

# Súhrn odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment stabilnej angíny pectoris

Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary  
The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology  
*European Heart Journal* 2006;27:1341–1381

## Pracovná skupina Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment stabilnej angíny pectoris

Autori (členovia expertnej skupiny): Kim Fox (predseda), Maria Angeles Alonso Garcia (Španielsko), Diego Ardissino (Taliansko), Pawel Buszman (Poľsko), Paolo G. Camici (Veľká Británia), Filippo Crea (Taliansko), Caroline Daly (Veľká Británia), Guy De Backer (Belgicko), Paul Hjemdahl (Švédsko), José Lopez-Sendon (Španielsko), Jean Marco (Francúzsko), João Morais (Portugalsko), John Pepper (Veľká Británia), Udo Sechtem (Nemecko), Maarten Simoons (Holandsko), Kristian Thygesen (Dánsko)

Obsah	
Preambula	73
Úvod	74
Definícia a patofyziológia	74
Epidemiológia	74
Anamnéza a prognóza	74
Diagnóza a posúdenie angíny pectoris	74
Symptómy a príznaky	74
Laboratórne testy	76
RTG hrudníka	77
Neinvazívne kardiologické vyšetrenia	77
Pokojové EKG	77
EKG pri záťažových testoch (ZT)	78
ZT v kombinácii so zobrazovaním myokardu inou technikou	78
Echokardiografické vyšetrenie v pokoji	80
Ambulantné 24-hodinové monitorovanie EKG (Holter)	80
Neinvazívne techniky na určenie koronárnych kalcifikácií a anatómie koronárnych ciev	81
Invazívne techniky na určenie anatómie koronárnych ciev	81
Koronárna artériografia	81
Stratifikácia rizika	81
Stratifikácia rizika používajúca klinické hodnotenie	82
Stratifikácia rizika s použitím ZT	83
Stratifikácia rizika na základe hodnotenia funkcie ľavej komory	84
Stratifikácia rizika s použitím koronárnej artériografie	84
Špeciálne diagnostické stavy a okolnosti: angína pectoris s „normálnymi“ koronárnymi artériami	85
Syndróm X	85
Diagnostika syndrómu X	85
Vazospastická/variantná angína pectoris	87
Terapia	88
Ciele terapie	88
Všeobecný manažment	88
Artérová hypertenzia, diabetes mellitus a iné ochorenia	88
Pohlavný styk	89
Farmakologická terapia SAP	89
Farmakologická terapia s cieľom zlepšenia prognózy	89
Farmakoterapia symptómov a ischemie	92
Špeciálne terapeutické prípady: kardiálny syndróm X a vazospastická AP	94
Revaskularizácia myokardu	96

Koronárny artériový by-pass (CABG) .....	96
Perkutánná koronárna intervencia (PKI) .....	96
Revaskularizácia vs. farmakoterapia .....	97
PKI vs. chirurgický zákrok .....	97
Špecifickí pacienti a podskupiny lézií .....	98
Indikácie na revaskularizáciu .....	98
Osobitné podskupiny .....	100
Ženy .....	100
Diabetes mellitus .....	101
Starší pacienti .....	101
Chronická refraktérna angína pectoris .....	101
Závery a odporúčania .....	102

## Preambula

Odporúčania a dohody expertov majú cieľ predstaviť manažment odporúčaní založený na všetkých relevantných dôkazoch v danej problematike a tým pomôcť lekárom vybrať najlepšiu možnú liečebnú stratégiu pri terapii konkrétneho pacienta trpiaceho špecifickým stavom. Zohľadňuje sa pritom dopad na prognózu a pomer riziko/benefit jednotlivých diagnostických a terapeutických postupov. Početné štúdie preukázali, že sa výsledný stav pacientov zlepšil, ak sa v klinickej praxi použili odporúčania, založené na dôslednom zhodnotení výskumu založeného na dôkazoch.

Európska kardiologická spoločnosť (European Society of Cardiology – ESC) a iné príbuzné organizácie a spoločnosti vydali v ostatných rokoch veľký počet odporúčaní a expertných uznesení. Príveľa dokumentov môže oslabiť vážnosť a dôveryhodnosť odporúčaní, najmä ak sa v týchto rôznych dokumentoch s rovnakou problematikou vyskytnú rozpory, ktoré vedú k rozpakom lekárov. Aby sa predišlo takýmto problémom, ESC a ďalšie spoločnosti vydali smernice na tvorbu a vydávanie odporúčaní a uznesení expertov (sú uvedené na webovej stránke ESC: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Stručne: ESC určí expertov v danej oblasti, ktorí vypracujú aktuálny prehľad literatúry so zameraním na kritické zhodnotenie používania diagnostických a terapeutických postupov a určenie pomeru riziko/prínos terapií, ktoré sú odporúčané v manažmente a/alebo prevencii daného stavu. Ak sú dostupné adekvátne údaje, experti vypracujú aj odhady očakávaných zdravotných prínosov. Sila dôkazov za a proti konkrétnym medicínskym postupom sa zväží podľa vopred definovanej stupnice odporúčaní a dôkazovej úrovne.

Členovia pracovnej skupiny, ktorí pripravujú prvotný dokument a aj recenzenti sú vyzvaní, aby poskytli údaje o všetkých vzťahoch, ktoré by sa mohli posudzovať ako skutočný alebo potenciálny konflikt záujmov. Tieto prehlásenia sú archivované a dostupné v Európskom dome srdca (European Heart House), centre ESC. Akékoľvek zmeny v konflikte záujmov, ktoré vznikli v priebehu prípravy dokumentu, musí zaznamenať ESC.

Odporúčania sa vydávajú v ľahko interpretovateľnej forme. Mali by pomôcť lekárom pri ich každodenných klinických rozhodnutiach opísaním rozsahu všeobecne vhodných postupov pri diagnostike a terapii. Konečné rozhodnutie, ktoré sa týka starostlivosti o konkrétneho pacienta, však musí urobiť jeho lekár.

Komisia ESC odporúčaní pre prax (Committee for Practice Guidelines – CPG) dohliada a koordinuje prípravu nových odporúčaní a expertných uznesení, ktoré vytvorili pracovné skupiny, expertné skupiny alebo vyplývajú zo záverov panelových diskusií. Komisia je tiež zodpovedná za odsúhlasenie týchto dokumentov.

Po finalizácii dokumentu a jeho odsúhlasení všetkými expertmi sa tento text poskytne nezávislým špecialistom na recenzii. V niektorých

prípadoch možno dokument predložiť na panelovú diskusiu a kritické zhodnotenie kľúčovým názorovým lídrom v Európe a špecialistom v príslušnej oblasti. V prípade potreby sa dokument opätovne reviduje a pred publikovaním ho schváli CPG a vybraní členovia rady ESC.

Po publikovaní hlavnou úlohou je rozšírenie informácie. V tomto pomáhajú súhrny odporúčaní (executive summary) a vydania ich vreckových a elektronických (PDA) verzii. Prieskumy však ukázali, že budúci cieľoví užívatelia často nie sú informovaní o existencii odporúčaní alebo ich jednoducho nepreberajú do praxe. Implementačné programy tvoria preto dôležitú časť šírenia informácie. ESC organizuje stretnutia, určené pre členov národných spoločností a európskych názorových lídrov. Implementačné stretnutia sa môžu organizovať aj na národnej úrovni, keď odporúčania schváli národná spoločnosť, člen ESC. Ak je to potrebné, odporúčania sa prekladajú do národného jazyka.

### Triedy odporúčaní

<b>Trieda I</b>	dôkaz a/alebo všeobecný súhlas, že daný diagnostický postup/liečba je prospešná, užitočná a efektívna
<b>Trieda II</b>	sporný dôkaz a/alebo odlišné názory na užitočnosť/účinnosť diagnostického postupu a terapie
<b>Trieda IIa</b>	váha dôkazu/názoru je viac na strane užitočnosti/ účinnosti
<b>Trieda IIb</b>	užitočnosť/účinnosť nie je dostatočne podložená dôkazom/názorom
<b>Trieda III</b>	dôkaz alebo všeobecný súhlas s tým, že liečba alebo postup nie sú užitočné/účinné, pričom v niektorých prípadoch môžu byť dokonca škodlivé

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

### Triedy odporúčaní pre dôkazovú úroveň

<b>Dôkazová úroveň A</b>	údaje získané z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz
<b>Dôkazová úroveň B</b>	údaje získané z jednej randomizovanej klinickej štúdie alebo veľkej nerandomizovanej štúdie
<b>Dôkazová úroveň C</b>	zhoda názorov expertov a/alebo údaje z malej štúdie, z retrospektívnej štúdie a registrov

## Úvod

Stabilná angína pectoris (SAP) je bežné a niekedy invalidizujúce ochorenie. Vývoj nových prostriedkov na diagnostiku a stanovenie prognózy pacientov spolu s neustále sa vyvíjajúcimi dôkazmi pre rozličné terapeutické stratégie sú zárukou toho, že existujúce odporúčania (1) sa revidujú a aktualizujú. Pracovná skupina získala názory rôznych expertov a pokúsila sa dosiahnuť odsúhlasenie najlepšieho súčasného prístupu pri starostlivosti o chorých so SAP, zohľadňujúc nielen účinnosť a bezpečnosť terapie, ale tiež náklady na liečbu a dostupnosť zdrojov. Pracovná skupina je toho názoru, že odporúčania by mali odrážať patofyziológiu a manažment angíny pectoris (AP), ktorá je spôsobená ischémiou myokardu v dôsledku koronárnej choroby srdca (KCHS), väčšinou makrovaskulárnej, ale u niektorých pacientov aj mikrovaskulárnej. Pracovná skupina sa nezaoberala primárnou prevenciou, pre ktorú boli prednedávnom vydané odporúčania (2), a preto diskusiu obmedzila na sekundárnu prevenciu. Nedávno publikované odporúčania a konsenzuálne stanoviská, ktoré sa do značnej miery prelínajú s predmetom tohto dokumentu, sú uvedené v úplnej verzii odporúčania, dostupnej na internetovej stránke ESC.

## Definícia a patofyziológia

Stabilná AP je klinický syndróm, charakterizovaný dyskomfortom v hrudníku, v oblasti sánky, ramena, chrbáta alebo ramien, ktorý je typicky vyvolaný telesnou námahou alebo psychickým stresom a ustupuje v pokoji alebo po užití nitroglycerínu. Menej typicky sa môže dyskomfort pociťovať v oblasti epigastria. Obvykle sa termín AP obmedzuje na prípady, keď sa syndróm pripisuje ischémiu myokardu, aj keď podobné symptómy môžu byť spôsobené inými ochoreniami, napríklad pažeráka, pľúc alebo hrudnej steny. Napriek tomu, že najčastejšou príčinou ischémiu myokardu je aterosklerotická KCHS, dokázateľnú ischémiu myokardu môžu vyvolať tiež hypertrofičná alebo dilatčná kardiomyopatia, stenóza aorty alebo iné zriedkavo sa vyskytujúce kardiovaskulárne ochorenia, pri ktorých sa nepreukáže prítomnosť obliterujúceho ateromatózneho koronárneho ochorenia. Týmito stavmi sa predložený dokument nezaobera.

## Epidemiológia

Prevalencia angíny sa výrazne zvyšuje s vekom u oboch pohlaví, z 0,1–1,0 % u žien vo veku 45–54 rokov na 10–15 % u žien vo veku 65–74 rokov. Prevalencia u mužov stúpa z 2–5 % vo veku 45–54 rokov na 10–20 % vo veku 65–74 rokov. Z tohto sa dá predpokladať, že vo väčšine európskych krajín trpí v populácii angínou pectoris 20 000 až 40 000 osôb/milión obyvateľov.

## Anamnéza a prognóza

Informácie o prognóze, ktoré súvisia s chronickou SAP, vyplývajú z výsledkov dlhodobých prospektívnych populačných štúdií, klinických štúdií antianginózne liečby a z observačných registrov s výberom dôležitých faktorov na hodnotenie a porovnávanie dostupných údajov. Údaje z Framingham Heart Study (3, 4) ukázali, že u mužov aj žien s iniciálnymi klinickými príznakmi SAP dvojnásobná incidencia úmrtí u

mužov na infarkt myokardu (IM) bola 14,3 % a na KCHS 5,5 %. U žien to bolo 6,2 % v dôsledku IM a 3,8 % v dôsledku KCHS. Aktuálnejšie údaje z klinických štúdií s antianginóznou medikamentóznou liečbou a/alebo revaskularizáciou uvádzajú jednoročnú mortalitu od 0,9 do 1,4 % (5–9) s ročným výskytom nefatálneho IM medzi 0,5 % (INVEST) (8) a 2,6 % (TIBET) (6). Tieto hodnotenia sú v súlade s údajmi observačných registrov (10).

V populácii so SAP sa môžu prognózy jednotlivcov značne odlišovať, viac ako 10-násobne, v závislosti od základných klinických, funkčných a anatomických faktorov, čo zvyčajne zdôrazňuje dôležitosť starostlivej rizikovej stratifikácie.

## Diagnóza a posúdenie angíny pectoris

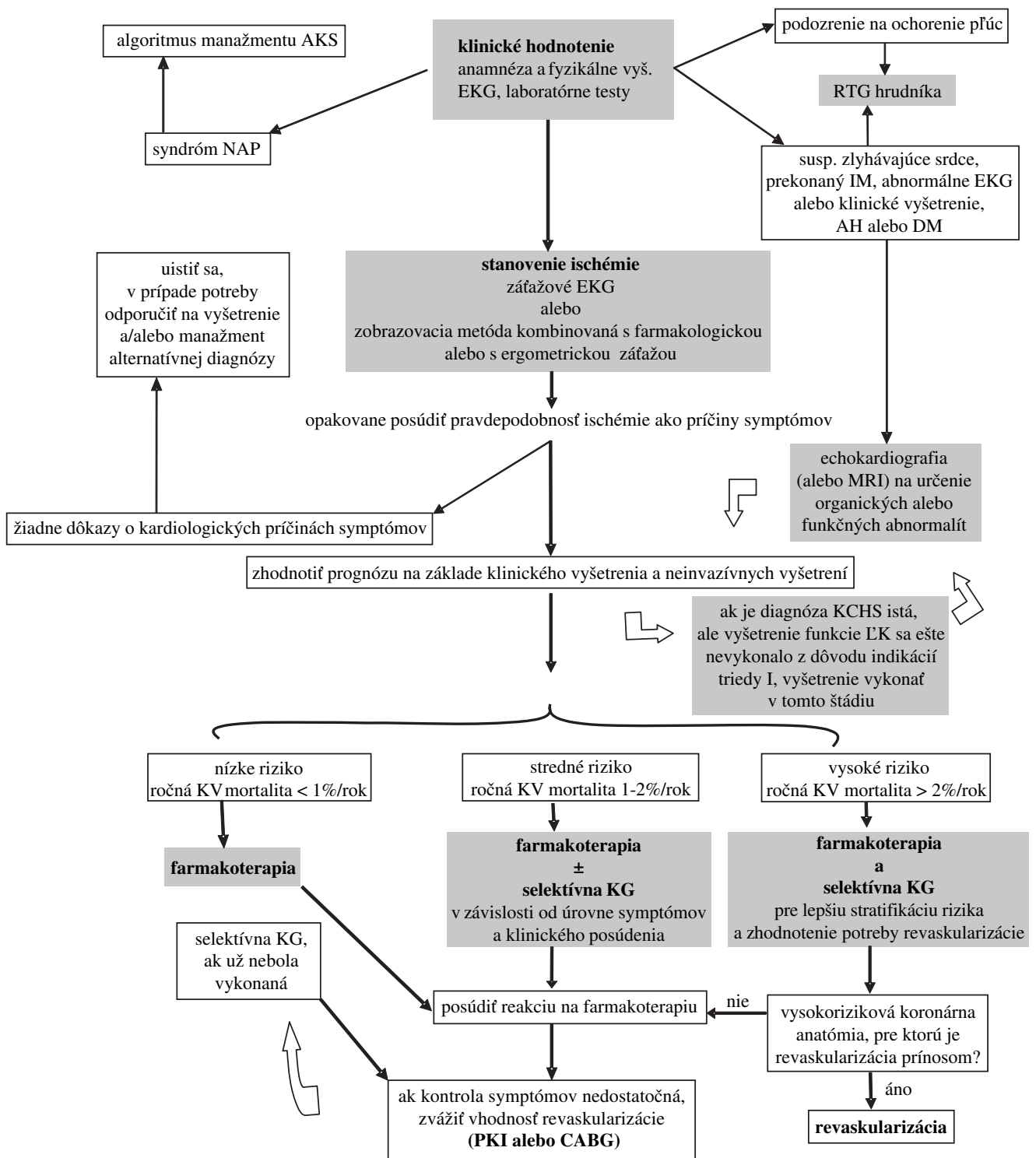
Diagnostika a posúdenie AP pozostáva z klinického hodnotenia, laboratórnych testov a špeciálnych kardiologických vyšetrení. Špecifické kardiologické vyšetrenia môžu byť neinvazívne alebo invazívne a môžu sa používať na potvrdenie diagnózy ischémiu u pacientov s podozrením na SAP, na identifikáciu alebo vylúčenie pridružených stavov, na stratifikáciu rizika a posúdenie účinnosti terapie. V bežnej praxi sa stanovenie diagnózy a určovanie prognózy vykonáva simultánne a nie oddelene, pričom mnohé vyšetrenia používané v diagnostike poskytujú súčasne aj informácie o prognóze. V odporúčaniach pre potreby opisu a poskytnutia dôkazov sa postupne rozoberajú jednotlivé vyšetrovacie techniky spolu s odporúčaniami pre diagnostiku. Špeciálne kardiologické vyšetrenia, rutinne používané za účelom rizikovej stratifikácie, sa uvádzajú samostatne v nasledujúcej kapitole. Algoritmus vstupných vyšetrení pacienta, u ktorého sa zistili klinické symptómy suspektné z AP, je uvedený na **obrázku 1**.

## Symptómy a príznaky

Podrobná anamnéza ostáva základným kameňom diagnostiky AP. Vo väčšine prípadov možno spoľahlivo určiť diagnózu na základe rozboru samotnej anamnézy, ale na potvrdenie diagnózy a určenie závažnosti základného ochorenia je potrebné objektívne vyšetrenie a pomocné vyšetrenia.

Prejavy dyskomfortu spojeného s ischémiou myokardu (angína pectoris) boli podrobne opísané a možno ich rozdeliť do štyroch kategórií: lokalizácia bolesti, jej charakter, trvanie a vzťah k námahe a iným vyvolávajúcim alebo upokojujúcim faktorom. Dyskomfort spôsobený ischémiou myokardu je väčšinou lokalizovaný na hrudníku, do blízkosti hrudnej kosti, ale možno ho pociťovať na rozličných miestach od epigastria až po dolnú čelusť alebo zuby, medzi lopatkami alebo v ramene až po zápästie a prsty. Dyskomfort sa väčšinou opisuje ako tlak, napätie, ťažoba, niekedy ako dusenie, zovretie alebo pálenie. Intenzita dyskomfortu značne kolíše a nezávisí od závažnosti základného koronárneho ochorenia. Angínu pectoris môže sprevádzať dýchavica a ďalšie menej špecifické symptómy, ako je malátnosť, slabosť, nauzea, grganie, nepokoj alebo strach zo smrti.

Trvanie dyskomfortu je krátke, vo väčšine prípadov nie dlhšie ako 10 minút, častejšie menej ako jednu minútu. Dôležitou vlastnosťou AP je jej vzťah k telesnej námahe, špecifickým aktivitám alebo k psychickému stresu. Príznaky sa klasicky zväčšujú pri zvýšenej námahe, ako je chôdza do kopca alebo proti vetru a rýchlo ustúpi v priebehu niekoľkých minút, keď pomíne pôsobenie vyvolávajúcich faktorov. Typickým znakom AP je zhoršovanie príznakov po ťažko stráviteľnom jedle alebo prvý záchvat na začiatku ranných



**Obrázok 1** Algoritmus iniciálneho hodnotenia pacientov s klinickými symptómami AP  
 AKS – akútny koronárny syndróm, NAP – nestabilná angína pectoris, AH – artériová hypertenzia, DM – diabetes mellitus, selektívna KG – selektívna koronarografia, PKI – perkutánna koronárna revaskularizácia, CABG – chirurgická koronárna revaskularizácia (coronary artery bypass graft)

aktivít. Po nitrátoch aplikovaných bukálne alebo sublingválne angína pectoris rýchlo ustupuje. Podobný rýchly účinok možno pozorovať pri použití kapsuly nifedipínu.

Bolest' neanginózneho pôvodu, ktorá nemá opísané charakteristické vlastnosti, môže postihovať len malú časť ľavej časti hrudníka a pretrvávať niekoľko hodín až dní. Zväčša neustupuje po podaní nitroglycerínu (hoci môže byť spôsobená spazmom pažeráka) a môže byť vyprovokovaná palpáciou hrudníka. V takýchto nekaridiologických prípadoch bolesti je potrebné prehodnotiť uvedené príčiny. Definície typickej a atypickej angíny boli už v minulosti publikované (11), sú zhrnuté v **tabuľke 1**. Pri anamnéze je dôležité identifikovať pacientov s nestabilnou angínou, ktorá môže súvisieť s ruptúrou aterosklerotického plaku, ktorá sa spája so signifikantne vysokým rizikom bezprostredného vzniku akútnej koronárnej príhody. Nestabilná AP sa môže prejavíť jedným z troch spôsobov: (i) ako pokojová AP, t. j. bolesť s charakteristickými vlastnosťami a lokalizáciou, ale vznikajúca v pokoji a trvajúca dlhšie ako 20 minút; (ii) ako zhoršujúca sa (akcelerovaná) AP, t. j. u predtým stabilnej AP sa progresívne zvyšuje závažnosť a intenzita anginózneho bolesti, pričom sa znižuje prah vzniku záchvatov v krátkom časovom období ostatných štyroch týždňov a menej; (iii) nový vznik symptómu angíny pectoris, t. j. novovzniknutá závažná AP, pri ktorej pacient pozoruje významné obmedzenie bežných aktivít v priebehu dvoch mesiacov od začiatku príznakov. Vyšetreniami a manažmentom podozrenia z nestabilnej AP sa zaoberajú odporúčania pre manažment akútnej koronárnej syndrómov. U pacientov so stabilnou AP je užitočné vhodne posúdiť závažnosť symptómov použitím odstupňovaného systému – klasifikácie Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti (CCS) (**tabuľka 2**) (12). Možno použiť aj alternatívne klasifikačné systémy na určenie funkčného poškodenia

**Tabuľka 1** Klinická klasifikácia bolesti na hrudníku

<b>Typická AP</b> (istá)	spĺňa tri z nasledovných príznakov: <ul style="list-style-type: none"> <li>dyskomfort za sternom s charakteristickou kvalitou a trvaním</li> <li>vyvolaná záťažou alebo emočným stresom</li> <li>odoznie v pokoji a/alebo po nitroglyceríne</li> </ul>
<b>Atypická AP</b> (pravdepodobná)	spĺňa dva z uvedených príznakov
<b>Bolest' na hrudníku</b> <b>nekaridiologického pôvodu</b>	spĺňa jeden alebo žiaden z uvedených príznakov

**Tabuľka 2** Klasifikácia závažnosti AP podľa Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti (CCS)

Trieda	Úroveň symptómov
<b>Trieda I</b>	„bežná aktivita nevyvolá AP“, AP iba pri silnej alebo rýchlejšej alebo dlhšej telesnej záťaži
<b>Trieda II</b>	„mierne obmedzenie bežnej aktivity“, AP pri chôdzi alebo pri rýchlom stúpaní po schodoch, pri chôdzi do kopca, pri záťaži po jedle, v chladnom počasí, keď je v emočnom strese, alebo len počas prvých niekoľko hodín ráno po prebudení
<b>Trieda III</b>	„významné obmedzenie bežnej fyzickej aktivity“, AP pri chôdzi po rovine v dĺžke 1 – 2 blokov <sup>a</sup> , alebo pri chôdzi hore schodmi jedno poschodie normálnym tempom a pri normálnych podmienkach <sup>a</sup>
<b>Trieda IV</b>	„neschopnosť vykonávať akúkoľvek telesnú činnosť bez dyskomfortu na hrudníku“ alebo „AP v pokoji“

<sup>a</sup>ekvivalentné vzdialenosti 100 – 200 m

nia pacienta a kvantifikáciu odpovede na terapiu, ako je *Duke Specific Activity Index* (Duke index špecifických aktivít) (13) a *Seattle angina questionnaire* (Seattle dotazník angíny pectoris) (14), pričom môžu mať vyššiu prognostickú hodnotu (15).

Objektívne vyšetrenie pacienta so (suspektou) AP je dôležité vzhľadom na to, že umožní odhaliť arteriálnu hypertenziu, ochorenia srdcových chlopní alebo hypertrofickú obštrukčnú kardiomyopatiu; fyzikálne vyšetrenie by malo obsahovať aj výpočet indexu telesnej hmoty (*body mass index*, BMI) a odmeranie obvodu pása, aby bolo možné posúdiť diagnózu metabolického syndrómu (16, 17), preukázať prítomnosť nekoronárnych vaskulárnych ochorení, ktoré môžu byť asymptomatické a prítomnosť iných komorbidít. Počas alebo ihneď po anginózne epizóde ischemie myokardu môžeme počuť tretiu alebo štvrtú srdcovú ozvu, počas ischemie sa môže prejavíť mitrálna insuficiencia. Tieto znaky sú však dočasné a nespecifické.

## Laboratórne testy

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

Hladina hemoglobínu (Hb) a v prípade klinického podozrenia ochorenia štítnej žľazy aj hladiny tyreoidálnych hormónov poskytujú informácie o možných príčinách ischemie. Celkový krvný obraz, ktorý obsahuje počet bielych krviniek a hladiny Hb, môže tiež prispieť k prognostickej informácii (18). Stanovenie hladiny sérového kreatinínu je jednoduchá a orientačná metóda na zhodnotenie renálnych funkcií a tiež sa odporúča zahrnúť ju do iniciálneho vyšetrenia všetkých pacientov s podozrením na AP. Ak je vyslovené klinické podozrenie na nestabilitu AP, treba uskutočniť stanovenie koncentrácie biochemických markerov poškodenia myokardu, ako je troponín alebo na myokard sa viažuca kreatínkináza (CKMB), aby sa vylúčilo poškodenie myokardu. Ak sú zvýšené hladiny uvedených markerov, mal by manažment pokračovať ako v prípade akútneho koronárneho syndrómu, a nie ako pri stabilnej AP. Po vstupnom vyšetrení sa tieto testy pri každom ďalšom hodnotení neodporúčajú ako rutinné vyšetrenie.

