

Angina pectoris – diagnostika a léčba

Václav Chaloupka

Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice, Brno, Česká republika

Chaloupka V (Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice, Brno, Česká republika). **Angina pectoris – diagnostika a léčba.** *Cor Vasa* 2007;49(9):334–340.

Angina pectoris (AP) je pojem klinický, diagnóza je založena na anamnestickém údaji o bolesti. Ta je definována lokalizací, charakterem, trváním a vztahem k námaze. Typická AP má tři základní vlastnosti: 1. svíravá bolest na hrudi, 2. vyvolává ji námaha nebo stres, 3. odeznívá rychle v klidu nebo po aplikaci rychle působících nitrátů. Možná nebo atypická angina má pouze dva z těchto znaků a nespecifická nebo neanginózní bolest pouze jeden. Neinvazivní diagnóza AP je založena na přesném zhodnocení symptomatologie nemocného a na interpretaci diagnostických metod. V práci je podrobně rozebrán význam neinvazivních diagnostických metod, ale i koronarografického vyšetření. Pozornost je věnována i dlouhodobé prognóze nemocných a stratifikaci rizika. Jestliže má nemocný s AP podle ověřeného předpovědního modelu roční riziko úmrtí > 2 %, spadá do skupiny s vysokým rizikem. Kardiovaskulární mortalita pod 1 % představuje nízké riziko a 1–2 % střední riziko. Klíčové ukazatele pro stratifikace rizika představují klinický nálezní, odpověď na zátěž, zhodnocení funkce LK a rozsah koronárního postižení. Farmakologickou léčbu AP si můžeme rozdělit na léčbu, která zlepšuje prognózu nemocných a na léčbu symptomů a ischemie. Oba léčebné přístupy jsou podrobně rozebrány včetně novinek a doporučení pro racionální farmakoterapii.

Klíčová slova: Angina pectoris – Ischemická choroba srdeční – Racionální farmakoterapie

Chaloupka V (Department of Internal Medicine, Cardiology and Angiology, Brno-Bohunice Teaching Hospital, Brno, Czech Republic). **Angina, its diagnosis and treatment.** *Cor Vasa* 2007;49(9):334–340.

Angina pectoris is a clinical entity, with its diagnosis based on the patient's self-reported history of pain. This is defined by its location, nature, duration, and relation to exertion. Typical angina is characterized by three basic features: 1. tight chest, 2. it is induced by exertion or stress, 3. it resolves quickly at rest or after the administration of rapid-onset nitrates. Potential or atypical angina presents with only two of these features and non-specific or anginal pain with only one. Non-invasive diagnosis of angina is based on a thorough assessment of the patient's symptoms and interpretation of the results of diagnostic procedures. The paper discusses in detail the value of non-invasive diagnostic methods and coronary angiography. Attention is also given to the long-term prognosis of patients and risk stratification. Patients with angina and an annual risk of death > 2%, as established using a validated prediction model, are considered high-risk individuals. Cardiovascular mortality rates below 1% and in 1–2% range are associated with low and medium risks, respectively. The key markers for risk stratification include the clinical finding, response to exercise, assessment of left ventricular function, and extent of coronary involvement. Antianginal drug therapy can be divided into modalities improving patients' prognosis and those relieving symptoms and ischemia. Both therapeutic approaches are reviewed in detail including novel strategies and recommendations for rational drug therapy.

Key words: Angina – Coronary heart disease – Rational drug therapy

Adresa: doc. MUDr. Václav Chaloupka, CSc., Interní-kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: vchaloup@fnbrno.cz

ÚVOD

V minulém roce publikovala Evropská kardiologická společnost doporučení pro diagnostiku a léčbu stabilní anginy pectoris (AP). Text uvádí, že se prevalence u obou pohlaví výrazně zvyšuje s věkem. U žen z 0,1–1 % ve věku 45–54 let na hodnoty 10–15 % ve věku 65–74 let; u mužů z 2–5 % ve věku 45–54 let na hodnoty 10–20 % ve věkové skupině 65–74 roků. Podle těchto hodnot odhadují, že ve většině evropských zemí má AP 20 000–40 000 osob na milion obyvatel.⁽¹⁾ V našich podmínkách jsou tyto hodnoty velmi těžko akceptovatelné. Díky téměř standardnímu použití primární i elektivní angioplastiky (PCI), stentů a chirurgické revaskularizaci bude prevalence

stabilní AP v České republice podstatně nižší. Většinou jde o nemocné pro invazivní léčbu nevhodné nebo nemocné, kteří již intervenci opakovaně prodělali a další zákrok je technicky nemožný.

Chronické formy ischemické choroby srdeční (ICHS) jsou charakterizovány přítomností ischemie myokardu vzniklé na podkladě organického nebo funkčního postižení koronárního řečiště. Jedná se nejčastěji o organickou stenózu na aterosklerotickém podkladě s různým stupněm vazospastické složky. Je-li přechodná ischemie myokardu provázána stenokardiemi, mluvíme o AP. Jde tedy o bolestivou formu ICHS, na rozdíl od němé ischemie, kdy při ischemii chybí alarmový mechanismus informující o poruše prokrvení myokardu.

