 0,001$).⁹⁶ U pacientov s vážnou stenózou kmeňa ľavej koronárnej artérie bola prognóza pri farmakoterapii veľmi slabá. Prítomnosť vážneho ochorenia proximálnej ľavej prednej descendentnej artérie (left anterior descendent artery = LAD) tiež významne znižuje mieru prežitia. Miera prežitia 5 rokov pri postihnutí troch ciev a stenózy proximálnej LAD väčšej ako 95% sa uvádza v hodnote 54% v porovnaní s mierou prežitia 79% u pacientov s postihnutím troch ciev avšak bez stenózy LAD.¹⁰⁴

Ak sa neinvazívne testy správne používajú, majú prijateľnú predpovednú hodnotu nežiaducich príhod. Platí to predovšetkým v prípadoch, ak je predtestová pravdepodobnosť vážnej ICHS nízka. Ak je odhadnutá ročná miera kardiovaskulárnej mortality menej alebo rovná 1%, je použitie koronárnej arteriografie na identifikáciu pacientov, ktorých prognóza by sa mohla zlepšiť, pravdepodobne nevhodné. Na druhej strane je vhodné pre pacientov, ktorých riziko kardiovaskulárnej mortality je $>2\%$ za rok. Rozhodnutie týkajúce sa potreby výkonu arteriografie v skupine so stredným rizikom s ročnou kardiovaskulárnou mortalitou 1-2% by sa malo riadiť viacerými faktormi vrátane symptómov pacienta, funkčným stavom, životným štýlom, zamestnaním, komorbiditou a odpoveďou na počiatočnú terapiu.

So zvyšujúcim sa záujmom verejnosti a médií o dostupné lekárske technológie, širokým prístupom k internetu a iným zdrojom informácií má pacient často značné informácie týkajúce sa vyšetrení a možností terapie svojho stavu. Je povinnosťou lekára zabezpečiť úplnú informovanosť pacienta o rizikách a možných prínosoch, prípadne nízkom prínose tej ktorej procedúry a správne nasmerovať jeho rozhodnutie. Niektorí pacienti budú stále uprednostňovať farmakoterapiu pred intervenciou, alebo prvok pochybnosti týkajúci sa diagnózy budú považovať neprijateľný a to aj napriek predloženým dôkazom. Koronárna arteriografia by sa nemala vykonávať pacientom s anginou, ktorí odmietajú invazívne procedúry, radšej by sa vyhli revaskularizácii, nie sú kandidáti na PCI alebo CABG alebo, ktorým by nezlešila kvalitu života.

Odporúčania pre stratifikáciu rizika použitím koronárnej arteriografie u pacientov so stabilnou anginou

Trieda I

- (1) Pacienti, u ktorých sa stanovilo vysoké riziko nepriaznivého výsledku na základe neinvazívneho testovania aj keď majú mierne alebo stredné symptómy anginy (dôkazová úroveň B)
- (2) Vážna stabilná angina (trieda 3 podľa klasifikácie Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti CCS), predovšetkým ak symptómy neadekvátne reagujú na farmakoterapiu (dôkazová úroveň B)
- (3) Stabilná angina u pacientov, ktorí sa majú podrobiť veľkej nekardiologickej operácii, predovšetkým vaskulárnej operácii (reparácia aortálnej aneurizmy, femorálny bypass, endarterektómia karotídy) so znakmi stredného alebo vysokého rizika zistenými pri neinvazívnom testovaní (dôkazová úroveň B)

Trieda IIa

- (1) Pacienti s neuzatvorenou diagnózou po neinvazívnych testoch, alebo so spornými výsledkami z rôznych neinvazívnych vyšetrení (dôkazová úroveň C)
- (2) Pacienti s vysokým rizikom restenózy po PCI ak sa vykonala na prognosticky významnom mieste (dôkazová úroveň C)

Špeciálne diagnostické stavy: angina s „normálnymi“ koronárnymi artériami

Značná časť pacientov, predovšetkým žien, ktorá sa podrobuje angiografickému vyšetreniu kvôli symptómom bolesti na hrudi, nemá výraznú ICHS.¹⁰⁵ U týchto pacientov môže bolesť na hrudi naznačovať jednu z nasledovných troch možností: (i) neanginálnu bolesť, (ii) atypickú anginu vrátane vazospastickej anginy, (iii) kardiálny syndróm X

Vyšetrenie	Diagnostický účel		Prognostický účel	
	Trieda odporúčania	Dôkazová úroveň	Trieda odporúčania	Dôkazová úroveň
Laboratórne vyšetrenia				
Celkový krvný obraz, kreatinín	I	C	I	B
Glukóza nalačno	I	B	I	B
Lipidový profil nalačno	I	B	I	B
Hs-C-reaktívny proteín, homocystein, lp(a), apoA a apoB	IIb	B	IIb	B
EKG				
Počiatkové hodnotenie	I	C	I	B
V priebehu epizódy anginy	I	B		
Rutinné periodické EKG počas následných vizít	IIb	C	IIb	C
Ambulantné monitorovanie EKG				
Suspektná arytmia	I	B		
Suspektná vazospastická angina	IIa	C		
Podозrenie na anginu pri normálnom záťažovom teste	IIa	C		
Rtg hrudníka				
Suspektné zlyhávajúce srdce alebo abnormálna kardiálna auskultácia	I	B	I	B
Suspektné výrazné ochorenie pľúc	I	B		
Echokardiogram				
Suspektné zlyhávajúce srdca, abnormálna auskultácia, abnormálne EKG, Q-vlny, BBB a značné zmeny ST segmentu				
Prekonaný IM			I	B
Hypertenzia alebo diabetes mellitus	I	C	I	B/C
Pacienti so stredným alebo nízkym rizikom nie vďaka alternatívnemu hodnoteniu funkcie LK			IIa	C
Záťažové EKG				
Prvá voľba počiatkového hodnotenia, okrem pacientov neschopných cvičiť/neyhodnotiteľné EKG	I	B	I	B
Pacienti s ICHS a vážnym zhoršením symptómov			I	B
Rutinné periodické testovanie kontrolovanej anginy	IIb	C	IIb	C
Techniky zobrazovania záťaže (echo a rádionukleotidy)				
Počiatkové hodnotenie pacientov s neinterpretovateľným EKG	I	B	I	B
Pacienti s záťažovým testom bez vyhodnotenia (s adekvátnou toleranciou záťaže)	I	B	I	B
Postrevaskularizačná angina	IIa	B	IIa	B
Identifikácia lokalizácie anginy pri plánovaní revaskularizácie	IIa	B		
Arteriografické hodnotenie funkčnej závažnosti stredných lézií	IIa	C		
Techniky zobrazovania farmakologickej záťaže				
Pacienti neschopní cvičiť	I	B	I	B
Pacienti s neuzatvoreným záťažovým cvičením v dôsledku slabšej tolerance cvičenia	I	B	I	B
Hodnotenie viability myokardu	IIa	B		
Ostatné indikácie ako zobrazovanie záťaže vyvolanej cvičením, kde lokálne podmienky uprednostňujú farmakologickú záťaž pred záťažou vyvolanou cvičením	IIa	B	IIa	B
Neinvazívna CT arteriografia				
Pacienti s nízkou pravdepodobnosťou ochorenia a neuzavretým alebo pozitívnym záťažovým testom	IIb	C		

Syndróm X

Klinický obraz. Napriek tomu, že nie je univerzálne prijatá definícia syndrómu X, na splnenie klasickej charakteristiky „syndrómu X“¹⁰⁶ je potrebná prítomnosť nasledovnej trojice podmienok:

- (1) Typická angina indukovaná záťažou (s dodatočnou pokojovou anginou a dyspnoe alebo bez nej)
- (2) Pozitívne záťažové EKG alebo iné vyšetrenie zobrazujúce záťaž
- (3) Normálne koronárne artérie

Bolest' na hrudi sa vyskytuje často a ataky anginy sa zvyčajne objavujú niekoľkokrát za týždeň, avšak s rovnakým charakterom. Preto sa syndróm X podobá stabilnej angine. No klinický obraz pacientov zahrnutých v štúdiách „syndrómu X“ je veľmi rôzny a angina v pokoji sa často vyskytuje ako doplnok záťažou vyvolanej bolesti na hrudi.¹⁰⁷ U časti pacientov so syndrómom X sa môže prejavovať mikrovaskulárna dysfunkcia a tento stav sa bežne označuje ako „mikroaskulárna angina“.¹⁰⁸

V populácii s bolesťou na hrudi „normálnymi koronárnymi artériami“ sa často vyskytuje arteriálna hypertenzia sprevádzaná ventrikulárnou hypertrofiou alebo bez nej. Hypertenzné ochorenie srdca je charakterizované dysfunkciou endotelu,¹⁰⁹ LVH, intersticiálnou a perivaskulárnou fibrózou s diastolickou dysfunkciou,¹¹⁰ zmenami v myokardiálnej a koronárnej ultraštruktúre¹¹¹ a zníženej rezerve koronárneho prietoku.¹¹² Tieto zmeny môžu spolu alebo samostatne ohrozovať koronárny tok krvi závislý na myokardiálnych požiadavkách na kyslík, čo spôsobuje anginu. Vo väčšine prípadov by sa mala terapia zamerať na kontrolu hypertenzie, aby sa zachovala funkčná a štrukturálna integrita kardiovaskulárneho systému.¹¹³

Prognóza. Aj keď prognóza v zmysle mortality pacientov so syndrómom X sa zdá byť priaznivá,¹¹⁴ ich morbidita je vysoká^{115,116} a stav sa často spája s trvalými epizódami bolesti na hrudi a opakovanými hospitalizáciami.¹¹⁷ Existuje jasný dôkaz, že identifikácia zníženej endotelialnej funkcie u pacientov môže identifikovať podskupinu s rizikom postupného vývoja aterosklerotického koronárneho ochorenia¹¹⁸ s menej priaznivou prognózou ako sa v minulosti predpokladalo.¹¹⁶

Diagnostika syndrómu X.

Diagnózu syndrómu X možno stanoviť na základe stavu, keď u pacienta s cvičením indukovanou anginou sa arteriografiou zistia normálne koronárne artérie bez zúžení, no prejavujú sa u neho objektívne príznaky cvičením indukovanej ischémie (depresia ST-segmentu na záťažovom EKG, ischemické zmeny zistené scintigrafiou). Je však potrebné odslíšiť túto bolesť od nekardiálnej bolesti na hrudi spôsobenej dysmotilitou ezofagu, fibromyaliou alebo kostochondritídou. Spazmy koronárných artérií by sa mali vylúčiť vhodnými vyvolávacími testami. Endotelialne dysfunkcie sa dajú identifikovať reakciou priemeru epikardiálnych koronárných artérií na acetylcholín. Invazívnymi testami využívajúcimi acetylcholínové dráždenie možno sledovať dva ciele: vylúčenie vazospazmu a odmaskovanie endotelialnej dysfunkcie, ktorá sa môže spájať so zhoršením prognózy. Za určitých okolností ako napríklad výrazný defekt rádionuklidovej perfúzie alebo abnormalita pohybu steny počas záťažového testovania a angiograficky nepravidelná artéria, možno zvážiť použitie intrakoronárneho ultrazvuku aby sa vylúčili neodhalené obštrukčné lézie. Výborná prognóza v prípade neprítomnosti endotelialných dysfunkcií by sa mala zdôrazniť a pacient by mal byť informovaný a ubezpečený o benígnom vývoji svojho stavu.

Odporúčania pre vyšetrenie pacientov s klasickou triádou príznakov syndrómu X

Trieda I

- (1) Pokojový echokardiogram u pacientov s anginou a normálnymi koronárnymi artériami alebo koronárnymi artériami bez obštrukcií, na určenie prítomnosti ventrikulárnej hypertrofie a/alebo diastolickej dysfunkcie (dôkazová úroveň C)

Trieda IIb

- (1) Intrakoronárna aplikácia acetylcholínu počas koronárnej arteriografie, ak je arteriogram vizuálne v poriadku, na určenie rezervy koronárneho prietoku závislej na endotelii a vylúčenie vazospazmu (dôkazová úroveň C)

- (2) Intrakoronárny ultrazvuk, rezerva koronárneho prietoku alebo meranie FFR na vylúčenie neodhalených obštrukčných lézií v prípade, že angiografický vzhlad naznačuje skôr prítomnosť neobštrukčných lézií ako úplne normálny stav a techniky zobrazovania záťažou identifikovali rozsiahlu ischemickú oblasť (dôkazová úroveň C)

Tabuľka 6: Súhrn odporúčaní pre revaskularizáciu pri stabilnej angíne

Indikácia	Pre prognózu ^a		Pre symptómy ^b		Štúdia
	Trieda odporúčaní	Dôkazová úroveň	Trieda odporúčaní	Dôkazová úroveň	
PCI (za predpokladu vhodnej anatómie, primeranej stratifikácie rizika a po diskusii s pacientom)					
Angína CCS triedy I-IV napriek medikamentóznej terapii s postihnutím jednej cievy			I	A	ACME, MASS
Angína CCS triedy I-IV napriek medikamentóznej terapii s multicievnyim postihnutím (nediabetik)			I	A	RITA 2, VA-ACME
Stabilná angína s minimálnymi (CCS trieda I) symptómami po farmakoterapii a postihnutím jednej, dvoch, alebo troch ciev, ale objektívny dôkaz rozsiahlej ischemie	IIb	C			ACIP
CABG (za predpokladu vhodnej anatómie, primeranej stratifikácie rizika a po diskusii s pacientom)					
Angína a ochorenie LM kmeňa	I	A	I	A	CASS, ECSS, VA, Yusef
Angína a postihnutie troch ciev s objektívne veľkou ischemiou	I	A	I	A	
Angína a postihnutie troch ciev s nízkou ventrikulárnou funkciou	I	A	I	A	
Angína a postihnutie dvoch alebo troch ciev vrátane závažného ochorenia proximálneho LAD	I	A	I	A	
Angína CCS triedy I-IV s multicievnyim postihnutím (diabetici)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-1, SoS., ARTS, Yusuf, Hoffman
Angína CCS triedy I-IV s multicievnyim postihnutím (nediabetici)			I	A	
Angína CCS triedy I-IV napriek liekovej terapii a jednocievna choroba vrátane závažného ochorenia proximal. LAD			I	B	MASS
Angína CCS triedy I-IV napriek farmakoterapii a postihnutím jednej cievy bez závažného ochorenia proximal. LAD			IIb	B	
Angína s minimálnymi symptómami (CCS trieda I), farmakoterapia a postihnutie jednej, dvoch alebo troch ciev, ale objektívny dôkaz rozsiahlej ischemie	IIb	C			ACIP

Odporúčania pre revaskularizáciu na základe symptomatických dôvodov pri zohľadnení rozsahu symptomatických stupňov, pre ktoré je k dispozícii dôkaz. Treba ich chápať týmto spôsobom a nie ako príkaz na výkon revaskularizácie napriek celému spektru symptomatológie.

CCS = Canadian Cardiovascular Society

^a) Vo vzťahu účinku na mortalitu, kardiálnu alebo kardiovaskulárnu mortalitu, alebo mortalitu kombinovanú s IM

^b) Vzhladom k zmenám triedy angíny, dĺžke cvičenia/záťaže, dobe angíny pri testovaní na rotopede, opakovaná hospitalizácia kvôli angíne alebo iné parametre funkčnej kapacity, alebo kvality života.

Vazospastická / variantná angína

Klinický obraz. Pacienti s variantnou alebo vazospastickou angínou trpia charakteristicky lokalizovanou bolesťou, ktorá sa objavuje v pokoji, no nevyskytuje sa vôbec alebo len príležitostne pri záťaži. Pôsobením nitrátov bolesť väčšinou v priebehu niekoľkých minút poľaví. Na označenie spomenutých symptómov sa dá použiť termín vazospastická alebo variantná angína, používal sa aj názov „Prinzmetalova angína“.¹¹⁹ Angína v pokoji a so zachovanou toleranciou záťaže sa tiež dá spojiť so závažným obštrukčným koronárnym ochorením bez zjavných vazospazmov a manažment je rovnaký ako pri typických symptómoch. V prípade bolesti na hrudi bez signifikantného koronárneho ochorenia alebo koronárneho spazmu a bez preukázateľnej ischemie, je potrebné zvážiť nekardiálne príčiny bolesti a zamerať sa na bežnú primárnu ochranu.

Značná časť pacientov s anamnézou pravdepodobnej vazospastickej angíny má obštrukčné koronárne ochorenie³¹³ a u týchto pacientov môže vazospastická angína sprevádzať typickú záťažovú

anginu vďaka hustým koronárnym léziám. Vazospazmus sa môže vyskytnúť ako reakcia na fajčenie, nerovnováhu elektrolytov (draslíka, horčíka), užívanie kokaínu, stimuláciu chladom, autoimunitné ochorenie, hyperventiláciu alebo rezistenciu na inzulín.