U všetkých pacientov s vysloveným podozrením na ischemickú chorobu srdca, vrátane SAP, by bolo treba vyšetriť plazmatickú hladinu glukózy nalačno a lipidový profil nalačno, obsahujúci celkový cholesterol (TC), hladinu vysokodenzitného lipoproteínového (HDL-CH) a nízko denzitného lipoproteínového (LDL-CH) cholesterolu a hladinu triacylglycerolov (TAG) so zámerom posúdiť rizikový profil pacienta a rozhodnúť o potrebe liečby. Lipidový profil a glykémia by sa mali pravidelne opakovanne vyšetrovať, aby sa zistila účinnosť terapie, a u nediabetických pacientov na diagnostiku novovzniknutého diabetes mellitus. Neexistujú však dôkazy, ktoré by podporovali odporúčanie na pravidelné opakovania uvedených vyšetrení. Konsenzus navrhuje vyšetrenie raz ročne. U pacientov s veľmi vysokými hladinami lipidov alebo glykémie je potrebné monitorovať postup pri každej liečebnej intervencii, vyšetrenia by sa mali vykonávať častejšie.

Ukázalo sa, že zvýšené hladiny glykémie nalačno alebo po záťaži glukózou a HbA1c môžu predpovedať nepriaznivý vývoj stabilného koronárneho ochorenia nezávisle od bežných rizikových faktorov. Obezita a najmä dokázaná diagnóza metabolického syndrómu sú predurčujúcimi faktormi nepriaznivých kardiovaskulárnych výsledkov u pacientov s potvrdeným ochorením SAP a tiež u asymptomatickej populácie. Metabolický syndróm možno zistiť bez ďalších veľkých výdavkov na laboratórne vyšetrenia z merania obvodu pása (alebo výpočtu BMI), z hodnôt krvného tlaku (TK), hladiny

HDL-CH, TAG glykémia nalačno, poskytuje pritom ďalšiu prognostickú informáciu spolu s tou, ktorá sa získala bežným Framingham rizikovým skóre (19).

Ďalšie laboratórne vyšetrenia, vrátane subfrakcií cholesterolu (ApoA a ApoB), homocysteínu, lipoproteínu a (Lpa), abnormalít hemostázy (20), zápalových markerov ako je vysokosenzitívny C reaktívny proteín (hs-CRP) (21), boli predmetom veľkého záujmu ako metódy na zdokonalenie odhadovania rizika (21, 22). Hodnoty zápalových markerov sa však v priebehu času menia a nemusia byť spoľahlivým odhadom dlhodobého rizika (23). Najnovšie sa ukázalo, že NT-BNP je dôležitým predurčujúcim faktorom dlhodobej mortality nezávisle od veku, hodnoty vývrhového objemu ľavej komory (ejection fraction – EF) a od bežných rizikových faktorov (24). Dodnes nemáme dostatok informácií o tom, či môže zmena týchto biochemických ukazovateľov významne zlepšiť súčasnú terapeutickú stratégiu, aby sa odporúčali u všetkých pacientov, predovšetkým kvôli obmedzeným prostriedkom a dostupnosti. Napriek tomu majú uvedené laboratórne vyšetrenia svoju úlohu u vybraných pacientov, napríklad hodnotenie aktivity hemostázy u pacientov po prekonanom IM bez ostatných rizikových faktorov (25), alebo u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou KCHS, alebo v prípade neobmedzených zdrojov. V tomto smere je potrebný ďalší výskum.

#### Odporúčania pre laboratórne vyšetrenia na začiatku hodnotenia SAP

##### Trieda I (u všetkých pacientov)

1. Lipidový profil nalačno, vrátane TC, LDL-CH, HDL-CH a TG (dôkazová úroveň B)
2. Glykémia nalačno (dôkazová úroveň B)
3. Kompletný krvný obraz vrátane Hb a počtu bielych krviniek (dôkazová úroveň B)
4. Kreatinín (dôkazová úroveň C)

##### Trieda I (na základe klinického zhodnotenia v osobitne indikovaných prípadoch)

1. Markery poškodenia myokardu, ak hodnotenie predpokladá klinickú nestabilitu AP alebo AKS (dôkazová úroveň A)
2. Vyšetrenie funkcie štítnej žľazy, ak je klinicky indikovaná (dôkazová úroveň C)

##### Trieda IIa

1. Perorálny glukózový tolerančný test (dôkazová úroveň B)

##### Trieda IIb

1. Hs-CRP (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 angínou

##### Trieda IIa

1. Lipidový profil nalačno a glykémia nalačno v jednoročných intervaloch (dôkazová úroveň C)

#### RTG hrudníka

RTG hrudníka sa často využíva pri vyšetrení pacientov s predpokladaným ochorením srdca. Pri SAP však RTG hrudníka neposkytuje špecifické diagnostické informácie ani údaje pre stratifikáciu rizika. Vyšetrenie by sa malo realizovať iba u pacientov

s predpokladaným zlyhávajúcim srdcom, ochorením srdcových chlopní alebo ochorením pľúc. Prítomnosť kardiomegálie, pulmonálnej kongescie, zväčšenia predsiení a prítomnosť kalcifikácie v oblasti srdca naznačujú negatívnu prognózu.

#### Odporúčania pre RTG hrudníka na začiatku diagnostického hodnotenia SAP

##### 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 kardiologické vyšetrenia

Táto kapitola opisuje vyšetrenia používané na posúdenie AP a zameriava sa na odporúčania o ich použití v diagnostike, pri hodnotení účinnosti terapie a tiež pri rizikovej stratifikácii. Keďže doteraz bolo ukončených málo randomizovaných klinických štúdií, ktoré by hodnotili medicínske výsledky z aspektu diagnostických testov, dostupné dôkazy v tejto kapitole boli klasifikované na základe nerandomizovaných štúdií a metaanalýz.

#### Pokojuvé EKG

Všetkým pacientom s podozrením na AP 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 so závažnou AP a nevylučuje diagnózu ischémie myokardu. Pokojové EKG však môže odhaliť príznaky KCHS, ako je prekonaný IM alebo abnormality v repolarizačnej časti EKG krivky. EKG, ak sa zaznamená počas bolesti, môže pomôcť v diferenciálnej diagnostike, pretože umožňuje zachytenie dynamiky zmien segmentu ST pri ischémii alebo identifikáciu EKG zmien pri ochorení perikardu. EKG zaznamenané počas bolesti môže byť osobitne užitočné pri podozrení na koronárny vazospazmus. Môže tiež odhaliť ďalšie EKG abnormality, ako je hypertrofia ľavej komory (HLK), blokáda ľavého ramienka (BLR), preexcitácia, arytmie alebo poruchy vedenia. Tieto informácie môžu byť užitočné pri definovaní mechanizmu zodpovedného za bolesť na hrudníku alebo pri prispôbení liečby jednotlivému pacientovi. Pokojové EKG má tiež dôležitú úlohu pri stratifikácii rizika, ako sa uvádza neskôr v kapitole o rizikovej stratifikácii. Existuje málo priamych dôkazov, ktoré podporujú pri SAP rutinné opakovanie pokojového EKG v krátkych časových intervaloch. Výnimku tvorí snaha získať EKG v priebehu angínózneho ataku alebo vtedy, ak nastali zmeny vo funkčnej triede AP.

#### Odporúčania pre pokojové EKG pri začiatočnom diagnostickom hodnotení angíny

##### Trieda I (všetci pacienti)

1. Pokojové EKG bez prítomnej bolesti na hrudníku (dôkazová úroveň C)
2. Pokojové EKG počas epizódy AP, ak je možné (dôkazová úroveň B)

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

##### Trieda IIb

1. Rutinné periodické EKG, ak nie sú prítomné klinické zmeny stabilnej AP (dôkazová úroveň C)

## EKG pri záťažových testoch (ZT)

Záťažové EKG je citlivejšie a špecifickejšie na zacytenie príznakov ischémie myokardu ako pokojové EKG. Pre svoju dostupnosť a cenu je testom voľby na identifikáciu indukovateľnej ischémie myokardu u väčšiny pacientov s podozrením na SAP. Existujú viaceré práce a metaanalýzy použitia záťažových EKG testov s cieľom diagnostiky koronárneho ochorenia srdca (26 – 29). Ak sa definovala depresia segmentu ST ako prejav pozitivity ZT, senzitivita a špecificita detekcie významnej KCHS sa pohybovala medzi 23 – 100 % (priemer 68 %) pre senzitivitu a v rozmedzí 17 – 100 % (priemer 77 %) pre špecificitu. Väčšina správ je z klinických štúdií, v ktorých študované populácie nemali výrazné abnormality EKG v pokoji a neužívali antianginóznou liečbu alebo ju prerušili pred testom. ZT nemajú diagnostickú hodnotu, ak je trvalo prítomná kompletná BLR, ak má pacient implantovaný kardiostimulátor alebo Wolffov-Parkinsonov-Whiteov (WPW) syndróm, keďže v týchto prípadoch sa počas ZT nedá hodnotiť denivelácia segmentu ST na EKG. U pacientov s abnormálnym pokojovým EKG pri prítomnej HEK, s nerovnováhou elektrolytov, poruchami vnútrokomorového vedenia a pri užívaní digitalisu sú navyše častejšie falošne pozitívne výsledky ZT. ZT je tiež menej senzitívny u žien (30).

Interpretácia náleзов ZT vyžaduje Bayesianovský prístup k diagnóze. Tento prístup využíva odhad lekára so zreteľom na pravdepodobnosť prítomnosti ochorenia pred testom spolu s výsledkami diagnostických testov, ktoré vytvoria individualizovanú pravdepodobnosť ochorenia po ZT u konkrétneho pacienta. Predtestovú pravdepodobnosť ovplyvňuje prevalencia ochorenia v sledovanej populácii a klinický obraz jednotlivca (31). Na detekciu koronárneho ochorenia je preto predtestová pravdepodobnosť ovplyvnená vekom a pohlavím a následne ju modifikuje charakteristika príznakov 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 nielen zmeny na EKG krivke, ale aj pracovné zaťaženie, vzostup srdcovej frekvencie (SF) a reakcia TK, návrat SF k pôvodnej úrovni po záťaži a klinický kontext (32). Uvedené skutočnosti svedčia o tom, že hodnotenie zmien segmentu ST vo vzahu k SF zlepšuje spoľahlivosť diagnostiky (33), ale nemusí to platiť pre symptomatické populácie (34).

Záťažové testy by sa mali vykonávať až po dôkladnom klinickom zhodnotení symptómov a fyzikálnom vyšetrení, vrátane pokojového 12-zvodového EKG. ZT by sa nemal vykonávať rutinne na EKG so známou aortovou stenózou, s hypertrofickou kardiomyopatiou, hoci u vybraných pacientov s uvedenými stavmi možno využiť ZT pod dôkladným dohľadom na posúdenie funkčnej kapacity.

Je potrebné zaznamenať príčinu zastavenia ZT, symptómy v okamihu zastavenia, vrátane ich závažnosti, zaznamenať čas začiatku nástupu zmien EKG a/alebo symptómov, celkový čas trvania záťaže, reakciu TK a SF na záťaž, rozsah a závažnosť zmien EKG a pozáťažovú rýchlosť úpravy zmien EKG a SF. Pre opakované ZT možno použiť Borgovu stupnicu alebo podobnú metódu na kvantifikáciu príznakov, ktorá umožňuje porovnanie (35). Dôvody na ukončenie ZT sú uvedené v **tabuľke 3**.

U niektorých pacientov výsledok ZT môže byť nepresvedčivý, napríklad ak pacient nedosiahne aspoň 85 % maximálnej kalkulovanej SF pre aeróbnú kapacitu bez prítomnosti symptómov ischémie, ak je záťaž obmedzená ortopedickými alebo inými nekardiologickými problémami, alebo ak sú zmeny na EKG pochybné – neurčité. Ak má pacient veľmi nízku predtestovú pravdepodobnosť prítomnosti KCHS (< 10 % pravdepodobnosť), malo by po nepresvedčivom ZT nasledovať alternatívne neinvazívne diagnostické vy-

**Tabuľka 3** Dôvody na ukončenie ZT

ZT sa ukončí pre jeden z nasledujúcich dôvodov:

1. limitácia symptómami, t. j. stenokardia, slabosť, dyspnoe a klaudikácia
2. kombinácia symptómov (stenokardia) s významnými deniveláciami segmentu ST
3. bezpečnostné dôvody:
  - a) významná depresia segmentu ST (depresia > 2 mm sa považuje za relatívnu indikáciu ukončenia a  $\geq 4$  mm za absolútnu indikáciu zastavenia testu)
  - b) elevácia segmentu ST  $\geq 1$  mm
  - c) významná arytmia
  - d) trvajúci pokles systolického TK (> 10 mmHg), významná hypertenzia (> 250 mmHg pre systolický TK alebo > 115 mmHg pre diastolický TK)
4. dosiahnutie maximálnej kalkulovanej SF pre aeróbnú kapacitu je dôvodom na ukončenie ZT u pacientov s vynikajúcou toleranciou záťaže

šetrenie. Okrem toho, „normálny“ výsledok ZT u pacientov užívajúcich antiischemické lieky nevyklučuje závažné koronárne ochorenie (36). Z diagnostických dôvodov by sa mal ZT vykonávať u pacientov, ktorí neužívajú antiischemické lieky, ale túto požiadavku nie je vždy možné splniť, alebo ju považovať za bezpečnú.

Záťažové testy môžu byť tiež užitočné pri zhodnotení účinnosti liečby pri kontrolovanej AP medikamentózne alebo po revaskularizácii, alebo ZT môže pomôcť pri odporúčaní každodennej záťaže po kontrole symptómov. Efekt rutinného periodického ZT na celkový stav a výsledky pacientov nebol oficiálne stanovený.

### Odporúčania pre záťažové EKG (ZT) pri iniciálnom diagnostickom hodnotení SAP

#### Trieda I

1. Pacienti so symptómami AP a strednou predtestovou pravdepodobnosťou KCHS na základe veku, pohlavia a symptómov, okrem tých, ktorí nie sú schopní zaťaženia alebo pri zmenách EKG, ktoré robia EKG nezhodnotiteľným (dôkazová úroveň B)

#### Trieda IIb

1. Pacienti s depresiou segmentu ST  $\geq 1$  mm na pokojovom EKG alebo užívajúci digoxín (dôkazová úroveň B)
2. Pacienti s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou (< 10 % pravdepodobnosť) KCHS na základe veku, pohlavia a symptómov (dôkazová úroveň B)

### Odporúčania pre záťažové EKG pre rutinné opakované hodnotenie pacientov s chronickou SAP

#### Trieda IIb

1. Rutinný periodický ZT pri neprítomnosti klinických zmien (dôkazová úroveň C)

### ZT v kombinácii so zobrazovaním myokardu inou technikou

Najčastejšími používanými ďalšími zobrazovacími technikami pri ZT je echokardiografia a perfúzna scintigrafia myokardu. Obidve metódy sa dajú použiť buď so záťažou navodenou telesným cvičením, alebo farmakologickou záťažou. Uskutočnilo sa množstvo klinických štúdií, hodnotiacich použitie obidvoch uvedených techník pri stanove-

ni diagnózy a určovaní prognózy. Nové zobrazovacie techniky ZT používajú tiež záťažovú MRI, ktorá sa z logistických dôvodov vykonáva častejšie s farmakologickou záťažou ako klasickou fyzickou záťažou.

ZT v kombinácii so zobrazovacími technikami majú viacero výhod pred konvenčným ZT, vrátane lepšej diagnostickej výťažnosti (tabuľka 4) pre obliterujúcu KCHS, schopnosti lepšej kvantifikácie a lokalizácie ischemických miest v myokarde a schopnosti poskytnúť diagnostickú informáciu u pacientov, ktorí majú na pokojovom EKG abnormality, alebo v prípade, ak pacient nie je schopný telesnej námahy. ZT v kombinácii so zobrazovacími technikami sa často uprednostňujú u pacientov po PKI alebo po CABG – (chirurgickej koronárnej revaskularizácii – coronary artery bypass graft) vďaka ich vynikajúcej schopnosti lokalizovať ischemiu. U pacientov s angiograficky potvrdenými stredne závažnými koronárnymi léziami nálezy anatomicky adekvátnej ischemie sú prediktívne pre budúce príhody, kým negatívne výsledky ZT v kombinácii so zobrazovacími technikami možno použiť na definovanie pacientov s nízkym kardiálnym rizikom, ktorých možno liečiť konzervatívne.

ZT s echokardiografiou. Záťažový echokardiografický test bol vyvinutý ako alternatíva „klasického“ ZT len s EKG a tiež ako doplnkový vyšetrovací postup na stanovenie prítomnosti, lokalizácie a rozsahu ischemie myokardu počas záťaže. Pokojový echokardiogram sa zaznamená najskôr pred telesnou záťažou najčastejšie na ergometrickom bicykli, ďalšie záznamy sa získajú počas každého stupňa ZT a ak je to možné, tak aj v priebehu maximálneho telesného výkonu. To môže byť technicky náročné (37). Publikovaná senzitivita a špecificita detekcie závažného koronárneho ochorenia sa pohybuje v rozmedzí 53 – 93 % (pre senzitivitu) a 70 – 100 % (pre špecificitu). Na základe metaanalýzy sa celková senzitivita echokardiografie počas záťaže pohybuje v rozmedzí 83 – 86 % a špecificita v rozmedzí 84 – 86 % (38 – 41). Súčasne pokroky v technológii obsahujú zdokonalenia v identifikovaní hraníc endokardu s použitím kontrastných látok, ktoré uľahčujú určovanie lokálnych abnormalít pohybu steny a použitie injechtibilných látok určených na zobrazenie perfúzie myokardu (42). Výhody tkanivovej Dopplerovskej echokardiografie a zobrazovania rýchlosti napätia sú ešte sľubnejšie.

Tkanivové Dopplerovské zobrazovanie umožňuje regionálnu kvantifikáciu pohybu myokardu (rýchlosť); zobrazovanie napätia a rýchlosti napätia umožňuje určiť regionálne deformácie, napätie určuje rozdiely v rýchlostiach medzi príslušnými oblasťami a rozdiel miery napätia na jednotku dĺžky. Tkanivové Dopplerovské zobrazovanie a zobrazovanie zmeny napätia zlepšili diagnostickú hodnotu záťažovej echokardiografie (43), čím zvýšili jej schopnosť zachytenia ischemie v skorších štádiách ischemickej kaskády. Vzhľadom na kvantitatívnu podstatu tejto techniky sa zredukovali odchýlky spôsobené operátorom a subjektivitou interpretácie výsledkov. Preto sa predpokladá, že tkanivové Dopplerovské zobrazovanie a zobrazovanie zmien napätia doplnia súčasné echokardiografické techniky zaznamenania ischemie a zlepšia presnosť a reprodu-

kovateľnosť záťažovej echokardiografie na hranici klinických možností. Sú už dôkazy, že tkanivové Dopplerovské zobrazovanie môže zdokonaľiť prognostický prínos záťažovej echokardiografie (44).

ZT v kombinácii s perfúznou scintigrafiou myokardu. Rádiofarmaká Thalium-201 a Technecium-99m sú najčastejšie používanými nosičmi, ktoré sa využívajú v jednofotónovej emisnej počítačovej tomografii (single-photon emission computed tomography, SPECT) v kombinácii so symptómami limitovaným ZT s použitím ergometrického bicykla alebo bežiacieho pásu. Hoci sa viacnásobné planárne zobrazenia najprv používali pri perfúznej scintigrafii myokardu, neskôr sa v značnej miere nahradili používaním SPECT, ktorá je najlepšia metodika z pohľadu lokalizácie, kvantifikácie a kvality zobrazenia. SPECT perfúzna scintigrafia sa používa na získanie zobrazení miest vychytávajúcich izotopy, čo odráža relatívny lokálny tok krvi v myokarde. Touto technikou sa hypoperfúzia myokardu charakterizuje znížením vychytávania izotopov počas záťaže v porovnaní s vychytávaním v čase pokoja. Zvýšené vychytávanie látok perfúzie myokardu v oblasti pľúc identifikuje pacientov so závažnou a rozsiahlou KCHS. Perfúzia SPECT poskytuje citlivejší a špecifickejší odhad prítomnosti KCHS v porovnaní s klasickým ZT. Bez korekcie na pozadie sa údaje o citlivosti záťažovej scintigrafie myokardu pohybujú v rozmedzí 70 – 98 % a špecificita 40 – 90 %, s priemernými hodnotami v rozsahu 85 – 95 % (pre senzitivitu) a 70 – 75 % (pre špecificitu) podľa typu metaanalýzy (40, 41, 45, 46).

Farmakologické ZT kombinované so zobrazovacími technikami. Hoci sa klasický ZT v kombinácii so zobrazovacími metódami používa prednostnejšie, pretože umožňuje vyššiu fyziologickú reprodukovateľnosť a lepšie hodnotenie symptómov, možno použiť aj farmakologickú záťaž. Farmakologické ZT sa kombinujú buď so scintigrafiou myokardu, alebo echokardiografiou a indikujú sa u pacientov, ktorí nie sú schopní absolvovať ZT s dostatočnou telesnou záťažou, alebo sa môžu použiť ako alternatíva klasického ZT. Ako farmakologická záťaž sa používajú dva prístupy: buď (i) infúzia krátkodobo účinkujúcich sympatomimetík, ako je dobutamín v zvyšujúcej sa dávke podľa protokolu, ktorý zvyšuje spotrebu kyslíka myokardom a navodzuje stav imitujúci telesnú námahu; alebo (ii) infúzia koronárnych vazodilatancií (napríklad adenozínu a dipryridamolu), ktoré vytvárajú rozdiel medzi oblasťami zásobovanými zdravými artériami (kde sa perfúzia zvýši), a oblasťami zásobovanými koronárnymi artériami s významnými stenózami, kde vzostup perfúzie nie je taký výrazný alebo dokonca klesá (*steal phenomenon*, fenomén kradnutia).

Všeobecne je farmakologická záťaž bezpečná a pacienti ju dobre znášajú. Zvýšenú opatrnosť treba venovať informácii, či pacienti, ktorým sa počas testu aplikujú vazodilatanciá (adenozín alebo dipryridamol), neužívajú súčasne dipryridamol ako antitrombotickú terapiu alebo z iného dôvodu. Dôležité je, aby pacienti v priebehu 12 – 24 hodín pred farmakologickým ZT neužili kofeín, pretože interferuje s metabolizmom uvedených vazodilatancií. Adenozín môže u astmatikov vyvolať bronchospazmus, preto sa ako alternatívna záťažová látka v týchto prípadoch môže použiť dobutamín. Diagnostická hodnota farmakologického ZT kombinovaného s vyšetrením perfúzie myokardu a záťažového farmakologického echokardiografického testu je porovnateľná s klasickým ZT kombinovaným so zobrazovacími technikami. Publikovaná senzitivita dobutamínového záťažového echokardiografického vyšetrenia sa pohybuje medzi 40 až 100 % a špecificita medzi 62 – 100 %; senzitivita pri ZT s vazodilatanciami je v rozmedzí 56 – 92 %, špecificita 87 – 100 % (39, 40). Senzitivita odhalenia KCHS adenozínomou SPECT sa pohybuje v rozmedzí 83 – 94% a špecificita medzi 64 – 90 % (40).

Spoločne ZT s echokardiografickým vyšetrením ZT s perfúznou scintigrafiou myokardu, či už s využitím telesnej alebo farmakologickej

**Tabuľka 4** Zhrnutie charakteristík ZT určených na diagnostiku stabilnej angíny

	Diagnostika KCHS	
	senzitivita (%)	špecificita (%)
ZT EKG + telesná záťaž	68	77
ZT ECHO + telesná záťaž	80 – 85	84 – 86
ZT EKG + perfúzia myokardu + telesná záťaž	85 – 90	70 – 75
ZT ECHO + i. v. dobutamín	40 – 100	62 – 100
ZT ECHO + vazodilatancia	56 – 92	87 – 100
ZT perfúzia myokardu + vazodilatancia	83 – 94	64 – 90



formy záťaže, majú veľmi podobné využitie. Výber metódy závisí vo veľkej miere od miestnych podmienok a odborného zázemia. Výhodami záťažovej echokardiografie oproti záťažovej perfúzne scintigrafii sú vyššia špecifická, možnosť podrobnejšieho posúdenia anatómie a funkcie srdca, väčšia dostupnosť a nižšia cena, navyše bez radiačnej záťaže. Na druhej strane ale u minimálne 5 – 10 % pacientov nemožno získať dostačujúcu kvalitu echokardiografického obrazu. Vývoj kvantitatívnych echokardiografických techník, ako je Dopplerovské zobrazovanie tkaniva, predstavuje krok dopredu k zvýšeniu interindividuálnej zhody a spoľahlivosti echokardiografického vyšetrenia.

Hoci existujú dôkazy podporujúce superioritu ZT v kombinácii so zobrazovacími technikami nad klasickým EKG-záťažovým testom pri stanovení diagnózy, je veľmi dôležité vziať do úvahy finančné náklady pri použití ZT so zobrazovacími technikami u všetkých potencionálnych pacientov v iniciálnej fáze diagnostiky. ZT v kombinácii so zobrazovacími metódami sú významným prínosom pri hodnotení pacientov s nízkou pravdepodobnosťou ochorenia pred testom, najmä u žien (47, 48), ak klasický ZT neposkytne jasný záver, pri vybratých léziách určených na revaskularizáciu a pri hodnotení prítomnosti ischémie po revaskularizácii (49, 50).

Opis metód detekcie viability myokardu nie je predmetom tohto odporúčania. Správu o zobrazovacích technikách na detekciu hibernujúceho myokardu v minulosti publikovala pracovná skupina ESC (51). Na záver možno povedať, že aj keď ZT kombinovaný so zobrazovacími technikami môže poskytnúť presné hodnotenie časových zmien lokalizácie a rozsahu ischémie a hodnotenie reakcie na liečbu, neodporúča sa rutinne vykonávať pravidelné opakovanie ZT kombinovaného so zobrazovacími technikami u pacientov bez zmien klinického stavu.