Angina pectoris je pojem klinický, protože diagnóza je založena na anamnestickém údaji o bolesti. Ta je definována lokalizací, charakterem, trváním a vztahem k námaze. V typickém případě jde o námahovou, svíravou, retrosternální bolest krátkodobou, která ve většině případů ustoupí do 10 minut v klidu nebo po užití nitroglycerinu. Bolest není ostře ohraničena, často je popisována jako tlak nebo nepříjemná tíseň na hrudi a může být provázena úzkostí až smrtelným strachem. V některých případech je lokalizována do krku, dolní čelisti nebo na ulnární straně paže. Bolest vzniká na začátku chůze, typické jsou ranní startovací bolesti, například při chladnějším počasí, nemocný se musí „zahřát“ a obtíže se již nemusí opakovat. Bolest může být vyvolána rozčilením a stresem.

Typická angina pectoris má tři základní vlastnosti: 1. svíravou bolest na hrudi, 2. je vyvolána námahou nebo stresem, 3. odeznívá rychle v klidu nebo po aplikaci rychle působících nitrátů. Možná nebo atypická angina má pouze dva z těchto znaků a nespecifická nebo neanginózní bolest pouze jeden.⁽²⁾

Při anamnéze je důležité určit nemocné s nestabilní AP, která může být spojena s rupturou plátu, a je u ní daleko větší riziko vzniku akutní koronární příhody. Nestabilní AP se projeví jako 1. klidová angina, tedy typická bolest vzniklá v klidu a trvající delší dobu, do 20 minut, 2. původně stabilní angina, která se zhoršuje jak ve smyslu četnosti záchvatů tak jejich trvání a 3. nově vzniklá angina pectoris, která vý-

znamně limituje nemocného v každodenní činnosti v průběhu dvou měsíců od začátku obtíží.⁽¹⁾

U nemocných se stabilní AP se stupeň intenzity obtíží klasifikuje podle Kanadské kardiiovaskulární společnosti (CCS).⁽³⁾ Klasifikaci ukazuje *tabulka I*. Z diagnostického i léčebného hlediska je třeba odlišit nekoronární bolesti na hrudi, které jsou vázané na dýchání, kašel, pohyb hlavy nebo hrudníku a mají jiný charakter.

DIAGNÓZA ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ A AP

Neinvasivní diagnóza ICHS je založena na přesném zhodnocení symptomatologie nemocného a na interpretaci diagnostických metod. Na podkladě věku, pohlaví a hlavně charakteru bolesti může lékař stanovit pravděpodobnost přítomnosti ICHS (*tabulka II*). Kromě pohlaví a charakteru bolesti na hrudi patří k dalším důležitým faktorům v předpovědi výskytu koronárního postižení i přítomnost rizikových faktorů.

Diagnostické vyšetření je nejcennější u nemocných se střední předtestovou pravděpodobností. Použijeme-li údaje uvedené v *tabulce II* vidíme, že u mužů ve věku od 40 let s typickou anamnézou, kde je pravděpodobnost významného postižení koronárního řečiště kolem 90 %, nám žádné z neinvasivních vyšetření vzhledem k jejich senzitivitě a specifitě pravděpodobnost záchytu ICHS nezvýší a u těchto nemocných by mělo být provedeno co nejdříve koronarografické

Tabulka I

Klasifikace anginy pectoris podle Kanadské kardiiovaskulární společnosti

Stupeň	Symptomy
Stupeň I	Běžná aktivita nezpůsobuje AP, AP pouze při namáhavé, dlouhotrvající zátěži
Stupeň II	Lehké omezení běžné aktivity, AP pouze při rychlé chůzi, nebo chůzi do schodů, chůze do kopce po jídle, za studeného počasí, při emocionálním stresu
Stupeň III	Výrazné omezení běžné aktivity, při běžné chůzi, při chůzi do prvního patra
Stupeň IV	Angina při jakékoliv běžné činnosti nebo angina v klidu

AP – angina pectoris

Tabulka II

Pravděpodobnost ICHS podle věku, typu bolesti a pohlaví

Věk	Pohlaví	Typická angina	Atypická angina pectoris	Neanginózní bolest	Asymptomatický nemocný
< 39	muži	střední	střední	nízká	velmi nízká
	ženy	střední	velmi nízká	velmi nízká	velmi nízká
40–49	muži	vysoká	střední	střední	nízká
	ženy	střední	nízká	velmi nízká	velmi nízká
50–59	muži	vysoká	střední	střední	nízká
	ženy	střední	střední	nízká	velmi nízká
60–69	muži	vysoká	střední	střední	nízká
	ženy	vysoká	střední	střední	nízká

Vysoká pravděpodobnost > 90 %, střední 10–90 %, nízká < 10 %, velmi nízká < 5 %

Tabulka III

Pravděpodobnost ICHS podle charakteru bolesti a výsledku testu

Charakter bolesti	Předtestová pravděpodobnost	Pozitivní test	Negativní test
Typická angina	90 %	98 %	75 %
Atypická angina	50 %	90 %	25 %
Neanginózní bolest	10 %	45 %	4 %
Bez bolesti	2 %	6 %	< 1 %

vyšetření. Zátěžový test není v tomto případě z diagnostického hlediska nutný, ale pozitivní nález již při malé zátěži může rozhodování urychlit.⁽⁴⁾

Existuje však velké procento nemocných, u kterých není anamnéza zcela typická, s pravděpodobností výskytu choroby kolem 50 %, a zde je použití zátěžových testů nezbytné. Např. u 45letého muže s netypickými bolestmi na hrudi nám zátěžové vyšetření ulehčí rozhodnutí, zda nemocného doporučit ke koronarografickému vyšetření nebo ho uklidnit a zaměřit se na eliminaci rizikových faktorů.