História vývoja a prognóza. Prognóza vazospastickej anginy závisí na rozsahu základnej ICHS. U pacientov bez arteriograficky významného obštrukčného ochorenia nie sú úmrtie a infarkt myokardu časté, no vyskytujú sa.¹²⁰ Uvádza sa, že miera koronárných úmrtí v populácii s neobštrukčnými léziami je ~ 0,5% ročne,¹²¹ avšak prognóza pacientov so spazmami znásobenými stenóznymi léziami je menej priaznivá.¹²²

Diagnostika vazospastickej anginy.

EKG. Uvádza sa, že EKG počas vazospazmu typicky vykazuje eleváciu ST segmentu.¹¹⁹ V iných prípadoch možno zaznamenať depresiú ST segmentu,¹²³ zatiaľ čo inokedy sa nemusí zaznamenať žiadny posun ST segmentu.^{124,125} Keďže ataky zvyknú rýchlo odoznieť, zaznamenať 12-zvodové EKG je zvyčajne náročné. Opakované 24 hod. EKG monitorovanie u týchto pacientov môže byť schopné zachytiť posun ST segmentu spojený s anginálnymi symptómami.¹²⁶

Koronárna arteriografia. Napriek tomu, že zachytenie elevácie ST segmentu v čase anginy a normálny koronárny arteriogram môžu označiť diagnózu variantnej anginy ako veľmi pravdepodobnú, veľmi často je okolo diagnózy mnoho neistoty v menej dobre zdokumentovaných prípadoch alebo klinicky menej jednoznačných prípadoch. Navyše nie je jednoznačne prijatá definícia toho, z čoho pozostáva vazospastická angina.

Spontánny spazmus sa počas koronárnej arteriografie pozoruje zriedkavo u pacientov so symptómami naznačujúcimi vazospastickú anginu. Preto sa bežne používajú vyvolávajúce testy na demonštráciu prítomnosti koronárneho vazospazmu. Hyperventilačné testy a chladový presorický test majú obmedzenú citlivosť pre detekciu koronárných spazmov.¹²⁷ Preto sa dnes vo väčšine stredísk používa acetylcholín injikovaný do koronárnej artérie¹²⁸, pričom intrakoronárne dráždenie ergonovínom poskytuje podobné výsledky.^{129,130} Vyvolávajúce testy bez koronárnej arteriografie alebo vyvolávajúce testy u pacientov s vysokým stupňom obštrukčných lézií zistených koronárnou arteriografiou sa neodporúčajú.

Odporúčania pre diagnostické testy pri podozrení na vazospastickú anginu

Trieda I

- (1) EKG, ak je možné počas anginy (dôkazová úroveň B)
- (2) Koronárna arteriografia u pacientov s charakteristickými epizódami bolesti a zmenami ST segmentu, ktoré ustupujú po podaní nitrátov a/alebo vápnikových antagonistov na určenie rozsahu základného koronárneho ochorenia (dôkazová úroveň B)

Trieda IIa

- (1) Intrakoronárne vyvolávajúce testy na identifikáciu koronárných spazmov u pacientov s normálnymi nálezmi alebo neobštrukčnými léziami zistenými koronárnou arteriografiou a s klinickým obrazom koronárných spazmov (dôkazová úroveň B)
- (2) Ambulantné monitorovanie ST segmentu s cieľom identifikácie jeho odchýlok (dôkazová úroveň C)

Terapia

Ciele terapie

Zlepšenie prognózy prevenciou infarktu myokardu a smrti.

Úsilie o prevenciu infarktu myokardu a smrti pri koronárnom ochorení sa zameriava predovšetkým na zníženie výskytu akútnych trombotických príhod a rozvoja ventrikulárnej dysfunkcie. Zmena životného štýlu a farmakoterapia zohrávajú významnú úlohu v modifikácii procesu ateroskelrotického ochorenia a

„stabilizácií“ koronárnych plakov ako aj v znižovaní aktivácie krvných doštičiek fibrinolytických a zápalových poruchách, ktoré sú predispozíciou akútnej ruptúry plakov a trombotickej oklúzie. Takéto zásahy môžu tiež zastaviť progresiu prípadne vyvolať regresiu koronárnej aterosklerózy. V niektorých prípadoch, napr. u pacientov s ťažkými léziami na veľkých plochách v koronárnych artériách ohrozujúcich myokard, poskytuje revaskularizácia príležitosť pre zlepšenie prognózy tým, že sa zlepší perfúzia alebo sa vytvoria alternatívne cesty pre perfúziu.

Zmiernenie, alebo odstránenie symptómov.

Faktory ako zmena životného štýlu, lieky, alebo revaskularizácia majú význam pri minimalizácii alebo eradikácii symptómov anginy, aj keď sa u pacientov neuplatňujú rovnakou mierou.

Všeobecný manažment

Pacienti a ich najbližší príbuzní by mali byť informovaní o podstate anginy pectoris, o dôsledkoch diagnózy a vhodnej liečby. Pacientom by sa mal odporučiť pokoj, prinajmenšom na krátku dobu upustenie od aktivít, ktoré vyvolali anginu a užívanie sublingválnych nitrátov pre akútne zmiernenie symptómov. Pri prvom podaní sublingválnych nitrátov treba pacienta upozorniť na potenciálnu hypotenziu a možné iné vedľajšie účinky, najmä bolesť hlavy. Je potrebné podporiť profylaktické užitie nitrátov ako prevenciu proti pravdepodobnej príhode ako odozvy na záťaž. Pacienta treba informovať, aby vyhľadal lekársku pomoc ak angina pretrváva po viac ako 10 - 20 minútovom odpočinku a neodeznie ani po užití sublingválnych nitrátov.

Zvláštnu pozornosť treba venovať prvkom životného štýlu, ktoré sa mohli podieľať na danom stave a ktoré môžu ovplyvniť prognózu, vrátane fyzickej aktivity, fajčenia a stravovacích návykov. Treba brať zreteľ na odporúčania 3. Spoločnej európskej pracovnej skupiny⁷¹ o prevencii kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi.

Fajčenie cigariet sa dôrazne neodporúča a pacientom sa odporúča prispôsobiť sa "mediteránnej" strave s dôrazom na zeleninu, ovocie, ryby a hydinu. Požadovaná zmena v stravovaní sa môže riadiť hladinami celkového a LDL cholesterolu a inými odchýlkami v hladine lipidov¹³¹. Pacientom s nadváhou treba odporučiť redukčnú diétu. Alkohol v miernych dávkach môže byť prospešný¹³², ale nadmerné požívanie je škodlivé. Rybí olej bohatý na omega-3 mastné kyseliny (n-3 polynenasýtené mastné kyseliny) je užitočný pri znížení hypertriglyceridémie a v štúdií GISSI-Prevenzione sa zistilo, že doplnenie stravy formou jednej kapsuly s obsahom rybieho oleja (Omacor) denne znížilo riziko náhleho úmrtia u pacientov s prekonaným IM¹³³. Odporúča sa zmena stravovania predstavujúca konzumáciu rýb najmenej raz týždenne.^{134,135} Doplnenie stravy antioxidantami alebo inými vitamínmi sa neodporúča.

Fyzickú aktivitu je potrebné podporovať v rámci možností pacienta, pretože môže zvýšiť toleranciu záťaže, znížiť symptómy a má priaznivý účinok na hmotnosť, krvné lipidy, krvný tlak, toleranciu glukózy a inzulínovú citlivosť. Zatiaľčo funkcia stresu pri vzniku ICHS je kontroverzná, niet pochyb, že psychologické faktory sú významnými podnetmi pre záchvaty anginy. Diagnóza anginy často má spôsobuje vznik nadmerných obáv a strachu. Dôležité je racionálne ubezpečenie, prospešné sú relaxačné techniky a iné metódy zvládnutia stresu.

Hypertenzia, diabetes a iné ochorenia

Súčasne prebiehajúce ochorenia je potrebné adekvátne liečiť. Pozoruhodná je správa Pracovnej skupiny „Prevencia KV ochorení“⁷¹, ktorá navrhuje znížiť prah farmakologickej liečby hypertenzie (130/85) u pacientov s rozvinutým koronárnym ochorením srdca (ktorá by mala zahŕňať pacientov s anginou a neinvazívne, prípadne invazívne potvrdenie koronárneho ochorenia). Pacienti so súčasným diabetom a/alebo chorobami obličiek by mali byť liečení tak, aby hladina krvného tlaku dosiahla hodnotu < 130/80 mm Hg¹⁰². Diabetes je silný rizikový faktor kardiovaskulárnych komplikácií a mal by sa starostlivo liečiť vhodným riadením glykémie; avšak pozornosť treba venovať aj iným rizikovým faktorom^{102,136,137}. Multifaktorová intervencia u diabetických pacientov môže reálne významne znížiť riziko kardiovaskulárnych a aj diabetických komplikácií¹³⁸. Nedávne zavedenie pioglitazónu do hypoglykemickkej liečby prispelo k zníženiu prípadov úmrtia, nonfatálneho IM, porážky (sekundárny kritický faktor) u pacientov s diabetom typu 2 a vaskulárnym ochorením o 16 %, aj keď primárny celkový počet úmrtí, ktorý zahŕňal počet vaskulárnych úmrtí sa významne neznižil¹³⁹. V prípade výskytu je potrebné tiež liečiť anémiu a hypertyreoidizmus.

Pohlavný styk

Pohlavný styk môže byť iniciátorom záchvatu anginy. Pred stykom môže byť užitočné užitie nitroglycerínu. Inhibítory fosfodiesterázy ako sildenafil, tadalafil a vardenafil používané pri liečbe erektilnej dysfunkcie môžu byť užitočné pre predĺženie pohlavného styku a možno ich predpísať mužom s ICHS, ale nemali by ich používať tí, ktorí užívajú dlhodobú účinnú nitraty¹⁴⁰.

Farmakologická liečba stabilnej anginy pectoris

Cieľom farmakologickej liečby stabilnej anginy pectoris je zlepšiť kvalitu života znížením závažnosti a frekvencie symptómov a zlepšenie prognózy pacienta.

Farmakologická terapia s cieľom zlepšenia prognózy

Antitrombotiká.

U pacientov so stabilnou ICHS sa indikuje antitrombotická liečba na prevenciu koronárnej trombózy v dôsledku priaznivého pomeru riziko/úžitok. Aspirín v malých dávkach je liekom prvej voľby v mnohých prípadoch, kým klopidogrel sa môže uplatniť len u niektorých pacientov.

Aspirín v nízkych dávkach.

Aspirín zostáva základom farmakologickej prevencie arteriálnej trombózy. Pri chronickom dávkovaní ≥ 75 mg/deň pôsobí ako inhibítor doštičkovej COX-1 a teda aj produkcie tromboxanu¹⁴¹. Ukazuje sa, že optimálna antitrombotická dávka aspirínu je 75 – 150 mg/deň, pretože riziko zníženia účinku narastá pod i nad týmto intervalom¹⁴².

Gastrointestinálne vedľajšie účinky aspirínu, na rozdiel od antitrombotického pôsobenia sa zvyšujú so zvyšovaním dávky¹⁴¹. Relatívne riziko intrakraniálneho krvácania narastá o 30%,¹⁴³ ale absolútne riziko pripisované komplikáciám spojeným s podávaním antitrombotík je nižšie ako 1/1000 pacientov-rokov liečby aspirínom pri dávkach ≥ 75 mg/deň.^{141,144} Medzi terapeuticky účinnou dávkou aspirínu a rizikom intrakraniálneho krvácania nie je dokázaná závislosť. U pacientov s aterosklerotickým vaskulárnym ochorením, kde je ischemia hlavnou etiológiou mozgovej príhody, je efektívny účinok aspirínu jednoznačne pozitívny.^{141,144} Teda dávkovanie aspirínu počas chronickej terapie by malo byť čo možno najnižšie efektívne, aby sa vyrovnal terapeutický pozitívny efekt a gastrointestinálne vedľajšie účinky.

Inhibítory cyklooxygenázy (COX)-2 a NSAID.

Inhibítory COX-2 znižujú tvorbu prostacyklínu, ktorý má vazodilatačné a antitrombotické účinky. Zníženie tvorby prostacyklínu môže byť predispozíciou pre zvýšenie krvného tlaku, zrýchlenia aterogenézy ako aj trombózy v dôsledku ruptúry plakov.¹⁴⁵ Príčinou nedávneho stiahnutia rofecoxibu (Vioxx), vysokoselektívneho inhibítora COX-2 boli nálezy zvýšenia rizika vážnych koronárnych príhod v placebom kontrolovanej štúdiu prevencie rakoviny.¹⁴⁶ Zvýšené riziko fatálneho alebo nonfatálneho IM sa zistilo taktiež meta-analýzou randomizovaných štúdií s rofecoxibom¹⁴⁷. Zo štúdií s viacerými inhibítormi COX-2 sú indície, že sa môže zvýšiť riziko koronárnych trombotických príhod v populácii pacientov s rôznou úrovňou kardiovaskulárneho rizika. Inhibícia COX-2 navyše zvyšuje riziko mozgovej príhody, zlyhania srdca a hypertenzie.¹⁴⁸ U pacientov so stabilnou anginou pectoris sa teda treba vyvarovať neriadenej COX-2 inhibície (t.j. bez súčasnej účinnej inhibície COX-1).

Ak je liečba neselektívnymi reverzibilnými inhibítormi cyklooxygenázy (NSAID) indikovaná z iných dôvodov, mala by sa kombinovať s nízkymi dávkami aspirínu, aby sa u pacientov so stabilnou anginou zabezpečila účinná inhibícia krvných doštičiek. V takýchto prípadoch treba vylúčiť ibuprofen, pretože podobne ako naproxen bráni aspirínu ireverzibilne acetylovať enzým krvných doštičiek COX-1. Diklofenak je NSAID s relatívne selektívnou inhibičnou aktivitou COX-2, a preto je slabým inhibítorm krvných doštičiek,¹⁴⁹ ale neinterferuje s antitrombotickým účinkom aspirínu a môže sa použiť s ním v kombinácii.

Klopidogrel

Klopidogrel a tiklopidín sú tienopyridíny, ktoré pôsobia ako nekompetitívne antagonisy ADP receptorov majú podobný antitrombotický účinok ako aspirín.¹⁴¹ V dôsledku rizika neutropénie, trombocytopenie a viacerých symptomatických vedľajších účinkov bol tiklopidín nahradený klopidogrelom. CAPRIE je hlavná štúdia dokumentujúca použitie klopidogrelu v stabilnej ICHS¹⁵⁰, ktorá zahŕňa tri rovnako veľké skupiny pacientov s prekonaným IM, mozgovou príhodou alebo periférnym vaskulárnym ochorením (PVD). Ak sa porovnáva s dávkou 325 mg/deň aspirínu bol klopidogrel v dávke 75 mg/deň o niečo viac účinný (ARR 0,51 % za rok; $P = 0,043$) v prevencii kardiovaskulárnych komplikácií u vysoko rizikových pacientov.¹⁵⁰ Ak sa porovnajú výsledky s troch podskupín pacientov zahrnutých do štúdie CAPRIE, výhoda klopidogrelu sa ukázala iba v PVD skupine.¹⁵⁰ Gastrointestinálne krvácanie bolo po klopidogrele o niečo menej časté ako po použití aspirínu (1,99 oproti 2,66 % počas liečby trvajúcej 1,9 roka), a to napriek pomerne vysokej dávke aspirínu.¹⁵⁰ Štúdia CAPRIE nezahŕňala pacientov s aspirínovou intoleranciou a nepoznáme riziko gastrointestinálneho krvácania porovnané s placebom. Klopidogrel je drahší ako aspirín, ale môže byť prospešný pre pacientov neznášajúcich aspirín, u ktorých je významné riziko arteriálnej trombózy. Gastrointestinálna intolerancia sa však môže zvládnuť iným spôsobom (pozri nižšie). Po koronárnom syndróme alebo IM sa môže klopidogrel istú dobu kombinovať s aspirínom, ale kombinovaná terapia v súčasnosti nie je odporúčaná pri stabilnej angine pectoris.

Jeden zo závažných prvkov pri variabilite antitrombotickej odpovede na klopidogrel je lieková interakcia, pretože klopidogrel vytvára aktívny metabolit(y) metabolizmom prostredníctvom CYP3A4, avšak údaje sú rozporné. Pozorovania post hoc analýza výsledkov pacientov liečených klopidogrelom a interagujúcimi statínmi zatiaľ nepotvrdila rozdiely, ale neexistuje správne navrhnutá prospektívna štúdia, ktorá by sa zaoberala touto problematikou.