#### **Odporúčania na použitie klasického ZT kombinovaného so zobrazovacími technikami (echokardiografia alebo perfúzia myokardu) pri iniciálnom diagnostickom hodnotení AP**

##### **Trieda I**

1. Pacienti s abnormalitami na pokojovom EKG (BLR, depresia segmentu ST > 1 mm, rytmus kardiosťimulátora, obraz preexcitácie), ktoré bránia presnej interpretácii EKG zmien počas ZT (dôkazová úroveň B)
2. Pacienti s nehodnotiteľným výsledkom klasického ZT (pre diagnostiku KCHS), ale primeranou toleranciou telesnej záťaže, u ktorých nie je vysoká pradedodobnosť významnej KCHS a u ktorých stále nie je stanovená diagnóza (dôkazová úroveň B)

##### **Trieda IIa**

1. Pacienti s predchádzajúcou revaskularizáciou myokardu (PKI alebo CABG), u ktorých je potrebné lokalizovať ischémiu (dôkazová úroveň B)
2. Ako alternatíva klasického ZT u pacientov, ak to umožňuje technické vybavenie, finančné a personálne zabezpečenie (dôkazová úroveň B)
3. Ako alternatíva klasického ZT u pacientov s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia, napríklad u žien s atypickou bolesťou na hrudníku (dôkazová úroveň B)
4. Posúdenie funkčnej závažnosti pri koronarografickom náleze mierne pokročilých (intermediárnych) lézií (dôkazová úroveň C)
5. Lokalizácia ischémie pri plánovaní revaskularizačných možností u pacientov, ktorí sú po koronárnej artériografii (dôkazová úroveň B)

#### **Odporúčania na použitie farmakologického ZT kombinovaného so zobrazovacími technikami (echokardiografiou alebo perfúziou myokardu) pri iniciálnom diagnostickom hodnotení AP**

##### **Triedy I, IIa a IIb**

1. Indikácie sú zhodné s vyššie uvedenými, ak pacient nie je schopný absolvovať telesnú záťaž

*Záťažový test kombinovaný s magnetickou rezonanciou srdca.* ZT kombinovaný s kardiálnou magnetickou rezonanciou (*cardiac magnetic resonance* = CMR) v spojení s infúznym podaním dobutamínu možno použiť na zistenie abnormalít pohybu steny srdca, ktoré vyvolávajú ischémiu alebo abnormality perfúzie myokardu. Ukázalo sa, že detekcia abnormalít pohybu srdcovej steny je vďaka vysokej kvalite zobrazovania porovnateľná najmä s dobutamínovou záťažovou echokardiografiou (DSE) (52). Aj keď je vyšetrenie perfúzie pomocou CMR pre klinické účely stále vo vývoji, výsledky sú veľmi dobré v porovnaní s röntgenologickou koronárnou angiografiou, PET alebo SPECT technikami.

Nedávny panelový konsenzus hodnotiaci súčasné indikácie CMR udelil triedu II odporúčaniam pre vyšetrenie pohybov srdcovej steny pomocou CMR a perfúznemu zobrazovaniu pomocou CMR (trieda II poskytuje klinicky relevantné informácie a je frekventne užitočná; iné techniky môžu tiež poskytovať podobné informácie; názor je podporený obmedzeným množstvom vedeckých literárnych údajov) (53).

#### *Echokardiografické vyšetrenie v pokoji*

Pokojujová dvojdimeziálna a dopplerovská echokardiografia je vhodná na detekciu alebo vylúčenie možnosti iných ochorení, ako sú valvulárne ochorenia srdca (54) a hypertrofická kardiomyopatia (55) ako príčiny symptómov, umožňuje tiež posúdenie ventrikulárnej funkcie (38). Na čisto diagnostické účely sa echokardiografia používa u pacientov s klinicky zistenými srdcovými ťesťami, s anamnézou a EKG zmenami kompatibilnými s hypertrofickou kardiomyopatiou alebo prekonaným infarktom myokardu a s príznakmi zlyhávajúceho srdca. Magnetickú rezonanciu srdca možno tiež použiť na určenie štruktúrnych abnormalít srdca a na posúdenie ventrikulárnej funkcie. Rutinné použitie na uvedené účely je obmedzené dostupnosťou.

Súčasné pokroky v tkanivovom Dopplerovskom zobrazovaní a pri meraní rýchlosti napätia významne zlepšili možnosť hodnotenia diastolickej dysfunkcie (56, 57), avšak klinické využitie izolovanej diastolickej dysfunkcie pre liečbu a prognózu je nedostatočne definované. Aj keď sa diagnostický prínos hodnotenia štruktúry srdca a funkcie u pacientov s AP prevažne koncentruje do špecifických podskupín, posúdenie ventrikulárnej funkcie je veľmi dôležité pre stratifikáciu rizika, kde echokardiografia (alebo alternatívne metódy stanovenia ventrikulárnej funkcie) má oveľa širšie indikácie.

#### **Odporúčania pre echokardiografiu pri iniciálnom diagnostickom hodnotení AP**

##### **Trieda I**

1. Pacienti s abnormálnym auskultačným nálezom, svedčiacim pre valvulárne ochorenie srdca alebo hypertrofickú kardiomyopatiu (dôkazová úroveň B)
2. Pacienti s podozrením na zlyhávanie srdca (dôkazová úroveň B)
3. Pacienti po IM (dôkazová úroveň B)
4. Pacienti s BLR, vlnami Q alebo inými významnými abnormalitami na EKG, vrátane EKG obrazu hypertrofie LK (dôkazová úroveň C)

#### *Ambulantné 24-hodinové monitorovanie EKG (Holter).*

Ambulantné 24-hodinové elektrokardiografické monitorovanie (Holter) môže odhaliť ischémiu myokardu v priebehu bežných „denných“ aktivít (58), ale pri chronickej SAP zriedkavo doplní diagnos-

tické informácie nad rámec údajov získaných záťažovými testami (59, 60). Holter môže mať opodstatnenie u pacientov s podozrením na vazospastickú AP. Holter môže mať význam u pacientov so SAP a s podozrením na významné arytmie, pretože je dôležitou metódou ich diagnostiky. Opakované vyšetrenie Holtera na posudzovanie pacientov s chronickou SAP sa neodporúča.

#### **Odporúčania pre ambulantné 24-hodinové monitorovanie EKG (Holter) pri iniciálnom diagnostickom hodnotení AP**

##### **Trieda I**

1. Stabilná AP s podozrením na prítomnosť arytmií (dôkazová úroveň B)

##### **Trieda IIa**

1. Suspektná vazospastická AP (dôkazová úroveň C)

#### *Neinvasívne techniky na určenie koronárnych kalcifikácií a anatómie koronárnych ciev*

**Počítačová tomografia.** Je overené, že počítačová tomografia s elektrónovým lúčom (electron beam computed tomography – EBCT) a multiúrovňová CT (multi-slice MDCT) sú efektívne metódy na detekciu koronárneho vápnika a kvantifikáciu rozsahu koronárnych kalcifikácií. Najčastejšie používané Agatstonove skóre (61) sa zakladá na hodnotení plochy a denzity kalcifikovaných plakov. Vypočítava sa špeciálnym počítačovým programom a používa sa na kvantifikáciu koronárnej kalcifikácie. V populačných štúdiách detekcie koronárneho vápnika možno zistiť pacientov s vysokým rizikom závažného koronárneho ochorenia. U pacientov so stabilnou angínou sa však hodnotenie koronárnej kalcifikácie neodporúča vykonávať rutinne ako diagnostický postup (62, 63).

Čas potrebný na získanie zobrazenia a rozlíšenia v EBCT a MDCT sa skrátil do takej miery, že CT koronárnu artériografiu možno vykonať s použitím injekčnej intravenózne kontrastnej látky (64). Zdá sa, že MDCT alebo multiúrovňová CT je sponedzi oboch techník výhodnejšia v zmysle neinvasívneho zobrazovania koronárnych artérií, pričom predbežné výsledky štúdií naznačili vynikajúcu kvalitu zobrazenia a možnosť vyšetrenia artériovej steny a charakteristiky aterosklerotických plakov. S použitím 16-úrovňových CT skenerov sa zistila senzitivita a špecificita (segmentová špecificita) CT angiografie pri detekcii koronárnych ochorení 95 %, respektíve 98 % (64). V štúdiách používajúcich 64-detektorové skenovanie sa zistila senzitivita 90 – 94 % a špecificita 95 – 97 %, a čo je dôležité, negatívna prediktívna hodnota 93 – 99 % (66, 67). Konzervatívny návrh hovorí, že CT angiografia by sa mala použiť u pacientov s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou (< 10 %) koronárneho ochorenia srdca s nejasným funkčným testom (podľa ZT alebo ZT v kombinácii so zobrazovaním myokardu).

#### **Odporúčania pre použitie CT angiografie pri SAP**

##### **Trieda IIb**

1. Pacienti s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia, s neurčitým klasickým ZT alebo ZT v kombinácii so zobrazovaním myokardu (dôkazová úroveň C)

**Magnetická rezonančná artériografia.** Podobne ako v prípade CT, pokroky v magnetickej rezonančnej technológii umožňujú neinvasívnu MR kontrastnú koronárnu artériografiu (53). V súčasnosti

však možno považovať uvedenú metódu za hodnotný prostriedok výskumu a neodporúča sa ako rutinný klinický výkon pri diagnostickom hodnotení SAP.

#### **Invasívne techniky na určenie anatómie koronárnych ciev**

##### *Koronárna artériografia*

Koronarografické vyšetrenie je dôležitým vyšetrovacím postupom, ktorý pomôže určiť diagnózu a stanoviť optimálny liečebný postup. Neinvasívne vyšetrenia pomôžu pri stratifikácii rizika a vytypovaní pacientov s pravdepodobným závažným koronárnym postihnutím, vhodných pre invazívny postup. Neinvasívne techniky môžu byť kontraindikované v dôsledku závažnej komorbidity, alebo poskytujú neurčité výsledky. U pacientov, ktorí prežili resuscitáciu po zástave obehu, je otázka týkajúca sa prítomnosti alebo neprítomnosti koronárneho ochorenia kľúčová (68, 69). Neinvasívne vyšetrenia navyše neumožňujú hodnotenie vhodnosti revaskularizácie, o ktorej možno uvažovať zo symptomatických ako aj prognostických dôvodov.

Koronarografia je teda u pacientov so SAP kľúčovým vyšetrením, pretože poskytuje spoľahlivé informácie o prítomnosti alebo neprítomnosti koronárnej stenózy, určuje terapeutické možnosti (vhodnosť farmakoterapie alebo revaskularizácie myokardu) a taktiež prognózu pacienta. Výskyt významných komplikácií spojených s rutinnou diagnostickou katetrizáciou pacientov sa pohybuje v rozmedzí 1 – 2 %. Riziko mortality, IM alebo cievnnej mozgovej príhody sa pohybuje medzi 0,1 – 0,2 % (70).

Bežná koronarografia určuje rozsah obštrukcie cievného lúmenu, ale iné invazívne techniky, ako je napríklad intravaskulárny ultrazvuk (IVUS) alebo intrakoronárne fyziologické merania, umožňujú komplexnejšie hodnotenie intrakoronárných lézií. IVUS alebo meranie rýchlosti koronárneho prietoku (koronárnej vazodilatačnej rezervy) sú prínosné metódy najmä u pacientov so stredne závažnými stenózami zistenými bežnou koronarografiou alebo pri optimalizovaní perkutánnej koronárnej intervencie. Pri SAP sa však nevyžadujú ako rutinné vyšetrenie (pozri úplný text dokumentu na [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

#### **Odporúčania pre koronarografické vyšetrenie na stanovenie diagnózy pri SAP**

##### **Trieda I**

1. Závažná SAP (trieda 3 alebo vyššia podľa klasifikácie Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti – CCS), s vysokou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia, najmä ak symptómy nereagujú adekvátne na farmakoterapiu (dôkazová úroveň B)
2. Pacienti, ktorí prežili zastavenie srdca (dôkazová úroveň B)
3. Pacienti so závažnými komorovými arytmiami (dôkazová úroveň C)
4. Pacienti, ktorí sa podrobili revaskularizácii myokardu (PKI, CABG), u ktorých sa zistil včasný návrat miernej až závažnej AP (dôkazová úroveň C)

##### **Trieda IIa**

1. Pacienti so stredným až vysokým rizikom ochorenia, u ktorých neinvasívne vyšetrenia boli nejednoznačné, alebo protichodné (dôkazová úroveň C)
2. Pacienti s vysokým rizikom restenóz po PKI, ak sa táto vykonala na prognosticky dôležitom mieste (dôkazová úroveň C)

#### **Stratifikácia rizika**

Dlhodobá prognóza SAP je variabilná; rozsah liečebných možností sa výrazne rozšíril od jednoduchej kontroly symptómov až po

účinné a často nákladné stratégie, ktoré zlepšujú prognózu. Ak diskutujeme o stratifikácii rizika pri SAP, je potrebné uviesť, že primárne riziko zodpovedá riziku kardiovaskulárnej smrti, ale 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 pacientmi, zamestnávateľmi, poisťovňami, špecialistami – nekardiológmi, ktorí zvažujú možnosti terapie súčasne prebiehajúcich ochorení. Druhým cieľom je pomôcť pri výbere vhodnej terapie.

Pri niektorých druhoch manažmentu, predovšetkým pri revascularizácii a/alebo intenzívnej farmakologickej terapii je prognóza u vysokorizikových podskupín len domnienkou, pričom u pacientov s dobrou prognózou má obmedzený, prípadne žiadny prínos. Tento fakt nariaďuje identifikáciu vysokorizikových pacientov pri začiatčnom určovaní stabilnej angíny, ktorí s veľkou pravdepodobnosťou budú profitovať z agresívnejšej terapie.

Desaťročná kardiovaskulárna mortalita > 50 % (> 0,5 % za rok) sa hodnotí ako vysoké riziko pri implementácii smerníc primárnej prevencie (250). Absolútne hodnoty, tvoriace vysoké riziko a nízke riziko, nie sú však definované pre pacientov s už diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením (68, 251). Tento problém má vzťah k ťažkostiam pri porovnávaní odhadovania rizík v rôznych populáciách, určovaní presnosti individualizovaných odhadov rizika a pri syntéze viacerých často samostatne sledovaných zložiek rizika do odhadu rizika jednotlivca. Ak sa k tomuto faktoru pridá neustále sa meniace vnímanie podstaty vysokého a nízkeho rizika verejnou a odborníkmi v priebehu posledných štyroch až piatich dekád (keď sa definovalo mnoho predpovedných faktorov určujúcich začiatkové riziko), príčiny chýbajúcej definície sa ťažko prekonávajú.

Kým sa očakáva vývoj robustného a prispôsobivého modelu odhadovania rizika, ktorý bude zohľadňovať všetky aspekty stratifikácie rizika, jestvuje alternatívny pragmatický postup založený na údajoch z klinických štúdií. Existujú problémy súvisiace s tendenciou k tomu, ako sa interpretujú a zovšeobecňujú údaje z klinických štúdií, pričom tieto údaje ponúkajú odhad úrovni absolútneho rizika dosiahnuteľných modernou konvenčnou liečbou aj u pacientov s potvrdeným vaskulárnym ochorením. Na druhej strane tieto výsledky umožňujú urobiť odhad, čo možno považovať za podstatu vysokého, nízkeho a stredného rizika pri súčasných podmienkach pre potreby určenia hranice medzi invazívnym vyšetrením a posilnením farmakoterapie.

Frekvencia kardiovaskulárnych úmrtí v štúdií PEACE (74) bola < 1 % ročne, kým ročná miera kardiovaskulárnej mortality „vysokorizikových“ populácií, ako sú diabetici v štúdií MICRO-HOPE (75) a v populácii IONA (76) bola > 2 %. Pokiaľ nie je v texte určené inak, pre potreby tohto odporúčania, ak sa jednotlivci s SAP hodnotí na základe správne zvalidovaného modelu odhadu rizika s ročnou kardiovaskulárnou mortalitou > 2 %, považuje sa za vysokorizikového, kým ročná kardiovaskulárna mortalita je < 1 %, hodnotí sa ako nízkorizikový, v prípade mortality 1 – 2 % ako pacient so stredným rizikom.

Klinické hodnotenie, reakcia na záťažové testy, kvantifikácia komorovej funkcie a rozsah KCHS sú štyri kľúčové časti informácie potrebnej na stratifikáciu pacientovho rizika. Stratifikácia rizika všeobecne má pyramídovú štruktúru, pričom najzákladnejšou požiadavkou u všetkých pacientov je stratifikácia rizika klinickým hodnotením, po ktorej vo väčšine prípadov nasleduje neinvazívne hodnotenie ischémie a komorovej funkcie a napokon u vybranej časti pacientov nasleduje koronárna artériografia.

## Stratifikácia rizika používajúca klinické hodnotenie

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie môžu poskytnúť veľmi dôležité prognostické informácie. Na tejto úrovni možno obyčajne začleniť do stratifikácie rizika aj elektrokardiografiu a výsledky laboratórnych testov uvedených v predchádzajúcich kapitolách, ktoré môžu neskôr modifikovať odhadnutie rizika. Ukázalo sa, že faktory ako diabetes mellitus, arteriálna hypertenzia, aktuálne fajčenie a zvýšené sérové hladiny celkového cholesterolu (u neliečených pacientov alebo zvýšené napriek terapii) sú predpokladom pre nepriaznivé výsledky pacientov so SAP alebo iných populácií so známym koronárnym ochorením. Vyšší vek je dôležitým faktorom, ktorý je potrebné zohľadniť, rovnako aj predchádzajúci IM (77, 78), symptómy zlyhávajúceho srdca (77 – 79) a charakter výskytu (aktuálne vzniknutá alebo progresívna) a závažnosť angíny, predovšetkým ak nereaguje na terapiu (80 – 82). Typická AP sa preukázala ako významný prognostický faktor u pacientov, ktorí sa podrobili koronárnej angiografii, ale vzťah typickej angíny k prognóze je sprostredkovaný vzťahom k rozsahu koronárneho ochorenia. Charakter výskytu AP, jej frekvencia a abnormality pokojového EKG sú nezávislými predurčujúcimi faktormi prežívania samotného a prežívania bez IM a môžu byť skombinované v jednoduchom závažnom skóre na odhad výsledkov (obrázok 2), najmä prvý rok po stanovení. Efekt skóre AP na prognózu sa neprejaví skôr ako po troch rokoch a je väčší, ak sa zachová komorová funkcia (72, 80).

Pri určovaní rizika môže tiež pomôcť fyzikálne vyšetrenie. Prítomnosť periférneho vaskulárneho ochorenia (buď dolných končatín, alebo karotídy) odhaľuje pacientov so SAP, ktorí majú vyššie riziko následných kardiovaskulárných príhod. Príznaky súvisiace so zlyhávajúcim srdcom (ktoré odrážajú funkciu LK) navyše naznačujú nepriaznivú prognózu.

U pacientov so SAP, u ktorých sa zistili abnormality na pokojovom EKG (obraz prekonaného IM, ľavoramiennová blokáda, ľavá predná fascikulárna blokáda, hypertrofia LK, A-V blokáda 2. a 3. stupňa alebo fibrilácia predsiení – AF), je väčšie riziko výskytu kardiovaskulárných príhod v budúcnosti ako u pacientov s normálnym pokojovým EKG. V neselektovanej populácii so SAP je základná úroveň rizika pravdepodobne nižšia ako v mnohých citovaných štúdiách, ak akceptujeme skutočnosť, že mnohé z týchto štúdií sa uskutočnili s pacientmi, ktorí sa podrobili ďalšiemu angiografickému hodnoteniu.

## Odporúčania na stratifikáciu rizika na základe klinického hodnotenia, vrátane EKG a laboratórnych testov u pacientov so SAP

### Trieda I

1. Podrobná klinická anamnéza a fyzikálne vyšetrenie vrátane výpočtu BMI a/alebo odmerania obvodu pásu u všetkých pacientov, zahŕňajúca aj úplný opis symptómov, kvantifikáciu funkčných porúch, predchádzajúcu liečebnú anamnézu a kardiovaskulárny rizikový profil (dôkazová úroveň B)
2. Pokojové EKG u všetkých pacientov (dôkazová úroveň B)

Skóre = priebeh angíny x (1 + frekvencia) + abnormality ST/T  
 stabilná AP = 0 (do 5) (6 bodov)  
 progresívne sa zhoršujúca AP = 1  
 nočná bolesť na hrudníku = 2  
 nestabilná AP = 3

**Obrázok 2** Prognostické skóre AP. Charakter výskytu AP možno použiť na odhad prognózy (80)

## Stratifikácia rizika s použitím ZT

Záťažové testy môžu mať formu telesnej alebo farmakologickej záťaže s/bez zobrazovania myokardu. Prognostické informácie získané zo ZT súvisia nielen s detekciou príznakov ischémie myokardu ako jednoduchou binárnou odpoveďou, ale aj s prahom vzniku ischémie, jej rozsahom a závažnosťou (s použitím zobrazovacích techník) a s funkčnou kapacitou (pri ZT s telesnou námahou). Sám ZT nie je postačujúcou metódou na určenie rizika budúcich príhod. Riziková stratifikácia rizika so ZT by mala byť súčasťou procesu, ktorý obsahuje ľahko dostupné údaje z klinických vyšetrení, ktoré by sa nemali použiť oddelene. Záťažové testy sa preto vykonávajú na to, aby poskytl doplnujúce informácie o rizikovom statuse pacienta.

Symptomatickí pacienti so suspektnou alebo známou KCHS by sa mali podrobiť testovaniu na ohodnotenie rizika výskytu kardiovaskulárnych príhod v budúcnosti, a to aj v prípade, ak je indikovaná urgentné koronarografické vyšetrenie. Zatiaľ ale nebola publikovaná žiadna randomizovaná klinická štúdia, ktorá sa zaoberá záťažovými testami, a preto základné dôkazy sú postavené len na observačných štúdiách. Výber typu prvého ZT by sa mal odvíjať od pokojového EKG pacienta, telesnej schopnosti podstúpiť záťaž, od kvalifikovanosti pracovníka a dostupnej prístrojovej techniky.

**Záťažové EKG.** Záťažové EKG sa rozsiahlym spôsobom validovalo ako dôležitý nástroj stratifikácie rizika u symptomatických pacientov so známym alebo suspektným koronárnym ochorením srdca. Prognostickými markermi ZT sú: kapacita telesnej záťaže, reakcia TK na záťaž a prítomnosť ischémie myokardu vyvolanej cvičením (klinické a elektrokardiografické znaky). Maximálna dosiahnutá kapacita telesnej záťaže je silným prognostickým markerom. Tento parameter aspoň čiastočne ovplyvňuje veľkosť pokojovej dysfunkcie LK a veľkosť následnej dyfunkcie LK, vyvolanej telesným cvičením (29, 83). Kapacita cvičenia tiež závisí od veku, celkovej telesnej kondície, komorbidít a psychologického stavu. Kapacitu telesného cvičenia možno odmerať maximálnym trvaním cvičenia, maximálnou dosiahnutou hodnotou MET, maximálnym dosiahnutým pracovným zaťažením vo Wattoch (W), maximálnou dosiahnutou SF a tzv. dvojproduktom (súčin SF a systolický TK). U pacientov so známou KCHS alebo miernou poruchou funkcie LK je 5-ročné prežívanie vyššie, ak lepšie tolerovali telesnú záťaž (29, 77, 84 – 86).

Niekoľko klinických štúdií sa pokúšalo začleniť viacero premenných pri telesnej záťaži do výpočtu prognostického skóre. Klinická hodnota ZT sa značne zvýšila multivariačnou analýzou, ktorá zahŕňa niekoľko premenných veličín, nameraných pri telesnej záťaži u daného pacienta, ako je napríklad kombinácia SF na vrchole telesnej záťaže, hodnota depresie segmentu ST, prítomnosť/nepítomnosť AP počas ZT, hodnota maximálneho pracovného zaťaženia a strmosť segmentu ST (84, 87 – 89).

Duke treadmill score – DTS (skóre vypočítané pri ZT na bežiacom páse podľa autorov z Duke University) je veľmi dobre validované skóre, ktoré spája dĺžku trvania telesnej záťaže, hodnotu denivelácie segmentu ST počas ZT a prítomnosť/nepítomnosť AP počas telesnej záťaže s cieľom zhodnotiť rizikovosť pacienta (84, 88) (obrázok 3). V pôvodnom opise tohto skóre v populácii s podozrením na KCHS skóre u dvoch tretín pacientov, indikujúce nízke riziko, malo mieru prežívania štyri roky 99 % (priemerná ročná mortalita 0,25 %). U 4 % jedincov skóre indikovalo vysoké riziko, títo mali mieru prežívania 79 % (priemerná ročná mortalita bola 5 %). Ukázalo sa, že kombinácia telesnej záťaže a klinických parametrov s použitím skóre, akým je DTS alebo aj bez neho, je účinnou metódou rozlíšenia vysoko- a nízkorizikových skupín v populácii so známym alebo suspektným koronárnym ochorením srdca.

Skóre vypočítané z parametrov ZT na bežiacom páse podľa Duke University		
čas cvičenia v minútach		<i>n</i>
mm depresie segmentu ST x 5		- <i>n</i>
nelimitujúca AP x 4		- <i>n</i>
limitujúca AP x 8		- <i>n</i>
Riziko		Jednoročná mortalita
nízke	≥ 5	0,25 %
stredné	4 až -10	1,25 %
vysoké	≤ -11	5,25 %

**Obrázok 3** DTS (skóre z parametrov ZT na bežiacom páse podľa Duke University) (88)

**Záťažová echokardiografia.** Záťažovú echokardiografiu možno tiež účinne využiť na rozlíšenie pacientov podľa rizika výskytu kardiovaskulárnych príhod (41, 90), pričom má vynikajúcu negatívnu prediktívnu hodnotu (91, 92) u pacientov s negatívnym výsledkom ZT. Ich vypočítané riziko závažnej smrti (v dôsledku IM) je < 0,5 % /rok. Riziko výskytu príhod je ovplyvnené tak výskytom abnormalít pohyblivosti komorovej steny v pokoji, ako aj množstvom abnormalít pohybu komorovej steny, ktoré boli navodené počas záťažového echokardiografického testu. Čím viac sa vyskytuje abnormalít v pokoji a indukovaných ischémiou myokardu počas telesnej záťaže, tým je riziko väčšie (38). Zistenie jedincov vysokorizikovej skupiny umožňuje výber vhodných vyšetrení a/alebo intervencií.

**Záťažová perfúzna scintigrafia.** Normálny obraz záťažovej perfúzie myokardu má vysokú predikciu benígnej prognózy. V niekoľkých štúdiách s tisíckami pacientov sa zistilo, že normálna záťažová perfúzia myokardu sa spája s menej ako 1 %-nou mierou kardiálneho úmrtia a IM, čo je takmer taká nízka hodnota ako sa zistila v bežnej populácii. Výnimkou môžu byť pacienti s normálnym perfúznym zobrazením myokardu, buď s vysokým rizikovým skóre podľa klasického ZT na bežiacom páse, alebo so závažnou pokojovou dysfunkciou LK (93).

Abnormálne nálezy perfúzne scintigrafie myokardu sa na druhej strane spájajú so závažnou KCHS a následnými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Indikátormi nepriaznivej prognózy sú: veľké záťažou indukované poruchy perfúzie, defekty z viacerých oblastí koronárneho riečiska, dočasná pozážožová ischemická dilatácia LK a u pacientov vyšetovaných Tháliom-201 zvýšené vychytávanie v pľúcach po telesnej alebo farmakologickej záťaži (46, 94).

ZT kombinovaný so zobrazovacími metódami myokardu ponúka viac prognostických informácií ako farmakologický ZT, pretože obsahuje informácie o symptómoch, údaj o záťažovej tolerancii a o hemodynamickej reakcii na telesnú záťaž, ktoré dopĺňajú údaje získané zo samotnej perfúzie myokardu.