Tabulka III ukazuje procentuální pravděpodobnost ICHS u muže středního věku na podkladě typu bolesti a výsledku zátěžového testu.

Klidový elektrokardiogram a echokardiogram

Všichni nemocní s podezřením na AP by měli mít natočený klidový elektrokardiogram (EKG). Je však třeba zdůraznit, že i nemocný s těžkou formou AP může mít normální EKG. Klidový EKG však může odhalit prodělaný infarkt myokardu nebo jiné abnormality (hypertrofie levé komory, blok levého Tawarova raménka, změny ST-T a další).

Klidové echokardiografické vyšetření poskytne informaci o morfologických a funkčních změnách srdečních struktur a je vhodné u všech nemocných, především však u pacientů po prodělaném infarktu myokardu (IM), při zjištěném šelestu nebo při známkách srdečního selhávání.

Důležitým prognostickým ukazatelem po IM je remodelace levé komory srdeční (LK), geometrická adaptace, která postihuje jak infarktovou tak neinfarktovou oblast LK. Dilatace LK je ukazatelem nepříznivé prognózy.

Zajímavou informaci k remodelaci přinesli Bolognese a spol., kteří sledovali 284 nemocných po primární PCI angiograficky a echokardiograficky. Navzdory perfektně zprůchodněné infarktové tepně mělo 30 % nemocných po půl roce nárůst enddiastolického objemu o více než 20 %. Tito autoři zdůrazňují, že nemocní po IM by měli být opakovaně echokardiograficky vyšetřeni, a mělo by být využito veškeré dostupné léčby redukcující remodelaci.⁽⁵⁾

Zátěžové testy

Zátěžová elektrokardiografie

Zátěžová elektrokardiografie (ZEKG) je stále nejčastěji používanou metodou k navození indukované ischemie. Jestliže se za pozitivní test pokládá deprese úseku ST, pohybuje se senzitivita i specifická metody v širokém rozmezí mezi 23–100 %, resp. 17–100 % s průměrnými hodnotami 68 % pro senzitivitu a 77 % pro specifitu. Test je výrazně ovlivněn předtestovou pravděpodobností, věkem a celou řadou dalších faktorů. Ve většině studií nemocní neměli klidové abnormality a neměli antiischemickou léčbu.⁽⁶⁾ Klidové abnormality jsou častou příčinou falešně pozitivních testů, které jsou časté především u žen.⁽⁷⁾ Při interpretaci ZEKG je třeba vzít v úvahu nejen změny EKG, ale také tepovou frekvenci, tlakovou reakci a hlavně toleranci zátěže. V některých případech není test hodnotitelný, např. nedosáhneme-li alespoň 85% maximální tepové frekvence bez známek ischemie a je-li test limitován ortopedickými nebo

dalšími nekardiálními problémy. U nemocných, kteří berou antianginózní léčbu, „normální“ test nevylučuje významné koronární postižení. Proto by se měl pro diagnostické účely test provádět bez antiischemické léčby, pokud je to klinicky akceptovatelné.

Zátěžový test při léčbě se používá k posouzení její účinnosti nebo prospěchu revaskularizační léčby, současně pro doporučení vhodné pohybové aktivity a ke zhodnocení práce schopnosti.⁽⁸⁾

Zátěžová echokardiografie a perfuzní scintigrafie

Představují nejrozšířenější zobrazovací metody v kardiologii. Echokardiografie i scintigrafie mohou být použity s fyzickou zátěží nebo farmakologickým testem. Zobrazovací metody mají určité výhody oproti klasickému ZEKG. Mají nejen vyšší citlivost pro detekci ischemie (tabulka IV), ale dokážou také loka-

Tabulka IV
Senzitivita a specifita jednotlivých zátěžových testů v diagnostice ischemie

	Senzitivita (%)	Specifita (%)
Zátěžové EKG	68	77
Zátěžové ECHO	80–85	84–86
Zátěžová myokardiální perfuze	85–90	70–75
Dobutaminové stresové ECHO	40–100	62–100
Vazodilatační stresové ECHO	56–92	87–100
Vazodilatační myokardiální perfuze	83–94	64–90

lizovat a do určité míry kvantifikovat rozsah ischemie. I když jsou testy s fyzickou zátěží fyziologičtější a měly by být více využívány, farmakologické testy poskytnou diagnostickou informaci u nemocných, kteří nejsou schopni fyzické zátěže.⁽⁹⁾

Zobrazovacím metodám se dává přednost například u žen, kde má ZEKG nízkou specifitu, u nemocných po revaskularizaci, k posouzení funkční významnosti hraniční stenózy neinfarktové tepny, a především v případech nedíagnostického ZEKG.