Antitrombotická liečba pacientov s gastrointestinálnou intoleranciou aspirínu

Aspirín v závislosti od dávky poškodzuje mukózu, čo môže vyvolať symptómy a zvýšenie výskytu gastrointestinálneho krvácania. Klopidogrel je alternatívne antitrombotikum bez priameho účinku na mukozu žalúdka, ktoré môže spôsobiť menej dyspeptických symptómov, avšak gastrointestinálne krvácanie sa môže zvýšiť každou antitrombotickou liečbou. Rozsah tohoto účinku klopidogrelu nie je známy, pretože chýbajú údaje z placebom kontrolovaných klinických štúdií. Erózie mukózy spôsobené aspirínom alebo terapiou NSAID možno zmierniť inhibíciou sekrécie žalúdočnej kyseliny. Eradikácia infekcie *Helicobacter pylori*, ak sa vyskytuje, takisto znižuje riziko gastrointestinálneho krvácania vyvolaného aspirínom.¹⁵¹ Nedávne štúdie ukázali, že prídavok esomeprazolu k aspirínu (80 mg/deň) bol lepší ako prechod na klopidogrel kvôli prevencii rekurentného vredového krvácania u pacientov s vredmi a vaskulárnym ochorením.¹⁵²

Dipyridamol a antikoagulancia

Dipyridamol sa neodporúča pre antitrombotickú liečbu pri stabilnej angine v dôsledku nízkej antitrombotickej účinnosti¹⁴² a tiež pre riziko zhoršenia symptómov anginy⁴²⁵. Antikoagulancia (warfarín alebo inhibitory trombínu), ktoré sú alternatívou aspirínu, resp. sa s ním kombinujú u niektorých vysoko rizikových pacientov, ako napr. po infarkte myokardu, sa neindikujú v populácii so stabilnou anginou bez zvláštnych indikácií, ako napr. AF.

Rezistencia na aspirín

Zvláštnu pozornosť si zaslúžia prípady "rezistencia na aspirín"^{153,154} ako aj „rezistencia na klopidogrel“¹⁵⁵, no pre chýbanie jasných záverov z tejto oblasti výskumu ako aj "zlatého štandardu", ktorým by sa dala vyhodnotiť aspirínová rezistencia, je potrebné ďalšie štúdium pred tým, ako sa implementujú liečebné schémy.

Hypolipidemiká.

Liečba statínmi znižuje riziko aterosklerotických kardiovaskulárnych komplikácií v primárnej i sekundárnej prevencii.¹⁵⁶ Simvastatín a pravastatín¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ u pacientov s aterosklerotickým ochorením ciev znižujú výskyt vážnych kardiovaskulárnych komplikácií o 30 %. Analýzy podskupín indikujú pozitívny účinok aj u diabetikov s vaskulárnym ochorením a výhody statínovej terapie sa demonštrovali aj v skupine starších pacientov (nad 70 rokov)^{160,161}. U diabetických pacientov bez prejavov vaskulárneho ochorenia simvastatín v dávke 40 mg/deň¹⁶² a atorvastatín v dávke 10 mg/deň¹⁶³ preukázali primárnu ochranu pred vážnymi kardiovaskulárnymi príhodami. Zníženie výskytu veľkých kardiovaskulárnych príhod sa

pozorovalo aj v placebom riadenej štúdií (ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)¹⁶⁴, ktorá hodnotila liečbu atorvastatínom v primárnej prevencii koronárneho ochorenia srdca hypertenzívnych pacientov s celkovou hladinou cholesterolu $\leq 6,5$ mmol/l. Špeciálna štúdia s pacientami so stabilnou anginou pectoris sa nevykonala, no takíto pacienti tvorili podstatný podiel v uvedených štúdiách. V HPS napr. bolo 41 % post IM pacientov a 24 % trpelo inými ICHS.

Statíny účinne znižujú hladinu cholesterolu,¹⁵⁶ ale mechanizmy iné ako inhibícia syntézy cholesterolu, napr. protizápalové, antitrombotické môžu tiež prispievať k zníženiu kardiovaskulárneho rizika. U pacientov so stabilnou anginou sa zistilo, že 7-dňová liečba dávkami atorvastatínu 40 mg/deň v porovnaní s placebom znížila procedurálne poškodenie myokardu pred PCI. Tento efekt sa potvrdil pomocou biochemických markerov¹⁶⁵. Spomínaná ochrana myokardu krátkodobou liečbou vysokými dávkami atorvastatínu môže mať vzťah k nelipidovým účinkom statínov. Podobne relatívne výhody dlhodobej statínovej terapie sa pozorovali u pacientov s rôznou pôvodnou hladinou cholesterolu, dokonca aj pri "normálnej" hladine.^{161,163} Teda odporúčanie pre liečbu statínmi môže byť výhodná tak pre pacientov s rôznym kardiovaskulárnym rizikom ako aj rôznou hladinou cholesterolu (v rámci normálnej až mierne zvýšenej hladiny). Riziko spojené s cholesterolom vzrastá log-lineárne od normálnych hladín,⁴³¹ a preto možno ťažko hodnotiť relatívny význam redukcie cholesterolu a iných dôsledkov statínovej liečby.

Návody Current European Prevention navrhujú cieľovú hodnotu celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l (175 mg/dl) a LDL cholesterolu 2,5 mmol/l (96 mg/dl) u pacientov s koronárnym ochorením srdca alebo dokonca ja pre tých, ktorí sú ohrozovaní trvalým mnohofaktorovým rizikom ($> 5\%$ riziko fatálnych kardiovaskulárných príhod za 10 rokov). Avšak terapia zameraná výhradne na cholesterol nemusí plne využiť prínos liečby statínmi.

So statínovou terapiou by sa malo vždy uvažovať pri pacientoch so stabilnou ICHS a anginou, odôvodnenou zvýšenou hladinou rizika a dôkazom výhod zníženia cholesterolu na úroveň normálneho rozsahu¹⁶⁶. Liečba by sa mala zamerať na dávkovanie statínov, o ktorom je dokázané, že znižovalo morbiditu/mortalitu v klinických skúškach. Ak toto dávkovanie nebolo dostatočné na zníženie celkového cholesterolu a hladiny LDL spomínané vyššie, dávkovanie statínov možno zvýšiť až po hranicu tolerancie, aby sa dosiahol požadovaný cieľ. Denné dávkovanie statínov, podľa vyššie uvedených štúdií je nasledovné: simvastatín 49 mg, pravastatín 40 mg, atorvastatín 10 mg. Nedávno sa zistilo, že liečba vysokými dávkami atorvastatínu (80 mg denne) znižuje riziko kardiovaskulárných príhod pri porovnaní s 10 mg atorvastatínu u pacientov so stabilnou ICHS.¹⁶⁷ Nárast účinnosti liečby vysokými dávkami atorvastatínu bol sprevádzaný 6-násobným nárastom (z 0,2 do 1,2 %; $P < 0,001$) enzymatických príznakov poškodenia pečene, bez výrazného nárastu myalgie. Liečba vysokými dávkami atorvastatínu by mala byť určená vysoko rizikovým pacientom.

Liečba statínmi je spojená s niekoľkými vedľajšími účinkami. Môže sa vyskytnúť poškodenie kostrového svalstva (symptómy, zvýšenie CK a zriedkavo rhabdomyolýza), treba sledovať pečenné enzýmy po začatí liečby. Gastrointestinálne poruchy môžu limitovať dávkovanie. Ak sú statíny vo vysokých dávkach zle tolerované, alebo sa nedosiahne požadovaná úroveň lipidov s najvyššou dávkou statínov, primeranú redukciu cholesterolu možno dosiahnuť znížením dávky statínu a pridaním inhibítora absorpcie cholesterolu, napr. ezetimibu.¹⁶⁸ Účinok na morbiditu a mortalitu takejto kombinácie však dosiaľ nebol zdokumentovaný.

Iné hypolipidemiká ako statíny, napr. fibráty, kyselina nikotínová v liekovej forme s postupným uvoľňovaním, ich kombinácia so statínmi a inými hypolipidemikami, môžu byť potrebné pre ovplyvňovanie hladiny lipidov u pacientov s ťažkou dyslipidémiou. Obzvlášť je to dôležité u pacientov s nízkou hladinou HDL cholesterolu a vysokými triglyceridmi. Torcetrapib je nová látka, u ktorej sa dokázalo účinné zvýšenie HDL¹⁶⁹, ale dosiaľ je k dispozícii málo údajov, aby sa dali robiť všeobecne platné odporúčania o cieľovom HDL, alebo hladine triglyceridov pri farmakoterapii populácie anginóznych pacientov. Doplnková liečba k statínovej terapii sa môže zvažovať na individuálnom základe u pacientov s ťažkou dyslipidémiou a vysokým rizikom konvenčných opatrení (odhadovaná mortalita nad 2% ročne).

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE-inhibítory) sú široko používané pri liečbe hypertenzie a zlyhávani srdca. V dôsledku zistenej redukcie IM a mortality kardiakov v štúdiách s ACE-inhibítormi v liečbe zlyhávajúceho srdca a post IM sa ACE-inhibítory sledovali aj ako sekundárna preventívna terapia pri koronárnej chorobe bez zlyhávajúceho srdca.^{170,171-174}

Relatívne zníženie rizika pre primárny koncový stav bolo v rozsahu 20 % v HOPE a EUROPE štúdiách, ale PEACE štúdia nepreukázala významné zníženie rizika pri terapii ACE-inhibítormi. Nanešťastie výsledky týchto troch štúdií nie sú porovnateľné v dôsledku rôznej definície koncového stavu.

Pravdepodobné vysvetlenie tohoto rozdielu výsledkov môže byť v použitých ACE-inhibítormoch alebo v použitej dávke. Celkovo možno zhrnúť, že pacienti v PEACE štúdií boli vystavení nižšiemu absolútnemu riziku kardiovaskulárneho úmrtia ako pacienti v štúdií EUROPA a HOPE. Tieto rozdiely v liečbe pred vstupom do príslušnej štúdie mohli významne prispieť k rozdielom v kardiovaskulárnych výsledkoch liečby ACE-inhibítormi. Relatívny účinok ramiprilu a perindoprilu na kardiovaskulárnu odozvu bol podobný u vysokorizikovej a stredne rizikovej populácie, hoci boli zrejme dôvody: absolútne zníženie rizika bola vyššia v populácii s najvyšším absolútnym rizikom.

Zníženie TK perindoprilom a ramiprilom porovnané s placebom, teda pravdepodobne prispieva k zníženiu rizika v štúdiách HOPA a EUROPA, ale ACE-inhibítory môžu mať dodatočné kardioprotektívne účinky.¹⁷² ACE-inhibícia je prospešná v liečbe zlyhávajúceho srdca alebo dysfunkciách LK⁴⁷² a pri liečbe diabetických pacientov.¹³⁶ Je teda odôvodnené zvažovať použitie ACE inhibítorov v liečbe pacientov s rozvinutou anginou pectoris a koexistujúcou hypertenziou, diabetom, zlyhávajúcim srdcom, asymptomatickou dysfunkciou LK alebo prekonalým IM. U anginózných pacientoch bez súčasnej indikácie pre liečbu ACE-inhibítormi sa mal očakávaný účinok liečby (možno absolútne zníženie rizika) odhadnúť kvôli nákladom a riziku vedľajších účinkov, dávke a lieku s preukázanou účinnosťou pre túto indikáciu.

Hormonálna substitučná terapia (HRT)

Epidemiologické dôkazy naznačujú podstatný kardiovaskulárny prínos postmenopauzálnych aplikácií HRT. Ale nedávno uskutočnená správne navrhnutá prospektívna, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia zistila, že HRT s kombináciou perorálneho estrogénu/progestínu neposkytla kardiovaskulárny pozitívny účinok u žien s rozvinutým ochorením.^{174,175} Ďalej zistila, že je zvýšené riziko rozvoja KV ochorenia v primárnej prevencii a zvýšené riziko vzniku rakoviny prsníka.¹⁷⁶ Primárna prevencia s estrogénovou terapiou u žien po hysterektómii neposkytla kardiovaskulárnu ochranu.¹⁷⁷ Nové návody odporúčajú napriek rutine aplikáciu HRT pri chronických stavoch¹⁷⁸ a užívateľkám odporúčajú znižovať dávky až do úplného zastavenia.¹⁷⁹

Beta-blokátory

V post IM štúdiách sa riziko kardiovaskulárneho úmrtia, alebo IM beta-blokátormi znížilo o 30%.¹⁸⁰ Regresná meta-analýza účinku rôznych beta-blokátorov na mortalitu zistila nevýznamný prínos akútnej liečby, ale významné 24%-né relatívne zníženie rizika mortality pri dlhodobej sekundárnej preventívnej liečbe.¹⁸¹ Zdá sa, že beta-blokátory s vnútornou sympatomimetickou aktivitou poskytujú slabšiu ochranu a bolo zdôraznené, že pre najviac predpisovaný atenolo je nedostatok dôkazov týkajúcich sa mortality po IM.¹⁸¹ Z post IM štúdií sa extrapolovalo, že beta-blokátory môžu pôsobiť kardioprotektívne tiež u pacientov s rozvinutým koronárnym ochorením. Táto extrapolácia však nebola potvrdená placebom kontrolovanou štúdiou. Štúdie s podávaním betablokátorov post IM sa robili pred implementáciou iných sekundárnych preventívnych terapií, ako napr. liečba statínmi a ACE-inhibítormi, čo vyvoláva určitú neistotu týkajúcu ich účinnosti v najvyššej skupine modernej liečebnej stratégie.

Veľké štúdie s betablokátormi v rozvinutej angine APSIS⁷ a TIBET⁶ nepreukázali výrazné rozdiely medzi pacientami liečenými beta-blokátormi alebo blokátormi vápnikových kanálov či už nifedipínom alebo verapamilom. Menšia štúdia (cca 300 pacient-rov) na pacientoch s minimálnymi alebo žiadnymi symptómami anginy, ktorí užívali atenolol alebo placebo (ASIST štúdia) vykazovala vyšší výskyt kombinovaného koncového stavu ktorý zahŕňal symptómy vyžadujúce liečbu v skupine placeba.¹⁸² Tieto údaje potvrdili priaznivý antianginózný účinok beta blokátorov, ale nedokázali, či liečba zmení prognózu pacientov so stabilnou anginou pectoris.

Beta-1 blokáda metoprololom alebo bisoprololom účinne znižovala kardiálne príhody u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca.^{183,184} Karvedilol, neselektívny beta-blokátor, ktorý tiež blokuje alfa-1-receptory, taktiež znižoval riziko úmrtia a hospitalizácie pacientov so zlyhávajúcim srdcom.¹⁸⁵ Existuje dôkaz prognostického prínosu užívania beta-blokátorov pacientami s anginou, ktorí prekonalí IM alebo majú zlyhávajúce srdce a na základe extrapolácie týchto údajov sa beta-blokátory odporúčajú ako antianginálna terapia prvého stupňa u pacientov bez kontraindikácií.

Blokátory vápnikových kanálov

(CCB) . CCB znižujúce frekvencie srdca môžu zlepšiť prognózu post IM pacientov, ako potvrdila štúdia DAVIZ II s verapamilom¹⁸⁶ a analýza podsukpiny pacientov bez príznakov zlyhávajúceho srdca v štúdiu MDPIT s diltiazemom.⁴⁸⁷

Avšak staršie štúdie s krátkodobo účinkujúcim nifedipínom nepreukázali výhody vzhľadom k ťažkému koncového stavu medzi pacientami s ICHS, ba dokonca odhalili zvýšené riziko úmrtia pri vyšších dávkach lieku.¹⁸⁸ Tento jav vyvolal búrlivú diskusiu o antagonistoch vápnika, ktorá zdôraznila nevhodnosť liečby krátkodobo pôsobiacimi vazodilatačnými látkami ako sú dihydropyridínové CCB. Metaanalýza bezpečnosti nifedipínu v stabilnej angine odporučila túto látku ako bezpečnú.¹⁸⁹

Nedávno zverejnená štúdia ACTION,¹⁹⁰ v ktorej sa porovnávala liečba dlhodobo pôsobiacim nifedipínom a placebom v priebehu 4,9 roka u 7665 pacientov s rozvinutou anginou pectoris nepreukázala výhody liečby dlhodobo účinným nifedipínom v porovnaní s placebom s ohľadom na zložený výsledný stav, vrátane úmrtia, IM, refraktórnej anginy, mozgovej príhody a zlyhania srdca. Liečba nifedipínom mala tendenciu zvyšovať potreby periférnej revaskularizácie (HR 1,25; $P = 0,073$), ale znižovala potrebu vytvorenia koronárneho bypassu (HR 0,79, $P = 0,0021$). Autori štúdiu uzavreli konštatovaním, že liečba nifedipínom je bezpečná a znižuje potrebu koronárnych intervencií.¹⁹⁰ Avšak nedostatok pozitívnych účinkov nifedipínu na ťažké koncové stavy nesmie znižovať požiadavky na "kardiovaskulárnu bezpečnosť". Štúdia CAMELOT¹⁹¹ porovnávala liečbu amlodipínom, enalaprilom a placebom u 1991 pacientov s stabilnou ICHS a normálnym TK počas 2-ročného sledovania. Liečba amlodipínom a enalaprilom znižovala TK rovnako a zdalo sa, že podobne znižuje výskyt ťažkých koncových stavov, hoci tieto výsledky neboli významné.

