



Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy *lege artis*. Jde však o doporučení, nikoli předpisy, proto je nutný individuální přístup ke každému nemocnému. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.

## Stabilní angina pectoris

### Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti

Jaromír Hradec<sup>1</sup>, Jan Bultas<sup>2</sup>, Michael Želízko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,

<sup>2</sup> Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,

<sup>3</sup> Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

**Adresa:** prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: jhradec@vfn.cz

#### 1 Preambule

Česká kardiologická společnost (ČKS) vydala v roce 1998 velmi obecný doporučený postup věnovaný zásadám péče o nemocného s chronickými formami ischemické choroby srdeční (ICHS).<sup>1</sup> Tento doporučený postup nebyl nikdy inovován a postupně byl nahrazen konkrétnějšími, specializovanějšími doporučenými postupy, jako jsou Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku,<sup>2</sup> Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006.<sup>3</sup> Také zásady diagnostiky a léčby chronických dysrytmických forem ICHS byly zpracovány v samostatných doporučených postupech.<sup>4,5</sup> Stabilní angina pectoris (AP) tak zůstala jedinou častou klinickou chronickou formou ICHS, pro kterou dosud nejsou zásady její diagnostiky a léčby zpracovány formou doporučeného postupu ČKS. Proto výbor ČKS před časem pověřil autorský kolektiv vypracováním takového doporučeného postupu. Vycházeli jsme při tom ze stávajících doporučení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology – ESC)<sup>6</sup> a z poslední inovace již více než deset let starých společných guidelines American College of Cardiology a American Heart Association (ACC/AHA).<sup>7</sup> Inspirovali jsme se také doporučeními, která vypracovala partnerská Slovenská kardiologická společnost.<sup>8</sup> Doporučený postup jsme se snažili maximálně přizpůsobit podmínkám a zvyklostem klinické praxe v České republice. Jak je vidno, všechna zahraniční doporučení pro diagnostiku a léčbu stabilní AP jsou již řadu let stará, proto jsme se snažili zařadit nejnovější poznatky a výsledky nedávných klinických studií, které mají dopad na klinickou praxi. Protože v oblasti stabilní AP je, na rozdíl od mnoha ostatních oblastí současné kardiologie, poměrně málo velkých mortalitně-morbiditních studií, nepo-

užíváme v následujícím textu klasifikaci váhy doporučení a síly existujících důkazů pro ně (class of recommendation a level of evidence). Místo toho všude, kde to považujeme za nezbytné, uvádíme váhu doporučení a sílu důkazů pro ně slovně.

#### 2 Úvod

Ischemická choroba srdeční je jedno z nejčastěji se vyskytujících onemocnění v rozvinutých zemích včetně České republiky. Je nejčastější příčinou závažné morbidity i mortality dospělé populace. V ČR je více než polovina všech hospitalizací dospělých na interních odděleních podmíněna kardiovaskulárními chorobami. Kardiovaskulární choroby jsou u nás na prvním místě příčin úmrtí. V roce 2008 na ně zemřelo 52 000 lidí, což představovalo polovinu všech úmrtí. Přitom samotná ICHS je příčinou přibližně 40 % všech úmrtí.<sup>9</sup> V posledních 20 letech pozorujeme v ČR významný pokles standardizované kardiovaskulární mortality, nejvýraznější je pokles mortality na cerebrovaskulární a koronární příhody, který dosáhl 50 % pro obě pohlaví.<sup>9</sup> Jeho příčiny nejsou zcela jasné. Nové a účinnější způsoby léčby jsou odpovědné pouze za část tohoto poklesu. Daleko větší význam zřejmě mají změny životního stylu, např. pokles kouření cigaret v některých skupinách obyvatelstva, zdravější stravovací návyky, ale také neustále se zlepšující detekce a účinnější léčba hypertenze i dyslipidemií a obecně důslednější uplatňování zásad primární a sekundární prevence.