Koronarografické vyšetření

Má při stanovení diagnózy zásadní význam. Neinvazivní vyšetření nám sice poskytne informaci, zda nemocný má nebo nemá ICHS s vysokým stupněm pravděpodobnosti, ale ne vždy nám poskytne informaci o vhodnosti invazivní nebo konzervativní léčby. Koronarografické vyšetření by mělo být provedeno vždy při čerstvě zjištěné AP, u těžší formy AP (stupeň 3 a výše podle CCS), u nemocným s vysokou předtestovou pravděpodobností a nedostatečné odezvě na farmakologickou léčbu. Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti také po srdeční zástavě, u nemocných s vážnými komorovými arytmiemi a u nemocných léčených myokardiální revaskularizací (PCI, CABG), u kterých se brzy po zákroku objeví střední nebo těžká AP.⁽¹⁾

STRATIFIKACE RIZIKA

Dlouhodobá prognóza nemocných s AP závisí na řadě faktorů. Péče o nemocné se posunula od symptomatických kontrol k racionální léčbě kombinující re-

vaskularizaci s moderní farmakoterapií. Mluvíme-li o riziku, zpravidla ho vztahujeme ke kardiovaskulárnímu úmrtí, ale častěji také zahrnuje infarkt myokardu nebo jiné kardiovaskulární komplikace. Prognostický prospěch agresivní léčby je zřejmý pouze u nemocných s vysokým rizikem; velmi malý nebo žádný u nemocných s nízkým rizikem. Cílem je tedy identifikovat nemocné s vysokým rizikem.

Poměrně jasné je stanovení vysokého rizika podle doporučení Evropské kardiologické společnosti v primární prevenci, kdy se při určování celkového kardiovaskulárního rizika postupuje podle nomogramů vycházejících z projektu SCORE, který provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech.^(10,11) Za vysoké riziko je považována hodnota $\geq 5\%$. Barevné nomogramy, vycházející z mortalitních údajů České republiky a z hodnot základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění získané u reprezentativního vzorku české populace, jsou uvedeny ve společných doporučeních českých odborných společností.⁽¹²⁾ Osoby s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo přidruženými onemocněními u hypertenze mají vysoké ($\geq 5\%$) nebo velmi vysoké ($\geq 10\%$) riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech.

Stanovení rizika u nemocných s již prokázaným kardiovaskulárním onemocněním není tak jasné definováno, což je ovlivněno řadou faktorů a přístupů. V doporučeních, týkajících se AP, se vychází ze studií PEACE a MICRO-HOPE.^(13,14) Jestliže má nemocný s anginou pectoris podle ověřeného předpovědního modelu roční riziko úmrtí $> 2\%$, spadá do skupiny s vysokým rizikem. Kardiovaskulární mortalita pod 1% představuje nízké a $1\text{--}2\%$ střední riziko.⁽¹⁾

Klíčové ukazatele pro stratifikace rizika představují klinický náález, odpověď na zátěž, zhodnocení funkce LK a rozsah koronárního postižení.

Hypertenze, diabetes, metabolický syndrom, kouření a zvýšený cholesterol jsou spojeny s nepříznivou prognózou. Horší prognózu mají i nemocní po prodělaném IM, se známkami srdečního selhání a s AP, která špatně reaguje na léčbu. Nepříznivým znamením je i ischemické postižení tepen dolních končetin nebo karotického povodí.

Prognostická informace ze zátěžového vyšetření nezahrnuje pouze detekci ischemie, ale také ischemický práh a zátěžovou kapacitu nemocného. Tolerance zátěže je významným prognostickým ukazatelem a je prokázáno, že dlouhodobé přežití je vyšší u nemocných s lepší tolerancí zátěže.^(6,15)

Funkce levé komory je nejspolehlivějším prognostickým ukazatelem dlouhodobého přežití u nemocných s AP. Ejekční frakce $< 35\%$ je spojena s roční mortalitou větší než 3% .⁽¹⁶⁾

ANGINÓZNÍ OBTÍŽE BEZ KORONÁRNÍHO POSTIŽENÍ

U části nemocných, zvláště u žen, u kterých byla pro bolesti na hrudi provedena koronarografie, se neprokáže významné postižení tepen. V daném případě se může jednat o jednu z následujících možností:

1. neanginózní bolest
2. atypická angina včetně vazospastické anginy
3. syndrom X

Syndrom X

Klasický popis syndromu X zahrnuje triádu:

1. typická námahová angina (s klidovou anginou nebo bez klidové anginy nebo dušnosti)
2. pozitivní zátěžový test
3. normální náález na koronárních tepnách

Bolesti na hrudi jsou časté, se stabilním obrazem a připomínají klasickou AP. U části nemocných se předpokládá mikrovaskulární postižení a onemocnění se označuje jako mikrovaskulární angina.⁽¹¹⁾