### Odporúčania na stratifikáciu rizika na základe EKG ZT pri SAP pacientov schopných podstúpiť telesné cvičenie

#### Trieda I

1. Všetci pacienti bez významných abnormalít na pokojovom EKG, ktorí sa podrobujú iniciálnemu vyšetreniu (dôkazová úroveň B)
2. Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou po významnej zmene symptomatológie (dôkazová úroveň C)

#### Trieda IIa

1. Pacienti po revascularizácii myokardu s významným zhoršením symptómov (dôkazová úroveň B)

---

**Odporúčania na stratifikáciu rizika na základe ZT kombinovanej so zobrazovacími metódami (perfúzia myokardu alebo echokardiografia) u pacientov so SAP, ktorí sú schopní absolvovať telesnú záťaž**

---

**Trieda I**

1. Pacienti s abnormalitami na pokojovom EKG (BLR, depresia segmentu ST > 1 mm, rytmus kardiostimulátora alebo WPW), ktoré bránia korektnej interpretácii EKG zmien počas ZT (dôkazová úroveň C)
2. Pacienti s nejednoznačne zhoditeľným klasickým ZT, ale so strednou až vysokou pravdepodobnosťou ochorenia (dôkazová úroveň B)

**Trieda IIa**

1. Pacienti so zhoršením symptómov AP po revaskularizácii myokardu (dôkazová úroveň B)
  2. Alternatíva klasického ZT, ak to umožňuje zdravotnícke zariadenie, finančné a personálne zdroje (dôkazová úroveň B)
- 

**Odporúčania na stratifikáciu rizika na základe kombinácie ZT s farmakologickou záťažou (perfúzia alebo echokardiografia) u pacientov so SAP**

---

**Trieda I**

1. Pacienti, ktorí nemôžu absolvovať telesnú záťaž
- 

Ostatné indikácie v triedach I a II sú rovnaké ako pre ZT, kombinovaný so zobrazovacími metódami pri telesnej námahe (perfúzia alebo echokardiografia) u pacientov so SAP, ktorí sú schopní telesnej námahy, ale miestne podmienky neumožňujú ZT kombinovaný so zobrazovacími metódami pri telesnej záťaži.

**Stratifikácia rizika na základe hodnotenia funkcie ľavej komory**

Najsilnejším určujúcim faktorom dlhodobého prežívania je systolická funkcia LK. U pacientov so SAP stúpa mortalita so znižovaním ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK). Pokojová EF < 35 % zodpovedá miere ročnej mortality väčšej ako 3 % ročne (77, 79, 95, 96). Údaje pri dlhodobom sledovaní pacientov v registri CASS ukázali, že 72 % úmrť sa vyskytlo u 38 % populácie, ktorá mala buď dysfunkciu LK, alebo závažné koronárne ochorenie. Hodnota 12-ročného prežívania pacientov s EFLK > 50 % bola 35 – 49 % (96), pričom u pacientov s EFLK < 35 % to bolo 73, 54 a 21 % (p < 0,0001). Prognóza pacientov s normálnym EKG a nízkym klinickým rizikom výskytu závažnej ICHS je na druhej strane vynikajúca (82). Parametre systolickej funkcie ľavej komory poskytujú ďalšie prognostické informácie o koronárnej anatómii.

Klinické hodnotenie načrtnuté v predchádzajúcich kapitolách môže stanoviť, ktorí pacienti trpia zlyhávajúcimi srdcom, a preto je u nich podstatne vyššie riziko kardiovaskulárnych príhod. Prevalencia asymptomatických ventrikulárnych dysfunkcií nie je pritom zanedbateľná (281 – 283). Uvádza sa, že je dvakrát taká vysoká ako prevalencia klinického zlyhania srdca, pričom koronárna choroba srdca je hlavným rizikovým faktorom jej výskytu.

Zistilo sa, že rozmery ľavej komory sú významnou prognostickou informáciou, ktorá sa pripočítava k výsledkom záťažových testov populácie so stabilnou angínou sledovanou dva roky (100). V štúdií sledujúcej hypertonikov bez AP bolo použitie echokardiografie na stanovenie komorovej štruktúry a funkcie, spôsobilo v 37 % prípadov reklasifikáciu zo stredne/nízko rizikovej skupiny pacientov do

vysokorizikovej skupiny (101). Európske odporúčania o manažmente hypertenzie odporúčajú vykonať echokardiografické vyšetrenie pacientom s artériovou hypertenziou (102). Osobitnú pozornosť treba tiež venovať diabetickej populácii s AP. Echokardiografia u diabetikov s AP má výhody pri identifikácii hypertrofie LK a hodnotení diastolickej aj systolickej dysfunkcie, pretože u diabetickej populácie sú všetky spomenuté stavy častejšie. Preto sa určenie funkcie komory vyžaduje pre stratifikáciu rizika u pacientov so SAP. Zistenie hypertrofie komôr (echokardiograficky alebo MRI), ako aj funkcie komôr je osobitne vhodné u pacientov s artériovou hypertenziou a diabetes mellitus. Pre väčšinu ostatných pacientov určujú výber vyšetrení na stanovenie funkčných vlastností komôr ostatné vykonané alebo plánované testy, prípadne úroveň rizika stanovená inými metódami. Napríklad u pacienta, ktorý sa podrobil záťažovému testu v kombinácii so zobrazovacou metódou, možno určiť komorové funkcie z tohto testu bez ďalšieho vyšetrenia. Ďalej pacienti, ktorí sa má podrobiť koronárnej artériografii na základe vysokopozitívneho ZT pri nízkom pracovnom zaťažení, pričom v minulosti neprekonal IM, prípadne iné indikácie pre echokardiografiu, možno určiť ventrikulárnu systolickú funkciu súčasne s artériografiou.

**Odporúčania na stratifikáciu rizika echokardiografickým hodnotením funkcie komôr pri SAP**

---

**Trieda I**

1. Pokojová echokardiografia u pacientov, ktorí prekonal IM, majú príznaky zlyhávajúceho srdca, alebo sa u nich vyskytli abnormality pokojového EKG (dôkazová úroveň B)
2. Pokojová echokardiografia u pacientov s artériovou hypertenziou (dôkazová úroveň B)
3. Pokojová echokardiografia u pacientov s diabetes mellitus (dôkazová úroveň C)

**Trieda IIa**

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

**Stratifikácia rizika s použitím koronárnej artériografie**

Napriek známym limitáciám koronárnej artériografie pri identifikovaní vulnerabilných plakov, ktoré môžu viesť k akútnym koronárnym syndrómom, presvedčivo sa preukázalo, že rozsah, závažnosť obštrukcie lúmenu, lokalizácia koronárneho ochorenia, zistené koronárnou artériografiou, sú dôležitými prognostickými indikátormi u pacientov s AP (79, 95, 103, 104).

Použilo sa niekoľko prognostických ukazovateľov v zisťovaní vzťahu medzi závažnosťou ochorenia a rizikom vzniku kardiovaskulárnych príhod. Najjednoduchšia a najširšie používaná je klasifikácia ochorenia podľa postihnutia jednej, dvoch a troch koronárnych ciev alebo KCHS s postihnutím hlavného kmeňa ľavej koronárnej artérie. Podľa registra CASS pacientov liečených farmakoterapiou 12-ročné prežívanie pacientov so zdravými koronárnymi artériami predstavuje 91 % v porovnaní so 74 % u pacientov s postihnutím jednej cievy, 59 % s postihnutím dvoch ciev a 50 % u pacientov s postihnutím troch ciev (P < 0,001) (96). Pacienti so závažnou stenózou hlavného kmeňa ľavej koronárnej artérie mali prognózu pri farmakoterapii veľmi zlú. Prítomnosť závažného postihnutia proximálnej časti ľavej prednej descendentnej artérie (left anterior descending artery = LAD) tiež významne znižuje prežíva-

nie. Prežívanie 5 rokov pri postihnutí troch ciev a stenózy proximálnej LAD väčšej ako 95 % sa uvádza 54 %, v porovnaní s prežívaním 79 % u pacientov s postihnutím troch ciev, ale bez stenózy LAD (104).

Ak sa správne používajú neinvazívne testy, majú akceptovateľnú predpovednú hodnotu nežiaducich príhod. Platí to najmä v prípadoch, ak je predtestová pravdepodobnosť závažnej KCHS nízka. Ak sa odhadne ročná miera kardiovaskulárnej mortality menej alebo rovná 1 %, použitie koronárnej artériografie na identifikáciu pacientov, ktorých prognóza by sa mohla zlepšiť, je s veľkou pravdepodobnosťou nevhodné. Na druhej strane koronárna artériografia je potrebná u pacientov, ktorých riziko kardiovaskulárnej mortality je viac ako 2 % za rok. Rozhodnutie o uskutočnení koronárnej artériografie v skupine so stredným rizikom s ročnou kardiovaskulárnou mortalitou 1 – 2 % by sa malo riadiť viacerými faktormi, vrátane symptómov pacienta, funkčným statusom, životným štýlom, zamestnaním, komorbiditami a reakciou na predchádzajúcu liečbu.

So zvyšujúcim sa záujmom verejnosti a médií o dostupné lekárske technológie, v súvislosti so širokým prístupom k internetu a iným zdrojom informácií, pacient bude mať značné informácie o vyšetreniach a liečebných možnostiach svojho stavu. Preto je povinnosťou lekára zabezpečiť úplnú informovanosť pacienta o rizikách a možných prínosoch, alebo o nízkom benefite toho-ktorého konkrétneho postupu a správne usmerniť jeho rozhodnutie. Niektorí pacienti budú stále uprednostňovať farmakoterapiu pred intervenciou, ale prvok pochybnosti týkajúci sa diagnózy je neprijateľný, a to aj napriek dôkazom, ktoré im lekár poskytne. Koronárna artériografia by sa nemala vykonávať pacientom s AP, ktorí odmietajú invazívne vyšetrenia, ktorí nepreferujú revaskularizáciu, ktorí nie sú kandidátmi na PKI alebo CABG, alebo ktorým by sa intervenciou nezlepšila kvalita života.

#### **Odporúčania na stratifikáciu rizika použitím koronárnej artériografie u pacientov so SAP**

##### **Trieda I**

1. Pacienti, u ktorých sa určilo vysoké riziko nepriaznivého výsledku na základe neinvazívneho testovania, aj keď majú mierne alebo stredné silné príznaky AP (dôkazová úroveň B)
2. Závažná stabilná angína (trieda 3 podľa klasifikácie CCS), najmä ak symptómy neadekvátne reagujú na farmakoterapiu (dôkazová úroveň B)
3. SAP u pacientov, ktorí sa majú podrobiť veľkej nekardiologickej operácii, najmä vaskulárnej operácii (operácia aneurizmu aorty, femorálny bypass, endarterektómia na karotickom riečisku) so znakmi stredného alebo vysokého rizika, ktoré sa zistili neinvazívnymi vyšetreniami (dôkazová úroveň B)

##### **Trieda IIa**

1. Pacienti s nepresvedčivou diagnózou AP po neinvazívnych testoch, alebo s navzájom si odporujúcimi výsledkami rozličných neinvazívnych vyšetrení (dôkazová úroveň C)
2. Pacienti s vysokým rizikom restenóz po PKI, ak sa PKI uskutočnila na prognosticky významnom mieste (dôkazová úroveň C)

Prehľad odporúčaní na rutinné používanie vyšetrení na stanovenie diagnózy SAP, zodpovedajúce úrovňam dôkazov vo vzťahu k diagnóze a prognóze, sú uvedené v **tabuľke 5** a **tabuľke 6**.

#### **Špeciálne diagnostické stavy a okolnosti: angína pektoris s „normálnymi“ koronárnymi artériami**

Významná časť pacientov, najmä žien, ktorá sa podrobuje koronárnemu angiografickému vyšetreniu kvôli symptómom bolesti

na hrudníku, nemá signifikantnú KCHS (105). U týchto pacientov môže bolesť na hrudníku poukazovať na jednu z nasledovných troch možností: i) neanginóznou bolesť, ii) atypickú AP vrátane vazospastickej AP, iii) kardiálny syndróm X.

#### *Syndróm X*

*Klinický obraz.* Napriek tomu, že sa univerzálne neakceptuje definícia syndrómu X, na splnenie klasickej charakteristiky „syndrómu X“ (106) je potrebná prítomnosť trojice podmienok:

1. Typická AP indukovaná záťažou (s/bez následnej pokojovej AP a dyspnoe)
2. Pozitívny klasický EKG-ZT alebo ZT kombinovaný s inými metódami zobrazujúcimi myokard zobrazujúci záťaž
3. Normálne koronárne artérie

Často sa vyskytuje bolesť na hrudníku, ataky AP sa zvyčajne objavujú niekoľkokrát za týždeň, ale so stabilným charakterom. Syndróm X sa preto podobá stabilnej AP. Klinický obraz pacientov zahrnutých v štúdiách „syndrómu X“ je však veľmi rozdielny, pričom AP v pokoji sa vyskytuje často ako doplnok záťažou vyvolanej bolesti na hrudníku (107). U časti pacientov so syndrómom X možno zistiť mikrovaskulárnu dysfunkciu. Tento stav sa bežne označuje ako „mikrovaskulárna angína pektoris“ (108).

V populácii s bolesťou na hrudi „normálnymi koronárnymi artériami“ sa často vyskytuje arteriálna hypertenzia sprevádzaná ventrikulárnou hypertrofiou alebo bez nej. Hypertenzné ochorenie srdca charakterizuje dysfunkcia endotelu (109), LVH, intersticiálna a perivaskulárna fibróza s diastolicou dysfunkciou (110), zmeny v myokardiálnej a koronárnej ultraštruktúre (111) a znížená rezerva koronárneho prietoku (112). Tieto zmeny môžu spolu alebo samostatne ohrozovať koronárny tok krvi, ktorý závisí od myokardiálnych požiadaviek na kyslík, čo spôsobuje angínu. Vo väčšine prípadov by sa mala terapia zamerať na kontrolu hypertenzie, aby sa zachovala funkčná a štruktúrna integrita kardiovaskulárneho systému (113).

*Prognóza.* Aj keď prognóza v zmysle mortality u 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 hrudníku a opakovanými hospitalizáciami (117). Sú k dispozícii dôkazy, že zistenie zníženej endotelovej funkcie u pacientov môže pomôcť identifikovať podskupinu s rizikom postupného vývoja aterosklerotického koronárneho ochorenia (118) 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 AP, vyvolanou telesnou záťažou, sa koronárnou artériografiou zistí normálny stav, bez zúžení, ale prejavujú sa uňho objektívne príznaky záťažou navodenej ischemie (depresia segmentu ST na ZT, ischemické zmeny zistené scintigrafiou myokardu). V takýchto prípadoch je ale nevyhnutné odlíšiť túto bolesť od nekardiologickej bolesti na hrudníku, napríklad spôsobenej dysmotilitou pažeráka, fibromyalgiou alebo chondritídou hrudníkového koša. Spazmy koronárných artérií by sa mali vylúčiť vhodnými provokačnými testami. Endotelovú dysfunkciu možno identifikovať testom zmeny priemeru epikardiálnych koronárných artérií na acetylcholín. Invazívnymi testami, ktoré využívajú acetylcholínové dráždenie, možno sledovať dva ciele: vylúčenie vazospazmu

**Tabuľka 5** Prehľad odporúčaní na rutinné použitie neinvazívnych vyšetrení pri hodnotení SAP

Vyšetrenie	Diagnostický účel		Prognostický účel	
	Trieda odporúčania	Dôkazová úroveň	Trieda odporúčania	Dôkazová úroveň
<b>Laboratórne vyšetrenia</b>				
celkový krvný obraz, kreatinín v sére	I	C	I	B
glykémia nalačno	I	B	I	B
lipidový profil nalačno	I	B	I	B
hs-CRP, homocystein, lp(a), apoA a apoB	IIb	B	IIb	B
<b>EKG</b>				
na začiatku hodnotenia ochorenia	I	C	I	B
v priebehu epizódy AP	I	B		
rutinné periodické EKG počas následných návštev lekára	IIb	C	IIb	C
ambulantné 24-hodinové monitorovanie EKG				
suspektná arytmia	I	B		
suspektná vazospastická angína	IIa	C		
podozrenie na AP pri klasickom ZT	IIa	C		
<b>RTG hrudníka</b>				
suspektné zlyhávajúce srdce alebo abnormálny auskultačný nález na srdci	I	B	I	B
suspektné významné ochorenie pľúc	I	B		
<b>Echokardiogram</b>				
suspektné zlyhávajúce srdce, abnormálny auskultačný nález na srdci, abnormálne EKG, kmity Q, BLR, významné zmeny segmentu ST	I	B	I	B
prekonaný IM			I	B
artériová hypertenzia alebo diabetes mellitus	I	C	I	B/C
pacienti so stredným alebo nízkym rizikom nie v súvislosti s hodnotením funkcie LK			IIa	C
<b>Klasický EKG ZT</b>				
prvá voľba vstupného hodnotenia ochorenia, okrem pacientov neschopných absolvovať telesnú záťaž/s nevyhodnotiteľným EKG	I	B	I	B
pacienti s KCHS a významným zhoršením symptómov			I	B
rutinné periodické testovanie kontrolovanej AP	IIb	C	IIb	C
<b>ZT kombinovaný s inými metódami zobrazovania myokardu (echokardiograficky a rádionukleotidovými metódami)</b>				
iniciálne hodnotenie pacientov s neinterpretovateľným EKG	I	B	I	B
pacienti s absolvovaným klasickým ZT, ktorý bol nehodnotiteľný (s adekvátnou toleranciou záťaže)	I	B	I	B
AP prítomná po revascularizácii myokardu	IIa	B	IIa	B
identifikácia lokalizácie ischémie myokardu pri plánovaní revascularizácie	IIa	B		
určenie funkčnej závažnosti intermediárnych lézií podľa koronárnej artériografie	IIa	C		
<b>ZT v kombinácii s farmakologickou záťažou</b>				
pacienti neschopní telesnej námahy	I	B	I	B
pacienti s nehodnotiteľným klasickým ZT v dôsledku				
nízkej tolerancie telesnej námahy	I	B	I	B
hodnotenie viability myokardu	IIa	B		
ostatné indikácie pre zobrazovanie myokardu pri telesnej záťaži, kde lokálne podmienky uprednostňujú farmakologickú záťaž pred klasickým ZT	IIa	B	IIa	B
<b>Neinvazívna CT artériografia</b>				
pacienti s nízkou pravdepodobnosťou ochorenia a nehodnotiteľným alebo pozitívnym ZT	IIb	C		

a zistenie endotelovej dysfunkcie, ktorá sa môže spájať so zhoršením prognózy. Za určitých okolností, ako je napríklad výrazný defekt rádionuklidovej perfúzie alebo abnormalita pohybu steny počas ZT a angiografické zobrazenie abnormálnej artérie, možno prehodno-

tiť použitie intrakoronárneho ultrazvuku (IVUS), aby sa vylúčili nezistené obliterujúce lézie. Je potrebné zdôrazniť vynikajúcu prognózu v prípade neprítomnosti endotelovej dysfunkcie. Pacient by mal byť informovaný a ubezpečený o benígnom vývoji svojho stavu.

**Tabuľka 6** Prehľad odporúčaní na revaskularizáciu pri SAP

Indikácia	pre prognózu <sup>a</sup>		pre symptómy <sup>b</sup>		Štúdia
	Trieda odporúčania	Dôkazová úroveň	Trieda odporúčania	Dôkazová úroveň	
PKI (za predpokladu vhodnej anatómie, primeranej stratifikácie rizika a po diskusii s pacientom)					
AP triedy CCS I-IV napriek medikamentóznej terapii s postihnutím jednej cievy			I	A	ACME, MASS
medikamentóznej terapii s multicievnyim postihnutím (nediabetik)			I	A	RITA 2, VA-ACME
Stabilná AP s minimálnymi symptómami (trieda CCS I) po farmakoterapii a s postihnutím jednej, dvoch alebo troch ciev, ale objektívny dôkaz rozsiahlej ischémie CABG (za predpokladu vhodnej anatómie, primeranej stratifikácie rizika a po diskusii s pacientom)	IIb	C			ACIP
AP a ochorenie hlavného kmeňa LKA	I	A	I	A	CASS, ECSS, VA, Yusuf
AP a postihnutie troch ciev s objektívne významnou ischémiou	I	A	I	A	
AP a postihnutie troch ciev so zníženou systolickou funkciou LK	I	A	I	A	
AP a postihnutie dvoch alebo troch ciev, vrátane závažného ochorenia proximálnej časti LAD (RIA)	I	A	I	A	
AP triedy CCS I-IV s multicievnyim postihnutím (diabetici)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-1, SoS ARTS, Yusuf, Hoffman
AP triedy CCS I-IV s multicievnyim postihnutím (nediabetici)			I	A	
AP triedy CCS I-IV napriek medikamentóznej terapii a prítomná jednocievna choroba, vrátane závažného postihnutia proximálnej časti LAD (RIA)			I	B	MASS
AP triedy CCS I-IV napriek farmakoterapii a s postihnutím jednej cievy, bez závažného postihnutia proximálnej časti LAD (RIA)			IIb	B	
AP s minimálnymi symptómami (trieda CCS I), pri farmakoterapii a s postihnutím jednej, dvoch alebo troch ciev, s objektívnym dôkazom rozsiahlej ischémie	IIb	C			ACIP

Odporúčania pre revaskularizáciu na základe symptómov 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.

<sup>a)</sup> Vo vzťahu účinku na mortalitu, kardiálnu alebo kardiovaskulárnu mortalitu, alebo mortalitu kombinovanú s IM

<sup>b)</sup> Vzhľadom na zmeny triedy AP, dĺžku telesnej záťaže, čas do vzniku AP pri ZT na bežiacom páse, opakovanú hospitalizáciu z dôvodu AP alebo iné parametre funkčnej kapacity, alebo kvality života.

### Odporúčania na vyšetrenie pacientov s klasickou triedou príznakov syndrómu X

#### Trieda I

1. Pokojový echokardiogram u pacientov s AP a normálnymi koronárnymi artériami alebo koronárnymi artériami bez obštrukcií na určenie prítomnosti hypertrofie komôr a/alebo diastolickej dysfunkcie (dôkazová úroveň C)

#### Trieda IIb

1. Intrakoronárne podanie acetylcholínu počas koronárnej artériografie, ak je artériogram vizuálne v poriadku, na určenie rezervy koronárneho prietoku závislej od endotelu a na vylúčenie vazospazmu (dôkazová úroveň C)
2. Intrakoronárny ultrazvuk (IVUS), rezerva koronárneho prietoku alebo meranie FFR na vylúčenie nezistených obliterujúcich lézií v prípade, ak angiografický obraz naznačuje skôr prítomnosť neobliterujúcich lézií ako úplne normálny stav, pričom zobrazovacie techniky pri záťaži zistili rozsiahlu ischemickú oblasť (dôkazová úroveň C)

### Vazospastická/variantná angína pectoris

**Klinický obraz.** Pacienti s variantnou alebo vazospastickou AP majú charakteristicky lokalizovanú bolesť na hrudníku, ktorá sa objavuje v pokoji, ale nevyskytuje sa vôbec alebo len príležitostne pri záťaži. Pôsobením nitrátov bolesť väčšinou v priebehu niekoľkých minút poľaví. Na označenie spomenutých symptómov možno použiť termín vazospastická alebo variantná angína, používal sa aj názov

„Prinzmetalova angína“ (119). Angína pectoris v pokoji a so zachovanou toleranciou záťaže môže súvisieť aj so závažným obštrukčným koronárnym ochorením bez zjavných vazospazmov. Manažment je rovnaký ako pri typických symptómoch. V prípade bolesti na hrudníku bez významného koronárneho ochorenia alebo koronárneho spazmu a bez preukázateľnej ischémie je potrebné zvážiť nekoronárne príčiny bolesti a zamerať sa na bežnú primárnu prevenciu.

Významná časť pacientov s anamnézou pravdepodobnej vazospastickej AP má obštrukčné koronárne ochorenie (313). U týchto pacientov môže vazospastická AP koexistovať s typickou náhovou AP kvôli fixným koronárnymi léziám. Vazospazmus sa môže vyskytnúť ako reakcia na fajčenie, dysbalanciu elektrolytov (draslík, horčíka), užívanie kokaínu, reakcia na chlad, pri autoimúnnom ochorení, hyperventilácii alebo rezistencii na inzulín.

**Priebeh a prognóza.** Prognóza vazospastickej AP závisí od rozsahu základnej KCHS. U pacientov bez artériograficky významného obštrukčného ochorenia nie je časté úmrtie ani infarkt myokardu, ale vyskytujú sa (120). Uvádza sa, že miera koronárných úmrtí v populácii s neobštrukčnými léziami je ~ 0,5 % ročne (121), prognóza pacientov so spazmami znásobenými stenóznymi léziami je však menej priaznivá (122).

**Diagnostika vazospastickej AP EKG.** Uvádza sa, že EKG počas vazospazmu vykazuje typicky eleváciu segmentu ST (119). V iných prípadoch možno zaznamenať depresiu segmentu ST (123), inokedy sa nemusí zaznamenať žiadny posun segmentu ST (124, 125). Keďže ataky zvyknú rýchlo odoznieť, zaznamenať v ich priebehu 12-zvodové EKG je náročné. U týchto pacientov možno 24-hodino-



vým opakovaným monitorovaním EKG zachytiť deniveláciu segmentu ST v spojení s angínóznymi symptómami (126).

**Koronárna artériografia.** Napriek tomu, že zachytenie elevácie segmentu ST v čase AP a normálny koronárny artériogram môžu označiť diagnózu variantnej AP ako veľmi pravdepodobnú, veľmi často je v menej dobre zdokumentovaných prípadoch alebo kliniky menej jednoznačných prípadoch okolo tejto diagnózy mnoho neistoty. Navyše nie je jednoznačne prijatá definícia toho, čo tvorí vazospastickú AP.

U pacientov so symptómami naznačujúcimi vazospastickú AP sa zriedkavo pozoruje spontánny spazmus počas koronárnej artériografie. Bežne sa preto používajú provokačné testy na preukázanie prítomnosti koronárneho vazospazmu. Hyperventilačné testy a chladový presorický test majú na detekciu koronárnych spazmov obmedzenú senzitivitu (127). Dnes sa preto na väčšine pracovišť používa podávanie acetylcholínu do koronárnej artérie (128). Intrakoronárne dráždenie ergonóvinom poskytuje podobné výsledky (129, 130). Neodporúča sa vykonávať provokačné testy bez koronárnej artériografie alebo provokačné testy u pacientov s vysokým stupňom obštrukčných koronárnych lézií zistených koronárnou artériografiou.