Stabilní AP je jednou z nejčastějších klinických manifestací ICHS. Je prvomaniestací ICHS přibližně u poloviny nemocných. O nemocné se stabilní AP se starají ve vzájemné spolupráci praktičtí lékaři pro dospělé spolu se specialisty – kardiology a internisty.

### 3 Definice a patofyziologie

Stabilní angina pectoris je klinický syndrom charakterizovaný bolestmi na hrudi, v dolní čelisti, ramení, pažích, zádech a vzácněji i v epigastriu, které se typicky objevují při fyzické námaze, emočním stresu nebo působením chladu. Bolesti rychle ustupují po přerušení vyvolávajícího momentu, nejčastěji námahy, nebo po použití krátkodobě působícího sublingválního nitrátu. Pro tyto bolesti se používá termín **stenokardie**. Jsou způsobeny přechodnou ischemií myokardu podmíněnou nepoměrem mezi dodávkou a spotřebou kyslíku. Příčinou je obvykle omezení průtoku některou z koronárních tepen aterosklerotickým plátem, který zužuje vnitřní průsvit tepny o více než 70 %. Méně významné stenózy věnčitých tepen zpravidla zůstávají klinicky němé a mohou se klinicky demaskovat např. při snížení transportní kapacity krve pro kyslík při těžší anemii nebo při vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu při dekompenzované hypertenzi, tachyarytmii nebo při hypertyreóze. Ischemie myokardu může být také způsobena dynamickou stenózou věnčité tepny (spasmem) při zvýšené reaktivitě cévní stěny na vasokonstriční podněty. Takováto **angina pectoris** se pak nazývá **variantní** nebo **vasospastická** nebo historickým termínem **Prinzmetalova angina**. Fixní a dynamická stenóza se mohou při vzniku ischemie myokardu kombinovat.

Ne každá ischemie myokardu je však provázena bolestí. Nebolestivé epizody ischemie se označují jako **němá ischemie**. Projevují se pouze nepřímými známkami ischemie, např. typickými elektrokardiografickými změnami – horizontálními depresi úseků ST při ambulantním monitorování EKG nebo při zátěžovém EKG. Jejich prognostický význam je však stejný jako u záchvatů bolestivých. Epizody němé ischemie myokardu jsou časté u nemocných s diabetes mellitus. U některých nemocných se objevují pouze epizody němé ischemie, u některých jen záchvaty AP, u většiny se však obě formy kombinují. Pro další osud nemocného i pro léčebnou strategii je rozhodující celková ischemická zátěž myokardu, tj. celkové trvání všech ischemických epizod, němých i bolestivých za 24 hodin.

Dalším, co do etiopatogeneze specifickým typem chronických forem ICHS, je **koronární syndrom X**. Tento termín je rezervován pro heterogenní skupinu nemocných s absencí organické stenózy při koronární angiografii a bez průkazu koronárních spasmů při provokaci, avšak s objektivně dokumentovanou přítomností myokardiální ischemie. Typická je anamnéza námahových stenokardií s průkazem zátěžové ischemie myokardu na EKG či při thalliové scintigrafii myokardu s chybějící pozitivní odpovědí na rychle působící nitráty. Předpokládaným podkladem tohoto syndromu je mikrovaskulární dysfunkce koronárního řečiště na úrovni prearteriol (o průměru 100–500 µm). Příčinou dysfunkce může být porucha relaxace při zátěži nebo aterosklerotická léze prearteriol (tzv. mikrovaskulární angina). Zpravidla nebývá přítomna makroskopická aterosklerotická léze, která by se mohla destabilizovat, proto mají nemocní s koronárním syndromem X dobrou krátkodobou i dlouhodobou prognózu.

### 4 Epidemiologie a prognóza

Prevalence stabilní AP výrazně stoupá u obou pohlaví s věkem. U žen je ve věku 45–54 let 0,1–1 % a ve věku 65–74 let již 10–15 %. U mužů ve stejných věkových kategoriích stoupá ze 2–5 % na 10–20 %. Odhaduje se, že ve většině evropských zemí včetně ČR se vyskytuje 20 000–40 000 nemocných na milion obyvatel, kteří trpí stabilní AP.<sup>6</sup> V ČR tedy máme 200 000–400 000 nemocných se stabilní AP. Prevalence němé ischemie je přibližně poloviční a variantní anginou trpí méně než 5 % osob s anginózními potížemi.