S bolestí na hrudi a s „normálním“ koronarografickým náálezem se můžeme setkat u nemocných s hypertenzí ať již s hypertrofií nebo bez ní. Pro hypertenzi je charakteristická endoteliální dysfunkce, hypertrofie LK, intersticiální a perivaskulární fibróza s diastolicou dysfunkcí, změny v koronární a myokardiální ultrastruktuře a snížená koronární rezerva. Tyto změny mohou limitovat koronární průtok a vést k anginózním obtížím.⁽¹⁷⁾

Vazospastická angina

Pro vazospastickou (variantní) anginu jsou typické klidové bolesti, které se při námaze nevyskytují nebo pouze příležitostně. I když typická vazospastická angina je na podkladě spasmu a má normální koronarografický náález, u podstatné části nemocných se jedná o koexistenci s typickou námahovou AP v důsledku fixní koronární stenózy. Vazospasmy se mohou vyskytnout jako odpověď na kouření, elektrolytovou dysbalanci, chladovou stimulaci, hyperventilaci nebo inzulinovou rezistenci. Elektrokardiograficky se jako typické změny při spasmu popisují jako elevace úseku ST, ale mohou se vyskytnout i deprese ST nebo žádné změny úseku ST.

Prognóza nemocných závisí na základním postižení koronárních tepen a ostatních prognostických ukazatelích. Úmrtí nebo IM bez patologického koronarografického náálezu nejsou časté, ale vyskytnout se mohou. U nemocných s nevýznamnou stenózou se udává roční koronární mortalita $0,5\%$.⁽¹⁸⁾

LÉČBA ANGINY PECTORIS

V léčbě AP sledujeme dva cíle. Snažíme se nemocného zbavit obtíží a současně zlepšit jeho prognózu.

Nemocného nejvíce ohrožuje akutní uzávěr větších tepen, který je příčinou akutního infarktu myokardu nebo náhlé smrti. Náhle vzniklá trombotická okluze vzniká nejčastěji na podkladě nestabilního plátu. Aterosklerotické pláty v koronárních tepnách dělíme na stabilní a nestabilní. Stabilní se vyznačují pevnou fibrózní slupkou a malým obsahem lipidů. Mohou být těsné a významně zužovat koronární tepnu. Nestabilní pláty obsahují hodně lipidů v jádru plátu, s nahromaděním makrofágů bohatých na lipidy mají jen tenkou fibrózní slupku. Právě tyto pláty, které nemusejí významně zmenšovat průsvit cévy, mohou být velmi nebezpečné. Jsou totiž náchylné k ruptuře, ke krvácení do plátu a následně trombóze. Ukázalo se, že většina infarktů je způsobena právě rupturou těchto lézí. Ruptura aterosklerotického plátu vedoucí k trombóze má klíčovou roli v patogenezi akutního infarktu myokardu.⁽¹⁹⁾

Velké klinické studie ukázaly, že progresi aterosklerotických změn lze účinnou léčbou zpomalit

a v některých případech dokonce navodit i regresi tohoto zhoubného procesu. Doklady o tom, že rozvoj aterosklerotických změn je proces ovlivnitelný, jenom podtrhuje skutečnost, že prevence je nejúčinnější způsob ovlivnění ICHS. Zvláštní pozornost pak zasluhují nemocní s více rizikovými faktory a nemocní s multifokálními projevy aterosklerózy.

Všeobecná opatření

Nemocný by měl být informován o podstatě onemocnění a příčinách jeho obtíží. Měl by být poučen, že se musí zastavit nebo přerušit činnost, při které dochází k anginózní bolesti a také o sublingválním použití krátkodobého nitrátu. Měl by být upozorněn na možné bolesti hlavy nebo hypotenzi. Doporučeno by mu mělo být preventivní užití nitrátu před aktivitou, která nemocnému vyvolává bolesti. Důležité je, aby vyhledal lékaře, jestliže bolest přetrvává > 10–20 minut a neustupuje po použití krátkodobého nitrátu.

Nezbytnou součástí obecných opatření jsou změny životního stylu a dietních návyků. Ty jsou podrobně zpracovány ve společném doporučení českých odborných společností.⁽¹²⁾

Sexuální aktivita

Strach ze sexuálního selhání nebo strach z kardiálních komplikací, jako následek sexuální aktivity, vytvářejí úzkost a napětí v partnerských vztazích. Snižují kvalitu života, vedou k depresím a ztrátě sebedůvěry. Sexuální aktivita nepředstavuje významnější fyzické zatížení. Přesto může sexuální aktivita vyprovokovat záchvat AP. Použití nitroglycerinu před stykem může pomoci. Nemocní, kteří používají inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5, sildenafil, vardenafil, tadalafil) k léčbě erektilní dysfunkce, musejí být poučeni, že nemohou brát nitráty ani v případě stenokardií. Léčba nitráty je *absolutní kontraindikací* podávání inhibitorů PDE5, vzhledem k možnosti život ohrožující hypotenze.⁽²⁰⁾ Týká se to jak dlouhodobého, tak krátkodobého použití. Toto omezení se týká i molisidomidu, který sice mezi nitráty nepatří, ale má stejný mechanismus účinku. Nemocný, který užil sildenafil nebo vardenafil by neměl dostat nitrát v jakémkoliv podobě alespoň 24 hodin a nemocný, který užil tadalafil minimálně 48 hodin.