Záverom: neexistuje dôkaz na podporu použitia blokátorov vápnikových kanálov pre prognostické odôvodnenie pri nekomplikovaných prípadoch stabilnej anginy, hoci zníženie pulzu pri liečbe blokátormi vápnikových kanálov sa môže použiť ako alternatíva k beta-blokátorom post IM u pacientov bez zlyhávajúceho srdca, ktorí neznášajú beta blokátory.

Odporúčania pre farmakologickú terapiu na zlepšenie prognózy pacientov so stabilnou anginou.

Trieda I

- (1) Aspirín v dávke 75 mg denne u všetkých pacientov bez špecifickej kontraindikácie (t.j. aktívne krvácanie GIT, alergia na aspirín alebo predchádzajúca aspirínová intolerancia) (dôkazová úroveň A)
- (2) Terapia statínmi u všetkých pacientov s koronárnym ochorením (dôkazová úroveň B)
- (3) Terapia ACE inhibítormi u pacientov s koincidentnými indikáciami pre ACE inhibíciu, ako hypertenzia, zlyhanie srdca, dysfunkcia ĽK, prekonaný IM s dysfunkciou ĽK, alebo diabetes (dôkazová úroveň A)
- (4) Perorálna liečba beta blokátormi u pacientov, ktorí prekonali IM alebo so zlyhávajúcim srdcom (dôkazová úroveň A)

Trieda IIa

- (1) Liečba ACE inhibítormi u všetkých pacientov s anginou a dokázanou koronárnym ochorením (dôkazová úroveň B)
- (2) Klopidoogrel ako alternatíve antitrombotikum u pacientov so stabilnou anginou, ktorí nemôžu užívať aspirín (napr. kvôli alergii) (dôkazová úroveň B)
- (3) Liečba vysokými dávkami statínov u vysokorizikových pacientov (ročná KV mortalita >2%) s dokázaným koronárnym ochorením (dôkazová úroveň B).

Trieda IIb

- (1) Liečba fibrátmi u pacientov s nízkou hodnotou HDL a vysokými triglyceridmi, ktorí trpia diabetom alebo metabolickým syndrómom (dôkazová úroveň B)

Farmakoterapia symptómov a ischemie

Symptómy anginy pectoris a príznaky ischemie (aj tichej ischemie) sa dajú zredukovať liekmi, ktoré znižujú požiadavky myokardu na kyslík a/alebo zvyšujú prietok krvi v ischemickej oblasti. Bežne používané antianginózne lieky sú beta-blokátory, antagonisti vápnika a organické nitráty.

Krátkodobo účinkujúce nitráty

Rýchlo pôsobiace liekové formy nitroglycerínu poskytujú účinné zmiernenie symptómov pri atakoch anginy pectoris a môžu sa používať pre "situačnú profylaxiu". Zmiernenie bolesti a antiischemické účinky sú spojené s dilatáciou ciev a znížením diastolického plnenia srdca (zníženie intrakardiálneho tlaku), ktoré podporujú subendokardiálnu perfúziu. Koronárna vazodilatácia a antagonizmus koronárnych vazospazmov môžu prispievať k uvedenému účinku. Nitrátová tolerancia (viď nižšie) oslabuje odpoveď na krátkodobo pôsobiaci nitroglycerín a treba sa jej vyvarovať.

Nitroglycerín má vazodilatačný vedľajší účinok čo sa prejavuje ako bolesť hlavy alebo návaly krvi, v závislosti od dávky. Predávkovanie môže vyvolať posturálnu hypotenziu a reflexogenickú kardiálnu sympatomimetickú aktiváciu spojenú s tachykardiou, ktorá má za následok "paradoxnú" anginu. Atak anginy, ktorý nereaguje na rýchlo účinné nitroglycerínové prípravky sa môže považovať za pravdepodobný infarkt myokardu. Preto treba pacienta starostlivo informovať ako užívať rýchlo pôsobiaci nitroglycerín. Spotreba krátkodobo pôsobiacich nitrátov je jednoduchou a spoľahlivou mierou liečebných účinkov spolu s ostatnými antinanginóznymi liekmi.

Dlho pôsobiace nitráty

Liečba nitrátmi v retardovaných liekových formách znižuje frekvenciu a závažnosť atakov anginy a môže zvýšiť toleranciu záťaže. Štúdie zaoberajúce sa terapiou dlhodobo pôsobiacimi nitrátmi po prekonaní infarktu myokardu pri dokazovaní prognostických prínosov zlyhali.

Vďaka nitrátovej tolerancii by mali mať pacienti, ktorí užívajú dlhodobo pôsobiace nitráty každý deň beznitrátový interval, aby sa zachoval terapeutický účinok. Dá sa to dosiahnuť vhodným načasovaním podávania stredne dlho pôsobiacich nitrátov (ISDN) alebo liekovými formami s ISMN, ktoré poskytujú požadovaný profil plazmatickej koncentrácie. Kontinuálna transdermálna liečba nitrátmi nie je efektívna a pacienti by mali odstrániť náplasť na určitý čas počas dňa, alebo noci, aby sa docielil beznitrátový interval.

Beta-blokátory

Beta-blokátory účinne redukujú ischemiu a symptómy anginy. Znižujú spotrebu kyslíka znížením srdcovej frekvencie a kontraktility, ako aj znížením krvného tlaku. Frekvencia srdca pri odpočinku i pri záťaži sa pôsobením väčšiny beta-blokátorov znižuje okrem tých, ktoré majú aj parciálne agonistickú aktivitu, pri ktorej sa znižuje srdcová frekvencia iba pri záťaži. Perfúzia ischemickej oblasti sa môže zlepšiť predĺžením diastoly (t.j. perfúzneho času) a "obráteným koronárnym úbytkom" v dôsledku zvýšenej vaskulárnej rezistencie v neischemických oblastiach.

Selektívne beta-1 látky sa preferujú v dôsledku výhod predstavujúcich vedľajšie účinky a opatrenia v porovnaní s neselektívnymi beta-blokátormi. Bežne sa používajú dobre zdokumentované antianginózne beta-blokátory ako metoprolol, atenolol a bisoprolol. Aby sa dosiahla 24-hodinová účinnosť, možno použiť beta-1 blokátory s dlhým biologickým polčasom (napr. bisoprolol), alebo liekovú formu, ktorá poskytuje požadovanú plazmatickú koncentráciu (napr. metoprolol CR). Pre atenolol (s plazmatickým polčasom 6-9 hod.), môže byť dávkovanie dvakrát denne lepšie, pričom zväčšenie dávky tiež predĺži trvanie účinku. Cieľové dávky pre úplný antianginózny účinok sú: bisoprolol 10 mg od, metoprolol CR 200 mg/deň od (alebo 50 mg). Stupeň blokády sa môže určiť pomocou záťažových testov. Beta-blokátory sú účinné antianginózne látky, ktoré zvyšujú toleranciu na záťaž, znižujú symptómy a spotrebu krátkodobo pôsobiacich nitrátov. Ale symptómy sa u pacientov s vazospastickou anginou pri beta-blokáde môžu zväčšiť.

Vedľajšie účinky beta-blokátorov sú: studené končatiny a symptomatická bradykardia - oba efekty sú spojené s inhibíciou srdca a zvýšenými respiračnými symptómami pri astme/COPD (menej časté pri selektívnych beta-1 látkach). Beta-blokátory môžu vyvolať únavu, ale iba 0,4 % pacientov v štúdiách skončilo liečbu z tohoto dôvodu.¹⁹⁵ Podobne sa u pacientov liečených beta-blokátormi nezvýšil výskyt depresí a sexuálna dysfunkcia sa zitila iba u 5/100 pacient-rovkov liečby (príčina skončenie terapie u 2/1000).¹⁹⁶ Kvalita života, ktorá sa intenzívne študovala pri liečbe hypertenzie sa dobre udržiava u hypertenzívnych pacientov liečených beta-blokátormi^{196,197} ale tento fenomén sa podrobne neštudoval u pacientov so stabilnou anginou.¹⁹⁸

Inhibítory vápnikových kanálov

Blokátory vápnikových kanálov sú tiež široko používané antianginózne látky.^{40,191-1964} Jedná sa o heterogénnu skupinu liečiv, ktoré dilatujú koronárne a ostatné artérie inhibíciou prísunu vápnika cez L-typ kanálov. Neselektívne, alebo frekvenciu srdca znižujúce CCB (verapamil a diltiazem) do určitej miery znižujú kontrakciu myokardu, frekvenciu srdca a A-V nodálny prenos.^{40,192} Dokonca vazoselektívne dihydropyridínové CCB (napr. nifedipín, amlodipín a felodipín) môžu vyvolať určitú kardiodepresiu, ale tá je vyvážená reflexogenickou srdcovou sympatickou aktiváciou s nepatrným zvýšením srdcového rytmu, ktoré časom doznieva. Znaký sympatickej aktivácie možno pozorovať dokonca po niekoľkých mesiacoch od liečby dihydropyridínmi.¹⁹⁹

Dlhodobu pôsobiace CCB (napr. amlodipín) alebo retardované formulácie krátkodobo účinkujúcich CCB (napr. nifedipín, felodipín, verapamil a diltiazem) sú preferované kvôli minimalizácii fluktuácií plazmatickej koncentrácie a kardiovaskulárnych účinkov.²⁰⁰ Vedľajšie účinky sú závislé od koncentrácie a sú spojené s arteriálnou vazodilatačnou odozvou (bolesť hlavy, návaly krvi, opuchy členkov). Tieto účinky sú výraznejšie u dihydropyridínových CCB. Verapamil môže vyvolať konstipáciu.

Antianginózne účinky CCB súvisia so zníženým výkonom srdca v dôsledku systémovej vazodilatácie, ako aj koronárnej vazodilatácie a účinkom potláčajúcim vazospazmy.^{40,192} CCB sú zvlášť účinné u pacientov s vazospastickou (prinzmetalovou) anginou,⁴⁰ ale u niektorých pacientov CCB môžu zvýšiť ischémiu.²⁰¹

V štúdií CAMELOT¹⁹¹ sa počas 2-ročného sledovania zistilo, že antianginózne účinky amlodipínu v porovnaní s placebom signifikantne znižujú hospitalizáciu, ale aj nutnosť revaskularizácie. Liečba enalaprilom nemala podobný vplyv na ischemické výsledky. V štúdií CAPE²⁰² porovnávajúcej liečbu amlodipínom s placebom sa zistila mierna, ale signifikantná ďalšia redukcia ischémiu pomocou Holterovho monitorovania po 7 týždňovej liečbe. Pacienti hlásili zníženie atakov anginy (70 oproti 44 %) a výrazne nižšiu spotrebu nitroglycerínu (67 voči 22 %) počas 10 týždňovej terapie amlodipínom. Vedľajšie účinky amlodipínu boli vyhovujúce v oboch štúdiách – CAMELOT aj CAPE. V štúdií ACTION, aj keď nebola spojená so znížením primárneho koncového stavu (úmrtie, akútne IM, refraktórna angina, nové evidentné zlyhávanie srdca, mozgová príhoda alebo periférna revaskularizácia), znížila liečba nifedipínom nevyhnutnosť koronárnych by-passov (HR 0,79, $P = 0,002$).¹⁹⁰

Antianginózne a antiischemické účinky CCB dopĺňajú účinky betablokátorov u mnohých, ale nie u všetkých pacientov. Dihydropyridínové CCB sú vhodné pre kombináciu s beta-blokátormi, ktoré pôsobia proti reflexogenickej srdcovej aktivácii sympatiku. CCB, ktoré znižujú frekvenciu srdca, môžu vyvolať poruchy vedenia u predisponovaných pacientov liečených beta-blokátormi. Všetky CCB môžu urýchliť zlyhávanie srdca u náchylných pacientov. Pokusy s použitím dihydropyridínových CCB vo vazodilatačnej liečbe srdcového zlyhania neboli úspešné, avšak amlodipín sa môže použiť v liečbe anginy u pacientov s kompenzovaným zlyhaním srdca ak sa nelieči inou terapiou (napr. nitrátmi, beta-blokátormi).²⁰³

Porovnanie liečby stabilnej anginy beta - blokátormi a antagonistami vápnika (CCB)

V štúdií IMAGE²⁰⁴ sa porovnávala liečba pacientov so stabilnou anginou metoprololom CR v dávke 200 mg od alebo nifedipínom SR v dávke 20 mg počas 6 týždňov (140 pacientov v každej skupine). Tak metoprolol ako aj nifedipín zvýšili toleranciu záťaže nad východiskovú úroveň, ale vyššie zlepšenie sa pozorovalo u pacientov, ktorí užívali metoprolol ($P < 0,05$). Odozvy na oba lieky boli rôzne a ťažko predvídateľné. V štúdií APSIS štúdií bola liečba verapamilom SR v priebehu 1 mesiaca o niečo účinnejšia ako liečba metoprololom CR, pričom sa hodnotilo zvýšenie tolerancie záťaže.²⁰⁵ Hoci záťažou indukovaná ischémiu bola predvídateľná z kardiovaskulárnych príhod v štúdií,²⁰⁵ účinky krátkodobej liečby na záťažou indukovanú ischémiu neboli vhodné na nezávislé predvídanie zlepšenia v dlhodobom horizonte.

Štúdia TIBBS²⁰⁶ sledovala antiischemické a antianginózne účinky bisoprololu a nifedipínu, pričom bisoprolol bol výrazne účinnejší. Štúdia TIBET porovnávala účinky atenololu, nifedipínu, alebo ich kombinácie na záťažou indukovanú ischémiu a celkovú ischemickú záťaž v dvojito zaslepenej štúdií. Oba lieky, samotné alebo v kombinácii, v porovnaní s placebom významne zlepšili záťažové parametre a signifikantne znížili ischémiu počas dennej činnosti, ale nepozorovali sa významné rozdiely medzi jednotlivými skupinami v žiadnom zo sledovaných ischemických parametrov. Významne viac vylúčených pacientov bolo v skupine nifedipínu v dôsledku vedľajších účinkov v porovnaní s atenololom a kombináciou oboch liekov.^{6,207} Meta-analýzy porovnávajúce účinok beta-blokátorov a CCB v terapii

stabilnej anginy pectoris naznačujú, že v znížení anginózných epizód sú beta-blokátory účinnejšie ako CCB,²⁰⁸ ale účinky na toleranciu záťaže a ischémie sú v oboch skupinách liekov podobné.^{40,208}

Teda, ak pacient neprekonal IM, dostupné údaje naznačujú, že voľba medzi beta-blokátormi a CCB v liečbe anginy sa môže riadiť individuálnou toleranciou a výskytom iných ochorení, resp. komplexnou liečbou. Ak tieto faktory majú rovnakú dôležitosť, potom beta-blokátory sú liekmi prvej voľby.

Porovnanie nitrátov s beta-blokátormi alebo CCB

Porovnaníu antianginózných a antiischemických účinkov dlhodobopôsobiacich nitrátov a betablokátorov, alebo CCB sa venovalo málo štúdií a nie je známa dokumentácia zaoberajúca sa možným účinkom nitrátov na morbiditu pri stabilnej angine pectoris.²⁰⁸ Nie sú známe trendy znižovania nitroglycerínu s beta-blokátormi. Heidenreich a spol. porovnával meta-analýzou niekoľko epizód anginy za týždeň liečených CCB s dlhodobopôsobiacimi nitrátmi.²⁰⁸ Celkove, dlhodobopôsobiace nitráty nie sú všeobecne terapeuticky účinnejšie ako beta-blokátory alebo CCB.

Aktivátory draslíkových kanálov

Nikorandil, predstaviteľ tejto skupiny má duálny mechanizmus účinku a je aktivátor draslíkových kanálov s nitrátovou časťou a nitrátom podobným účinkom.²⁰⁹ Nikorandil sa zvyčajne podáva v dávke 20 mg na prevenciu anginy. Tolerancia antianginózneho účinku sa môže vyvinúť počas chronického podávania, ale zdá sa, že krížová tolerancia s nitrátmi nie je aktuálna. Naviac k antianginóznym vlastnostiam sa predpokladá, že nikorandil má kardioprotektívne vlastnosti. Štúdia IONA (Impact of Nicorandil in Angina) zistila významné zníženie hlavných koronárnych príhod v stabilnej angine u pacientov liečených nikorandilom v porovnaní s placebom ako doplnok konvenčnej terapie.⁷⁶ Avšak výsledok bol podmienený účinkom nikorandilu na „nemocničný prístup k srdcovej bolesti na hrudi“. Zníženie rizika s ohľadom na srdcové úmrtie, alebo nonfatálny IM počas 1,6 roka liečby bolo nevýznamné,⁷⁶ a preto význam liečebného efektu bol spochybnený.²¹⁰ Nikorandil nie je dostupný vo všetkých krajinách.