Informace o prognóze nemocných se stabilní AP pocházejí z dlouhodobých prospektivních populačních studií, klinických studií s antianginózní léčbou a nejrozdílnějších registrů. Data z Framinghamské studie ukázala, že z nemocných, kteří mají jako primomanifestaci ICHS stabilní AP, mají muži dvouroční incidenci nefatálních infarktů myokardu 14,3 % a koronárních úmrtí 5,5 %, ženy pak 6,2 % a 3,8 %.<sup>10</sup> Novější data z klinických studií vykazují roční mortalitu při dodržování zásad sekundární prevence v rozmezí 0,9–1,4 % a roční incidenci nefatálních infarktů myokardu v rozmezí 0,5–2,6 %.<sup>11,12</sup> Tyto údaje jsou konzistentní s údaji z observačních registrů. Nicméně, prognóza individuálních nemocných se stabilní AP má velkou variabilitu a může se lišit až desetinásobně v závislosti na bazálních klinických, funkčních a anatomických faktorech. To podtrhuje nutnost pečlivé stratifikace nemocných se stabilní AP podle jejich rizika.

### 5 Klinický obraz

Vedoucím příznakem AP je **bolest na hrudi**. Nemocní ji typicky popisují jako retrosternální tlak, pocit tíhy, pálení nebo svírání (odtud termín stenokardie), která často vystřeluje do krku, dolní čelisti, levého ramene nebo levé paže. Bolest je nepřesně lokalizovatelná, nemocní její popis obvykle doprovázejí zatoučením nebo otevřenou dlaní položenou na sternum (Levineův příznak). Vystřelování ale může být i méně typické, např. do nadbřišku, pravého ramene nebo pravé paže, do zad mezi lopatky apod. Bolest je nejčastěji vyvolávána fyzickou zátěží, ale také chladem, psychickou zátěží, emočním stresem, vzácněji se objevuje po jídle. Trvá obvykle jen několik málo minut. Po přerušení námahy nebo po aplikaci krátkodobě působícího nitrátu velmi rychle mizí, nejdéle do pěti minut. Někdy se jako průvodní potíže mohou objevit dušnost nebo pocit úzkosti. Stupeň závažnosti, která bolest vyvolává, se nazývá **anginózní práh**. Ten je obvykle nepřímě úměrný závažnosti stenózy věnčité tepny, tzn. čím nižší je anginózní práh, tím těsnější je stenóza. Nicméně samotná intenzita bolesti nebo tlaku na hrudi je vnímána velmi individuálně a nemá vztah k závažnosti vyvolávající ICHS. Ke klasifikaci závažnosti AP se používá čtyřstupňová **klasifikace CCS** podle Kanadské kardiologické společnosti (Canadian Cardiology Society), která je velmi podobná klasifikaci NYHA pro dušnost (*tabulka 1*).

Někdy se také používají termíny **typická AP** a **netypická AP**. Definice a kritéria pro použití těchto termínů byla publikována<sup>13</sup> a jsou shrnuta v *tabulce 2*.

Pokud stenokardie vznikne v klidu, trvá déle než 20 minut, neustoupí do pěti minut po aplikaci krátkodobě působícího nitrátu nebo je doprovázena dušností, palpitacemi či vegetativními příznaky (pocením, nauseou nebo zvracením), musí vzbudit podezření, že jde o akutní koronární syndrom (nestabilní AP nebo infarkt myokardu) – viz *tabulku 3*. Je velmi důležité identifikovat nemocné s nestabilní AP, jejíž vznik je obvykle důsledkem trombózy věnčité tepny při ruptuře nestabilního intrakoronárního plátu a pro nemocného představuje bezprostřední ohrožení akutním infarktem myokardu.