### Odporúčania na diagnostické testy pri podozrení na vazospastickú AP

#### Trieda I

1. EKG, ak je to možné, zaregistrovať počas angínóznej bolesti (dôkazová úroveň B)
2. Koronárna artériografia u pacientov s charakteristickými epizódami bolesti a zmenami segmentu ST, ktoré sa normalizujú po podaní nitrátov a/alebo kalciových antagonistov, na určenie rozsahu základného koronárneho ochorenia (dôkazová úroveň B)

#### Trieda IIa

1. Intrakoronárne provokačné testy na identifikáciu koronárnych spazmov u pacientov s normálnymi nálezmi alebo neobštrukčnými léziami zistenými koronárnou artériografiou a s klinickým obrazom koronárnych spazmov (dôkazová úroveň B)
2. Ambulantné 24-hodinové EKG monitorovanie segmentu ST s cieľom zachytenia jeho odchýlok (dôkazová úroveň C)

## Terapia

### Ciele terapie

#### Zlepšenie prognózy prevenciou infarktu myokardu a koronárnej smrti

Úsilie o prevenciu infarktu myokardu a smrti pri koronárnom ochorení sa zameriava najmä na zníženie výskytu akútnych trombotických príhod a rozvoja komorovej systolickej dysfunkcie. Zmena životného štýlu a farmakoterapia majú významnú úlohu pri modifikácii procesu aterosklerotického ochorenia a „stabilizácii“ koronárnych plakov, ako aj pri znižovaní aktivácie krvných doštičiek, fibrinolytických a zápalových porúch, ktoré sú predispozíciou akútnej ruptúry plakov a trombotickej oklúzie. Takéto zásahy môžu tiež zastaviť progresiu, prípadne vyvolať regresiu koronárnej aterosklerózy. Za určitých podmienok, napríklad u pacientov so závažnými léziami koronárnych artérií, ktoré zásobujú rozsiahlu oblasť ohrozeného myokardu, revaskularizácia poskytuje ďalšie možnosti na zlepšenie prognózy tým, že sa zlepší perfúzia, alebo tým, že sa vytvoria alternatívne spôsoby perfúzie.

#### Zmiernenie alebo odstránenie symptómov

Zmeny životného štýlu, lieky alebo revaskularizácia majú význam pri minimalizácii alebo eradikácii symptómov AP, aj keď sa u toho istého pacienta nie všetky nevyhnutne uplatňujú.

#### Všeobecný manažment

Pacienti a ich najbližší príbuzní by mali byť informovaní o podstate AP, o dôsledkoch ochorenia a o vhodnej liečbe. Pacientom by sa mal odporučiť pokoj, prinajmenej na krátke obdobie upustiť od aktív, ktoré vyvolali AP a užívať sublingválne nitráty na akútne zmiernenie symptómov. Pri prvom podaní nitrátov sublingválne je potrebné pacienta upozorniť na možnú hypotenziu a možné iné vedľajšie účinky, najmä bolesť hlavy. Profylaktické užitie nitrátov je prevenciou možných epizód AP ako reakcií na záťaž. Pacienta treba informovať, aby vyhľadal lekársku pomoc, ak AP trvá viac ako 10 – 20 minút po zastavení a ak neodoznie ani po užití sublingválnych nitrátov.

Osobitnú pozornosť treba venovať jednotlivým súčastiam životného štýlu, ktoré sa mohli podieľať na danom stave a ktoré môžu ovplyvniť prognózu. Sem zaraďujeme telesnú aktivitu, fajčenie a stravovacie návyky. Je vhodné brať na zreteľ odporúčania 3. spoločnej európskej pracovnej skupiny o prevencii kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi (71).

Dôrazne sa neodporúča fajčenie cigariet. Pacientom sa odporúča prispôbiť sa štýlu „mediteránnej“ (stredomorskej) stravy s dôrazom na zeleninu, ovocie, ryby a hydinu. Požadovaná zmena v stravovaní sa môže riadiť hladinami celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a inými abnormalitami v spektre lipidov (131). Pacientom s nadhmotnosťou treba odporučiť redukčnú diétu. Alkohol v miernych dávkach môže byť prospešný (132), ale nadmerné požívanie je škodlivé. Rybí olej bohatý na omega-3 mastné kyseliny (n-3 polynenasýtené mastné kyseliny) je užitočný pri znížení hypertriacylglycerolemia. V štúdií GISSI-Prevenzione sa zistilo, že doplnenie stravy formou jednej kapsuly denne s obsahom rybieho oleja (Omacor) znížilo riziko náhleho úmrtia u pacientov s prekonaným IM (133). Odporúča sa zmena stravovania, ktorá predstavia konzumáciu rýb najmenej raz týždenne (134, 135). Dopĺňanie stravy antioxidantami alebo inými vitamínmi sa neodporúča.

V rámci možností pacienta je potrebné podporovať telesný pohyb, pretože môže zvýšiť toleranciu telesnej záťaže, znížiť symptómy ochorenia a má priaznivý účinok na telesnú hmotnosť, krvné lipidy, krvný tlak, toleranciu glukózy a na citlivosť na inzulín. Kým vplyv psychického stresu pri vzniku KCHS je kontroverzný, niet pochyb o tom, že psychologické faktory sú významnými podnetmi záchvatov AP. Stanovenie diagnózy AP často spôsobuje vznik nadmerných obáv a strachu. Dôležité je preto racionálne vysvetlenie, zbavenie strachu, prospešné sú relaxačné techniky a iné metódy zvládnutia stresu.

#### Artériová hypertenzia, diabetes mellitus a iné ochorenia

Súčasné prítomné ochorenia je potrebné adekvátne liečiť. Mímodradnu pozornosť si zaslúži Správa o prevencii kardiovaskulárnych ochorení (71), ktorá navrhuje znížiť prah farmakologickej liečby artériovej hypertenzie na 130/85 mmHg u pacientov s rozvinutým koronárnym ochorením srdca (zahŕňa pacientov s AP, neinvazívne alebo invazívne potvrdenie koronárneho ochorenia). Pacienti so súčasným diabetes mellitus a/alebo chorobami obličiek by mali byť liečení tak, aby sa hodnota TK tlaku pohybovala < 130/80 mmHg (102). Diabetes mellitus je silný rizikový faktor kardiovaskulárnych komplikácií, mal by sa preto starostlivo liečiť s kvalitnou kontrolou

glykémie. Pozornosť treba venovať aj iným rizikovým faktorom (102, 136, 137).

Multifaktorová intervencia u diabetických pacientov môže reálne významne znížiť riziko kardiovaskulárnych aj diabetických komplikácií (138). Nedávne zavedenie pioglitazónu do hypoglykemickkej liečby prispelo k zníženiu prípadov úmrtia, nefatálneho IM, mozgovocievnej príhody (sekundárny cieľ) u pacientov s diabetom 2. typu a vaskulárnym ochorením o 16 %, aj keď primárny cieľ, celkový počet úmrtí, ktorý zahŕňal počet vaskulárnych úmrtí, sa významne neznižil (139). Ak sa zistí anémia a hypertyroidizmus, je potrebné ich liečiť.

### *Pohlavný styk*

Pohlavný styk môže byť iniciátorom záchvatu AP. Užitočný môže byť nitroglycerín pred stykom. Inhibítory fosfodiesterázy, ako sú sildenafil, tadalafil a vardenafil, používané pri liečbe erektilnej dysfunkcie, môžu byť vhodné na predĺženie pohlavného styku. Možno ich predpísať mužom s KCHS, ale nemali by ich používať tí pacienti, ktorí sú liečení dlhodobo účinkujúcimi nitrátmi (140).

## **Farmakologická terapia SAP**

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

### *Farmakologická terapia s cieľom zlepšenia prognózy*

#### **Antitrombotiká**

U pacientov so stabilnou KCHS sa indikuje antitrombotická liečba za účelom prevencie koronárnej trombózy pre priaznivý pomer riziko/úžitok. Vo väčšine prípadov kyselina acetylsalicylová (ASA) v malých dávkach je liekom prvej voľby, kým o clopidogrele sa uvažuje len u niektorých pacientov.

#### **Kyselina acetylsalicylová (ASA) v nízkych dávkach**

ASA zostáva základom farmakologickej prevencie artériovej trombózy. Pri chronickom dávkovaní  $\geq 75$  mg/deň pôsobí ako inhibítor doštičkovej COX-1, teda aj produkcie tromboxanu (141). Ukazuje sa, že optimálna antitrombotická dávka ASA je 75 – 150 mg denne, nakoľko riziko zníženia účinku narastá pod i nad týmto intervalom (142).

Vedľajšie gastrointestinálne účinky ASA sa na rozdiel od antitrombotického pôsobenia zvyšujú so zvyšovaním dávky (141). 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 ASA pri dávkach  $\geq 75$  mg/deň (141, 144). Medzi terapeuticky účinnou dávkou ASA a rizikom intrakraniálneho krvácania nie je dokázaná závislosť. U pacientov s aterosklerotickým vaskulárnym ochorením, kde je ischemia hlavnou etiológiou mozgovnej príhody, je efektívny účinok ASA jednoznačne pozitívny (141, 144). Dávkovanie ASA počas chronickej terapie by teda malo byť na čo najnižšej efektívnej dávke, aby sa vyrovnal pozitívny terapeutický efekt a vedľajšie gastrointestinálne účinky chronickej terapie.

#### **Inhibítory cyklooxygenázy (COX)-2 a neselektívne reverzibilné inhibítory cyklooxygenázy (NSAID)**

Inhibítory COX-2 znižujú tvorbu prostacyklínu, ktorý má vazodilatačné a antitrombotické účinky. Zníženie tvorby prostacyklínu predispozíciou k zvýšeniu hodnôt TK, akcelerovaniu aterogenézy aj trombózy až po ruptúru plakov (145). Príčinou nedávneho stiahnutia rofecoxibu (Vioxx), vysokoselektívneho inhibítora COX-2 boli nálezy zvýšeného rizika závažných koronárnych príhod v placebom kontrolovanej štúdií prevencie rakoviny (146). Metaanalýzou randomizovaných klinických štúdií s rofecoxibom sa tiež zistilo zvýšené riziko fatálneho alebo nefatálneho IM (147). Zo štúdií s viacerými inhibítormi COX-2 vznikli indície, že sa môže zvýšiť riziko koronárnych trombotických príhod v populácii pacientov s rôznou úrovňou kardiovaskulárneho rizika. Inhibícia COX-2 navyše zvyšuje riziko cievnej mozgovnej príhody, zlyhania srdca a artériovej hypertenzie (148). U pacientov so SAP sa teda treba vyvarovať neriadenej COX-2 inhibícii (t. j. bez súčasnej účinnej inhibície COX-1).

Ak sa liečba neselektívnymi reverzibilnými inhibítormi cyklooxygenázy (NSAID) indikuje z iných dôvodov, mala by sa kombinovať s nízkymi dávkami ASA, aby sa u pacientov so SAP zabezpečila účinná inhibícia krvných doštičiek. V takýchto prípadoch je potrebné z liečby vylúčiť ibuprofen, keďže podobne ako naproxen bráni ASA ireverzibilne acetylovať enzým krvných doštičiek COX-1. Diklofenac je NSAID s relatívne selektívnou inhibičnou aktivitou COX-2, a preto je slabým inhibítorom krvných doštičiek (149). Neinterferuje s antitrombotickým účinkom ASA, preto sa môže použiť v kombinácii s ASA.

#### **Clopidogrel**

Clopidogrel a tiklopidín sú tie popyridíny, ktoré pôsobia ako nekompetitívne antagonisty ADP receptorov, preto majú podobný antitrombotický účinok ako ASA (141). Pre riziko neutropénie, trombocytopenie a viacerých symptomatických vedľajších účinkov bol tiklopidín nahradený clopidogrelom. CAPRIE je hlavná štúdia, ktorá dokumentuje použitie clopidogrelu v liečbe stabilnej KCHS (150). Zahŕňa tri rovnako veľké skupiny pacientov s prekonaným IM, mozgovou príhodou alebo periférnym vaskulárnym ochorením (PVD). Ak sa porovnáva s ASA v dávke 325 mg/deň, tak bol clopidogrel v dávke 75 mg/deň o niečo viac účinný pri prevencii kardiovaskulárnych komplikácií u vysoko rizikových pacientov (ARR 0,51 % za rok;  $P = 0,043$ ) (150). Ak sa porovnali výsledky z troch podskupín pacientov zahrnutých do štúdie CAPRIE, výhoda clopidogrelu sa ukázala iba v skupine s PVD (150). Gastrointestinálne krvácanie po clopidogrele sa zistilo o niečo menej často ako po liečbe ASA (1,99 oproti 2,66 % počas liečby trvajúcej 1,9 roka), a to napriek pomerne vysokej dávke ASA (150). Štúdia CAPRIE nezahŕňala pacientov s intoleranciou ASA a tiež nepoznáme riziko gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s placebom. Clopidogrel je drahší ako ASA, ale môže byť prospešný pre pacientov netolerujúcich ASA, ktorí majú významné riziko artériovej trombózy. Gastrointestinálna intolerancia sa však môže zvládnuť aj iným spôsobom (pozri nižšie). Po koronárnom syndróme alebo IM sa môže clopidogrel určitý čas kombinovať s ASA, ale v súčasnosti sa pri SAP táto kombinovaná terapia neodporúča.

Jeden z významných prvkov pri variabilite antitrombotickej odpovede na clopidogrel je lieková interakcia, pretože clopidogrel vytvára aktívny metabolit(y) metabolizáciou prostredníctvom CYP3A4. Tieto údaje sú však rozporné. Observačná post hoc analýza výsledkov pacientov liečených clopidogrelom a interagujúcim statínom zatiaľ nepotvrdila rozdiely. Neexistuje správne navrhnutá prospektívna štúdia, ktorá by sa zaoberala touto problematikou.

## Antirombotická liečba pacientov s gastrointestinálnou intoleranciou ASA

ASA v závislosti od dávky poškodzuje mukózu, čo môže vyvolať symptómy a zvýšenie výskytu gastrointestinálneho krvácania. Clopidogrel je alternatívne antitrombotikum bez priameho účinku na mukózu žalúdka, spôsobuje preto menej dyspeptických príznakov, ale gastrointestinálne krvácania sa môžu zvyšovať každou antitrombotickou liečbou. Rozsah tohto účinku clopidogrelu nie je známy, pretože chýbajú údaje z klinických štúdií kontrolovaných placebom. Erózie mukózy spôsobené ASA alebo liečbou NSAID možno zmierniť inhibíciou sekrécie žalúdočnej kyseliny. Eradikácia infekcie *Helicobacter pylori*, ak sa zistí, tiež znižuje riziko gastrointestinálneho krvácania vyvolaného ASA (151). Nedávno publikovaná štúdia u pacientov s gastrointestinálnym vredovým ochorením a súčasným vaskulárnym ochorením ukázala, že prídavok esomeprazolu k ASA (80 mg/deň) bol lepšou alternatívou ako prechod na clopidogrel vo vzťahu k prevencii rekurentného vredového krvácania (152).

## Dipyridamol a antikoagulácia

Pri SAP sa dipyridamol neodporúča ako antitrombotická liečba pre svoju nízku antitrombotickú účinnosť (142) a tiež pre riziko zhoršenia symptómov AP (425). Antikoagulácia (warfarín alebo inhibítory trombínu), ktoré sú alternatívou ASA, respektíve sa s ním kombinujú u niektorých vysoko rizikových pacientov, ako napríklad po IM, sa v populácii so stabilnou angínou neindikujú, pokiaľ neexistujú osobitné indikácie ako napríklad fibrilácia predsiení (AF).

## Rezistencia na ASA

Osobitnú pozornosť si zaslúžia prípady „rezistencia na ASA“ (153, 154), ako aj „rezistencia na clopidogrel“ (155). Keďže chýbajú jasné závery z tejto oblasti výskumu, ako aj „zlatý štandard“, ktorým by sa dala vyhodnotiť rezistencia na ASA, je potrebné ďalšie štúdiá ešte pred tým, ako sa prevezmú do praxe liečebné schémy.

## Hypolipidemiká

Liečba statínmi znižuje riziko aterosklerotických kardiovaskulárných komplikácií v primárnej aj sekundárnej prevencii (156). Simvastatín a pravastatín (157 – 159) u pacientov s aterosklerotickým ochorením ciev znižujú výskyt závažných kardiovaskulárných komplikácií o 30 %. Analýzy podskupín indikujú pozitívny účinok aj u diabetikov s vaskulárnym ochorením. Výhody statínovej terapie sa preukázali aj v skupine starších pacientov (nad 70 rokov) (160 – 161). U diabetikov bez prejavov vaskulárneho ochorenia simvastatín v dávke 40 mg/deň (162) a atorvastatín v dávke 10 mg/deň (163) preukázali primárnu ochranu pred závažnými kardiovaskulárnymi príhodami. Zníženie výskytu veľkých kardiovaskulárných príhod sa pozorovalo aj v placebom kontrolovanej štúdií (ASCOT-LLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) (164), ktorá hodnotila liečbu atorvastatínom v primárnej prevencii koronárneho ochorenia srdca u hypertonikov s hladinou celkového cholesterolu  $\leq 6,5$  mmol/l. Špeciálna štúdia u pacientov so SAP sa nevykonala, no pacienti tohto typu tvorili podstatný podiel v uvedených štúdiách. V HPS (Heart Protection Study) bolo napríklad 41 % pacientov po IM a 24 % trpelo inými formami KCHS.

Statíny účinne znižujú hladinu celkového cholesterolu (156), ale iné mechanizmy mimo inhibície syntézy cholesterolu, napríklad protizápalové, antitrombotické, môžu tiež prispievať k zníženiu kardiovaskulárneho rizika. U pacientov so SAP sa zistilo, že sedemdnňová liečba dávkami atorvastatínu 40 mg/deň v porovnaní s placebom pred plánovaným PKI znížila procedurálne poškodenie myokardu. Tento

efekt sa potvrdil pomocou biochemických markerov (165). 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 celkového cholesterolu, dokonca aj pri „normálnej“ hladine (161, 163). Odporúčanie pre liečbu statínmi môže byť teda výhodné tak pre pacientov s rôznym kardiovaskulárnym rizikom, ako aj s rozdielnou hladinou celkového cholesterolu (v rámci normálnej až mierne zvýšenej hladiny). Riziko spojené s cholesterolem narastá logaritmicko-lineárne od normálnych hladín (431), a preto je zložité hodnotiť relatívny význam poklesu hladiny cholesterolu a iných efektov statínovej liečby na zistené benefity.

Odporúčania Current European Prevention (Aktuálna európska prevencia) 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 diagnostikovanou KCHS alebo tiež u tých, ktorí zostávajú trvalo vo vysokom trvalom mnohofaktorovom riziku ( $> 5$  % riziko fatálnych kardiovaskulárných príhod za 10 rokov). Liečba izolovane zameraná len na cholesterol nemusí úplne využiť prínos liečby statínmi.

S terapiou statínmi by sa malo uvažovať vždy u pacientov so stabilnou KCHS a stabilnou AP, odôvodnenou zvýšenou úrovňou rizika a dôkazmi o benefite zníženia hladiny celkového cholesterolu do „normálneho“ rozsahu (166). Liečba by sa mala zamerať na dávkovanie statínov, o ktorom je dokázané, že znižovalo morbiditu/mortalitu v klinických štúdiách. Ak toto dávkovanie nie je dostatočné na zníženie celkového a LDL cholesterolu, dávkovanie statínov možno zvýšiť až po hranicu tolerancie, aby sa dosiahol požadovaný cieľ. Denné dávkovanie statínov, podľa uvedených štúdií je nasledovné: simvastatín 40 mg, pravastatín 40 mg, atorvastatín 10 mg. Nedávno sa zistilo, že u pacientov so stabilnou KCHS liečba vysokými dávkami atorvastatínu (80 mg denne) znižuje riziko kardiovaskulárných príhod v porovnaní s dávkou 10 mg atorvastatínu (167). Nárast účinnosti liečby vysokými dávkami atorvastatínu sprevádzal šesťnásobný nárast enzymatických príznakov poškodenia pečene (z 0,2 do 1,2 %;  $P < 0,001$ ), bez významného vzostupu výskytu myalgii. Liečba vysokými dávkami atorvastatínu by mala byť určená vysokorizikovým pacientom.

Liečba statínmi sa spája s niekoľkými vedľajšími účinkami. Môže dôjsť k poškodeniu kostrového svalstva (symptómy, zvýšenie CK a zriedkavo rabdomyolýza), preto je potrebné po začatí liečby sledovať pečenie enzýmy. Dávkovanie môže byť limitované gastrointestinálnymi poruchami. Ak sú statíny vo vysokých dávkach zle tolerované, alebo sa nedosiahne požadovaný pokles hladín lipidov s najvyššou dávkou statínov, primeranú redukciu cholesterolu možno dosiahnuť znížením dávky statínu a pridaním inhibítora absorpcie cholesterolu, napríklad ezetimibu (168). Účinok na morbiditu a mortalitu takejto kombinácie však doposiaľ nebol zdokumentovaný.

Iné hypolipidemiká okrem statínov, napríklad fibráty, kyselina nikotínová v liekovej forme s postupným uvoľňovaním, ich kombinácia so statínmi a inými hypolipidemikami, môžu byť užitočné na ovplyvnenie hladín lipidového spektra u pacientov so závažnou dyslipidémiou. To je osobitne významné u pacientov s nízkou hladinou HDL cholesterolu a vysokými triglycylglycerolmi. Torcetrapib je nová látka, pri ktorej sa dokázalo účinné zvýšenie hladiny HDL cholesterolu (169), ale doposiaľ je k dispozícii málo údajov, aby bolo možné sformulovať všeobecne platné odporúčania o cieľovom HDL cholesterolu alebo triacylglycerolov pri uvedenej farmakoterapii v populácii pacientov s AP. Na individualizovanom základe u pacientov s veľmi ťažkou dyslipidémiou a vysokým rizikom po konvenčnej liečbe (odhadovaná mortalita viac ako 2 % ročne) možno zvážiť doplnkovú liečbu k statínovej terapii.

### **Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín**

Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) sa široko používajú pri liečbe artériovej hypertenzie a zlyhávania srdca. Keďže sa zistila významná redukcia IM a mortality kardiakov v štúdiách s ACEI pri liečbe zlyhávajúceho srdca a post IM, účinok ACEI sa skúmal ako liek pri sekundárnej prevencii koronárnej choroby srdca bez zlyhávania (170, 171 – 174).

Relatívne zníženie rizika pre primárny kombinovaný cieľ dosiahlo 20 % v štúdiách HOPE a EUROPE, ale štúdia PEACE nepreukázala významné zníženie rizika pri inhibícii ACE. Výsledky týchto troch štúdií, žiaľ, nie je možné priamo porovnať, pretože majú rozličné definované výbery populácie a rozličné primárne ciele.

Pravdepodobné vysvetlenie tohto rozdielu výsledkov môže byť v použitých ACEI alebo aj v použitej dávke lieku. Celkovo možno zhrnúť, že pacienti v PEACE štúdií mali nižšie absolútne riziko kardiovaskulárneho úmrtia ako pacienti v štúdií EUROPE a HOPE. Tieto rozdiely pri liečbe pred vstupom do príslušnej štúdie mohli významne prispieť k rozdielom v kardiovaskulárnych výsledkoch liečby ACE inhibítormi. Relatívny účinok ramiprilu a perindoprilu na kardiovaskulárne ciele bol podobný u vysokorizikovej a stredne rizikovej populácie, hoci je zrejme, že pokles absolútneho rizika bol väčší v populácii s vyšším absolútnym rizikom.

Účinky ramiprilu a perindoprilu na zníženie hodnôt TK, keď sa porovnávali s placebom, mali pravdepodobne vplyv na zníženie rizika v štúdiách HOPE a EUROPE, ale uvedené ACEI mohli spôsobiť prídavné kardioprotektívne účinky (172). ACE inhibícia je navyše prospešná pri liečbe zlyhávajúceho srdca, pri systolickej dysfunkcii LK (472) a pri liečbe diabetických pacientov (136). Preto je úplne zdôvodnené uvažovať o liečbe s ACEI u pacientov s rozvinutou AP koexistujúcou s artériovou hypertenziou, diabetom, zlyhávajúcim srdcom, asymptomatickou ľavokomorovou dysfunkciou a prekonaným IM. U angínózných pacientov bez súčasne prítomných sprievodných indikácií pre ACEI možno predpokladať efekt liečby (možná redukcia absolútneho rizika), pričom je potrebné použiť dávku a vybrať ACEI o s preukázanou účinnosťou pre túto indikáciu.

### **Hormonálna substitučná terapia (HRT)**

Epidemiologické dôkazy poukazujú na podstatný kardiovaskulárny prínos postmenopauzálného použitia HRT. Nedávno uskutočnená, správne navrhnutá prospektívna, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia však zistila, že HRT s kombináciou perorálneho estrogénu/progestínu neposkytla kardiovaskulárny pozitívny účinok u žien s diagnostikovaným ochorením (174, 175). Zistila, že existuje zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia pri primárnej prevencii a zvýšené riziko vzniku rakoviny prsníka (176). Primárna prevencia s estrogénovou terapiou u žien po hysterektómii neposkytla kardiovaskulárnu ochranu (177). Nové odporúčania sú preto proti rutínnej HRT pri chronických stavoch (178) a aktuálnym užívateľkám radia znižovať dávky až do úplného prerušenia liečby (179).

### **Betablokátory**

V klinických štúdiách s pacientmi po IM sa riziko kardiovaskulárneho úmrtia, alebo opakovaného IM pri liečbe betablokátormi znížilo o 30 % (180). Regresná metaanalýza účinku rôznych betablokátorov na mortalitu zistila nevýznamný prínos akútnej liečby, ale významné 24 % relatívne zníženie rizika mortality pri dlhodobej sekundárnej preventívnej liečbe (181). Ukázalo sa, že betablokátory s vnútornou sympatomimetickou aktivitou poskytujú slabšiu ochranu a výsledky zdôrazňujú, že práve pre najviac predpísovaný betablokátor, atenolol, je nedostatok dôkazov týkajúcich sa mortality po IM (181). Z výsledkov klinických štúdií s pacientmi po IM sa extrapolo-

valo, že betablokátory môžu pôsobiť kardioprotektívne tiež u pacientov s rozvinutým koronárnym ochorením. Táto extrapolácia sa však placebom kontrolovanou štúdiou nepotvrdila. Štúdie s podávaním betablokátorov po IM sa realizovali ešte pred implementáciou iných sekundárných preventívnych terapií, ako napríklad statínmi a ACE inhibítormi, čo vyvoláva určitú neistotu, ktorá sa týka účinnosti betablokátorov v najvyššej („top“) triede modernej liečebnej stratégie.

Veľké klinické štúdie s betablokátormi s pacientmi so SAP, AP-SIS (7) a TIBET (6) nepreukázali významné rozdiely medzi pacientmi liečenými betablokátormi alebo blokátormi vápnikových kanálov, či už nifedipínom alebo verapamilom. Menšia štúdia ASSIST (asi 300 pacientok) na pacientoch s minimálnymi alebo žiadnymi symptómami AP, ktorí užívali atenolol alebo placebo, preukázala vyšší výskyt kombinovaného primárneho cieľa (obsahoval symptómy vyžadujúce liečbu v skupine placeba) (182). Tieto údaje potvrdili priaznivý antianginózný účinok betablokátorov, ale nedokázali, či liečba zmení prognózu pacientov so SAP.