Iné lieky

Inhibítory sínusového uzla, ako ivabradín majú negatívny chronotropný účinok rovnako v kľude i pri záťaži, majú dokázaný antianginálny účinok a môžu sa použiť ako alternatíva u pacientov, ktorí neznášajú beta-blokátory.^{171,211,212}

Metabolicky pôsobiace látky chránia pred ischémiou zvýšeným metabolizmom glukózy podobným metabolizmu mastných kyselín. Ukázalo sa, že trimetazidín^{213,214} ako aj ranolazín^{215,216} preukázali antianginózne účinky. Môžu sa používať v kombinovanej terapii spolu s hemodynamicky pôsobiacimi látkami, pretože ich primárne neúčinkujú prostredníctvom zníženia frekvencie srdca alebo krvného tlaku. Trimetazidín je dostupný niekoľko rokov, ale nie vo všetkých krajinách. Ranolazín je v štádiu intenzívneho skúmania a zatiaľ ho EMEA nezaregistrovala. Zatiaľ sa nezistilo, či tieto látky ovplyvňujú prognózu pacientov so stabilnou anginou. Molsidomín je vazodilatačná látka pôsobiaca podobne ako organické nitráty a v príslušných dávkach je účinným antiischemickým a antianginóznym prostriedkom.²¹⁷ Nie je dostupný vo všetkých krajinách.

Odporúčania pre farmakoterapiu

Liečba antianginóznymi liekmi by mala byť prispôbená potrebám konkrétneho pacienta a mala by sa individuálne monitorovať. Liečba krátkodobopôsobiacimi nitrátmi by sa mala predpisovať všetkým pacientom pre okamžité uvoľnenie akútneho symptómu. Hoci sa v klinických štúdiách ukázalo, že veľa látok má aditívne antianginózne účinky, nemusí to tak byť u každého pacienta. Intenzívnejšia antianginózna liečba môže spôsobovať problémy, napr. sa zistilo, že tri antianginálna liečivá môžu poskytnúť slabšiu symptomatickú ochranu ako dve látky.^{218,219} Teda dávkovanie jedného lieku by sa malo optimalizovať skôr, ako sa pridá ďalší a odporúča zmeniť liekovú kombináciu pred pokusom o trojzložkový režim. Nízka compliance je faktor, ktorý treba vždy zvážiť, v prípade, že liečba nie je úspešná.

U pacientov, ktorí sa po počiatočnom zhodnotení a stratifikácii rizika považujú za vhodných pre použitie farmakoterapie, sa odporúča nasledovná stratégia (pozri algoritmus na *Obrázku 4*). Nasledujúce odporúčania sa týkajú antianginálnej terapie a dôkazová úroveň sa odkazuje na antianginálnu alebo antiischemickú účinnosť, ak nie je uvedené inak.

Odporúčania pre farmakoterapiu na zlepšenie symptómov a/alebo zníženie iaschémie pacientov so stabilnou anginou.

Trieda I

- (1) Podajte krátkodobo účinkujúci nitroglycerín na uvoľnenie akútnych symptómov a situačnú profylaxiu s vhodnou inštrukciou ako liečbu užívať (dôkazová úroveň B)
- (2) Vyskúšajte účinok beta-1- blokátora a vytitrujte na úplnú dávku; zvažujte potrebu 24 hodinovej ochrany pred ischémiou (dôkazová úroveň A).
- (3) V prípade intolerancie beta-blokátorov alebo nízkej účinnosti skúste monoterapiu CCB (dôkazová úroveň A), dlhodobo pôsobiacimi nitrátmi (dôkazová úroveň C), alebo nikorandil (dôkazová úroveň C)
- (4) Ak účinok betablokátorovej monoterapie nie je dostatočný, pridajte dihydropyridínové CCB (dôkazová úroveň B)

Trieda IIa

- (1) V prípade intolerancie betablokátorov skúste inhibítor sínusového uzla (dôkazová úroveň B)
- (2) Ak monoterapia CCB alebo kombinovaná terapia (CCB s beta-blokátorom) nie je dostatočná, nahraďte CCB dlhodobo pôsobiacim nitrátom alebo nikorandilom. Zabráňte nitrátovej tolerancii (dôkazová úroveň C)

Trieda IIb

- (1) Metabolické látky sa môžu použiť, ak sú k dispozícii ako prídavná terapia alebo ako substitučná terapia, v prípade intolerancie konvenčných látok (dôkazová úroveň B).

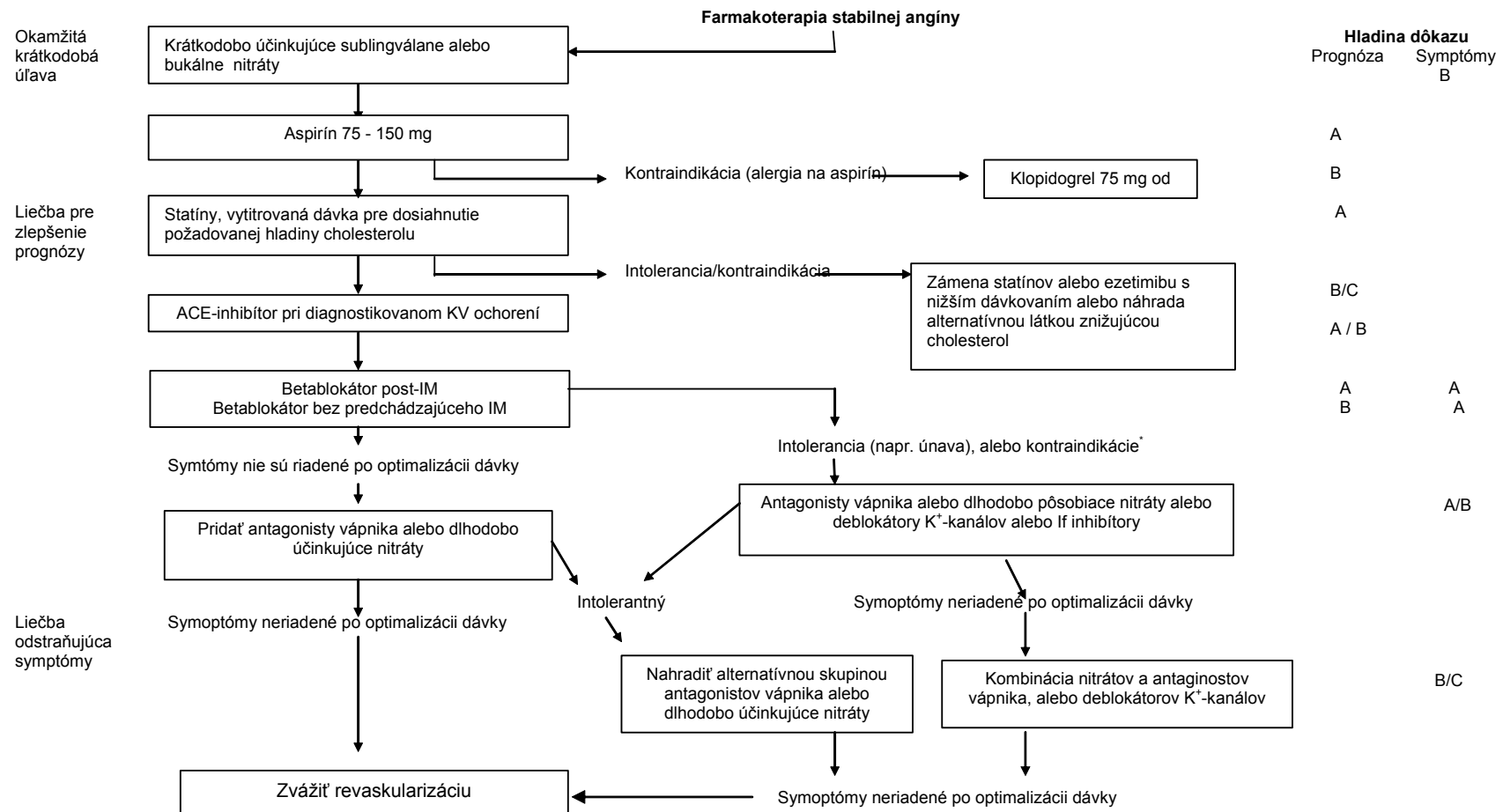
O trojitej terapii uvažujte iba vtedy, ak optimálny dvojité režim nepostačí. Starostlivo zhodnoťte ďalší, tretí liek. Pacienti, ktorých symptómy sú slabo kontrolované dvojitou terapiou by mali byť kandidátmi na revaskularizáciu rovnako ako tí, ktorí dôrazne preferujú revaskularizáciu pred farmakoterapiou. Treba detailne vysvetliť navrhnutú medikáciu na zlepšenie prognózy bez ohľadu na možnosti a stav revaskularizácie a taktiež treba zhodnotiť prospech a riziko na individuálnom základe. Napriek predstavenému širokému spektru terapeutických možností, zvládnutie refraktérnej anginy zostáva problémom a možnosti liečby sú načrtnuté nižšie.

Špeciálne terapeutické prípady: kardiálny syndróm X a vazospastická angina

Terapia syndrómu X. Liečba by sa mala zamerať na zmiernenie symptómov.²²⁰ Keďže nitráty sú účinné asi u polovice pacientov, je vhodné začať liečbu dlhodobo pôsobiacimi nitrátmi. Ak symptómy pretrvávajú, možno pridať antagonistov vápnika a beta-blokátory. Hoci α -adrenergická blokáda zvyšuje vazodilatačnú rezervu u pacientov so syndrómom X, α -adrenergické blokátory sú klinicky neúčinné.^{221,222} Sú správy, že iné lieky, ako napr. nikorandil a trimetazidín môžu niektorým pacientom pomôcť.

ACE inhibítory a statíny môžu pomôcť zvrátiť prebiehajúcu endotelálnu dysfunkciu. Preto o týchto látkach by sa malo seriózne uvažovať u pacientov so syndrómom X ako o možnosti manažmentu rizika. Sú známe údaje, ktoré naznačujú, že ACE inhibítory a statíny môžu účinne redukovať záťažou navodenú ischémiu v tejto populácii.

Dosiahnutie dlhodobého terapeutického účinku u pacientov so syndrómom X si vyžaduje multidisciplinárny prístup.²²³ Ten môže zahŕňať analgetickú intervenciu imipramínom alebo aminofylínom, psychologickú intervenciu, elektrostimulačné techniky a fyzický tréning. Niektoré štúdie o transdermálnej hormonálnej substitučnej terapii^{224,225} u postmenopauzálnych pacientiek preukázali zlepšenie endotelálnych funkcií a symptómov, ale vzhľadom na nedávne štúdie dokumentujúce nežiadúci kardiovaskulárny účinok treba byť opatrný pri predpisovaní takejto terapie.



Obrázok 4 Algoritmus farmakoterapeutického manažmentu stabilnej angíny. Vysoko rizikových kandidátov na revaskularizáciu na základe prognostických údajov je potrebné správne identifikovať (*). Relatívnu kontraindikáciu betablokátorov je astma, symptomatické periférne vaskulárne ochorenie a prvý stupeň srdcovej blokády. Vyvarujte sa krátkodobým dihydropridínovým prípravkom ak nie sú kombinované s betablokátormi. Znakom pre prognózu je dôkaz zníženia miery KV úmrtia alebo KV úmrtia / IM. Dôkazy pre symptómy zahŕňajú zníženie potreby revasuklarizácie a hospitalizácie z dôvodu bolesti na hrudi.

Odporúčania pre farmakoterapiu zameranú na zlepšenie symptómov u pacientov so syndrómom X

Trieda I

- (1) Liečba nitrátmi, beta-blokátormi a kalciovými antagonistami samostatne, alebo v kombinácii (dôkazová úroveň B)
- (2) Liečba statínmi u pacientov s hyperlipidémiou (dôkazová úroveň B)
- (3) ACE inhibícia u pacientov s hypertenziou (dôkazová úroveň C)

Trieda IIa

- (1) Vyskúšať liečbu ostatnými antianginalikami vrátane nikorandilu a metabolických látok (dôkazová úroveň C)

Trieda IIb

- (1) Aminofylín na pretrvávajúcu bolesť napriek opatreniam Triedy I (dôkazová úroveň C)
- (2) Imipramín na pretrvávajúcu bolesť napriek opatreniam Triedy I. (dôkazová úroveň C)

Liečba vazospastickej anginy. Odstránenie zrážacích faktorov, akým je ukončenie fajčenia, je nevyhnutné.²²⁶ Hlavnými prvkami farmakoterapie sú nitráty a kalciové antagonisy. Hoci nitráty sú vysoko účinné pri odstránení akútnych vazospazmov, nie sú také účinné pri prevencii atakov pokojovej anginy.¹²⁹ Blokátory vápnikových kanálov sú účinnejšie pri odstránení príznakov a symptómov koronárnych spazmov, pričom liečba by mala byť smerovaná k vyšším dávkam (verapamil do 480 mg/deň, diltiazem do 260 mg/deň, 120 mg/deň nifedipín). Antagonisty vápnika úplne odstránia symptómy iba u 38% pacientov.¹²⁹ U väčšiny pacientov kombinovaná liečba dlhodobou pôsobiacimi nitrátmi a vysokými dávkami antagonistov vápnika môže viesť k zlepšeniu symptómov. Úloha α -blokátorov je rozporná, no uvádzajú sa náhodné terapeutické úspechy.²²⁷ Nikorandil, aktivátor draslíkových kanálov, môže byť u niektorých pacientov s refraktérnou vazospastickou anginou účinný.²²⁸

Spontánna remisia spazmov sa vyskytuje u približne polovice pacientov západnej populácie následkom medikamentózneho liečby počas minimálne 1 roka.²²⁹ Preto je odôvodnené zníženie resp. prerušenie terapie 6 - 12 mesiacov po odoznení anginy. Ak sa objavia vazospazmy v spojitosti s významným koronárnym ochorením, je potrebné sa pridržať terapeutických návodov na zlepšenie prognózy a sekundárnu prevenciu.

Odporúčania pre farmakoterapiu vazospastickej anginy

Trieda I

- (1) Liečba antagonistami vápnika a v prípade potreby nitrátmi u pacientov s normálnym koronárnym arteriogramom, alebo arteriogramom vykazujúcim iba neobštrukčné lézie (dôkazová úroveň B).

Revaskularizácia myokardu

Známe sú dva prístupy k revaskularizačnej liečbe chronickej stabilnej anginy vyvolanej koronárnou aterosklerózou: chirurgická revaskularizácia (CABG) a perkutánna koronárna intervencia (PCI). V súčasnosti sa obe metódy rýchlo rozvíjajú pri minimálnej invázii, bez použitia mimotelového obehu a stentov uvoľňujúcich liečivo (drug-eluting stents = DES). Rovnako ako v prípade farmakoterapie, existujú potenciálne dva dôvody pre revaskularizáciu: zvýšenie prežívania, resp. prežívanie bez hrozby infarktu alebo zmiernenie, prípadne odstránenie symptómov. Individuálne riziko pre pacienta ako aj symptomatický stav musia byť určujúcimi faktormi v rozhodovacom procese.

Koronárny arteriálny by-pass (CABG)

Známe sú dve indikácie pre CABG - prognostická a symptomatická. Prognostický prínos CABG je v znížení kardiálnej úmrtnosti, keď dôkazov o redukcii infarktov myokardu je menej.^{230,231} Dôkaz prognostického prínosu CABG v porovnaní s farmakoterapiou nebol v prípade nízko rizikových pacientov demonštrovaný (ročná mortalita < 1%).²³¹ V meta-analýze chirurgických štúdií porovnávajúcich CABG s medikamentóznou terapiou sa zistilo, že CABG zlepšuje prognózu u pacientov so stredným až ťažkým rizikom; dokonca tých so stredným rizikom, ktorí mali 5-ročnú mieru mortality s liekovou terapiou 13,9 %, ročnú mortalitu 2,8 %, čo sa podľa súčasných štandardov považuje za vysokú hodnotu. Pozorovacie údaje z Dukeho registra potvrdili, že výhody

vzhľadom na dlhodobú mortalitu sa zistili iba u vysoko rizikových skupín.²³² Analýzy údajov pozorovacích a randomizovaných kontrolovaných štúdií odhalili, že špecifická koronárna anatómia poskytuje lepšiu prognózu pri chirurgickom zákroku, ako pri farmakoterapii.^{104,231} Takéto ochorenie zahŕňa:

- (1) významné stenózy kmeňa ľavej koronárnej artérie (LM)
- (2) významné proximálne stenózy troch hlavných koronárnych artérií
- (3) významné stenózy dvoch hlavných koronárnych artérií, vrátane stenóz vysokého stuňa proximálnej ľavej descendentnej koronárnej artérie.

Významné stenózy boli pre tieto štúdie definované ako $\geq 70\%$ hlavných koronárnych artérií alebo $\geq 50\%$ LM kmeňa. Výskyt poškodenia funkcie LK zvyšuje absolútnu prognostickú výhodu chirurgického zákroku pred farmakoterapiou vo všetkých kategóriách. Táto informácia pochádza z dvoch randomizovaných štúdií: European Coronary Artery štúdie a severoamerickej CASS štúdie.^{103,233}

Ukázalo sa, že chirurgický zákrok presvedčivo redukuje symptómy a ischémiu a zlepšuje kvalitu života pacientov s chronickou anginou. Tieto účinky sú zrejmé v oveľa širšom rozsahu podskupín ako tých, v ktorých zvýšili prežívanie.²³⁰ Napriek zlepšeniu v dlhšom období, morbidita a mortalita pri operáciách ostávajú vážnym problémom. Z toho dôvodu treba zväziť individuálne výhody a riziká u nízko rizikových pacientov, u ktorých sa operácia vykonáva iba na základe symptomatických dôvodov ako aj pri vysoko rizikových pacientoch.