**Nestabilní AP** se může projevit jedním z následujících způsobů:

- a) Jako klidová AP, tzn. bolest typického charakteru a lokalizace, která se ale objeví v klidu a je protrahovaná až do 20 minut.
- b) Rychle se zhoršující neboli crescendo angina, tzn. původně stabilní AP, u které se ale v posledních čtyřech týdnech nebo i v době kratší progresivně zvyšuje frekvence anebo intenzita záchvatů a klesá anginózní práh.
- c) Nově se objevivší AP, která během dvou měsíců vede k významnému omezení fyzické výkonnosti.

Tabulka 1 Klasifikace klinické závažnosti anginy pectoris podle CCS

<b>Stupeň I</b>	Stenokardie je vyvolána jen mimořádně velkou námahou.
<b>Stupeň II</b>	Stenokardie je vyvolána větší, ale v běžném životě obvyklou námahou, např. výstupem do vyššího než 2. podlaží, chůzí do kopce apod.
<b>Stupeň III</b>	Stenokardie je vyvolána již malou námahou, např. chůzí po rovině, výstupem do nižšího než 2. podlaží apod.
<b>Stupeň IV</b>	Stenokardie se objevuje při minimální zátěži nebo v klidu.

CCS – Canadian Cardiology Society

Takovýto nemocný musí být neprodleně dopraven na koronární jednotku do nejbližší nemocnice.

**Fyzikální nález** u AP může být zcela normální. Nemocní mohou mít příznaky aterosklerózy v jiných částech tepenného řečiště, např. šelesty nad karotickými či femorálními tepnami nebo absenci pulsací na periferních tepnách dolních končetin. Častá je přítomnost rizikových faktorů ICHS, jako jsou hypertenze, nadváha nebo klinické projevy dyslipidemie (arcus lipoides corneae, xantelasma na očních víčkách nebo šlachové a subperiostální xantomy).

## 6 Diagnostika

Diagnózu AP lze stanovit i pouze na základě pečlivé **anamnézy**. Doslova platí bonmot: „Naslouchejte pečlivě nemocnému, protože on vám říká, co mu je.“ Pomocná vyšetření diagnózu potvrdí, zpřesní, stratifikují nemocného podle rizika a pomohou stanovit optimální léčebnou strategii. Při klinickém podezření na AP se provádějí neinvazivní a invazivní vyšetření, která mají za cíl: a) stanovit či potvrdit diagnózu, b) odhadnout prognózu, tj. stratifikovat nemocného podle rizika, c) určit rozsah aterosklerotického poškození koronárního řečiště a d) rozhodnout o optimálním způsobu léčby (medikamentózní, koronární revaskularizaci katetrizační nebo chirurgické).

### 6.1 Neinvazivní diagnostické metody

**Laboratorní testy** mohou být volně rozděleny do tří skupin: V první skupině jsou testy zjišťující přítomnost nekrózy myokardu indikované při podezření na akutní formy ICHS. Stanovují se podle dostupnosti CK-MB (MB-frakce kreatinkinázy) nebo troponiny I či T. V případě positivity biochemických markerů nekrózy myokardu jde o akutní koronární syndrom

Tabulka 2 Klinická klasifikace bolestí na hrudi

Typická angina (definitivní)	Splňuje všechny tři následující charakteristiky: 1. retrosternální bolest nebo tlak, které mají typické vlastnosti a trvání; 2. je vyvolána fyzickou zátěží nebo emočním stresem; 3. mizí po přerušení námahy anebo po krátkodobě působícím nitrátu.
Atypická angina (pravděpodobná)	Splňuje dvě výše uvedené charakteristiky.
Bolest na hrudi nekardiální etiologie	Nesplňuje žádnou z výše uvedených charakteristik.