Blokáda receptorov beta-1 metoprololom alebo bisoprololom účinne znižovala kardiovaskulárne príhody u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (183, 184). Karvedilol, neselektívny betablokátor, ktorý tiež blokuje alfa-1 receptory, takisto znižoval riziko úmrtia a hospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin u pacientov so zlyhávajúcim srdcom (185). Existuje dôkaz prognostického prínosu užívania betablokátorov u pacientov s AP, ktorí prekonali IM alebo majú zlyhávajúce srdce. Na základe extrapolácie týchto údajov sa betablokátory odporúčajú ako antianginózna terapia v triede I u pacientov, ktorí nemajú kontraindikácie na liečbu betablokátormi.

### **Blokátory vápnikových kanálov**

Blokátory kalciového kanála (CCB), ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (SF), môžu zlepšiť prognózu pacientov po IM, ako to potvrdili výsledky štúdie DAVIZ II s verapamilom (186) a analýza podskupiny pacientov bez príznakov zlyhávajúceho srdca v štúdií MDPIT s diltiazemom (487).

Staršie štúdie s krátkodobou účinkujúcim nifedipínom však nepreukázali výhody vzhľadom na zistenie zložitých výsledkov primárneho cieľa u pacientov s KCHS, dokonca zistili zvýšené riziko úmrtia pri vyšších dávkach lieku (188). Tieto výsledky vyvolali búrlivú diskusiu o kalciových antagonistoch, ktorá zdôraznila nevhodnosť liečby krátkodobou pôsobiacimi vazodilatačnými látkami ako sú dihydropyridínové CCB. Metaanalýza bezpečnosti nifedipínu pri SAP odporučila, že liek je bezpečný (189).

Prednedávnom zverejnená klinická štúdia ACTION (190), v ktorej sa porovnávala liečba dlhodobou pôsobiacim nifedipínom a placebom v priebehu 4,9 roka u 7 665 pacientov s AP, nepreukázala výhody liečby dlhodobou účinným nifedipínom v porovnaní s placebom pri zhodnotení kombinovaného primárneho cieľa (úmrtia, IM, refraktrná AP, cievná mozgová príhoda a zlyhanie srdca). Liečba nifedipínom mala tendenciu zvyšovať potrebu periférnej revaskularizácie (HR 1,25; P = 0,073), ale znižovala potrebu indikovania CABG (HR 0,79, P = 0,0021). Autori konštatovali, že liečba nifedipínom je bezpečná a znižuje potrebu koronárných intervencií (190). Nezistil sa však žiadny benefit nifedipínu na primárny cieľ klinickej štúdie – liek nespĺňa požiadavky na „kardiovaskulárnu bezpečnosť“. Štúdia CAMELOT (191) porovnávala dvojročnú liečbu amlodipínom, enalaprilom a placebom u 1 991 pacientov so stabilnou KCHS a normálnymi hodnotami TK. Liečba amlodipínom a enalaprilom znižovala hodnoty TK rovnako a má tendenciu znižovať výskyt „silných“ primárných cieľov, hoci tieto výsledky neboli signifikantné.

Neexistuje dôkaz, ktorý by podporoval použitie blokátorov vápnikových kanálov z prognostických dôvodov u pacientov s nekom-

plikovanou SAP, hoci spomalenie SF blokátormi vápnikových kanálov sa môže použiť ako alternatíva betablokátorov u pacientov po IM, bez zlyhávania srdca, ktorí netolerujú betablokáto-ry.

#### **Odporúčania pre farmakologickú terapiu na zlepšenie prognózy pacientov so SAP**

##### **Trieda I**

1. Kyselina acetylsalicylová v dávke 75 mg denne u všetkých pacientov bez špecifických kontraindikácií (t. j. aktívne krvácania do GIT, alergia na ASA, predchádzajúca intolerancia ASA) (dôkazová úroveň A)
2. Terapia statínmi u všetkých pacientov s KCHS (dôkazová úroveň B)
3. Terapie ACE inhibítormi u pacientov so súčasne prítomnými indikáciami pre ACE inhibíciu, ako je arteriálna hypertenzia, zlyhanie srdca, systolická dysfunkcia LK, prekonaný IM s dysfunkciou LK, diabetes mellitus (dôkazová úroveň A)
4. Perorálna liečba betablokáto-riami u pacientov, ktorí prekonali IM alebo so zlyhávajúcim srdcom (dôkazová úroveň A)

##### **Trieda IIa**

1. Liečba ACE inhibítormi u všetkých pacientov s AP a dokázanou KCHS (dôkazová úroveň B)
2. Clopidogrel ako alternatívne antitrombotikum u pacientov so SAP, ktorí nemôžu užívať ASA (napríklad kvôli alergii) (dôkazová úroveň B)
3. Liečba vysokými dávkami statínov u vysokorizikových pacientov (> 2 % ročná kardiovaskulárna mortalita) s dokázanou KCHS (dôkazová úroveň B)

##### **Trieda IIb**

1. Liečba fibrátmi u pacientov s nízkou hladinou HDL cholesterolu a vysokými hladinami triacylglycerolov, ktorí sú diabetikmi alebo majú metabolický syndróm (dôkazová úroveň B)

### *Farmakoterapia symptómov a ischemie*

Symptómy AP a príznaky ischemie (tiež tichá ischemia) možno obmedziť liekmi, ktoré znižujú požiadavky myokardu na kyslík a/alebo zvyšujú prietok krvi v ischemickej oblasti. Bežne používané antianginózne lieky sú betablokáto-ry, kalciové antagonisty a orga-nické nitráty.

#### **Krátkodobo účinkujúce nitráty**

Rýchlo pôsobiace liekové formy nitroglycerínu poskytujú účin-né zmiernenie symptómov pri atakoch AP a môžu sa používať pre „situačnú profylaxiu“. Zmiernenie bolesti a antiischemické účinky súvisia s venodilatáciou a znížením diastolického plnenia srdca (zní-žený intrakardiálny tlak), čím sa zlepšuje subendokardiálna perfú-zia. Koronárna vazodilatácia a antagonizmus koronárneho vazospaz-mu môžu podporovať uvedený účinok. Nitrátová tolerancia (pozri nižšie) oslabuje odpoveď na krátkodobo pôsobiaci nitroglycerín a treba sa jej vyhnúť.

Nitroglycerín spôsobuje od dávky závislý vedľajší vazodilatačný účinok, ktorý sa prejavuje bolesťami hlavy alebo návalmi so začer-venaním. Predávkovanie môže vyvolať posturálnu hypotenziu a re-flexnú kardiálnu sympatikomimetickú aktiváciu, spojenú s tachy-kardiou, ktorá vedie k „paradoxnej“ AP. Atak AP, ktorý nereaguje na rýchlo účinné nitroglycerínové prípravky, je potrebné považovať za pravdepodobný infarkt myokardu. Pacienta preto treba starostli-vo informovať, ako užívať rýchlo pôsobiaci nitroglycerín. Spotreba krátkodobo pôsobiacich nitrátov je jednoduchou a spoľahlivou mie-rou liečebných účinkov spolu s ostatnými antianginóznymi liekmi.

#### **Dlhodobo pôsobiace nitráty**

Liečba nitrátmi v retardovaných liekových formách znižuje frek-vcenciu a závažnosť atakov AP a môže zvýšiť toleranciu telesnej zá-ťaže. Štúdie zaoberajúce sa terapiou dlhodobo pôsobiacimi nitrát-mi po prekonaní IM zlyhali pri dokazovaní ich prognostických prínosov.

Vďaka nitrátovej tolerancii by mali mať pacienti, ktorí užívajú dlhodobo pôsobiace nitráty každý deň, beznitrátový interval, aby sa zachoval terapeutický účinok. Možno to dosiahnuť vhodným nača-sovaním podávania strednedlho pôsobiacich nitrátov (isosorbidni-trát, ISDN), alebo liekovými formami, ktoré poskytujú požado-vaný profil plazmatickej koncentrácie (isosorbidmononitrát, ISMN). Kontinuálna transdermálna liečba nitrátmi nie je efektívna a pa-cienti by mali odstrániť náplášť na určitý čas počas dňa alebo noci, aby sa docielil beznitrátový interval.

#### **Betablokáto-ry**

Betablokáto-ry účinne redukujú ischemiu a symptómy AP. Znižu-jú spotrebu kyslíka myokardom znížením SF a kontraktility aj zníže-ním TK. Pôsobením väčšiny betablokátorov sa SF v pokoji a pri záťa-ži znižuje okrem tých, ktoré majú aj čiastočnú agonistickú aktivitu, pri ktorej sa znižuje SF iba pri záťaži. Perfúzia ischemickej oblasti sa môže zlepšiť predĺžením diastoly komôr (t. j. perfúzneho času) a „ob-ráteným koronárnym kradnutím“ (reverse coronary steal) vzhľadom na zvýšenú vaskulárnu rezistenciu v neischemických oblastiach.

Selektívne beta-1 blokátory sa preferujú pre výhody, ktoré sa tý-kajú nežiaducich účinkov a pre ochranný účinok v porovnaní s nese-lektívnymi betablokáto-riami. Bežne sa používajú dobre preverené an-tianginózne účinné betablokáto-ry, ako je metoprolol, atenolol a bisoprolol. Aby sa dosiahla 24-hodinová účinnosť, možno použiť beta-1 blokátory s dlhým biologickým polčasom (napríklad bisoprolol), ale-bo liekovú formu, ktorá poskytuje požadovanú plazmatickú koncen-tráciu (napríklad metoprolol CR). Pre atenolol (s plazmatickým pol-časom 6 – 9 h), môže byť dávkovanie dvakrát denne lepšie, pričom zvýšenie dávky môže tiež predĺžiť trvanie účinku. Cieľové dávky pre úplný antianginózny účinok sú: bisoprolol 10 mg denne, metoprolol CR 200 mg denne, atenolol 100 mg denne (respektíve 50 mg dvakrát denne). Stupeň betablokády možno stanoviť pomocou ZT. Betablo-kátory sú účinné antianginózne látky, ktoré zvyšujú toleranciu na te-lesnú záťaž, zmierňujú príznaky AP a spotrebu krátkodobo pôsobia-cich nitrátov. U pacientov s vazospastickou formou AP sa pri betablokáde môžu anginózne príznaky zhoršiť.

Vedľajšie účinky betablokátorov sú: studené končatiny a symto-matická bradykardia (oba efekty sú spojené s kardiálnou inhibíciou), zhoršenie respiračných príznakov pri bronchiálnej astme/COPD (me-nej časté pri beta-1 selektívnych látkach). Betablokáto-ry môžu vyvo-lať únavu, ale iba 0,4 % pacientov v štúdiách skončilo liečbu pre tento dôvod (195). Podobne sa u pacientov liečených betablokáto-riami ne-zvýšil výskyt depresí a sexuálna dysfunkcia sa zistila iba u 5/100 pa-cient/rokov liečby (príčina skončenie terapie u 2/1000) (196). Kvalita života, ktorá sa podrobne študovala pri liečbe arteriovej hypertenzie, u hypertonikov liečených betablokáto-riami dobre pretrváva (196, 197), tento fenomén sa ale u pacientov so SAP podrobne neštudoval (198).

#### **Blokátory kalciových kanálov**

Blokátory kalciových kanálov (CCB) sú tiež široko používané antianginózne lieky (40, 191 – 194). Ide o heterogénnu skupinu, ktorú dilatujú koronárne a ostatné artérie inhibíciou prísunu kalcia cez L-typ kanálov. Neselektívne, alebo frekvenciu srdca znižujúce CCB (verapamil a diltiazem) do určitej miery znižujú kontraktilitu myo-

kardu, SF aj A-V nodálny prevod (40, 192). Vazoselektívne dihydropyridínové CCB (napríklad nifedipín, amlodipín a felodipín) môžu dokonca vyvolať určitú kardiodepresiu, ale tá je vyvážená reflexnou srdcovou sympatikovou aktiváciou s malým zvýšením SF, ktorá časom doznieva. Znaky sympatikovej aktivácie možno pozorovať dokonca až po niekoľkých mesiacoch od liečby dihydropyridínmi (199).

Dlhodobé pôsobiacie CCB (napríklad amlodipín) alebo retardované formy krátkodobo účinkujúcich CCB (napríklad nifedipín, felodipín, verapamil a diltiazem) sa preferujú kvôli minimálnemu pohybu plazmatickej koncentrácie a kardiovaskulárnym účinkom (200). Vedľajšie účinky závisia od koncentrácie a súvisia najmä s artériovou vazodilatačnou reakciou (bolesť hlavy, návaly krvi, opuchy členkov). Tieto účinky sú výraznejšie u dihydropyridínových CCB. Verapamil môže vyvolať zápchu.

Antianginózne účinky CCB súvisia so znížením srdcovej práce na základe systémovej vazodilatácie, tiež na základe koronárnej vazodilatácie a neutralizácie vazospazmu (40, 192). CCB sú osobitne účinné u pacientov s vazospastickou (Prinzmetalovou) AP (40), u niektorých pacientov ale CCB môžu zhoršiť ischémiu (201).

V štúdií CAMELOT (191) sa počas dvojiročného sledovania zistilo, že antianginózne účinky amlodipínu v porovnaní s placebom signifikantne znižujú hospitalizáciu aj nevyhnutnosť revaskularizácie. Liečba enalaprilom nemala podobný vplyv na ciele súvisiace s ischémiou myokardu. V klinickej štúdií CAPE (202), ktorá porovnáva liečbu amlodipínom s placebom, sa po sedemtyždňovej liečbe zistila mierna, ale signifikantná ďalšia redukcia ischémiu na základe 24-hodinového EKG-Holterovského monitorovania. Pacienti hlásili zníženie atakov AP (70 oproti 44 %) a výrazne nižšiu spotrebu nitroglycerínu (67 voči 22 %) počas 10-tyždňovej terapie amlodipínom. Vedľajšie účinky amlodipínu boli vyhovujúce v oboch štúdiách – CAMELOT aj CAPE. V štúdií ACTION, aj keď sa nespájala so zlepšením parametrov kombinovaného primárneho cieľa (úmrť, akútny IM, refraktérna AP, nové zjavné príznaky zlyhávania srdca, cievná mozgová príhoda, periférna revaskularizácia), znížila liečba nifedipínom nevyhnutnosť CABG (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 do kombinácie s betablokátorami, ktoré pôsobia proti reflexnej srdcovej aktivácii sympatika. CCB, ktoré znižujú SF, môžu vyvolať poruchy vedenia u predisponovaných pacientov liečených betablokátorami. Všetky CCB môžu urýchliť zlyhávanie srdca u náchylných pacientov. Pokusy používať dihydropyridínové CCB vo vazodilatačnej liečbe srdcového zlyhania neboli úspešné. Amlodipín sa však môže použiť pri liečbe AP u pacientov s kompenzovaným zlyhaním srdca, ak nie sú liečení inou terapiou (napríklad nitrátmi, betablokátorami) (203).

#### **Porovnanie liečby SAP betablokátorami a kalciovými blokátormi (CCB)**

V štúdií IMAGE (204) sa porovnávala liečba pacientov so SAP metoprololom CR v dávke 200 mg jedenkrát denne alebo nifedipínom SR v dávke 20 mg dvakrát denne počas 6 týždňov (140 pacientov v každej skupine). Metoprolol aj nifedipín zvýšili toleranciu telesnej záťaže nad vstupnú úroveň, ale vyššie zlepšenie sa pozorovalo u pacientov liečených metoprololom (P < 0,05). Reakcie na obidva lieky boli rôzne a ťažko predvídateľné. V štúdií APSIS bola liečba verapamilom SR v priebehu jedného mesiaca o málo účinnejšia ako liečba metoprololom CR, pričom sa hodnotilo zvýšenie tolerancie telesnej záťaže (205). Hoci záťažou indukovaná ischémiu bola prediktívna pre kardiovaskulárne príhody v štúdií (205), krátkodobé liečebné efekty na záťažou indukovanú ischémiu nepredvídali nezávislé zlepšenie dlhodobu.

Štúdia TIBBS (206) 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. Obidva 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. V skupine s nifedipínom bolo významne viac pacientov, ktorí vzhľadom na vedľajšie účinky prerušili liečbu, v porovnaní so skupinou s atenololom alebo skupinou s kombináciou oboch liekov (6, 207). Metaanalýzy porovnávajúce účinok betablokátorov a CCB v terapii SAP poukazujú na to, že pri znižovaní počtu anginózných epizód sú betablokátor účinnejšie ako CCB (208), ale účinky na toleranciu telesnej záťaže a ischémiu sú pre obidva lieky podobné (40, 208).

Ak pacient neprekonal IM, dostupné údaje naznačujú, že voľba medzi betablokátorami a CCB v liečbe angíny sa môže riadiť individuálnou toleranciou a prítomnosťou ďalších ochorení a ostatnou liečbou. Ak tieto faktory majú rovnakú dôležitosť, potom sú betablokátor liekmi prvej voľby.

#### **Porovnanie nitrátov s betablokátorami alebo CCB**

Porovnaniu antianginózných a antiischemických účinkov dlhodobého pôsobiacich nitrátov a betablokátorov, alebo CCB sa venovalo málo štúdií. Nie je známa dokumentácia, ktorá sa zaoberá možným účinkom nitrátov na morbiditu pri SAP (208). Nie sú známe signifikantné trendy znižovania spotreby nitroglycerínu so súčasne používanými betablokátorami, keď Heidenreich a spol. metaanalýzou porovnávali znižovanie počtu epizód AP za týždeň u pacientov liečených s CCB alebo dlhodobého pôsobiacimi nitrátmi (208). Dlhodobé pôsobiacie nitráty nie sú celkovo terapeuticky účinnejšie ako betablokátor alebo CCB.

#### **Aktivátory draslíkových kanálov**

Nikorandil, predstaviteľ tejto skupiny, má duálny mechanizmus účinku a je aktivátorom draslíkových kanálov s nitrátovou časťou a s účinkom podobným nitrátom (209). Nikorandil sa zvyčajne podáva v dávke 20 mg dvakrát denne s cieľom prevencie AP. Počas chronického podávania sa môže vyvinúť tolerancia antianginózneho účinku, ale zdá sa, že krízová tolerancia s nitrátmi nie je problém. K antianginóznym vlastnostiam sa navyše uvádza, že nikorandil môže mať kardioprotektívne vlastnosti. Klinická štúdia IONA (Impact of Nicorandil in Angina) zistila signifikantné zníženie veľkých koronárnych príhod u pacientov so SAP liečených nikorandilom ako doplnok konvenčnej terapie v porovnaní s placebom (76). Výsledok ovplyvnil účinok nikorandilu za podmienok „prijatia do nemocnice pre bolesti na hrudníku“. Pokles rizika (srdcové úmrtie alebo nefatálny IM) počas 1,6 roka trvajúcej liečby bol nevýznamný (76), preto sa význam liečebného efektu nikorandilu spochybnil (210). Nikorandil nie je dostupný vo všetkých krajinách.

#### **Iné lieky**

Inhibítory sínusového uzla, ako ivabradín, majú negatívny chronotropný účinok v pokoji aj pri telesnej záťaži. Majú dokázaný antianginózny účinok a môžu sa použiť ako alternatíva u pacientov, ktorí netolerujú betablokátor (171, 211, 212).

Metabolicky pôsobiace látky chránia pred ischémiou zvýšením metabolizmu glukózy vo vzťahu k metabolizmu mastných kyselín. Ukázalo sa, že trimetazidín (213, 214) aj ranolazín (215, 216) preukázali antianginózny účinok. Môžu sa používať v kombinovanej terapii spolu s hemodynamicky pôsobiacimi látkami, pretože ich primárny účinok sa

nedeje cez zníženie SF alebo TK. Trimetazidín je dostupný niekoľko rokov, ale nie vo všetkých krajinách. Ranolazín je v štádiu intenzívneho skúmania a zatiaľ ho EMEA nezaregistrovala. Zatiaľ sa nepreukázalo, či tieto lieky ovplyvňujú prognózu pacientov so SAP.

Molsidomín je vazodilatačná látka, ktorá pôsobí 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 sa mala prispôbiť potrebám konkrétneho pacienta a mala by sa individuálne monitorovať. Liečba krátkodobou pôsobiacimi nitrátmi by sa mala predpisovať všetkým pacientom na okamžité utíšenie akútneho symptómu. Hoci sa v klinických štúdiách ukázalo, že veľa látok má aditívne antianginózne účinky, nemusí to tak byť nevyhnutne u každého pacienta. Intenzívnejšia antianginózna liečba môže spôsobovať problémy, napríklad sa zistilo, že tri antianginózne lieky môžu poskytnúť slabšiu symptomatickú ochranu ako dve látky (218, 219). Dávkovanie jedného lieku by sa teda malo optimalizovať skôr, ako sa pridá ďalší. Odporúča sa zmeniť liekovú kombináciu pred pokusom o trojzložkový režim. Nízka compliance je faktor, ktorý treba vždy posúdiť v prípade, že liečba nie je úspešná.

U pacientov, ktorí sa po iniciálnom posúdení, diagnostike a stratifikácii rizika považujú za vhodných na farmakoterapiu, odporúča sa stratégia, uvedená ako algoritmus na **obrázku 4**.

Nasledujúce odporúčania sa týkajú antianginóznej terapie a dôkazová úroveň sa odvodzuje od antianginóznej alebo antiischemickej účinnosti, ak nie je uvedené inak.

#### Odporúčania pre farmakoterapiu na zlepšenie symptómov a/alebo zníženie ischémie pacientov so SAP

##### Trieda I

1. Podajte krátkodobou účinkujúci nitroglycerín na uvoľnenie akútneho symptómu a situačnú profylaxiu s vhodnou inštrukciou pacienta, ako liečbu užívať (dôkazová úroveň B)
2. Vyskúšajte účinok beta-1 blokátora a vytitrujte ho na plnú dávku; posudzujte potrebu 24-hodinovej ochrany pred ischémiami (dôkazová úroveň A)
3. V prípade intolerancie betablokátorov alebo nízkej účinnosti skúste monoterapiu CCB (dôkazová úroveň A), dlhodobu pôsobiace nitráty (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 inhibitor sínusového uzla (dôkazová úroveň B)
2. Ak monoterapia CCB alebo kombinovaná terapia (CCB plus betablokátor) nie je dostatočná, nahraďte CCB dlhodobou 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 trojkombinačnej liečbe uvažujte iba vtedy, ak nestačí optimálny režim dvojkombinácie. Starostlivo zhodnoťte ďalší, tretí liek. Pacienti, ktorých symptómy nemožno dostatočne kontrolovať dvojkombinačnou farmakoterapiou, by mali byť kandidátmi na revaskularizáciu rovnako, ako tí, ktorí dôrazne preferujú revaskularizáciu

pred farmakoterapiou. Pacientovi je potrebné podrobne vysvetliť navrhnutú medikáciu na zlepšenie prognózy bez zreteľa na možnosti a stav revaskularizácie a taktiež treba zhodnotiť prospech a riziko na individuálnom základe. Napriek predstavenému širokému spektru terapeutických možností zvládnutie refraktérnej AP zostáva problémom a možnosti liečby sú navrhnuté nižšie.

#### Špeciálne terapeutické prípady: kardiálny syndróm X a vazospastická AP

**Terapia syndrómu X.** Liečba by sa mala zamerať na zmiernenie symptómov (220). Keďže nitráty sú účinné asi u polovice pacientov, je vhodné začať liečbu dlhodobou pôsobiacimi nitrátmi. Ak symptómy pretrvávajú, možno pridať kalciové antagonisy alebo betablokátory. Hoci  $\alpha$ -adrenergná blokáda zvyšuje vazodilatačnú rezervu u pacientov so syndrómom X,  $\alpha$ -adrenergné blokátory sú klinicky neúčinné (221, 222). Sú dostupné údaje, že iné lieky, ako napríklad nikorandil a trimetazidín môžu byť u niektorých pacientov so syndrómom X účinné.

ACEI a statíny môžu pomôcť zvrátiť prebiehajúcu endotelovú dysfunkciu. O týchto liekoch by sa preto malo vážne uvažovať u pacientov so syndrómom X ako o možnosti manažmentu rizika. Sú známe údaje, ktoré poukazujú na to, že v tejto populácii pacientov môžu ACEI a statíny účinne redukovat telesnou záťažou navodenú ischémiu.

Dosiahnutie dlhodobého terapeutického účinku u pacientov so syndrómom X si vyžaduje multidisciplinárny prístup (223). Ten môže obsahovať analgetickú intervenciu imipramínom alebo aminofylínom, psychologickú intervenciu, elektrostimulačné techniky a telesný tréning. Niektoré štúdie o transdermálnej hormonálnej substitučnej terapii (224, 225) u postmenopauzálnych pacientiek preukázali zlepšenie endotelových funkcií a symptómov, ale vzhľadom na nedávne štúdie dokumentujúce nežiaduci kardiovaskulárny účinok HRT je potrebná opatrnosť v preskripcii tejto liečby.