Celková chirurgická mortalita pri CABG je medzi 1 a 4%^{9,234-237} v závislosti od študovanej populácie, pričom bol dobre vypracovaný model stratifikácie rizika konkrétneho pacienta.²³⁸ V priebehu posledných 20 rokov bolo štandardným postupom prepojenie ľavej prednej descendentnej artérie (LAD) s ľavou vnútornou torakálnou artériou (LITA) a použitie skrytej žily (vena saphena) pre ostatné bypassové štepy. Klinickým problémom zostáva rekurentnosť symptómov. Veľké pozorovacie štúdie zistili, že LITA štep zvyšuje prežívanie a znižuje výskyt IM, rekurentnej anginy a potrebu ďalších kardiálnych intervencií.²³⁹ Z ostatných štepov, ktoré boli použité, treba spomenúť radiálnu artériu a pravú gastroepiploickú artériu. Najväčšie skúsenosti sa získali s radiálnou artériou, pri ktorej správy udávajú $>90\%$ úspešnosť po troch rokoch od operácie.

Použitie mimotelového obehu (kardiopulmonálny bypass) pri operácii koronárnej artérie zostáva najbežnejším postupom. No tzv. "off-pump" chirurgia môže viesť k zníženiu perioperačnej mortality a morbidity. V súčasnosti sú k dispozícii randomizované štúdie, pričom nebol rozdiel vo výsledkoch pozorovaných v "off-pump" a normálnej skupine v prvých 1 - 3 rokoch po operácii.^{240,241} Khan a spol.²⁴² v novej randomizovanej štúdií s angiografickým sledovaním po dobu 3 - 6 mesiacov zistili významné zníženie priechodnosti štepu (90 oproti 98%) v "off pump" skupine. Tieto výsledky indikujú, že použitie "off-pump" chirurgie nie je univerzálnou metódou ale mala by sa aplikovať opatrne a selektívne pacientom s dobrou kondíciou ciev a významnou komorbiditou.

Perkutánná koronárna intervencia

Hoci perkutánná transluminálna angioplastika sa pôvodne používala výhradne v liečbe ochorenia jednej cievy, pokroky v zariadení, obzvlášť v stentoch a adjuvantnej terapii prispeli k rozšíreniu tohto spôsobu liečby pacientov s rozvinutou anginou a vhodnou koronárnou anatómiou. Použitie stentov a primeraná adjuvantná terapia umožňujú skúsenému praktikovi vykonať buď jedno alebo viac cievových PCI s vysokou pravdepodobnosťou úspechu a s akceptovateľným rizikom.²⁴³ Riziko úmrtia spojené s rutinnou angioplastikou je cca 0,3% s možnou značnou odchýlkou. PCI možno považovať za alternatívu CABG s cieľom symptomatickej úľavy symptómov v takmer všetkých prípadoch. Podľa dostupných dôkazov sa nezdá, že by PCI v porovnaní s farmakoterapiou podstatne zvyšovala prežívanie pacientov so stabilnou anginou.²⁴⁴

Na základe experimentálnych dôkazov je PCI častejšie úspešná ako lieková terapia pri redukcii príhod, ktoré zhoršujú kvalitu života (angina pectoris, dyspnoe a nutnosť opakovanej hospitalizácie alebo obmedzenie záťaže). Štúdia ACME²⁴⁵ demonštrovala výborné zlepšenie symptómov a lepšiu záťažovú kapacitu pacientov po PCI v porovnaní s farmakoterapiou. Prípady úmrtia a IM boli podobné v oboch skupinách, ale strednodobé výsledky u pacientov s ochorením dvoch ciev nepreukázali mimoriadnu úpravu symptómov v porovnaní s medikamentóznou liečbou (podobné zlepšenie v tolerancii doby záťaže, bez anginózných stavov a zlepšenie kvality života pri 6-mesačnom sledovaní) ako sa zistilo u pacientov s ochorením jednej cievy.²⁴⁶ Táto malá štúdia (n = 378) naznačuje, že PCI môže byť menej účinná pri úprave symptómov u pacientov s postihnutím dvoch ciev a stabilnou anginou v porovnaní s postihnutím jednej cievy.

Štúdia RITA-2²⁴⁷ zistila, že PCI lepšie upraví symptómy ischémie a zlepší záťažovú kapacitu v porovnaní s farmakoterapiou, ale súčasne je spojená s vyšším kombinovaným koncovým stavom úmrtia a periprocedurálneho IM. V tejto štúdií 1018 pacientov (62% s multicievňovou ICHS a 34% so významným ochorením proximálneho segmentu ľavej prednej descendentnej koronárnej artérie) so stabilnou anginou bolo randomizovaných pre PCI a liekovú terapiu a sledovalo sa v období s mediánom 2,7 roka. Pacienti s

neadekvátnou úpravou symptómov pri optimálnej liekovej terapii boli podrobení revaskularizácii myokardu. AVERT²⁴⁸ náhodne vybral 341 pacientov so stabilnou ICHS, normálnou funkciou LK a anginou triedy I a/alebo II pre PCI alebo medikamentóznou liečbu pozotávajúcu z dávok 80mg atorvastatínu denne. Po 18 mesiacoch 13% pacientov z atorvastatínovej skupiny malo ischemické príhody, ale 21% prípadov sa zistilo v PCI skupine ($P = 0,048$). Zmiernenie anginy bolo vyššie v skupine PCI. Tieto údaje naznačujú, že u nízko rizikových pacientov so stabilnou ICHS môže byť medikamentózna liečba vrátane agresívnej terapie zameranej na zníženie lipidov pri znížení ischemických príhod rovnako účinná ako PCI. Vyššie zlepšenie anginózných symptómov sa pozorovalo pri PCI.

Vloženie stentov a DES. V meta-analýze 29 štúdií s 9918 pacientami sa nezistil rozdiel medzi rutinným koronárnym stentingom a štandardnou balónovou angioplastikou, predovšetkým čo sa týka počtu úmrtí alebo IM, prípadne CABG operácie. Ale koronárny stenting znižuje mieru restenózy a nevyhnutnosť opakovanej PCI.²⁴⁹ Tieto zistenia potvrdila aj novšia meta-analýza.²⁵⁰ Avšak in-stent restenóza zostáva limitom účinnosti efektívnosti PCI pre pacientov so stabilným koronárnym ochorením s potrebou cielej revaskularizácie lézií v rozsahu 5 až 25%.

DES boli stredom pozornosti intervenčnej koronárnej terapie po zverejnení štúdie RAVEL.²⁵¹ V súčasnosti mali významne pozitívny účinok v prospektívnych randomizovaných štúdiách tri liečivá (paklitaxel, sirolimus a jeho derivát everolimus). Do dnešného dňa randomizované štúdie zahŕňali iba pacientov s postihnutím jednej cievy a stabilnou resp. nestabilnou anginou. Použitie stentov uvoľňujúcich liečivo preukázalo lepší terapeutický účinok v porovnaní s obyčajným kovovým stentom, znížilo sa riziko restenózy a vážnych nežiadúcich srdcových príhod vrátane cielej cievy revaskularizácie. Publikovaný výskyt vážnych nežiadúcich kardiálnych príhod (major adverse cardiac events = MACE) počas 9 mesiacov bol v rozsahu 7,1 - 10,3 % so stentmi uvoľňujúcimi liečivo v porovnaní s 13,3 až 18,8% v kontrole. Podrobnejšie návody o použití DES sú v ESC smernici o PCI.²⁵²

Revaskularizácia vs. farmakoterapia

Popri štúdiách zaoberajúcich sa výhradne porovnaním účinkov PCI a medikamentózneho terapie, alebo chirurgie a liekovej terapie, niekoľko hybridných štúdií sa zaoberalo porovnaním účinkov revaskularizácie (PCI alebo chirurgickej) a liekovej terapie. Štúdia ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot study)²⁵³ poskytla ďalšie informácie o PCI alebo CABG revaskularizácii u pacientov s dokumentovanou ICHS a asymptomatickou ischemiou záťažovými testami a ambulantným monitorovaním EKG. Táto malá štúdia ($n = 558$) randomizovala pacientov s minimálnymi symptómami ale testami potvrdenou ischemiou, ktorí boli vhodnými kandidátmi na revaskularizáciu PCI alebo CABG do troch liečebných stratégií: anginou riadená terapia, anginou plus ischemiou riadená terapia a revaskularizácia PCI alebo CABG. Po 2 rokoch sledovania počet úmrtí alebo IM bol u 4,7 % revaskularizovaných pacientov, ale u 8,8 % v skupine ischemiou riadenou liečbou, resp. 12,1 % v skupine anginou riadenou liečbou ($P < 0,01$) pre revaskularizačnú skupinu vs. skupinu riadenú liečbou ischemie a anginy). Výsledky ACIP štúdie naznačujú, že pacienti s vyšším rizikom, ktorí sú asymptomatickí alebo s minimom symptómov, ale dokázateľnou ischemiou a významnou ICHS môžu mať lepšie výsledky pri revaskularizácii CABG alebo PCI v porovnaní s pacientami ošetrovanými medikamentózne.

Švajčiarska štúdia (TIME)²⁵⁴ so staršími pacientmi (stredný vek 80 rokov) s ťažkou anginou randomizovala pacientov do skupiny okamžitej invazívnej, alebo pokračujúcej medikamentózneho terapie. Zo skupiny invazívnej terapie bolo 52% pacientov ošetrovaných PCI a 21% CABG. Invazívna terapia sa vyznačovala štatisticky významným zlepšením symptómov po 6 mesiacoch, ale rozdiely sa nepozorovali po 1 roku, sčasti v dôsledku 48% miery revaskularizácie v medikamentózneho skupine. Prípady úmrtia a IM neboli štatisticky významné medzi oboma liečebnými stratégiami. V štúdií Lieky, angioplastika alebo chirurgický zákrok (Medicine, Angioplasty or Surgery Study = MASS)²⁵⁵ boli randomizovaní pacienti so stabilnou anginou a izolovaným ochorením ľavej descendentej koronárnej artérie do skupiny medikamentózneho liečby a skupiny PCI (vrátane stentingu) alebo CABG. Koncový stav bol charakterizovaný ako úmrtie, IM a refraktórna angina vyžadujúca opakovanú chirurgickú revaskularizáciu. Po 3 rokoch sledovania tento kombinovaný koncový stav sa vyskytol u 24% pacientov v PCI skupine, 17% v skupine liečenej medikamentózne a 3% v skupine chirurgickej. Dôležité je, že nebol významný rozdiel v celkovom preživaní vo všetkých troch skupinách. Úmrtie alebo IM sa vyskytol v 1% v skupine CABG, 2% v PCI skupine a 1,4 % v skupine liečenej liekmi.

PCI vs. chirurgický zákrok

Veľa štúdií porovnávalo PCI s chirurgickým zákrokom s cieľom stanovenia faktorov pre výber revaskularizačnej techniky pred alebo po zavedení stentov^{236,256,257} pri multi- ako aj jednocievnom postihnutí. Meta-analýzy

uskutočnené pre rokom 1995,²⁵⁸ keď koronárny stenting bol zriedkavý, nezistili významné rozdiely v liečebných stratégiách a kombinovanom koncovom stave ako je úmrtie a IM. Mortalita počas vstupnej hospitalizácie bola 1,3% v CABG skupine a 1% v PCI skupine. Nutnosť následnej revaskularizácie bola signifikantne vyššia v PCI skupine a hoci pacienti mali menšiu pravdepodobnosť trpieť anginou 1 rok po vykonaní chirurgického bypassu ako po vykonaní PCI, po 3 rokoch tento rozdiel nebol štatisticky významný. Výsledky zo štúdie BARI, najväčšej jednoduchšej randomizovanej štúdie porovnávajúcej PCI a chirurgický zákrok neboli zahrnuté v meta-analýze, jednako boli konzistentné s vyššie uvedenými nálezmi, aj keď sa pozoroval lepší výsledok chirurgického bypassu v diabetickej podskupine.²⁵⁹

Nedávne štúdie, ako ARTS²⁶⁰ a SOS²⁵⁶ inkorporovali použitie stentov ako časť PCI. Štúdia ARTS 1²⁶⁰ porovnávala stratégiu multi stentovej implantácie s cieľom úplnej revaskularizácia so stratégiou chirurgického bypassu u pacientov s multivessel ochorením (multivessel disease = MVD). Táto štúdia sa nevykonávala výlučne s pacientmi so stabilnou anginou; 37 a 25% v oboch skupinách trpelo nestabilnou anginou, 57 a 60% v oboch skupinách malo stabilnú anginu, 6 resp. 5% malo tichú ischémiu. Jeden rok po zákroku vybraní pacienti s koronárnym stentingom mali rovnaké výsledky (počet úmrtí, mozgová príhoda, IM) ako skupina pacientov s chirurgickým bypassom. Je však potrebné spomenúť, že stenting skupina mala vyššiu mieru opakovanej revaskularizácie.

Meta-analýza zahŕňajúca stenting štúdie²³⁴ naznačila zníženie mortality pri CABG v porovnaní s PCI po 5 rokoch, ktoré sa udržalo do 8. rokov u pacientov s MVD, ale aj významne nižší výskyt anginy a nižšiu mieru revaskularizácie. Analýza podskupiny v štúdií so stentingom a bez neho zistila významnú heterogenitu medzi oboma skupinami. V štúdiách s vykonaným pre-stentom sa zistil trend zníženia mortality v CABG skupine, ale tento trend sa nepozoroval v štúdiách so stentmi. Meta-analýza štyroch randomizovaných kontrolovaných štúdií perkutánnej intervencie so stentmi porovnávaných s bypassovou chirurgiou (n = 3051) zistila po 1 roku nevýznamné rozdiely medzi liečebnými stratégiami v primárnom koncovom stave: počet úmrtí, IM alebo mozgová príhoda. Údaje z pozorovania po 3 rokoch viac ako 60 000 pacientov z registra v New Yorku indikujú, že u pacientov s postihnutím dvoch alebo viacerých koronárných artérií poskytla CABG vyššiu nastavenú mieru dlhodobého prežitia ako stenting.

Súhrnne možno konštatovať: štúdie zistili, že mimo populácie s vysokorizikovými indikátormi, u ktorých sa zistil pozitívny účinok chirurgického zákroku, môže sa PCI alebo chirurgický zákrok považovať za efektívnu voľbu pre liečbu symptómov. Po vstupnom farmakologickom ošetrení možno revaskularizáciu odporučiť pacientom s vhodnou anatómiou, ktorí adekvátne neodpovedajú na farmakoterapiu, alebo individuálnym pacientom, ktorí bez ohľadu na vek chcú ostať fyzicky aktívni (pravidelne fyzicky cvičia).

U nediabetických pacientov s postihnutím jednej až dvoch ciev bez vysokého stupňa stenózy proximálnej LAD, u ktorých angioplastika jednej alebo viacerých lézií má vysokú pravdepodobnosť úspechu, sa PCI považuje za prednostnú voľbu z nasledovných dôvodov: menej invazívny charakter a nižšie počiatkové riziko počiatkovej procedúry a absencia vyššieho prežitia po CABG v menej rizikovej podskupine. Pri plánovaní liečebnej stratégie sa musí starostlivo zohľadniť individuálny prístup a preferencie každého pacienta.

U asymptomatických pacientov nemôže revaskularizácia zlepšiť symptómy a jedinou primeranou indikáciou PCI revaskularizácie by mohlo byť zníženie pravdepodobnosti výskytu ischemických komplikácií v budúcnosti. Dôkazy pre túto stratégiu sa získali iba u pacientov s objektívnymi nálezmi extenzívnej ischémie, u ktorých revaskularizácia (PCI alebo CABG) môže znížiť pravdepodobnosť mortality v porovnaní so stratégiou riadenou anginou (ACIP).²⁵³ S PCI sa môže uvažovať v prípade mierne symptomatických pacientov v kategórii vysokorizikovej ischémie a ťažkej anatomickej ICHS iba vtedy, ak je vysoká pravdepodobnosť úspechu a nízke riziko morbidít a mortality.

Špecifickí pacienti a podskupiny lézií

Pacienti so silne zníženou funkciou LK a/alebo vysokým chirurgickým rizikom, pacienti s LM ochorením, pacienti s diabetom a MVD a pacienti po by-passe vyžadujú pri výbere možnosti revaskularizácie zvýšenú pozornosť.

Pacienti, u ktorých je chirurgické riziko neprípustne vysoké môžu byť liečení PCI revaskularizáciou, najmä ak sa v nefunkčnom myokarde dá dokázať perfundovaná cieľenou cieľou (cievami) reziduálna viabilita. Tento prístup sa sledoval v dvoch veľkých randomizovaných štúdiách: STICH²⁶¹ a HEART UK²⁶².