Tabulka 3 Diferenciální diagnóza bolesti při záchvatu AP a akutním koronárním syndromu

Anginózní bolest na hrudi	AP	AKS
Začátek	Při zátěži	Zpravidla v klidu
Trvání	Do 5 min	20 a více min či opakovaně po kratší dobu
Intenzita	Obvyklá	Intenzivní, krutá až šokující
Průvodní potíže	Obvykle žádné	Dušnost, vegetativní projevy
Reakce na nitroglycerin	Ano	Nebývá

AKS – akutní koronární syndrom, AP – angina pectoris

a další péče se odvíjí od této skutečnosti. Druhá skupina testů slouží k posouzení kardiovaskulárních rizikových faktorů a přidružených onemocnění. Každý nemocný se stabilní AP musí mít vyšetřen lipidogram (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol a triglyceridy) a glykemii nalačno. Tato vyšetření by měla být opakována pravidelně jednou ročně, není-li důvod k častější kontrole. Podle potřeby může být při podezření na diabetes mellitus užitečný perorální glukózový toleranční test či stanovení hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>), která slouží též jako jednoduchý ukazatel dlouhodobé kompenzace diabetu. Třetí skupinou jsou testy poskytující informaci o možné nekardiální příčině ischemie. Sem patří především krevní obraz, vyšetření funkce štítnice, je-li podezření na tyreopatii (většinou stačí orientačně TSH), a plazmatická koncentrace kreatininu jako jednoduchý ukazatel vylučovací schopnosti ledvin.

Klinický význam rutinního vyšetřování dalších biochemických ukazatelů, jako např. dalších parametrů lipidového spektra, homocysteinu, vysoce senzitivního CRP (hs-CRP) nebo nejnověji natriuretických peptidů BNP a NT-proBNP a dalších, je sporný, a proto se nedoporučuje.

U nemocných s podezřením na onemocnění srdce se většinou rutinně vyšetřuje **skiagram hrudníku**. Nicméně, u stabilní AP toto vyšetření nepřináší žádné specifické informace ani pro diagnózu, ani pro stratifikaci rizika. Vyšetření má cenu pouze u nemocných s podezřením na srdeční selhání, chlopenní srdeční vady nebo v rámci diferenciální diagnostiky při podezření na plicní onemocnění.

U všech nemocných s podezřením na AP je třeba sledovat **klidový 12svodový elektrokardiogram (EKG)**. Ten může být zcela normální, dokonce i při rozsáhlém a závažném nálezu aterosklerotických změn na věncitých tepnách, takže diagnózu stabilní AP rozhodně nevylučuje. Mohou však být přítomny známky prodělaného infarktu myokardu, např. patologické kmity Q, negativní vlny T, blokáda levého Tawarova raménka, obraz hypertrofie levé komory, různé arytmie nebo poruchy vedení. Elektrokardiogram tak může pomoci v diferenciální diagnostice bolestí na hrudi a mechanismu jejich vzniku. Po-  
daří-li se natočit **EKG v průběhu anginózního záchvatu**, mohou se zachytit elektrokardiografické známky ischemie myokardu: a) horizontální deprese úseků ST alespoň ve dvou svodech o  $\geq 0,1$  mV, b) inverze vln T, které mizejí po ústupu bolesti. Elektrokardiogram, zaznamenaný v průběhu bolesti, je mimořádně cenný, jestliže existuje podezření na to, že příčinou bolesti je vasospasmus. Nález transitorních elevací úseku ST  $\geq 0,1$  mV ve svodech bez přítomného kmity Q je velkým diagnostickým přínosem a znamená většinou definitivní potvrzení diagnózy variantní anginy pectoris. Deprese úseku ST naopak svědčí

pro klasickou subendokardiální ischemii, jaká je typická pro klasickou stabilní AP.