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA ANGINY PECTORIS

Farmakologickou léčbu AP si můžeme rozdělit na léčbu, která zlepšuje prognózu nemocných a na léčbu symptomů a ischemie.

Léčba zlepšující prognózu

Antiagregační léčba

Kyselina acetylsalicylová (ASA) představuje velmi účinnou látku s antiagregačním účinkem a navíc látku velmi levnou, což jistě není zanedbatelné. Její podání je indikováno u všech nemocných s ICHS, samozřejmě s výjimkou případů její nesnášenlivosti. Dlouhodobá léčba ASA (Anopyrin, Godasal) výrazně snižuje riziko reinfarktu nebo úmrtí. V několika randomizovaných placebem kontrolovaných studiích, ve kterých byli nemocní náhodně vybráni mezi jedním týdnem a sedmi lety po infarktu myokardu, meta-

analýza prokázala snížení kardiovaskulární mortality o 13 %, snížení nefatálních infarktů o 31 % a nefatálních cévních mozkových příhod o 42 %.

Ačkoliv všechny tyto studie zahrnovaly použití ASA v dávkách 300–1 500 mg/den, studie SAPAT u nemocných s chronickou stabilní AP ukázala snížení nefatálních IM a náhlé smrti o 34 % při dávkách 75 mg/den. Za optimální dávku se pokládá denní dávka 75–150 mg.⁽²¹⁾

Kyselina acetylsalicylová může způsobit na dávce závislé poškození žaludeční mukózy, vedoucí k zářivacím obtížím a gastrointestinálnímu krvácení. Alternativní léčbou je použití clopidogrelu, který nemá přímý účinek na žaludeční sliznici a dyspeptické obtíže vyvolává méně často. Možnost gastrointestinálního krvácení se však zvyšuje při každé antiagregační léčbě. Negativní vliv ASA na žaludeční sliznici může být zmírněn inhibicí sekrece žaludeční kyseliny. Nedávno publikované údaje ukázaly, že přidání ezomeprazolu k ASA mělo lepší účinek v prevenci krvácení u žaludečního vředu než použití clopidogrelu.⁽²²⁾ Použití jiných léků (indobufen, dypiridamol) nemá opodstatnění. Antikoagulační léky (warfarin, trombolitické inhibitory), které se kombinují s ASA u vysoce rizikových nemocných, nejsou u chronické stabilní anginy indikovány s výjimkou nemocných s fibrilací síní.

Hypolipidemická léčba

Podle posledních evropských doporučení jsou cílem léčby hodnoty celkového cholesterolu u nemocných s ICHS trvale < 4,5 mmol/l a LDL-cholesterolu pod 2,5 mmol/l. Hodnoty HDL-cholesterolu < 1 mmol/l a triglyceridů nalačno > 2 mmol/l se rovněž pokládají za známky vyššího koronárního rizika.⁽¹²⁾ Dosáhnout těchto hodnot režimovým opatřením je i při jeho dodržování v mnoha případech nemožné, pak je třeba zahájit hypolipidemickou léčbu. Přednost v léčbě se dává statinům, u kterých preventivní studie jasně prokázaly, že při dlouhodobém podávání výrazně snižují koronární i celkovou mortalitu a rovněž snižují nutnost revaskularizačních výkonů.⁽²³⁾ Podobné důkazy u fibrátů zatím chybějí, ale i přesto jsou plně indikovány u nemocných s hypertriglyceridemií, sníženým HDL-cholesterolem a u nemocných se smíšenou hyperlipoproteinémií (HLP), kde je LDL-cholesterol zvýšen jen lehce a převažuje zvýšení triglyceridů. U těžších forem smíšené HLP je vhodná kombinace statinů s fibráty.

Nový přístup představují látky, které selektivně inhibují absorpci cholesterolu ve střevě. Prvním selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu je ezetimib. Ezetimib je sice účinný i v monoterapii, ale jeho hlavní význam je v kombinaci léčbě se statiny nebo fibráty; 10 mg ezetimibu snižuje LDL-cholesterol o 18,5 % ve srovnání s placebem a zvyšuje HDL-cholesterol o 3,5 %.⁽²⁴⁾

Zvláště lákavý terapeutický cíl je HDL-cholesterol, jehož protektivní vliv byl prokázán v epidemiologických studiích. O pravděpodobném protektivním účinku HDL-cholesterolu se ví poměrně dlouho, ale klíčové bylo zjištění, že plazmatické koncentrace HDL-cholesterolu inverzně korelují s výskytem ICHS.⁽²⁵⁾ Terapeutické možnosti zvýšení HDL-cholesterolu jsou omezené. Z nefarmakologických postupů se doporučuje dostatek fyzické aktivity a malé dávky alkoholu.