Aj keď je PCI u pacientov s ochorením LM uskutočniteľná a v registroch porovnávajúcich DES a nepokryté metalické stenty²⁶³ sa dosiahli dobré výsledky, chirurgický zákrok by mal byť naďalej uprednostňovaným postupom kým nebudú známe výsledky ďalších klinických štúdií.

Analýzy skupín randomizovaných štúdií preukázali u diabetických pacientov s MVD zníženú mortalitu po bypasse v porovnaní s PCI.^{264,265} Štúdia BARI bola najväčšia z týchto štúdií a jediná, v ktorej sa štatistickými metódami zistili rozdiely mortality v liečených skupinách diabetikov.^{259,266} Obmedzením týchto štúdií bolo, že sa vykonali v období pred zavedením DES alebo adjuvantnej antitrombotickej terapie pred zákrokom. Dve veľké

Štúdie sa vykonávajú práve na zistenie týchto dôležitých faktov BARI 2 Diabetes (BARI 2D) a FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus). V súčasnosti, na základe dosiaľ známych faktov PCI by sa mala u diabetikov s multicevným postihnutím používať opatrne, pokiaľ nebudú známe výsledky ďalších štúdií.

Neexistuje randomizovaná kontrolovaná štúdia porovnávajúca možnosti liečby pacientov po vykonaní by-passu. Nová operácia sa môže vykonať zo symptomatických dôvodov, ak je vhodná anatómia. Ale operatívne riziko nového chirurgického zákroku je trojnásobne vyššie ako pri pôvodnej operácii a u pacientov s ITA štepom je nebezpečie jeho poškodenia pri novej operácii.

Na druhej strane PCI sa môže vykonať po predošlej chirurgickej revaskularizácii, v cievnom alebo artériovom štepe, alebo natívnom koronárnom strome za štepom, ktorý sa nerevaskularizoval a môže poskytnúť vhodnú alternatívu k novému chirurgickému zákroku pre úpravu symptómov.

Nakoniec v prípade chronickej totálnej oklúzie, ktorá sa nedá preklenúť sa u pacientov s MVD, u ktorých sa nepodarí ošetriť chronickú celkovú oklúziu, bude potrebná neúplná revaskularizácia, ktorej sa možno vyhnúť, ak sa pacient podrobí bypassovému zákroku.

Indikácie pre revaskularizáciu

Vo všeobecnosti, pacienti s indikáciou pre koronárnu arteriografiu, u ktorých katetrizácia odhalila závažnú artériovú stenózu, sú tiež potenciálni kandidáti pre revaskularizáciu myokardu. Navyše, pacient je vhodný pre revaskularizáciu ak:

- (1) Lieková terapia je neuspokojivá v odstránení symptómov k pacientovej spokojnosti
- (2) Neinvazívne testy odhalili veľké rizikové plochy na myokarde
- (3) Je veľká pravdepodobnosť úspechu a prijateľného rizika z ohľadom na morbiditu a mortalitu
- (4) Pacient viac uprednostňuje intervenčný ako medikamentózný prístup a je podrobne informovaný o riziku terapie v jeho konkrétnom prípade.

Adekvátna odpoveď na liečbu sa musí vyhodnotiť konzultáciou s pacientom. Pre niektorých sú symptómy triedy I (angina iba pri namáhavej činnosti, ale nie pri bežnej práci) akceptovateľná, niektorí si želajú úplné odstránenie symptómov. Odporúčanie na revaskularizáciu na symptomatickom základe, ako je zhrnuté v *Tabuľke 6* zohľadnili celý rad symptomatických stupňov, pre ktoré je dostatok dôkazov a treba ich chápať v týchto intenciách a nie ako direktívu pre výkon revaskularizácie napriek celému rozsahu symptomatológie. Je potrebné zväziť na individuálnom základe čo je akceptovateľné riziko morbidity a mortality. V najlepšom prípade pacientovi by sa nemala odporúčať procedúra, pri ktorej procedurálna mortalita prevyšuje odhadovanú ročnú mortalitu s výnimkou prípadu, že existuje dôkaz o zásadnom prognostickom pozitívnom výhľade v širokom spektre symptómov, ktoré majú vážny dopad na kvalitu života napriek primeranému spôsobu liečby.

Výber metódy revaskularizácie by mal zohľadniť:

- (1) Riziko periprocedurálnej morbidity a mortality
- (2) Pravdepodobnosť úspechu vrátane faktorov ako technická vhodnosť lézií pre angioplastiku alebo chirurgický by-pass
- (3) Riziko restenózy alebo graftovej oklúzie
- (4) Úplnosť revaskularizácie. Ak sa uvažuje o PCI pre MVD, je vysoká pravdepodobnosť, že PCI poskytne úplnú revaskularizáciu alebo prinajmenšom v takom istom rozsahu ako CABG?
- (5) Diabetický stav
- (6) Miestna skúsenosť s kardiochirurgiou a intervenčnou kardiológiou
- (7) Čomu dáva pacient prednosť

Kontraindikácie revaskularizácie myokardu sú:

- (1) Pacient s jedno alebo viaccevnou ICHS bez významnej proximálnej LAD stenózy, ktorý nemá žiadne, alebo len mierne symptómy a nepodrobil sa adekvátnej medikamentóznej liečbe, alebo nemá dokázanú ischémiu alebo iba ohraničenú oblasť ischémie/viability pri neinvazívnom testovaní
- (2) Hranica (50 -70%) koronárnej stenózy v mieste inom ako LM a nedokázaná ischémia pri neinvazívnom testovaní
- (3) Nevýznamné (menej ako 50%) koronárnej stenózy
- (4) Vysoké riziko procedurálnej morbidity alebo mortality (riziko mortality > 10-15%) ak procedurálne riziko je vyvážené očakávaným významným zvýšením prežívania alebo kvality života pacienta v prípade, že bez tejto procedúry je extrémne nízke.

Neustále rýchly rozvoj PCI a CABG, ale aj významný pokrok farmakoterapie a sekundárnej prevencie anginy vytvorili požiadavku veľkých randomizovaných štúdií porovnávajúcich rôzne liečebné stratégie u vybraných skupín pacientov. Mnohé otázky manažmentu stabilnej anginy ostávajú otvorené a ďalšie otázky sa vynárajú pri vývoji nových liečebných modalít, ktoré vyžadujú neustálu revíziu a aktualizáciu týchto smerníc a potrebu klinických lekárov byť aktuálne informovaných o nových poznatkoch v oblasti ich záujmu v čase, kým sa nové pravidlá pripravujú.

Odporúčania pre revaskularizáciu s cieľom zlepšenia prognózy pacientov so stabilnou anginou.

Trieda I

- (1) CABG pre významnú LM ICHS alebo jej ekvivalent (t.j. ťažké stenózy v ostiálnom/proximálnom segmente ľavej descendentnej koronárnej artérie) (dôkazová úroveň A)
- (2) CABG pre významné proximálne stenózy troch hlavných ciev, najmä u pacientov s abnormálnou funkciou ĽK alebo skorou, prípadne reverzibilnou ischémiou pri funkčných testoch (dôkazová úroveň A)
- (3) CABG pre postihnutie jednej alebo dvoch ciev s vysokým stupňom stenóz proximálnych LAD s reverzibilnou ischémiou pri neinvazívnom testovaní (dôkazová úroveň A)
- (4) CABG pre významné ochorenie s porušenou funkciou ĽK a viabilitou dokázanou neinvazívnymi metódami (dôkazová úroveň B)

Trieda IIa

- (1) CABG pre ICHS jednej alebo dvoch ciev bez významných proximálnych LAD stenóz u pacientov, ktorí prekonalí náhlu srdcovú smrť alebo s trvalou ventrikulárnou tachykardiou (dôkazová úroveň B)
- (2) CABG pre významné postihnutie troch ciev u diabetikov s reverzibilnou ischémiou pri funkčných testoch (dôkazová úroveň C)
- (3) PCI alebo CABG pre pacientov s reverzibilnou ischémiou pri funkčných testoch a dôkazom častých epizód ischémie počas bežnej dennej aktivity (dôkazová úroveň C).

Odporúčania pre revaskularizáciu na zlepšenie symptómov pacientov so stabilnou anginou

Trieda I

- (1) CABG pre MVD technicky vhodné pre chirurgickú revaskularizáciu u pacientov so strednými až ťažkými symptómami nevládnutými medikamentóznou liečbou, u ktorých riziko chirurgického zákroku neprevyšuje jeho potenciálny prospech (dôkazová úroveň A)
- (2) PCI pre postihnutie jednej cievy technicky vhodné pre perkutánnu revaskularizáciu u pacientov so strednými až ťažkými symptómami nevládnutými medikamentóznou liečbou, u ktorých riziko procedúry neprevyšuje jej potenciálny prospech (dôkazová úroveň A)
- (3) PCI pre MVD bez vysokého rizika koronárnej anatómie, technicky vhodné pre perkutánnu revaskularizáciu u pacientov so strednými až ťažkými symptómami nevládnutými medikamentóznou liečbou, u ktorých riziko procedúry neprevyšuje jej potenciálny prospech (dôkazová úroveň A)

Trieda IIa

- (1) PCI pre postihnutie jednej cievy technicky vhodné pre perkutánnu revaskularizáciu u pacientov s miernymi až stredne ťažkými symptómami, ktoré sú pre pacienta neakceptovateľné a u ktorých procedurálne riziko neprevyšuje potenciálny prospech (dôkazová úroveň A)
- (2) CABG pre postihnutie jednej cievy technicky vhodné pre chirurgickú revaskularizáciu u pacientov s miernymi až stredne ťažkými symptómami nevládnutými medikamentóznou liečbou, u ktorých riziko chirurgického zákroku neprevyšuje potenciálny prospech (dôkazová úroveň A)
- (3) CABG pre MVD bez vysokého rizika koronárnej anatómie, technicky vhodné pre chirurgickú revaskularizáciu u pacientov s miernymi až stredne ťažkými symptómami, ktoré sú pre pacienta neakceptovateľné a u ktorých procedurálne riziko neprevyšuje potenciálny prospech (dôkazová úroveň A)
- (4) PCI pre MVD bez vysokého rizika koronárnej anatómie, technicky vhodné pre perkutánnu revaskularizáciu u pacientov s miernymi až stredne ťažkými symptómami, ktoré sú pre pacienta neakceptovateľné a u ktorých procedurálne riziko neprevyšuje potenciálny prospech (dôkazová úroveň A).

Trieda IIb

- (1) CABG pre postihnutie jednej cievy technicky vhodné pre chirurgickú revaskularizáciu u pacientov s miernymi až stredne ťažkými symptómami, ktoré sú pre pacienta neakceptovateľné a u ktorých procedurálne riziko neprevyšuje odhadovanú ročnú mortalitu (dôkazová úroveň B)

Zvláštne podskupiny

Ženy

Vyhodnotenie bolesti na hrudi u žien nie je také jednoznačné ako u mužov, v dôsledku pohlavných rozdielov v prejavocho ochorenia²⁶⁷ a v prevahe údajov, ktoré sa získali v mužskej populácii.

Je veľa rozdielov v epidemiológii a primárnych prejavoch koronárnych ochorení srdca u mužov a žien. Stabilná angína je najčastejším prejavom ischemickej choroby srdca (ICHS) u žien, no IM alebo náhla smrť je najčastejším prejavom u mužov.^{3,268,269} Hoci výskyt ICHS úmrtia a IM je vyšší u mužov ako u žien vo všetkých vekových skupinách, výskyt angínu u žien v postmenopauzálnom veku prevyšuje výskyt u rovnakej vekovej skupiny mužov. Preto nie je prekvapujúce, že niektoré štúdie hlásia dokonca vyššiu prevalenciu Rose(ho) anginového dotazníka u žien stredného a vyššieho veku ako u porovnateľnej skupiny mužov.²⁷⁰⁻²⁷⁴ Ale v štúdiách založených na populácii výskyt fatálnej ICHS je vyšší u mužov s angínou ako u žien s angínou⁶²⁰ možno aj v dôsledku nesprávneho zaradenia angíny ako ICHS u časti ženskej populácie.

Diagnostika angíny u žien je komplikovanejšia ako u mužov z niekoľkých dôvodov. Atypické symptómy sú častejšie u žien, avšak to je "atypické" v porovnaní typickými syndrómami platnými pre mužskú populáciu. Vnímanie bolesti pacientom a spôsob reči, akým hovorí o symptómoch sú rôzne u mužov a žien.²⁷⁵

Korelácia medzi symptómami a významnou lumenálnou obštrukciou v koronárnej angiografii je slabšia u žien ako u mužov. V štúdií Coronary Artery Surgery²⁷⁶ 62% žien s typickou angínou malo významné koronárne stenózy, v porovnaní so 40% žien s neischemickými bolesťami a 4% bez ischemických bolestí, čo ilustruje nižšiu prevalenciu angiograficky overenej ICHS u žien ako u mužov, vrátane typickej a atypickej angíny a bolesti na hrudi nesrdcového pôvodu.

Závažové EKG má vyššiu mieru nesprávne pozitívnych výsledkov u žien (38 - 63%) ako u mužov (6 - 44%)²⁷⁷, najmä v dôsledku nižšej predtestovej pravdepodobnosti ochorenia, ako nižšej nesprávne negatívnej miery u žien.²⁷⁸ Tieto závery o vysokej negatívnej prediktívnej hodnote značia, že negatívne výsledky neinvazívneho testovania spoľahlivo vylučujú prítomnosť ICHS. Ťažkosti spojené so záťažovým testovaním v diagnostike obštrukčnej ICHS u žien viedlo k špekuláciám, že zobrazenie záťaže môže byť uprednostnené pred normálnym záťažovým testovaním. Scintigrafická perfúzia myokardu alebo echokardiografia môžu byť logický doplnkom testovania na rotopede. Ale citlivosť perfúzneho skenovania táliom môže byť menej citlivá u žien ako u mužov.²⁷⁹ Artefakty spôsobené tienením prsníkmi môžu byť významným faktorom pri interpretácii perfúzných skenov u žien. Podobne záťažová echokardiografia alebo echokardiografia farmakologickej záťaže môže pomôcť vyvarovať sa artefaktom najmä v dôsledku tienenia prsníkmi. Naozaj, mnohé štúdie zistili význam záťažovej echokardiografie ako nezávislého prediktora srdcových príhod u žien s dokázanou alebo predpokladanou ICHS.^{45,280,281}

Rutinné záťažové EKG napriek svojim obmedzeniam sa ukázalo ako postup redukujúci procedúry bez straty diagnostickej presnosti. Iba 30% žien (u ktorých rozumne spoľahlivá diagnóza ICHS sa nedá dosiahnuť) je odkázaných na iné testovanie.²⁸² Hoci optimálna stratégia diagnostikovania obštrukčnej ICHS u žien ostáva otvorená, pracovná skupina sa domnieva, že v súčasnosti nie je dostatok údajov pre odôvodnenú náhradu štandardného zobrazovania záťaže u všetkých žien hodnotených na ICHS. U mnohých žien s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia negatívne záťažové testy môžu byť postačujúce a zobrazovacia procedúra nie je potrebná.²⁸²

Treba zdôrazniť, že ženy s objektívnym dôkazom strednej až ťažkej ischemie pri neinvazívnom testovaní by mali mať rovnakú možnosť koronárnej arteriografie ako muži. Limitované ženské zastúpenie v klinických štúdiách sekundárnej prevencie nie je oprávnením pre aplikáciu návodov inak mužov ako žien ak sa diagnostikovala ICHS.

Je známe, že ženy majú vyššiu morbiditu a mortalitu po prekonaní infarktu myokardu ako muži. A niektorí predpokladajú, že menej intenzívna liečba žien môže mať dopad na znížené prežívanie žien po infarkte myokardu.²⁸³ Z prehľadu 27 štúdií vyplynulo, že príčinou skorej mortality žien bol vyšší vek a prítomnosť iných nepriaznivých základných klinických charakteristík.²⁸⁴ Následný prieskum zistil spojitost medzi pohlavím a vekom pri vyššej ženskej mortalite u mladších pacientiek (<50 rokov), ktorá klesá s vekom.²⁸⁵

Správy o rodových dôsledkoch pri využití výskumov a terapií a následných klinických záveroch sú podobne divergentné. V holandskej štúdií sa sledovalo 1864 pacientov (1526 mužov a 368 žien) s angiograficky dokázanou ICHS počas 16 rokov. Za toto obdobie (1981-97) počet angioplastických procedúr sa výrazne zvýšil u mužov z 11,6 - 23,2 % a z 17,6 - 28,0% u žien, ale počet by-passov koronárnych artérií poklesol u mužov z 34,9 % na 29,5 % a z 42,6 na 30,6 % u žien.²⁸⁶ Interpretácia tohto a iných angiografických registrov je limitovaná v dôsledku ich vnútornej neistoty. Údaje zo štúdie Euro Heart Survey of Stable Angina vykonanej v r. 2003 naznačuje, že existuje významná neistota pri použití nielen arteriografie, ale aj záťažových metód u žien po úprave faktorov ako sú vek, komorbidita, závažnosť symptómov a v prípade arteriografie výsledky neinvazívnych skúšok.²⁸⁷ V tej istej štúdií je menšia pravdepodobnosť, že sa ženy podrobia revaskularizácii a menej pravdepodobné, že dostanú účinnú sekundárnu preventívnu medikamentóznou terapiu. Tieto nálezy naznačujú, že pretrvávajúce problémy v diagnostike a nedostatok literárnych údajov o špecifickom liečení anginy u žien, spolu s oveľa zložitejšími sociálnymi problémami sa podpísalo pod situáciu, že väčšina žien so stabilnou anginou je nedostatočne diagnostikovaná a liečená.