Při diagnostických rozpacích se k objektivnímu průkazu ischemie myokardu používají neinvazivní **zátěžové testy**. Jsou založeny na objektivním průkazu ischemie myokardu při stoupajících nárocích na spotřebu kyslíku při kvantifikované zátěži. Projevy ischemie myokardu se objevují v určité časové sekvenci, která se nazývá **ischemická kaskáda**. Při klesající perfuzi (nebo perfuzi nestoupající adekvátně ke stoupající spotřebě kyslíku) určité oblasti myokardu, a tedy snižující se dodávce kyslíku se nejprve objeví porucha diastolické funkce, pak porucha kontraktility, později změny elektrických vlastností a ještě později klinické projevy ischemie myokardu, tedy stenokardie či její ekvivalent (zejména dušnost). Tyto projevy myokardiální ischemie můžeme detekovat pomocí různých diagnostických metod (viz *tabulku 4*). Podmínkou průkazu je vyvolání ischemie v době, kdy jsme připraveni ji zaznamenat. Používáme několik typů zátěže zvyšující spotřebu kyslíku v myokardu. Nejčastěji se používá fyzická zátěž, obvykle izotonická, tedy dynamická (na bicyklovém ergometru nebo běhátku), méně často zátěž izometrická (např. s použitím handgripu). V určitých situacích, např. u nemocných, kteří z nejrůznějších důvodů nejsou schopni podstoupit zátěž, je možné vyvolat ischemii farmakologicky podáním látek, které zvyšují kontraktilitu myokardu, a tím také spotřebu kyslíku (např. dobutamin), nebo vasodilataci navodí ischemii mechanismem steal fenoménu (např. dipyridamol). Třetím způsobem vyvolání ischemie myokardu je zvýšení srdeční frekvence kardiostimulací, což zkrácením diastoly snižuje koronární perfuzi a současně zvýší energetické nároky.

#### 6.1.1 Zátěžové testy používané při diagnostice ICHS

**Zátěžová elektrokardiografie** (tzv. ergometrie) je nejrozšířenějším a nejdostupnějším zátěžovým testem k průkazu ICHS. U nás, podobně jako ve většině evropských zemí, se používá většinou zátěž na bicyklovém ergometru. Není všeobecně přijat jednotný protokol zátěže, obvykle se používá kontinuální zátěž od 50 W se zvyšováním o 50 W každé tři minuty. U starších nemocných nebo při nízké toleranci zátěže je vhodnější zvyšování zátěže jen o 25 W každé tři minuty. Během testu se monitoruje 12svodový EKG a v pravidelných intervalech, obvykle na konci každého stupně zátěže, se měří TK. Test se ukončuje při objevení se limitujících symptomů, kterými může být vznik anginózní bolesti, dušnost, únava či vyčerpanost, závažnější arytmie, symptomatická hypotenze (pokles systol. TK o  $> 10$  mm Hg proti výchozí hodnotě), nebo naopak vzestup TK na kritické hodnoty (250/115 mm Hg) nebo rozvoj EKG projevů závažné koronární nedostatečnosti – viz *tabulku 5*. Test je pozitivní tehdy, objeví-li se buď klinické známky ischemie myokardu, tj. anginózní bolest, anebo elektrokardiografické známky ischemie, které představují horizontální nebo descendentní deprese úseků ST  $\geq 0,1$  mV nebo více pod izoelektrickou linii nebo ve srovnání s klidovým elektrokardiogramem. Při použití volnějšího kritéria, tj. depresí ST  $\geq 0,1$  mV, má test sice větší senzitivitu, ale nižší

Tabulka 5 Důvody k ukončení zátěžového EKG testu<sup>14</sup>

- Objevení se limitujících symptomů, jako je bolest na hrudi, únava, dušnost, klaudikace.
- Kombinace symptomu, jako je bolest, s významnými ischemickými změnami úseku ST na EKG.
- Bezpečnostní důvody, jako jsou:
  - výrazné deprese úseků ST ( $> 0,2$  mV jako relativní a  $\geq 0,4$  mV jako absolutní indikace k okamžitému přerušení testu);
  - elevace úseků ST o  $\geq 0,1$  mV ve svodech bez patologického kmitu Q;
  - závažné arytmie;
  - přetrvávající pokles systolického krevního tlaku o  $> 10$  mm Hg ve srovnání s výchozí hodnotou;
  - těžká hypertenzní reakce ( $> 250$  mm Hg systolického anebo  $> 115$  mm Hg diastolického tlaku);
  - neurologické příznaky (ataxie, závrať, zmatenost, poruchy zraku apod.).
- Dosažení maximální predikované srdeční frekvence u osoby s vynikající tolerancí zátěže může být podle rozhodnutí dohlížejícího lékaře také důvodem k přerušení testu.