Betablokátory

Rovněž betablokátory výrazně snižují riziko reinfarktu nebo úmrtí a měli by je dostávat všichni nemocní, u kterých není kontraindikace jejich podávání. Poklesem tepové frekvence, krevního tlaku a kontraktility snižují betablokátory spotřebu kyslíku myokardem, dále blokují vliv katecholaminů, které mají arytmogenní účinky a přímý toxický účinek na metabolismus srdečního svalu. Tím zvyšují fibrilační práh a elektrickou stabilitu komor. Bradykardizující účinek prodlužuje diastolické plnění koronárních tepen a má pozitivní vliv na redistribuci koronárního průtoku. Z léčby mají největší prospěch hodně nemocní starší pacienti a nemocní s asymptomatickou dysfunkcí LK. Vedle všeobecně známých účinků pravděpodobně brání při dlouhodobém podávání také remodelaci LK. Mají přímý, ale slabý protideštičkový účinek a snad i nepřímý antitrombotický účinek. Tyto vlastnosti společně s vlivem na výkyvy krevního tlaku pravděpodobně brání rupturám plátů a následné trombóze.⁽²⁶⁾

Inhibitory ACE

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jsou obecně uznávanou indikací v léčbě hypertenze a srdečního selhání. U nemocných po srdečním infarktu, kteří mají sníženou ejekční frakci pod 40 % nebo měli známky srdečního selhávání, brání remodelaci levé komory srdeční a vedou k oddálení manifestace srdečního selhání. Základní účinky inhibitorů ACE spočívají v tom, že zlepšují životní prognózu, snižují počet hospitalizací, zpomalují progresi onemocnění, zlepšují symptomatologii, brání remodelaci srdeční, snižují výskyt infarktu myokardu a snižují výskyt nestabilní AP. V současné době se inhibitory ACE pokládají za indikované u všech nemocných po infarktu myokardu a snižují při dlouhodobém sledování mortalitu o 20–25 %.⁽²⁷⁾

U nemocných se stabilní AP je vhodné podávat inhibitory ACE při současném výskytu hypertenze a diabetu, po prodělaném IM, u nemocných se srdečním selháním a také s asymptomatickou dysfunkcí levé komory. Dlouhodobý prospěch z léčby mohou mít pravděpodobně i nemocní bez výše jmenovaných průvodních onemocnění.⁽¹⁾

Léčba ischemie a symptomů

K dlouhodobé farmakologické léčbě nemocných s anginou pectoris se tradičně používají léky s hemodynamickým účinkem, jako jsou nitráty, betablokátory a antagonisté kalciových kanálů. Všechny tyto léky vedou, byť různými hemodynamickými účinky, k obnovení rovnováhy nabídky a spotřeby kyslíku v ischemickém myokardu. Snižují srdeční práci poklesem afterloadu, preloadu, kontraktility nebo srdeční frekvence, nebo zvyšují dodávku kyslíku koronární vazodilatací, redistribucí krve a prodloužením diastoly.

Betablokátory

Na podkladě současných znalostí, jsou betablokátory lékem první volby u nemocných s AP. Mají prokazatelný antiischemický i antianginózní účinek a také zásadním způsobem zlepšují prognózu. Nejvhodnější jsou betablokátory kardioselektivní

bez vnitřní sympatomimetické aktivity s prodlouženou dobou účinku (metoprolol, bisoprolol, atenolol). Cílové dávky jsou: metoprolol 200 mg/den, bisoprolol 10 mg/den, atenolol 100 mg/den. Dávka se dá titrovat podle tepové frekvence, při akci 50–60/min je pravděpodobně dostatečná inhibice sympatické aktivity.⁽²⁸⁾

Nitráty

Nitráty patří k nejužívanějším lékům jak v akutní, tak v chronické fázi ICHS. Jejich účinek spočívá v dilataci systémového cévního řečiště, ve vazodilatačním účinku na koronární tepny a v dilataci žilního systému. Působí okamžitou úlevu při záchvatu anginy pectoris a dlouhodobě působící preparáty zvyšují toleranci zátěže a omezují výskyt němé ischemie. Vedle všeobecně známých účinků se také předpokládá, že snižují agregaci destiček, jejich naplavování a adhezi k poškozenému endotelu, a tím brání tvorbě trombu. U nitrátů se rovněž předpokládá pozitivní účinek na remodelaci LK. Navzdory jejich širokému použití, je stále sporný jejich účinek na snížení morbidity a mortality nemocných s anginou pectoris nebo nemocných po IM.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů specificky inhibují průnik Ca^{++} do buněk srdečního svalu, buněk převodního systému a buněk hladkého svalstva cévní stěny. Jejich účinkem dochází k poklesu tonu cévní svaloviny s vazodilatací, snížení periferní cévní rezistence a poklesu krevního tlaku. Mají rovněž prokazatelný antianginózní účinek. Jedná se nehomogenní skupinu léků jak z hlediska chemického složení, tak z hlediska léčebného účinku. Pro léčbu anginy pectoris jsou nejvhodnější dlouhodobě působící látky dihydropyridinového typu vyšší generace (amlodipin, felodipin, lacidipin).