Diabetes mellitus

Inzulín dependentný diabetes (typ 1) ako aj diabetes nezávislý na inzulíne (typ 2) sú spojené so zvýšeným rizikom KV ochorení. Navyše vzrastá mortalita KV ochorení 3-krát u diabetických mužov a 2 až 5-krát u diabetických žien v porovnaní s vekovo a rodovo podobnými osobami.²⁸⁸ Počet epidemiologických správ indikuje, že u diabetických pacientov je tým je vyšší výskyt KV ochorení, čím vyššia je hladina krvnej glukózy.^{289,290}

Klinické prejavy KV ochorení u diabetikov sú podobné ako u nediabetikov; najčastejšia je angina, IM a zlyhanie srdca, ale symptómy majú tendenciu prejavíť sa v skoršom veku. Všeobecne sa akceptuje, že prevalencia asymptomatickej ischémie u diabetických pacientov narastá. V dôsledku premenlivých kritérií pri zaraďovaní do skrínigových testov v štúdiách je pomerne ťažko odhadnúť presnejší nárast počtu tichej ischémie.²⁹¹

Narastá záujem o použitie skenovej perfúzie myokardu a iných techník na detekciu ischémie u asymptomatických diabetikov.²⁹² Existujú údaje, ktoré indikujú, že diabetici môžu trpieť subklinickou ventrikulárnou dysfunkciou s negatívnym dôsledkom na záťažovú kapacitu,²⁹³ dôležitý koncový stav záťažového hodnotenia, ale dôsledok tohoto nálezu pre diagnostickú a prognostickú informáciu získanú konvenčným testovaním symptomatickej populácie nie je jasný. Preto by sa malo vykonať kardiálne stanovenie symptomatickej ischémie u diabetikov podobne ako u nediabetikov. Pretože sa KV ochorenia podieľajú z 80 % na mortalite pacientov s diabetom,²⁹⁴ je potrebné klásť dôraz na včasnú diagnostiku a agresívnu liečbu tejto populácie.

Súčasná stratégia optimálnej starostlivosti o pacientov s diabetom sa zameriava na dosiahnutie fyziologickej kontroly krvnej glukózy a kontrolu ďalších rizikových faktorov ako dyslipidémia, renálne ochorenia, obezita a fajčenie. Množstvo dôkazov existuje o tom, že dlhodobé udržiavanie takmer normálnej hladiny glukózy je pre pacientov dôležité a podstane znižuje komplikácie a mortalitu tak pri diabete typu 1 ako aj typu 2.²⁹⁵

Konvenčná liečba ICHS nitrátmi, beta blokátormi, inhibítormi vápnikových kanálov, antitrombotickými látkami a koronárnou revaskularizáciou majú podobnú indikáciu u diabetikov ako u nediabetikov. Navyše ACE-inhibítory sa indikujú diabetickým pacientom s dokázaným vaskulárnym ochorením.⁷⁵ O relatívnych výhodách PCI a CABG u diabetikov sa pojednáva v kapitole o revaskularizácii. Nanešťastie, v dôsledku chronických metabolických porúch pri diabete, trpia títo pacienti kontinuálnym progresom aterosklerotického ochorenia, ktoré vedie k extenzívnej ICHS s vysokou mierou MVD a restenóz. Teda aj po úspešnej invazívnej procedúre je pre dlhodobý dobrý výsledok dôležité dobré zvládnutie KV rizikových faktorov a prísna glykemická kontrola.²⁹⁶

Starší pacienti

Po 75 roku života je rovnaká prevalencia ICHS u mužov a žien.²⁹⁷ Je pravdepodobné, že ochorenie bude difúzne a závažné; LM koronárne artériové stenózy a postihnutia troch ciev sú častejšie u starších pacientov ako porucha funkcie LK. Vyhodnotenie syndrómu bolesti na hrudi u starších pacientov je problematickejšie, pretože sťažnosti na bolesť na hrudi, slabosť a dyspnoe sú bežné a sú často prítomné prejavy komorbidných podmienok, ktoré sú podobné angine pectoris. Znížená aktivita a nesprávne hodnotenie ischemických symptómov sa stáva v staršom veku bežným.²⁹⁸ Vo veľkej populačnej štúdií zahŕňajúcej mužov a ženy vo veku nad 65 rokov, u ľudí s atypickými symptómami a typickou anginou sa ukázalo, že majú podobnú mieru kardiálnej mortality v priebehu 3 rokov.²⁹⁹ Záťažové testy predstavujú u starších pacientov ďalší problém. Znížená funkčná kapacita je často spôsobená svalovou slabosťou a stratou kondície. Viac pozornosti sa musí venovať mechanickému riziku cvičenia, a preto sa získava menej vhodných výsledkov. So zvyšujúcim sa vekom sa

častejšie sa vyskytuje arytmia. Vyššia prevalencia ochorenia značí, že viac výsledkov je falošne negatívnych.³⁰⁰ Falošne pozitívne výsledky testov sú častejšie v dôsledku vyššej prevalence faktorov ako prekonaný IM, hypertrofia ľK v dôsledku ochorenia chlopní, hypertenzia a poruchy vedenia. Napriek týmto rozdielom je záťažové testovanie dôležité aj u starších ľudí. Pracovná skupina sa domnieva, že záťažové testy EKG by mali zostať základným testom pri hodnotení starších pacientov s podozrením na ICHS s výnimkou ak pacient nie je schopný cvičenie vykonať; v tomto prípade môže byť nahradené zobrazením farmakologickej záťaže.

Je potrebné zdôrazniť, že starší pacienti s objektívnym dôkazom strednej až ťažkej ischémie pri neinvazívnom testovaní by mali mať podobný prístup ku koronárnej arteriografii ako mladší pacienti. Najmä diagnostická koronárna arteriografia predstavuje relatívne malé zvýšenie rizika (v porovnaní s mladšími pacientmi).⁷⁰ Vek nad 75 rokov je dôležitý prediktor kontrast-indukovanej nefropatie.³⁰¹

Medikamentózna liečba je komplexnejšia. Zmeny v biologickej dostupnosti liečiv, eliminácii a citlivosti znamenajú, že je dôležitá úprava dávkovania pri predpisovaní liekov starším pacientom.³⁰² Ďalšie faktory, ktoré treba zohľadniť, sa týkajú možnej interakcie liekov, polypragmázie a problémov s compliance. Napriek tomu, aj v tejto populácii pacientov je antianginálna medikácia rovnako efektívna v redukcii symptómov a statíny v zlepšovaní prognózy¹⁶⁰ ako u mladších pacientov. S ohľadom na symptómy a prognózu majú starší pacienti rovnaký úžitok z farmakoterapie, angioplastiky a by-pass-u ako mladší pacienti.³⁰³⁻³⁰⁵

Chronická refraktérna angina

Lieky a revascularizačné výkony, t.j. CABG a perkutánna transluminálna angioplastika môžu primerane upraviť väčšinu problémov pacienta, ktoré prináša ischemická choroba srdca. Problémami chronickej refraktérnej anginy sa zaoberala správa Spojenej študijnej skupiny ESC publikovanej v r. 2002.³⁰⁶

Chronická stabilná refraktérna angina sa môže definovať ako klinická diagnóza založená na prítomnosti stabilnej anginy vyvolanej ischémiou ako dôsledok pokročilého koronárneho ochorenia, ktoré sa nedá liečiť kombináciou maximálnej farmakoterapie, by-passu a perkutánnej intervencie. Bolesť na hrudi nekardiálneho pôvodu treba vylúčiť a tam, kde je to vhodné, treba zvážiť kognitívnu behaviorálnu terapiu, psychologický prístup a psychiatrickú konzultáciu.

Chronická refraktérna angina vyžaduje účinnú optimalizáciu farmakoterapie využívajúc rôzne liečivá v maximálnej tolerovanej dávke. Tento problém je rozsiahlo rozpracovaný v pôvodnom dokumente Spojenej študijnej skupiny. V minulých rokoch sa intenzívne hodnotili nové možnosti na báze nových konceptov liečby, ale nie všetky boli úspešné.

- Neuromodulačné techniky (transkutánna elektrická stimulácia nervov a stimulácia mozgovej miechy)
- Torakálna epidurálna anestéza
- Endoskopická torakálna sympatektómia
- Blokáda hviezdicovitej uzliny
- Angiogenéza
- Externá kontrapulzácia (Enhanced external counterpulsation = EECP)
- Transplantácia srdca
- Lieky modulujúce metabolizmus.

Transkutánna elektrická stimulácia a stimulácia miechy sú zaužívané metódy používané v niektorých strediskách pre liečenie refraktérnej anginy s pozitívnym účinkom na symptómy a priaznivý profil vedľajších účinkov.³⁰⁷⁻³⁰⁹ Tieto techniky majú priaznivý analgetický účinok dokonca aj bez zlepšenia ischémie myokardu. Pozoroval sa významný nárast priemernej doby cvičenia pri testovaní na rotopede. Počet publikovaných správ a počet pacientov zahrnutých do štúdií je však nízky a dlhodobé účinky týchto techník sú neznáme.

EECP je zaujímavá nefarmakologická technika, ktorá sa tiež skúmala. Technika je veľmi dobre znášaná ak sa používa v intervale 35 hod. aktívnej kontrapulzácie v období 4 - 7 týždňov. Anginálne symptómy sa zlepšili u 65 - 80% pacientov.

Transmyokardová revascularizácia sa porovnávala s farmakoterapiou v niekoľkých štúdiách. V jednej štúdií (275 pacientov s CCS, IV triedy symptómov), u 76% pacientov, ktorí sa podrobili tejto procedúre sa pozorovalo zlepšenie stavu o dve alebo viac funkčných tried počas 1-ročného sledovania, pri porovnaní s 32% ($P < 0,001$) pacientov zo skupiny liečenej medikamentózne.³¹⁰ Mortalita sa významne nelíšila medzi oboma skupinami. Iné štúdie s transmyokardovou revascularizáciou (chirurgickou alebo perkutánou) tieto pozitívne nepotvrdili.^{311,312}

Závery a odporúčania

- (1) Angina pectoris ako následok koronárnej aterosklerózy je bežné a invalidizujúce ochorenie. Hoci je kompatibilné s dlhovekosťou, zvyšuje však rizika rozvoja IM alebo úmrtia. Správnou liečbou možno symptómov zvládať a podstatne tak zlepšiť prognózu.
- (2) Každý pacient s podozrením na anginu vyžaduje rýchle a primerané kardiologické vyšetrenie, aby sa potvrdilo, že diagnóza je správna a že prognóza bola vyhodnotená. Ako minimum, každý pacient by mal opísať prekonané príhody a podrobiť sa fyzickému vyšetreniu, podrobnému zhodnoteniu rizikových faktorov a pokojovému EKG.
- (3) Pre potvrdenie diagnózy a plánovanie ďalšieho postupu je najvhodnejšia vstupná neinvazívna stratégia s použitím záťažového EKG, záťažové echo, perfúzna scintigrafia myokardu. Tieto skúšky umožňujú stanoviť pravdepodobnosť koronárneho ochorenia a jeho závažnosť u pacientov s miernymi až strednými symptómami a účinnú stratifikáciu rizík. U mnohých pacientov môže nasledovať koronárna arteriografia, ale vstupná invazívna stratégia bez predchádzajúcich funkčných skúšok je zriedka indikovaná. Možno o nej uvažovať u pacientov s novým nástupom závažných alebo nekontrolovaných symptómov.
- (4) Záťažové EKG by sa malo interpretovať s ohľadom na hemodynamickú odozvu, dosiahnutú záťaž a klinické črty pacienta ako aj symptómy a reakciu ST-segmentu. Alternatívne vyšetrenie je potrebné, ak cvičenie/záťaž nie je možná alebo EKG sa nedá interpretovať, alebo keď po záťažovom testovaní zostáva diagnóza neistá, alebo funkčné stanovenie nie je adekvátne.
- (5) Perfúzna scintigrafia myokardu a záťažová echokardiografia majú zvláštny význam pri stanovení rozsahu a lokalizácie ischémie srdca.
- (6) Echokardiografia a iné neinvazívne možnosti vyšetrení, ako magnetická rezonancia sú užitočné pri vyhodnotení ventrikulárnej funkcie.
- (7) Interpretácia bolesti na hrudi je zvlášť obtiažna u žien mladých a v strednom veku. Klasický komplex symptómov chronickej stabilnej anginy, ktorý je spoľahlivý indikátor obštrukčného koronárneho ochorenia u mužov, nie je spoľahlivý u mladých žien. Tento problém je spojený s vyššou prevalenciou spazmov koronárnych artérií a syndrómom X u žien s bolesťou na hrudi a frekvenciou falošne pozitívnych záťažových testov. Avšak tieto komplikácie by nemali brániť príslušnému vyšetreniu a liečbe žien, najmä použitiu neinvazívneho vyšetrenia s cieľom stratifikácie rizika a použitia sekundárnej preventívnej terapie.
- (8) Po úvodnom zhodnotení rizika je potrebné upraviť rizikové faktory zmenou životného štýlu ako doplnok k farmakologickej intervencii. Odporúča sa prísna kontrola diabetu a hmotnosti spolu so skončením fajčenia. Kontrola krvného tlaku je mimoriadne dôležitá. Efektívne zvládnutie rizikových faktorov môže upraviť pôvodne stanovené riziko.
- (9) Čo sa týka špecifickej farmakoterapie s cieľom odstránenia akútnych symptómov, možno použiť krátkodobo pôsobiace nitráty, ak ich pacient znáša. Pacienti so stabilnou anginou pectoris by sa mali liečiť aspirínom (75 mg/deň) a statínmi ak nie sú kontraindikované alebo sa nezaznamenala intolerancia na ne. V prvom rade by sa mali použiť beta-blokátory, ale môžu sa použiť aj alternatívne blokátory vápnikových kanálov alebo dlhopôsobiaci nitráty. Inhibícia ACE je indikovaná u pacientov s koexistujúcou ventrikulárnou dysfunkciou, hypertenziou, alebo diabetom a treba ich silne zvažovať u pacientov s inými vysoko rizikovými faktormi. Beta blokátory je potrebné odporúčať všetkým pacientom, ktorí prekonali IM a pacientom s dysfunkciou LK ak nie sú kontraindikované.
- (10) Liečba antianginóznymi liekmi by sa mala prispôbiť potrebám konkrétneho pacienta a mala by byť individuálne monitorovaná. Dávkovanie jedného liečiva treba optimalizovať skôr, ako sa pridá ďalšie liečivo. Odporúča sa zmeniť liekovú kombináciu skôr, ako sa pristúpi k liekovej trojkombinácii.
- (11) Ak sa nevykonala koronárna arteriografia s cieľom ďalšieho vyhodnotenia prognózy, je potrebné ju vykonať v prípade, ak sa nepodarí symptómy uspokojivo zvládať farmakoterapiou s výhľadom na revaskularizáciu.
- (12) PCI je účinná liečba stabilnej anginy pectoris a indikuje sa u pacientov s neuspokojivou farmakoterapiou a sú pre to anatomicky vhodné lézie. Ak restenózy pokračujú, možno ich zmierniť stentingovou technológiou. Nie je dôkaz, že PCI znižuje riziko úmrtia pacientov so stabilnou anginou v porovnaní s liekovou alebo chirurgickou terapiou.
- (13) CABG je vysoko účinná v zmiernení symptómov stabilnej anginy a znižuje riziko úmrtia počas dlhodobého sledovania definovaných podskupín pacientov, napr. pacientov so stenózou LM kmeňa, proximálnymi stenózami LAD a postihnutím troch ciev, najmä ak je znížená funkcia LK.
- (14) Existuje dôkaz, že sú medzery medzi najlepšou praxou a zvyčajnou starostlivosťou pri zvládnutí stabilnej anginy. Špeciálne, mnohí jednotlivci so stabilnou anginou nie sú podrobení funkčným testom na potvrdenie diagnózy a určenie prognózy. Znepokojivá je variabilita v preskripcii statínov a aspirínu.

Dôsledkom tohoto stavu je premenlivá kvalita starostlivosti o postihnutých anginou a preto je snaha o preskúmanie niektorých zložiek manažmentu podmienok. Treba vytvoriť a udržiavať miestny, regionálny a národný register výsledkov dosiahnutých PCI a chirurgiou tak, ako je to už praktizované v niektorých krajinách.

Literatúra