specifitu. To znamená, že odhalí vyšší procento nemocných s ICHS, ale u části z nich je výsledek testu falešně pozitivní, zatímco při použití přísnějšího kritéria, tj. depresí ST  $\geq 0,2$  mV, má test sice nižší senzitivitu, ale zato vyšší specifitu. Výsledek testu se ale nehodnotí pouze podle depresí úseků ST, ale v úvahu se také musí brát celková dosažená zátěž, trvání zátěže, vzestup srdeční frekvence a krevního tlaku při zátěži a rychlost jejich návratu k bazálním hodnotám v zotavovací fázi a samozřejmě celkový klinický kontext.

Diagnostická spolehlivost zátěžového testu se řídí tzv. Bayesovým teorémem, který obecně říká, že diagnostická spolehlivost testu je tím vyšší, čím vyšší je předtestová pravděpodobnost přítomnosti hledané choroby či znaku. To znamená, že zátěžová EKG je diagnosticky daleko spolehlivější u lidí s vysokým rizikem ICHS, např. u mužů s několika rizikovými faktory ICHS. Naopak jeho diagnostická spolehlivost u žen středního věku je velmi nízká. Toho si musíme být při interpretaci výsledků vědomi. Ze stejného důvodu, tj. nízké předtestové pravděpodobnosti positivity výsledku, není odůvodněné provádět zátěžové testy jako screeningové vyšetření na ICHS u asymptomatických osob.

Existují nespočetné studie a jejich metaanalýzy, které hodnotí spolehlivost zátěžového EKG v diagnostice ICHS. Hlášená senzitivita kolísá v závislosti na Bayesově teorému (viz výše) v širokém rozmezí – 23–100 %, s průměrem 68 %. Podobné to je i se specifitou testu – kolísá v rozmezí 17–100 %, s průměrem 77 %. Zátěžová EKG je bezcenná v diagnostice ischemie myokardu při blokádě levého či pravého Tawarova raménka na EKG, při trvale stimulovaném rytmu a při Wolffově-Parkinsonově-Whiteově syndromu (syndromu WPW). V těchto případech je třeba zvolit jiný zátěžový test, např. zátěžovou echokardiografii. Falešně pozitivní výsledky jsou při zátěžové EKG také častější při abnormálním klidovém EKG, jako např. při hypertrofii levé komory, intraventrikulárních poruchách vedení, iontové dysbalanci a užívání digoxinu. Obecně má zátěžová EKG nižší specifitu u žen. Provádění zátěžové EKG se nedoporučuje při známé těžké aortální stenóze a hypertrofické kardiomyopatii.

U některých nemocných může být výsledek zátěžové EKG nekonkluzivní, např. pro nedosažení maximální predikované srdeční frekvence, aniž se objeví symptomy, nebo příznaky ischemie myokardu či změny na EKG jsou sporné. Pokud ne-

Tabulka 4 Projevy ischemie myokardu a způsob jejich detekce

Projevy ischemie myokardu	Způsob detekce
Porucha perfuze	Scintigrafie myokardu thalliem-201
Porucha diastolické funkce	Dopplerovská echokardiografie
Porucha kontraktility	Dvourozměrná echokardiografie
Změny elektrických vlastností	Elektrokardiografie

mocný nemá velmi nízkou předtestovou pravděpodobnost ICHS (< 10 %), měl by po nekonkluzivním výsledku zátěžové EKG následovat alternativní neinvazivní zátěžový test. Musíme si také být vědomi toho, že normální výsledek testu u nemocných, který je na antianginózní farmakoterapii, nevylučuje významnou ICHS. Provádějí-li se zátěžová EKG z diagnostických důvodů, měla by proto být před testem antianginózní medikace vždy přerušena. Zátěžová EKG může být také užitečná pro hodnocení antianginózní léčby, ať již medikamentózní, nebo revaskularizace. Může být také prospěšná pro plánování pravidelného cvičení při dobré kontrole anginózních symptomů. Význam rutinního pravidelného provádění zátěžového testu pro prognózu nemocného nebyl nikdy formálně hodnocen.