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

##### Trieda I

1. Liečba nitrátmi, betablokátormi a kalciovými blokátormi samostatne, alebo v kombinácii (dôkazová úroveň B)
2. Liečba statínmi u pacientov s hyperlipoproteinémiou (dôkazová úroveň B)
3. ACEI u pacientov s arteriálnou hypertenziou (dôkazová úroveň C)

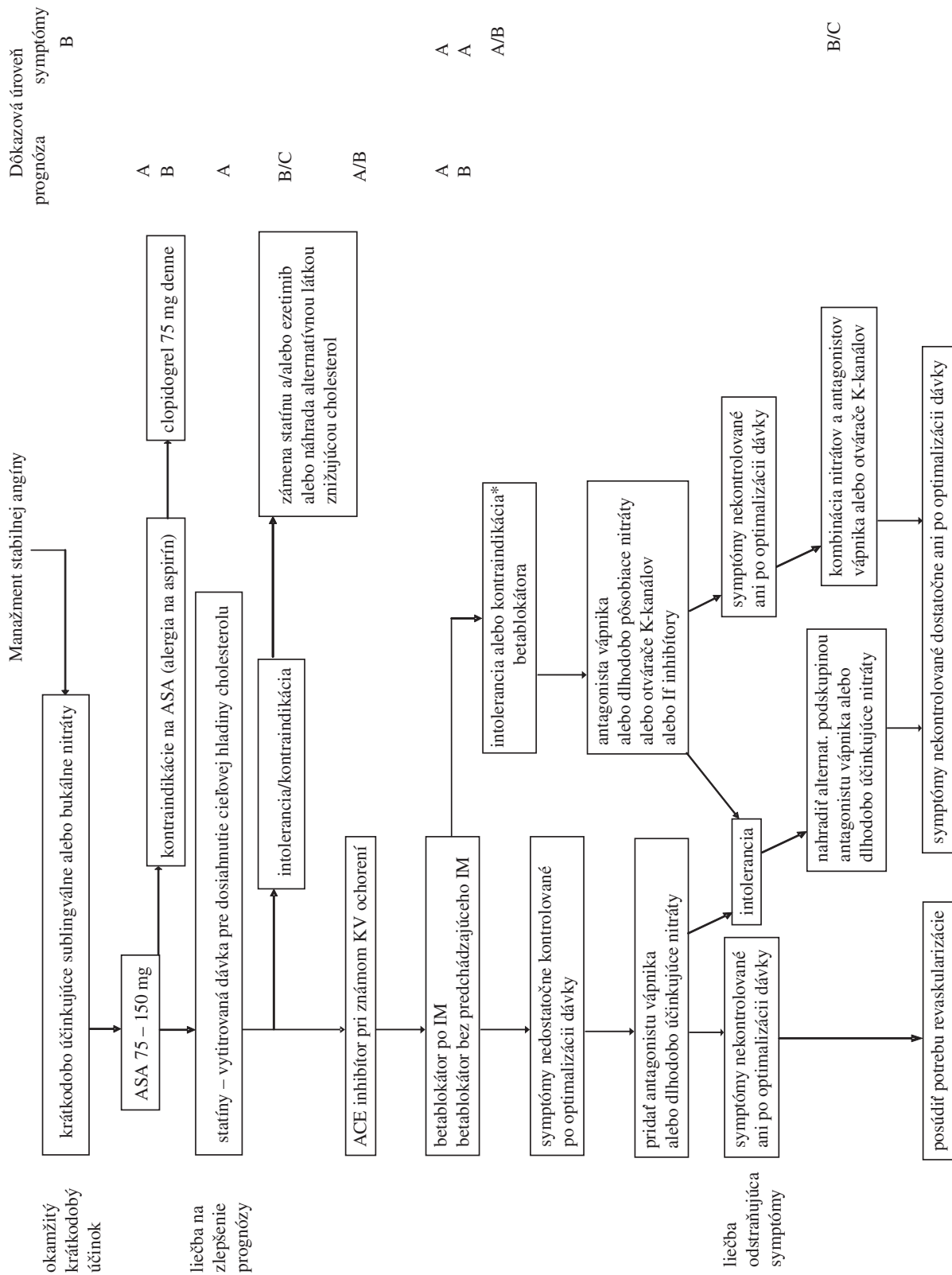
##### Trieda IIa

1. Vyskúšať liečbu ostatnými antianginóznymi liekmi, vrátane nikorandilu a metabolických látok (dôkazová úroveň C)

##### Trieda IIb

1. Aminofylín na pretrvávajúcu bolesť napriek opatreniam triedy I (dôkazová úroveň C)
2. Lipramín na pretrvávajúcu bolesť napriek opatreniam triedy I (dôkazová úroveň C)

**Liečba vazospastickej angíny.** Odstránenie vyvolávajúcich faktorov, ako je ukončenie fajčenia, je nevyhnutné (226). Hlavnými prvkami farmakoterapie sú nitráty a blokátory kalciových kanálov (CCB). Hoci nitráty sú vysoko účinné pri odstraňovaní akútneho vazospazmu, nie sú také účinné pri prevencii atakov pokojovej AP (129). CCB sú účinnejšie pri odstraňovaní príznakov a symptómov koronárnych spazmov, pričom liečba by mala byť smerovaná do



**Obrázok 4** Algoritmus medicínskeho manažmentu stabilnej angíny. Vysoko rizikových kandidátov na revascularizáciu na základe prognostických údajov je potrebné správne identifikovať. \*Relatívne kontraindikácie betablokátorov sú astma, symptomatické cievne periférne ochorenie a AV blokáda 1. stupňa. Vyvarujte sa krátkodobým dihydropyridínovým prípravkom, ak nie sú kombinované s betablokátorom. Prognostické dôkazy: preukázaná redukcia KV úmrtní alebo KV úmrtní / IM. Dôkazy pre symptómy: zníženie potreby revascularizácie a hospitalizácie pre bolesť na hrudníku.



vyšších dávok (verapamil do 480 mg/deň, diltiazem do 260 mg/deň, nifedipín 120 mg/deň). CCB úplne odstránia symptómy iba u 38 % pacientov (129). U väčšiny pacientov len kombinovaná liečba môže zlepšiť symptómy, a to dlhodobé pôsobiacimi nitrátmi a vysokými dávkami CCB. Úloha  $\alpha$ -blokátorov je diskutabilná, uvádzajú sa náhodné terapeutické úspechy (227). Nikorandil, aktivátor draslíkových kanálov, môže byť u niektorých pacientov s refraktérnou vazospastickou angínou účinný (228).

U približne polovice pacientov západnej populácie sa vyskytuje následkom medikamentózneho liečby spontánna remisia spazmov počas minimálne 1 roka (229). Preto je oddôvodnené zníženie dávky, respektíve prerušenie terapie na 6 – 12 mesiacov po odoznení AP. Ak sa objavia vazospazmy v spojitosti s významnou KCHS, treba dodržiavať terapeutické návody na zlepšenie prognózy a sekundárnu prevenciu.

### Odporúčania pre farmakoterapiu vazospastickej AP

#### Trieda I

1. Liečba blokátormi kalciového kanála (CCB) a v prípade potreby nitrátmi u pacientov s normálnym koronárnym artériogramom, alebo artériogramom vykazujúcim neobštrukčné lézie (dôkazová úroveň B).

### Revaskularizácia myokardu

Známe sú dva prístupy k revaskularizačnej liečbe chronickej SAP, vyvolanej koronárnou aterosklerózou: chirurgická revaskularizácia (CABG) a perkutánna koronárna intervencia (PKI). V súčasnosti sa obidve metódy rýchlo rozvíjajú pri minimálnej invázii, bez použitia mimotelového obehu, a s použitím stentov uvoľňujúcich liečivo (drug-eluting stents – DES). Rovnako, ako v prípade farmakoterapie, existujú potencionálne dva dôvody pre revaskularizáciu: 1. predĺženie prežívania, respektíve prežívanie bez hrozby infarktu a 2. zmiernenie až odstránenie symptómov. Individuálne riziko pacienta a jeho symptomatológia musia byť určujúcimi faktormi v rozhodovacom procese.

#### Koronárny artériový by-pass (CABG)

Známe sú dve indikácie pre CABG – prognostická a symptomatická. Prognostický prínos CABG je v znížení kardiálnej úmrtnosti, aj keď dôkazov o redukcii IM je menej (230, 231). Dôkaz prognostického benefitu CABG v porovnaní s farmakoterapiou nebol v prípade nízko rizikových pacientov publikovaný (ročná mortalita < 1 %) (231). Pri metaanalýze chirurgických štúdií porovnávajúcich CABG s medikamentóznou terapiou sa zistilo, že CABG zlepšuje prognózu u pacientov so stredným až ťažkým rizikom, dokonca aj tých so stredným rizikom, ktorí mali päťročnú mortalitu s liekovou terapiou 13,9 % a ročnú mortalitu 2,8 %, čo sa podľa súčasných štandardov považuje za vysokú hodnotu. Observačné údaje z Duke registra potvrdili, že výhody CABG vzhľadom na dlhodobú mortalitu sa obmedzili iba na vysokorizikové skupiny (232). Analýzami údajov observačných aj randomizovaných kontrolovaných štúdií sa zistilo, že špecifická koronárna anatómia poskytuje lepšiu prognózu po CABG ako pri farmakoterapii (104, 231). Sem patria:

1. Signifikantné stenózy hlavného kmeňa (LM) ľavej koronárnej artérie
2. Signifikantné proximálne stenózy všetkých troch hlavných koronárných artérií
3. Signifikantné stenózy dvoch hlavných koronárných artérií, vrátane stenózy vysokého stupňa proximálnej časti ľavej descendentnej koronárnej artérie

Signifikantné stenózy boli pre tieto štúdie definované ako  $\geq 70$  % u hlavných koronárných artérií alebo  $\geq 50$  % u hlavného kmeňa (LM) ľavej koronárnej artérie. Prítomné poškodenie systolickej funkcie LK zvyšuje absolútnu prognostickú výhodu CABG pred farmakoterapiou vo všetkých kategóriách. Táto informácia pochádza z dvoch randomizovaných štúdií: European Coronary Artery Study a severoamerickej štúdie CASS (103, 233).

Ukázalo sa, že chirurgický zákrok presvedčivo zmiernuje symptómy a ischémiu a zlepšuje kvalitu života pacientov s chronickou AP. Tieto účinky sú zrejmé u oveľa väčšieho rozsahu podskupín, ako to ukázalo zlepšenie prežívania (230). Napriek zlepšeniu v dlhom období perioperačná morbidita a mortalita zostáva závažným problémom. Preto treba individuálne posúdiť výhody a riziká u nízko rizikových pacientov, u ktorých sa operácia vykonáva iba na základe symptomatických dôvodov, v porovnaní s vysoko rizikovými pacientmi.

Celková chirurgická mortalita pri CABG sa pohybuje medzi 1 a 4 % (9, 234 – 237) v závislosti od analyzovanej populácie, pri dobre vypracovanom modeli stratifikácie rizika konkrétneho pacienta (238). V priebehu posledných 20 rokov sa stalo štandardným chirurgickým postupom prepojenie ľavej prednej descendentnej artérie (LAD) s ľavou vnútornou torakálnou artériou (LITA) a použitie skrytej žily (vena saphena) pre ostatné by-passové štepy. Klinickým problémom zostáva rekurencia symptómov. Veľké observačné štúdie zistili, že LITA štep zvyšuje prežívanie, znižuje výskyt IM, rekurentnej angíny a potrebu ďalších kardiálnych intervencií (239). Z ostatných štepov, ktoré sa použili, treba spomenúť radiálnu artériu a pravú gastroepiploickú artériu. Najväčšie skúsenosti sa získali s radiálnou artériou, pri ktorej správy udávajú vyše 90 % úspešnosť prvé tri roky po operácii.

Použitie mimotelového obehu (kardiopulmonálny by-pass) pri operácii koronárnej artérie zostáva najbežnejším postupom. Tzv. off-pump chirurgia ale môže znížiť perioperačnú mortalitu a morbiditu. V súčasnosti sú k dispozícii výsledky randomizovaných štúdií, pričom sa nezistil rozdiel vo výsledkoch pozorovaných v „off-pump“ a normálnej skupine (CABG) v prvých troch rokoch po operácii (240, 241). Khan a spol. (242) v novej randomizovanej štúdií s angiografickým sledovaním počas 3 – 6 mesiacov zistili signifikantné zníženie priechnosti štepu (90 oproti 98 %) v „off pump“ skupine. Tieto výsledky poukazujú na to, že použitie „off-pump“ chirurgie nie je univerzálnou metódou, mala by sa aplikovať opatrne a selektívne pacientom s dobrou kondíciou ciev a signifikantnou komorbiditou.

#### Perkutánna koronárna intervencia (PKI)

Hoci perkutánna transluminálna koronárna angioplastika (PTCI) sa pôvodne používala výhradne pri liečbe ochorenia jednej cievy, technické pokroky, osobitne v stentoch a adjuvantnej terapii prispeli k rozšíreniu tohto spôsobu liečby pacientov s rozvinutou AP a vhodnou koronárnou anatómiou. Použitie stentov a primeraná adjuvantná terapia umožňujú skúsenému intervenčnému kardiológovi vykonať PKI na jednej alebo viacerých cievach s vysokou pravdepodobnosťou úspechu a s akceptovateľným rizikom (243). Riziko úmrtia spojené s rutinnou angioplastikou je asi 0,3 %, ale so značnou možnou odchýlkou. PKI možno považovať za alternatívu CABG s cieľom symptomatickej úľavy symptómov v takmer všetkých prípadoch. Podľa dostupných dôkazov sa nezdá, že by PKI v porovnaní s farmakoterapiou podstatne zvyšovala prežívanie pacientov so SAP (244).

Na základe experimentálnych dôkazov je PKI častejšie úspešná ako farmakoterapia pri znížení frekvencie príhod, ktoré zhoršujú kvalitu

života (AP, dyspnoe a nevyhnutnosť opakovanej hospitalizácie alebo obmedzenie telesnej záťaže). Štúdia ACME (245) demonštrovala vynikajúce zlepšenie symptomatológie a lepšiu záťažovú kapacitu pacientov po PKI v porovnaní s farmakoterapiou. Prípady úmrtia a IM boli podobné v oboch skupinách. Strednodobé výsledky však u pacientov s ochorením dvoch ciev neprekázali lepšiu kontrolu symptómov v porovnaní s medikamentóznou liečbou (porovnateľné zlepšenie v čase záťaže, v čase bez angínových stavov a zlepšenie kvality života pri šesťmesačnom sledovaní), ako sa zistilo u pacientov s ochorením jednej cievy (246). Táto malá štúdia (n = 378) naznačuje, že PKI môže byť menej účinná pri úprave symptómov u pacientov s postihnutím dvoch ciev a stabilnou AP v porovnaní s KCHS s postihnutím jednej cievy.

Štúdia RITA-2 (247) ukázala, že PKI lepšie upraví symptómy ischémie a zlepši záťažovú kapacitu v porovnaní s farmakoterapiou, ale súčasne sa spája s vyššou frekvenciou kombinovaného primárneho cieľa (úmrtie a periprocedurálny IM). V tejto štúdii boli 1 018 pacienti (62 % s multicievnou KCHS a 34 % so signifikantným ochorením proximálnej časti ľavej prednej descendentnej koronárnej artérie) so SAP randomizovaní pre PKI a farmakoterapiu, so sledovaním v období s mediánom 2,7 roka. Pacientov s nevhodnou úpravou symptómov pri optimálnej farmakoterapii podrobili revaskularizácii myokardu.

V štúdii AVERT (248) náhodne vybrali 341 pacientov so stabilnou KCHS, normálnou systolickou funkciou LK a s SAP triedy I a/alebo II pre PKI alebo medikamentóznou liečbu pozostávajúcou okrem antianginózneho terapie z atorvastatínu v dávke 80 mg denne. Po 18 mesiacoch 13 % pacientov z atorvastatínovej skupiny a 21 % pacientov z PKI skupiny malo ischemické príhody (P = 0,048). Zmiernenie AP bolo lepšie v skupine PKI. Tieto údaje naznačujú, že u nízko rizikových pacientov so stabilnou KCHS môže byť medikamentózna liečba vrátane agresívnej statínovej terapie rovnako účinná pri znížení ischemických príhod ako PKI.

*Implantácia stentov a DES.* Pri metaanalýze 29 štúdií s 9 918 pacientami sa nezistil rozdiel medzi rutinným koronárnym stentovaním a štandardnou balónikovou angioplastikou, najmä čo sa týka počtu úmrtí, počtu IM, prípadne nevyhnutnosti CABG. Koronárne stentovanie znižuje mieru restenózy a nevyhnutnosť opakovanej PKI (249). Tieto zistenia potvrdila aj najnovšia metaanalýza (250). Avšak restenóza v stente (in-stent restenosis) zostáva limitáciou účinnosti PKI u pacientov so stabilnou KCHS s potrebou cielej revaskularizácie lézií od 5 do 25 % prípadov.

DES boli stredom pozornosti intervenčnej koronárnej liečby po zverejnení štúdie RAVEL (251). V súčasnosti tri liečivá (paklitaxel, sirolimus a jeho derivát everolimus) preukázali významne pozitívny účinok v prospektívnych randomizovaných štúdiách. Do dnešného dňa randomizované štúdie zahŕňali iba pacientov s postihnutím jednej cievy a stabilnou respektíve nestabilnou AP. Použitie stentov uvoľňujúcich liečivo ukázalo lepší terapeutický účinok v porovnaní s obyčajným kovovým stentom, znížilo sa riziko restenózy a závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod, vrátane potreby cielej revaskularizácie. Publikovaný výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE) bol počas 9 mesiacov so stentmi uvoľňujúcimi liečivo v rozmedzí 7,1 – 10,3 %, v porovnaní s kontrolným súborm 13,3 až 18,8 %. Podrobnejšie návody o použití DES sú v ESC smernici o PKI (252).

### *Revaskularizácia vs. farmakoterapia*

Popri štúdiách, ktoré sa zaoberajú výhradne porovnaním účinkov PKI a medikamentózneho terapie, alebo chirurgie a medikamen-

tózneho terapie, niekoľko hybridných štúdií sa zaoberalo porovnaním účinkov revaskularizácie (PKI alebo chirurgickej) a liekovej terapie. Štúdia ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot Study) (253) poskytla ďalšie informácie o revaskularizácii pomocou PKI alebo CABG u pacientov s dokumentovanou KCHS a asymptomatickou ischémou záťažovými testami a ambulantným 24-hodinovým monitorovaním EKG. Táto malá štúdia (n = 558) randomizovala pacientov s minimálnymi symptómami, ale aj neinvasívnymi testami potvrdenou ischémou, ktorí boli vhodnými kandidátmi na revaskularizáciu pomocou PKI alebo CABG do troch liečebných stratégií: angínou riadená terapia, angínou plus ischémou riadená terapia a revaskularizácia PKI/CABG. Po 2 rokoch sledovania počet úmrtí alebo IM bol u 4,7 % u revaskularizovaných pacientov, ale u 8,8 % v skupine s liečbou riadenou ischémou, respektíve 12,1 % v skupine s liečbou riadenou AP (P < 0,01 pre revaskularizačnú skupinu vs. skupinu riadenú liečbou ischémie a angíny). Výsledky ACIP štúdie naznačujú, že pacienti s vyšším rizikom, ktorí sú asymptomatickí alebo s minimom symptómov, ale dokázateľnou ischémou a významnou KCHS môžu mať lepšie výsledky po revaskularizácii (CABG alebo PKI) v porovnaní s pacientmi liečenými len medikamentózne.

Švajčiarska štúdia (TIME) (254) so staršími pacientmi (priemerný vek 80 rokov) s ťažkou AP randomizovala pacientov do skupiny s okamžitým invazívnym liečením a do skupiny s pokračujúcou medikamentóznou terapiou. Zo skupiny invazívnej terapie bolo 52 % pacientov ošetrených PKI a 21 % CABG. Invazívnu terapiu charakterizovalo štatisticky významné zlepšenie symptómov po šiestich mesiacoch, ale po roku sa rozdiely nepozorovali, sčasti v dôsledku 48 % miery revaskularizácie v medikamentóznej skupine. Rozdiel vo výskytte prípadov úmrtia a IM nebol štatisticky významný medzi oboma liečebnými stratégiami. V štúdii MASS (Medicine, Angioplasty or Surgery Study – Lieky, angioplastika alebo chirurgický zákrok) (255) boli randomizovaní pacienti so SAP a izolovaným ochorením ľavej descendentnej koronárnej artérie do skupiny medikamentózneho liečby a skupiny PKI (vrátane stentovania) alebo CABG. Primárny cieľ štúdie bol kombinovaný (úmrtie, IM a refraktérna AP vyžadujúca opakovanú chirurgickú revaskularizáciu). Po troch rokoch sledovania sa tento kombinovaný endpoint zistil u 24 % pacientov v PKI skupine, u 17 % v skupine liečenej medikamentózne a u 3 % pacientov liečených chirurgicky. Dôležité je, že sa nezistil významný rozdiel v celkovom prežívaní vo všetkých troch skupinách. Úmrtie alebo IM sa vyskytli v 1 % v skupine CABG, v 2 % v PKI skupine a v 1,4 % v skupine liečenej liekmi.

### *PKI vs. chirurgický zákrok*

Viacero klinických štúdií porovnávalo PKI s chirurgickým zákrokom s cieľom stanoviť faktory na správny výber revaskularizačnej techniky pred alebo po zavedení stentov (236, 256, 257) pri multicievnom aj jednocievnom postihnutí. Metaanalýzy uskutočnené pred rokom 1995 (258), keď koronárne stentovanie bolo zriedkavé, nezistili významné rozdiely v liečebných stratégiách a kombinovanom primárnom cieľi, ako je úmrtie a IM. Mortalita počas vstupnej hospitalizácie bola 1,3 % v skupine s CABG a 1 % v skupine PKI. Nevyhnutnosť následnej revaskularizácie bola signifikantne vyššia v skupine s PKI. Hoci pacienti mali menšiu pravdepodobnosť mať anginózne ataky jeden rok po vykonaní CABG ako tí po PKI, tento rozdiel po troch rokoch nebol štatisticky významný. Výsledky zo štúdie BARI, najväčšej jednoduchej randomizovanej štúdie, ktorá porovnáva PKI a chirurgický zákrok, neboli zahrnuté do metaanalýzy, napriek tomu boli konzistentné s uvedenými nálezmi, pričom sa zistil lepší výsledok CABG v podskupine diabetikov (259).

Najnovšie štúdie, ako sú ARTS (260) a SOS (256), inkorporovali použitie stentov ako súčasť PKI. Štúdia ARTS 1 (260) porovnávala stratégiu multistentovej implantácie s cieľom úplnej revaskularizácie so stratégiou chirurgického by-passu u pacientov s mnohocievnym ochorením (multivessel disease = MVD). Táto štúdia sa nevykonávala výlučne s pacientmi so SAP; 37 a 25 % v oboch skupinách malo diagnózu nestabilnej AP, 57 a 60 % v oboch skupinách malo SAP, 6 a 5 % malo ischémiu bez bolesti („tichú“ ischémiu). Jeden rok po zákroku vybratí pacienti po koronárnom stentovaní mali rovnaké výsledky (počet úmrtí, mozgová príhoda, IM) ako skupina pacientov s chirurgickým by-passom. Skupina po koronárnom stentovaní mala vyššiu mieru opakovania revaskularizačnej liečby.

Metaanalýza zahŕňajúca štúdie so stentovaním (234) naznačila zníženie mortality pri CABG v porovnaní s PKI po piatich rokoch, ktoré sa udržalo do 8 rokov u pacientov s MVD, ale aj významne nižší výskyt AP a nižšiu mieru nevyhnutnosti revaskularizácie. Analýza podskupín so stentovaním a bez neho zistila významnú heterogenitu medzi oboma podskupinami. V štúdiách s vykonaným predchádzajúcim stentovaním sa zistil trend zníženia mortality v skupine s CABG, ale tento trend sa nepozoroval v štúdiách so stentmi. Metaanalýza štyroch randomizovaných kontrolovaných štúdií perkutánnej intervencie so stentami, ktoré boli komparované s CABG (n = 3 051) po roku, zistila nevýznamné rozdiely medzi liečebnými stratégiami v primárnom ciele štúdií (počet úmrtí, IM alebo cievná mozgová príhoda). Údaje z pozorovania po troch rokoch viac ako 60 000 pacientov z registra v New Yorku poukazujú na to, že u pacientov s postihnutím dvoch alebo viacerých koronárnych artérií poskytla CABG vyššie nastavenú mieru dlhodobého prežívania ako stentovanie.

Na záver možno zhrnúť: klinické štúdie zistili, že okrem populácie s vysokorizikovými indikátormi, u ktorých sa zistil pozitívny účinok chirurgického zákroku, sa môžu PKI alebo CABG považovať za efektívnu voľbu pre liečbu symptómov. Po vstupnom farmakologickom prístupe možno odporúčať revaskularizáciu pacientov s vhodnou anatómiou, ktorí neodpovedajú adekvátne na farmakoterapiu, alebo individuálnym pacientom, ktorí bez zreteľa na vek chcú zostať telesne aktívni (pravidelne fyzicky cvičia).

U nediabetikov s postihnutím jednej až dvoch ciev bez vysokého stupňa stenózy proximálnej LAD, u ktorých angioplastika jednej alebo viacerých lézií má vysokú pravdepodobnosť úspechu, sa PKI považuje za prednostnú voľbu z týchto dôvodov: menej invazívny charakter a nižšie počiatočné riziko iniciálnej procedúry a nepreukázanie vyššieho prežívania po CABG v tejto menej rizikovej podskupine. Pri plánovaní liečebnej stratégie sa musí starostlivo zohľadniť individuálny prístup a preferencie pacienta.

U asymptomatických pacientov nemôže revaskularizácia zlepšiť symptómy a jedinou primeranou indikáciou PKI revaskularizácie by mohlo byť zníženie pravdepodobnosti výskytu ischemických komplikácií v budúcnosti. Dôkazy pre túto stratégiu sa získali iba u pacientov s objektívnymi nálezmi rozsiahlej ischémie, u ktorých revaskularizácia (PKI alebo CABG) môže znížiť pravdepodobnosť mortality v porovnaní so stratégiou riadenou angínou (ACIP) (253). S PKI sa môže uvažovať v prípade mierne symptomatických pacientov v kategórii vysoko rizikovej ischémie a závažného anatomickeho nálezu KCHS iba vtedy, ak je vysoká pravdepodobnosť úspechu a nízke riziko morbidita a mortality.

## Špecifickí pacienti a podskupiny lézií

Pacienti s významne zníženou systolickou funkciou LK a/alebo vysokým chirurgickým rizikom, pacienti s postihnutím hlavného kmeňa (LM) ľavej koronárnej artérie, diabetici s MVD, pacienti po CABG si vyžadujú pri výbere možnosti revaskularizácie zvýšenú pozornosť.

Pacienti, u ktorých je chirurgické riziko neprípustne vysoké, môžu byť liečení PKI revaskularizáciou, najmä ak sa dysfunkčný myokard perfunduje postihnutou cievou. Tento záver je priamo výsledkom dvoch veľkých randomizovaných štúdií, STICH (261) a HEART UK (262).

Aj keď je PKI uskutočniteľná u pacientov s ochorením hlavného kmeňa a v registroch porovnávajúcich DES a nepotiahnuté metalické stenty (263) sa dosiahli dobré výsledky, chirurgický zákrok by mal byť naďalej uprednostňovaný ako liečebný postup, pokiaľ nebudú známe výsledky ďalších klinických štúdií.

Podskupinové analýzy randomizovaných štúdií ukázali u diabetikov s MVD zníženú mortalitu po CABG v porovnaní s PKI (264, 265). Štúdia BARI bola najväčšia z týchto štúdií a jediná, v ktorej sa štatistickými metódami zistili rozdiely mortality v liečebných skupinách diabetikov (259, 266). Obmedzením týchto štúdií bolo, že sa vykonali v období pred zavedením DES alebo zavedením adjuvantnej antitrombotickej terapie pred zákrokom. Na zistenie týchto dôležitých faktov práve prebiehajú dve veľké štúdie: BARI 2 Diabetes (BARI 2D) a FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus). V súčasnosti, na základe doposiaľ známych skutočností by sa u diabetikov s multicievny postihnutím mala PKI používať opatrne, pokiaľ nebudú známe výsledky ďalších štúdií.

Neexistuje randomizovaná kontrolovaná štúdia, ktorá porovnáva možnosti liečby pacientov po vykonaní CABG. Nová operácia sa môže uskutočniť vzhľadom na symptomatické dôvody, ak sú vhodné anatomicke podmienky. Operatívne riziko nového chirurgického zákroku je ale trojnásobne vyššie ako pri pôvodnej operácii a u pacientov s ITA štepami existuje nebezpečenstvo jeho poškodenia pri novej operácii.