Metabolická léčba

Prakticky jediným v klinické praxi používaným lékem ze skupiny metabolických modulátorů je trimetazidin (TMZ) – derivát piperazinu. Trimetazidin má prokazatelné antiischemické a antianginózní účinky v monoterapii i v kombinaci léčbě u nemocných se stabilní anginou pectoris. V řadě klinických studií potvrdil vyšší klinický přínos v kombinaci s hemodynamickým lékem než u vzájemné kombinace dvou nebo tří hemodynamických léků.⁽²⁹⁾ I u nás proběhly studie, které prokázaly jeho příznivý účinek.^(31,32)

Nové léky

Nově se do léčby AP zavádí inhibitor sinusového uzlu ivabradin, který má negativní chronotropní účinek a nemá negativní inotropní účinek. Jeho užití se předpokládá jako alternativní léčba při intoleranci betablokátorů.⁽³²⁾

Doporučení pro racionální farmakoterapii

Při volbě farmakologické léčby AP je třeba vycházet z individuální potřeby každého nemocného. Krátkodobě působící nitráty by měl dostat každý nemocný s poučením o jejich správném použití. Preferovanou léčbou AP je monoterapie některým z klasických antianginózních léků v dostatečné denní dávce. Jako

léky volby jsou jednoznačně doporučovány betablokátory. Monoterapie betablokátory je obvykle účinná u 60–80 % nemocných se stabilní AP.^(1,33) Není-li monoterapie dostatečně účinná, je vhodná dvojkombinace léků, zpravidla kombinace betablokátorů s dlouhodobě působícím blokátorem kalciových kanálů dihydropyridinového typu nebo s dlouhodobě působícím nitrátem. Vhodná je i kombinací léčba s trimetazidinem. Před případným nasazením třetího léku se doporučuje napřed využít všech možných dvojkombinací dostupných léků v maximální dávce. Léčba trojkombinací má větší riziko nežádoucích účinků a zejména hypotenze může vést paradoxně ke zhoršení anginózních obtíží. U nemocných, u kterých nelze zvládnout obtíže dvojkombinací, je třeba indikovat koronografické vyšetření a případnou revaskularizaci.

Ne všichni nemocní jsou však vhodní pro revaskularizační výkon a je také pravděpodobné, že bude přibývat nemocných, kteří již jednu nebo obě metody absolvovali a další výkon již není technicky možný. V těchto situacích se budeme muset spolehnout především na farmakologickou léčbu.

LITERATURA

- 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. *Eur Heart J* 2006;27:1341–81.
- Diamond AG. A clinically relevant classification of chest pain discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–5.
- Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–3.
- Chaloupka V. Zátěžové testy v kardiologii. Zátěžová elektrokardiografie. *Cor Vasa* 2000;42:K43–K49.
- Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002;106:2351–7.
- Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592–7.
- Chen G, Redberg RF. Noninvasive diagnostic testing of coronary artery disease in women. *Cardiol Rev* 2000;8:354–60.
- Chaloupka V, Elbl L, Nehyba S, et al. Exercise intensity prescription after myocardial infarction in patients treated with beta-blocker. *J Cardiopulm Rehab* 2005;25:361–5.
- Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognosis assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411–26.
- De Backer, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–10.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- Cífková R, Býma S, Česka R, a spol. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Cor Vasa* 2005;47 (Suppl):3–14.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;351:2058–68.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;359:1269–75.
- Chaloupka V, Elbl L, Nehyba S, Tomášková I, Jedlička F. Vliv rehabilitačního programu na prognózu nemocných po infarktu myokardu. *Cor Vasa* 2004;46:29–35.
- Emond M, Mock MB, Davis KG, et al. Long term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–57.
- Diamond JA, Philips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;28:191–202.
- Bory M, Pierron F, Panadiges D, et al. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996;17:1015–21.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.
- Fox KM, Thadani U, Ma PT, et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:2206–12.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71–86.
- Chan FK, Chink JY, Wong VW, et al. Clopidogrel vs. and esomeprazole to prevent recurrent bleeding. *New Engl J Med* 2005;352:238–44.
- Balentine C. Evolving concepts and a new approach for management of hyperlipidemia. *Eur Heart J* 2002;23 (Suppl J):J1–J3.
- Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943–8.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890–6.
- Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, et al. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (miss)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:243–50.
- Fox MK. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
- Bultas J. Léčba anginy pectoris. Jak dnes, jak zítra? *Medicína po promoci* 2004;5:14–30.
- Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997;78:353–7.
- Hradec J, Filipová J. TRIKET I a II (Trimetazidin v Kombinaci s Existující Terapií). Výsledky české a slovenské multicentrické studie u 320 nemocných se stabilní námořnou anginou pectoris. *Cor Vasa* 2001;43:436–42.
- Chaloupka V. Trimetazidin v léčbě stabilní anginy pectoris. TRIADA – (Trimetazidine in stable Angina twice Daily). *Vnitř Lék* 2006;52:609–14.
- Bultas J, Ivabradin. *Remedia* 2006;16:463–73.
- Hradec M. Kombinační léčba anginy pectoris. *Remedia* 2006;16:237–42.

Došlo do redakce 10. 4. 2007

Přijato k otištění 21. 6. 2007