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

V prípade úplnej chronickej koronárnej oklúzie, ktorá sa nedá preklenúť u pacientov s MVD, u ktorých zlyhala liečba chronických celkových oklúzií, môže byť výsledkom inkompletná revaskularizácia, ktorej by sa ale bolo treba vyhnúť, ak je pacient indikovaný na by-passový zákrok.

## Indikácie na revaskularizáciu

Všeobecne platí, že pacienti s indikáciou na koronárnu artériografiu, u ktorých sa katetrizáciou zistila závažná artériová stenóza, sú tiež potenciálni kandidáti na revaskularizáciu myokardu. Navyše, pacient je vhodný na revaskularizáciu ak:

1. Lieková terapia je neuspokojivá v odstraňovaní symptómov, čo sa týka pacientovej spokojnosti

2. Neinvazívne vyšetrenia odhalili veľké viabilné oblasti myokardu
3. Je veľká pravdepodobnosť úspechu a prijateľného rizika vzhľadom na morbiditu a mortalitu
4. Pacient viac uprednostňuje intervenčný ako medikamentózný prístup a je podrobne informovaný o riziku revaskularizačnej terapie v jeho konkrétnom prípade.

Adekvátna odpoveď na liečbu sa musí vyhodnotiť spoločne aj s konzultáciou s pacientom. Pre niektorých sú symptómy triedy I (AP iba pri namáhavej činnosti, ale nie pri bežnej práci) akceptovateľné, niektorí si želajú úplné odstránenie symptómov. Odporúčania na revaskularizáciu na symptomatickom základe, ako je zhrnuté v **tabuľke 6** zohľadnili viacero symptomatických stupňov, pre ktoré je dostatok dôkazov a treba ich chápať v intenciách odporúčaní, a nie ako direktívu pre výkon revaskularizácie napriek celému rozsahu symptomatológie. Treba individualizovane posúdiť, čo je akceptovateľné riziko morbidita a mortality. Pacientovi by sa optimálne nemala odporúčať procedúra, pri ktorej procedurálna mortalita prevyšuje odhadovanú ročnú mortalitu s výnimkou prípadu, že existuje dôkaz o zásadnom prognostickom pozitívnom výhlade v širokom spektre symptómov, ktoré majú závažný dopad na kvalitu života pacienta napriek primeranému spôsobu liečby.

Výber metódy revaskularizácie by mal zohľadniť:

1. Riziko periprocedurálnej morbidita a mortality
2. Pravdepodobnosť úspechu vrátane faktorov, ako je technická vhodnosť lézií pre angioplastiku alebo chirurgický by-pass
3. Riziko restenózy alebo oklúzie graftu
4. Úplnosť revaskularizácie – ak sa uvažuje o PKI pri MVD, je vysoká pravdepodobnosť, že PKI poskytne úplnú revaskularizáciu alebo prinajmenšom v takom istom rozsahu ako CABG?
5. Diabetes mellitus
6. Miestna skúsenosť s kardiochirurgickým a intervenčným praxiskom
7. Čomu dáva pacient prednosť

Kontraindikácie revaskularizácie myokardu sú:

1. Pacient s jedno- alebo viacievovou KCHS bez významnej stenózy proximálnej časti LAD, ktorý nemá žiadne symptómy alebo len mierne, nepodrobil sa adekvátnej medikamentóznej liečbe, alebo nemá dokázanú ischémiu, alebo má zistenú iba ohraničenú oblasť ischémie/viability pri neinvazívnom vyšetrení
2. Hranica 50 – 70 % koronárnej stenózy v mieste inom ako hlavný kmeň (LM) a neprekúzaná ischémia pri neinvazívnom vyšetrení
3. Nevýznamné koronárne stenózy (menej ako 50 %)
4. Vysoké riziko procedurálnej morbidita alebo mortality (riziko mortality > 10 – 15 %), pokiaľ nie je procedurálne riziko vyvážené oča-

kávaným významným zvýšením prežívania alebo kvality života pacienta v prípade, že bez tejto procedúry je extrémne nízke

Trvalý rýchly vývoj PKI a CABG, rovnako ako významný pokrok farmakoterapie a sekundárnej prevencie AP, vytvorili požiadavku realizovať veľké randomizované klinické štúdie, ktoré porovnávajú rozličné liečebné stratégie v vybraných skupinách pacientov. Mnohé otázky manažmentu SAP zostávajú otvorené a zároveň sa vynárajú ďalšie otázky pri vývoji nových liečebných modalít, ktoré vyžadujú neustálu revíziu a aktualizáciu týchto odporúčaní a potrebu klinických lekárov byť aktuálne informovaní o nových poznatkoch v oblasti ich záujmu v čase, kým sa nové pravidlá pripravujú.

#### Odporúčania na revaskularizáciu s cieľom zlepšenia prognózy pacientov so SAP

##### Trieda I

1. CABG pre významnú stenózu hlavného kmeňa (LM) ľavej koronárnej artérie 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 systolickou funkciou LK alebo skorou, prípadne reverzibilnou ischémiou podľa funkčných neinvazívnych vyšetrení (dôkazová úroveň A)
3. CABG pre postihnutie jednej alebo dvoch ciev s vysokým stupňom stenóz na proximálnej LAD s reverzibilnou ischémiou podľa neinvazívnych vyšetrení (dôkazová úroveň A)
4. CABG pre významné ochorenie s porušenou systolickou funkciou LK a viabilnou dokázanou neinvazívnymi metódami (dôkazová úroveň B)

##### Trieda IIa

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

#### Odporúčania na revaskularizáciu s cieľom zlepšiť symptómy pacientov so SAP

##### Trieda I

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

##### Trieda IIa

1. PKI pre postihnutie jednej cievy technicky vhodné na perkutánnu revaskularizáciu u pacientov s miernymi až stredne ťažkými symptómami, ktoré sú pre pacienta neakceptovateľné a u ktorých procedurálne riziko neprevyšuje potencionálny prospech (dôkazová úroveň A)

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

#### Trieda IIb

1. CABG z dôvodu postihnutia jednej cievy technicky vhodné na 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)

## Osobitné podskupiny

### Ženy

Vyhodnotenie bolesti na hrudníku u žien nie je také jednoznačné ako u mužov, v dôsledku pohlavných rozdielov v prejavoch ochorenia (267), a preto, že prevaha údajov sa získala v mužskej populácii.

Je veľa rozdielov v epidemiológii a primárnych prejavoch KCHS u mužov a žien. Stabilná angína je najčastejším prejavom KCHS u žien, no IM alebo náhla smrť je najčastejším prejavom u mužov (3, 268, 269). Hoci výskyt KCHS, úmrtia a IM je vyšší u mužov ako u žien vo všetkých vekových skupinách, výskyt AP 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) angínového dotazníka u žien stredného a vyššieho veku ako v porovnateľnej skupine mužov (270 – 274). V štúdiách založených na populácii je ale výskyt fatálnej KCHS vyšší u mužov s AP ako u žien s AP, možno aj v dôsledku nesprávneho diagnostikovania bolesti na hrudníku ako KCHS u časti ženskej populácie.

Diagnostika AP u žien je komplikovanejšia ako u mužov z niekoľkých dôvodov. Atypické symptómy sú častejšie u žien, avšak to je „atypické“ v porovnaní s typickými syndrómami platnými pre mužskú populáciu. Vnímanie bolesti pacientom a spôsob reči, akým hovori o symptómoch, sú rozličné u mužov a žien (275).

Korelácia medzi symptómami a významnou lúminálnou obštrukciou podľa koronárnej angiografie je slabšia u žien ako u mužov. V štúdií Coronary Artery Surgery (276) 62 % žien s typickou AP malo významné koronárne stenózy, v porovnaní so 40 % žien s neischemickými bolesťami a 4 % bez ischemických bolestí, čo poukazuje na nižšiu prevalenciu angiograficky overenej KCHS u žien ako u mužov, vrátane typickej a atypickej angíny a bolesti na hrudníku nesrdcového pôvodu.

Klasický ZT má vyššiu mieru nesprávne pozitívnych výsledkov u žien (38 – 63 %) ako u mužov (6 – 44 %) (277), najmä v dôsledku nižšej predtestovej pravdepodobnosti ochorenia (278). Tieto závery o vysokej negatívnej prediktívnej hodnote znamenajú, že negatívne výsledky neinvazívneho vyšetrenia spoľahlivo vy-

lučujú prítomnosť KCHS. Ťažkosti spojené so ZT v diagnostike obštrukčnej KCHS u žien viedlo k špekuláciám, že ZT v kombinácii so zobrazovacími metódami môže byť uprednostňované pred klasickým ZT. Scintigrafická perfúzia myokardu alebo echokardiografia môžu byť logickým doplnkom testovania na bežiacom páse. Senzitivita perfúzneho skenovania tálom ale môže byť menšia u žien ako u mužov (279). Artefakty spôsobené tieniením prsníkmi môžu byť významným faktorom pri interpretácii perfúzných skenov u žien. Podobne záťažová echokardiografia alebo farmakologický echokardiografický ZT môže pomôcť vyvarovať sa artefaktom, najmä v dôsledku tienenia prsníkmi. Množstvo štúdií zistilo význam záťažového echokardiografického testu ako nezávislého prediktora srdcových príhod u žien s dokázanou alebo predpokladanou KCHS (45, 280, 281).

Klasický EKG ZT napriek svojim obmedzeniam sa ukázal ako postup obmedzujúci potrebu iných vyšetrovacích metód bez straty diagnostickej presnosti. Iba 30 % žien (u ktorých nemožno dosiahnuť vyhovujúco spoľahlivú diagnózu KCHS) je odkázaných na iné testovanie (282). Hoci optimálna stratégia diagnostiky obštrukčnej KCHS u žien ostáva otvorená, pracovná skupina sa domnieva, že v súčasnosti nie je dostatok údajov pre odôvodnenú náhradu klasického ZT u všetkých žien vyšetovaných kvôli diagnostike KCHS. U mnohých žien s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou ochorenia negatívne výsledky ZT môžu stačiť a ZT kombinovaný s inou zobrazovacou metodikou nie je potrebný (282).

Treba zdôrazniť, že ženy s objektívnym dôkazom strednej až ťažkej ischemie pri neinvazívnom vyšetrení by mali mať rovnakú možnosť dostupnosti koronárnej artériografie ako muži. Limitované ženské zastúpenie v klinických štúdiách sekundárnej prevencie nie sú dôvodom na aplikáciu návodov inak u mužov a inak u žien, ak sa diagnostikovala KCHS.

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

Správy o dôsledkoch pohlavných rozdielov pri využití výskumov a terapií a následných klinických záveroch sú podobne divergentné. V holandskej štúdií sa sledovalo 1 864 pacientov (1 526 mužov a 368 žien) s angiograficky dokázanou KCHS počas 16 rokov. Za toto obdobie (1981 – 1997) počet angioplastických procedúr sa výrazne zvýšil u mužov z 11,6 na 23,2 % a u žien z 17,6 na 28,0 %, ale počet CABG poklesol u mužov z 34,9 % na 29,5 % a u žien z 42,6 na 30,6 % (286). Interpretácia týchto výsledkov a iných angiografických registrov je limitovaná v dôsledku ich vnútornej neistoty. Údaje z Euro Heart Survey of Stable Angina vykonanej v roku 2003 naznačuje, že existuje významná neistota pri použití nielen koronárnej artériografie ale aj záťažových vyšetrení u žien po úprave faktorov ako sú vek, komorbidita, závažnosť symptómov a v prípade koronárnej angiografie výsledky neinvazívnych vyšetrení (287). V tej istej Survey je menšia pravdepodobnosť, že sa ženy podrobia revaskularizácii a je tiež menej pravdepodobné, že dostanú účinnú sekundárnu preventívnu medikamentóznou terapiu. Tieto nálezy naznačujú, že pretrvávajúce problémy v diagnostike a nedostatok literárnych údajov o

špecifickom liečení AP u žien, spolu s oveľa zložitejšími sociálnymi problémami zapríčinilo, že väčšina žien so SAP je nedostatočne diagnostikovaná a liečená.

### *Diabetes mellitus*

Inzulín dependentný diabetes (typ 1) ako aj diabetes nezávislý od inzulínu (typ 2) sú spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení. Navyše sa zvyšuje mortalita na kardiovaskulárne ochorenia, trikrát, u diabetických mužov a dva- až päťkrát u diabetických žien v porovnaní s vekovo a rodovo podobnými nediabetikmi (288). Početné epidemiologické údaje poukazujú na to, že u diabetikov je tým vyšší výskyt kardiovaskulárnych ochorení, čím vyššia je glykémia (289, 290).

Klinické prejavy kardiovaskulárnych chorôb diabetikov sú podobné ako u nediabetikov; najčastejšia je AP, IM a zlyhanie srdca, ale symptómy majú tendenciu prejavíť sa v skoršom veku. Všeobecne sa akceptuje, že prevalencia asymptomatickej ischémie u diabetikov narastá. V dôsledku veľmi premenlivých kritérií pre exklúzne a inklúzne kritériá a skriningové testy pre klinické štúdie je pomerne ťažko odhadnúť presnejší nárast počtu ischémie bez bolesti („tiché“ ischémie) (291).

Narastá záujem o použitie skenovej perfúzie myokardu a iných techník na detekciu ischémie u asymptomatických diabetikov (292). Existujú údaje, ktoré poukazujú na skutočnosť, že diabetici môžu trpieť subklinickou komorovou dysfunkciou s negatívnym dôsledkom na záťažovú kapacitu (293), dôležitý primárny cieľ záťažového hodnotenia. Dôsledok tohto nálezu pre diagnostickú a prognostickú informáciu, získanú z klasického ZT symptomatickej populácie, nie je jasný. Malo by sa preto vykonať kardiologické stanovenie symptomatickej ischémie u diabetikov podobne ako u nediabetikov. Keďže kardiovaskulárne ochorenia majú vplyv na mortalitu diabetikov z 80 % (294), je potrebné klásť dôraz na včasnú diagnostiku a agresívnu liečbu tejto populácie.

Súčasná stratégia optimálnej starostlivosti o diabetikov sa zameriava na dosiahnutie fyziologickej kontroly glykémie a kontroly ďalších rizikových faktorov, ako je dyslipidémia, renálne ochorenia, obezita a fajčenie. Existuje množstvo dôkazov o tom, že dlhodobé udržiavanie takmer normálnej hladiny glykémie je pre pacientov dôležité a podstatne znižuje komplikácie a mortalitu pri diabete 1. aj 2. typu (295).

Konvenčná liečba KCHS nitrátmi, betablokátormi, blokátorami kalciového kanála, antitrombotikami a koronárnou revaskularizáciou majú podobné indikácie u diabetikov aj nediabetikov. ACEI sa navyše indikujú diabetickým pacientom s dokázaným vaskulárnym ochorením (75). O relatívnych výhodách PKI a CABG u diabetikov sa pojednáva v kapitole o revaskularizácii. Nanešťastie, v dôsledku chronických metabolických porúch pri diabete, trpia títo pacienti kontinuálnou progresiou aterosklerotického ochorenia, ktoré vedie k extenzívnej KCHS s vysokou mierou MVD a restenóz. Teda aj po úspešnej invazívnej procedúre je pre dlhodobý dobrý výsledok dôležité dobré zvládnutie kardiovaskulárnych rizikových faktorov a prísna kontrola glykémie (296).

### *Starší pacienti*

Po 75. roku života sa zisťuje rovnaká prevalencia KCHS u mužov a žien (297). Pravdepodobné je, že ochorenie bude difúzne a

závažné; koronárne artériové stenózy v oblasti hlavného kmeňa a postihnúť troch ciev sú častejšie u starších pacientov ako porucha systolickej funkcie LK. Vyhodnotenie syndrómu bolesti na hrudníku u starších pacientov je problematickejšie, pretože sťažnosti na bolesť na hrudníku, slabosť a dyspnoe sú bežné a sú to často prejavy komorbidít, ktoré sú podobné angíne pectoris. V staršom veku sa stáva bežnou znížená telesná aktivita a nesprávne zhodnotenie príznakov ischémie myokardu (298). Vo veľkej populačnej štúdiu, ktorá zahŕňa mužov a ženy vo veku nad 65 rokov, u ľudí s atypickými symptómami a typickou AP sa ukázalo, že majú podobnú mieru kardiovaskulárnej mortality v priebehu troch rokov (299). Záťažové testy predstavujú u starších pacientov ďalší problém. Zníženú funkčnú kapacitu často spôsobuje svalová slabosť a strata kondície. Viac pozornosti sa musí venovať mechanickému riziku telesnej záťaže, a preto sa získava menej použiteľných výsledkov. So zvyšujúcim sa vekom častejšie sa vyskytujú arytmie. 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 LK v dôsledku ochorenia chlopni, artériovej hypertenzie a porúch vedenia vzruchov. Napriek týmto rozdielom je ZT dôležitý aj u starších ľudí. Pracovná skupina sa domnieva, že klasické EKG ZT by mali zostať základným testom pri hodnotení starších pacientov s podozrením na KCHS s výnimkou, ak pacient nie je schopný záťaž absolvovať; v tomto prípade môže byť klasický ZT nahradený farmakologickým ZT.

Treba zdôrazniť, že starší pacienti s objektívnym dôkazom strednej až ťažkej ischémie pri neinvazívnom vyšetrení by mali mať porovnateľný prístup ku koronárnej artériografii ako mladší pacienti. Najmä diagnostická koronárna artériografia predstavuje relatívne malé zvýšenie rizika (v porovnaní s mladšími pacientmi) (70). Vek nad 75 rokov je dôležitý prediktor kontrastom indukovanej nefropatie (301).

Medikamentózna liečba je komplexnejšia. Zmeny v biologickej dostupnosti liečiv, eliminácii a citlivosti znamenajú, že nadobúda dôležitosť úprava dávkovania liekov starším pacientom (302). Ďalšie faktory, ktoré treba zohľadniť, sa týkajú novej interakcie liekov, polypragmázie a problémov s compliance. Napriek tomu aj v tejto populácii pacientov je antianginózna medikácia rovnako efektívna v redukcii symptómov, statíny rovnako zlepšujú prognózu (160) ako u mladších pacientov. Vzhľadom na symptómy a prognózu majú starší pacienti rovnaký úžitok z farmakoterapie, PKI a CABG ako mladší pacienti (303 – 305).

### *Chronická refraktérna angína pectoris*

Lieky a revaskularizačné výkony, t. j. CABG a PKI môžu prímernane upraviť väčšinu problémov pacienta, ktoré prináša KCHS. Problémami chronickej refraktérnej AP sa zaoberala správa Spojenej študijnej skupiny ESC publikovaná v roku 2002 (306). Chronická stabilná refraktérna angína sa môže definovať ako klinická diagnóza založená na prítomnosti SAP vyvolanej ischémiou ako dôsledok pokročilého koronárneho ochorenia, ktoré nemožno liečiť kombináciou maximálnej farmakoterapie, CABG a PKI. Bolesť na hrudníku nekardiologického pôvodu treba vylúčiť a tam, kde je to vhodné, treba posilovať potrebu kognitívnej behaviorálnej terapie, psychologický prístup a psychiatrickú konzultáciu.

Chronická refraktérna AP vyžaduje účinnú optimalizáciu farmakoterapie využívajúc rozličné liečivá v maximálnej tolerovanej dávke. Tento problém je rozsiahle rozpracovaný v pôvodnom dokumente Spojenej študijnej skupiny ESC. V ostatných rokoch sa in-

tenzívne 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 ganglion stellatum
- 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 na liečenie refraktérnej AP s pozitívnym účinkom na symptómy a priaznivým profilom vedľajších účinkov (307 – 309). Tieto techniky majú priaznivý analgetický účinok dokonca aj bez zlepšenia ischemie myokardu. Pozoroval sa významný nárast priemerného času záťaže pri testovaní na bežiacom páse. 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 analyzovala. Technika sa veľmi dobre znáša, ak sa používa viac ako 35-hodinový interval aktívnej kontrapulzácie v období 4 – 7 týždňov. Anginózne symptómy sa zlepšili u 65 – 80 % pacientov.

V niekoľkých štúdiách sa porovnávala transmyokardová revaskularizácia s farmakoterapiou. V jednej štúdií (275 pacientov so symptómami v triede CCS IV) sa u 76 % pacientov, ktorí sa podrobili tejto procedúre, pozorovalo zlepšenie stavu o dve alebo viac funkčných tried počas jednoročného sledovania, pri porovnaní s 32 % pacientov zo skupiny liečenej medikamentózne ( $P < 0,001$ ) (310). Mortalita sa významne neodlišovala medzi oboma skupinami. Iné štúdie s transmyokardovou revaskularizáciou (chirurgickou alebo perkutánnou) tieto pozitíva nepotvrdili (311, 312).

## Záver a odporúčania

1. Angína pectoris ako následok koronárnej aterosklerózy je bežné a invalidizujúce ochorenie. Hoci je kompatibilné s dlhovekosťou, zvyšuje riziko rozvoja IM alebo úmrtia. Správnu liečbu možno symptómy zvládať a podstatne tak zlepšiť prognózu.
2. Každý pacient s podozrením na AP vyžaduje rýchle a primerané kardiologické vyšetrenie, aby sa potvrdilo, že diagnóza je správna a že sa dá zhodnotiť prognóza. Ako minimum, každý pacient by mal opísať prekonané príhody a podrobiť sa fyzikálnemu vyšetreniu, podrobnému zhodnoteniu rizikových faktorov a pokojovému 12-zvodovému EKG.
3. Na potvrdenie diagnózy a plánovanie ďalšieho postupu je najvhodnejšia vstupná neinvazívna stratégia s použitím klasického ZT, záťažového echokardiografického vyšetrenia alebo perfúznej scintigrafie myokardu. Tieto vyšetrenia umožňujú stanoviť pravdepodobnosť koronárneho ochorenia a jeho závažnosť u pacientov s miernymi až strednými symptómami a vytvoriť účinnú rizikovú stratifikáciu. U mnohých pacientov má nasledovať koronárna artériografia, ale vstupná invazívna stratégia bez predchádzajúcich neinvazívnych funkčných vyšetrení je indikovaná zriedka. Možno o nej uvažovať u pacientov s novým nástupom závažných alebo nekontrolovaných symptómov.
4. Klasický EKG ZT by sa mal interpretovať s ohľadom na hemodynamické reakcie, dosiahnutú záťaž a klinické príznaky pacienta a zmeny segmentu ST. Alternatívne vyšetrenie je potrebné vtedy, ak ZT nie je možné vykonať alebo EKG zo ZT sa nedá interpretovať, alebo keď po ZT zostáva diagnóza neistá, alebo funkčný test nie je adekvátny.
5. Perfúzna scintigrafia myokardu a záťažová echokardiografia majú osobitný význam pri stanovení rozsahu a lokalizácie ischemie myokardu.
6. Echokardiografia a iné neinvazívne možnosti vyšetrení, ako magnetická rezonancia sú užitočné pri hodnotení komorovej funkcie.
7. Interpretácia bolesti na hrudníku je osobitne komplikovaná u žien v mladšom a strednom veku. Klasický komplex symptómov chronickej SAP, ktorý je spoľahlivý indikátor obštrukčného koronárneho ochorenia u mužov, nie je spoľahlivý u mladých žien. Tento problém sa spája s vyššou prevalenciou spazmov koronárnych artérií a syndrómom X u žien s bolesťou na hrudníku a s frekvenciou falošne pozitívnych výsledkov ZT. Tieto komplikácie by však nemali brániť príslušnému vyšetreniu a liečbe žien, najmä použitiu neinvazívneho vyšetrenia s cieľom stratifikácie rizika a použitiu sekundárnej preventívnej terapie.
8. Po vstupnom zhodnotení rizika treba upraviť rizikové faktory zmenou životného štýlu ako doplnok k farmakologickej liečbe. Odporúča sa prísna kontrola diabetu a úprava telesnej hmotnosti, skončenie s fajčením. Kontrola TK je mimoriadne dôležitá. Efektívne zvládnutie rizikových faktorov môže upraviť pôvodne stanovené riziko.
9. Čo sa týka špecifickej farmakoterapie s cieľom odstránenia akútneho symptómu, možno použiť krátkodobo pôsobiace nitráty, ak ich pacient znáša. Pacienti so SAP by sa mali liečiť ASA (75 mg/deň) a statínmi ak nie sú kontraindikované alebo sa nezaznamenala intolerancia. V prvom rade by sa mali vo farmakoterapii použiť betablokátory, ale môžu sa použiť alternatívne blokátory kalciových kanálov alebo dlho pôsobiace nitráty. Inhibícia ACE je indikovaná u pacientov s koexistujúcou systolickou komorovou dysfunkciou, artériovou hypertenziou, alebo s diabetes mellitus. Treba intenzívne zvažovať ich použitie u pacientov s inými vysoko rizikovými faktormi. Betablokátory je potrebné odporúčať všetkým pacientom, ktorí prekonali IM a pacientom so systolickou dysfunkciou LK, ak nie sú kontraindikované.
10. Liečba antianginóznymi liekmi by sa mala prispôbiť potrebám konkrétneho pacienta a mala by byť individuálne monitoro-

---

vaná. 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 artériografia s cieľom ďalšieho vyhodnotenia prognózy, treba ju vykonať v prípade, ak sa nepodarí symptómy uspokojivo zvládať farmakoterapiou s výhľadom na revaskularizáciu.
12. PKI je účinná liečba SAP a indikuje sa u pacientov s neuspokojivou odpoveďou na farmakoterapiu a lézie sú pre to anatomicky vhodné. Problémom môžu byť restenózy. Možno ich zmierniť stentovaním. Neexistuje dôkaz, že PKI znižuje riziko úmrtia pacientov so SAP v porovnaní s farmakologickou alebo chirurgickou terapiou.
13. CABG je vysoko účinná v zmiernení symptómov SAP a znižuje riziko úmrtia počas dlhodobého sledovania definovaných podskupín pacientov, napríklad pacientov so stenózou hlavného kmeňa, so stenózami v proximálnom úseku LAD a s postihnutím troch ciev, najmä ak je súčasne znížená systolická funkcia LK.
14. Existujú dôkazy, že sú medzery medzi najlepšou praxou a bežnou starostlivosťou pri manažmente SAP. Mnohí jednotlivci so SAP nie sú podrobení neinvazívnym funkčným testom na určenie a potvrdenie prognózy. Znepokojujivá je variabilita vo frekvencii preskripcie statínov a ASA. Dôsledkom tohoto stavu je odlišná kvalita starostlivosti o postihnutých SAP. Preto je tu snaha o preskúmanie niektorých zložiek manažmentu týchto podmienok. Treba vytvoriť a udržiavať miestny, regionálny a národný register výsledkov dosiahnutých PKI a kardiochirurgickými výkonmi na koronárnom riečisku tak, ako je to už praktizované v niektorých krajinách.