**Ambulantní monitorování EKG** (podle Holtera) umožňuje prokázat nemé ischemie jako asymptomatické epizody depresi úseků ST na registrované křivce EKG. Diagnostický význam není vysoký, spíše nás informuje o frekvenci ischemických epizod, tedy o celkové ischemické zátěži, tj. o součtu času trvání všech ischemických záchvatů, ať symptomatických (záchvatů AP), nebo asymptomatických (epizod nemé ischemie) v minutách. Významná je i informace o výskytu případných poruch srdečního rytmu. Neocenitelné je monitorování EKG u nemocných s epizodami nočních a klidových stenokardií, kdy je podezření na koronární spazmy, tedy na variantní anginu. Výskyt elevací úseku ST při stenokardii podezření potvrdí.

**Zátěžová echokardiografie** využívá k průkazu ischemie myokardu přímé ultrazvukové zobrazení kontrahujících se stěn levé srdeční komory. Při vzniku ischemie se objeví segmentární porucha stažlivosti myokardu v podobě hypokineze nebo akineze. K vyvolání ischemie se nejčastěji používá, podobně jako při zátěžové EKG, dynamická zátěž na bicyklovém ergometru nebo na běhátku. U nemocných, kteří nejsou schopni cvičit, je možné využít farmakologickou zátěž v podobě infuze dobutaminu nebo dipyridamolu. Specifická i senzitivita zátěžové echokardiografie pro průkaz ICHS je vyšší než zátěžové elektrokardiografie (obojí kolem 85 %). Jako přidanou hodnotu navíc přináší echokardiografie informaci o lokalizaci a rozsahu ischemie myokardu při zátěži. Nedávná technologická zlepšení, jako např. automatická delineace endokardu s použitím ultrazvukových kontrastních látek, spolehlivost metody ještě zvyšují. Metoda je ale méně dostupná, vyžaduje nákladné přístrojové vybavení a především velkou zkušenost vyšetřujícího lékaře. Měla by proto zůstat vyhrazena především pro ty podskupiny nemocných, u kterých je zátěžový EKG neinterpretovatelný (blokady Tawarových ramének, trvalá kardiostimulace), diagnosticky málo spolehlivý (např. u žen středního věku) nebo u kterých je výsledek nekonkluzivní.

Metody tkáňové dopplerovské echokardiografie (TDI) a „strain rate imaging“ dále zlepšují diagnostickou spolehlivost zátěžové echokardiografie tím, že detekují ischemii v ischemické kaskádě dříve (tabulka 4).

**Perfuzní radioizotopová scintigrafie myokardu** neprokazuje přímo ischemii, ale průtok krve jednotlivými oblastmi myokardu. Nejčastěji užívanými radioizotopy jsou thallium-201 a technecium-99m. Po nitrožilním podání se vychytávají v myokardu a jejich koncentrace je přímo úměrná průtoku krve příslušnou oblastí. Distribuce radioizotopu v myokardu se detekuje gamakamerou, hypoperfundované ložisko se zobrazuje jako defekt v radioaktivitě. Pro lepší zobrazení hypoperfundovaných oblastí se radionuklid podává na vrcholu dynamické zátěže, ať již na bicyklovém ergometru, nebo na běhátku. K odlišení přechodné hypoperfuze vyvolané zátěží (tj. ischemické oblasti) od trvalé hypoperfuze vyvolané zátěží (tj. infarktu myokardu) se vyšetření gamakamerou opakuje po čtyřech hodinách, kdy došlo k redistribuci radiofarmaka i do pouze přechodně hypoperfun-

dovaných oblastí. Místo mnohočetných planárních zobrazení se dnes používá hlavně metoda SPECT, protože umožňuje lepší lokalizaci i kvantifikaci perfuzního defektu a má vyšší kvalitu zobrazení. Radioizotopová perfuzní scintigrafie myokardu má velmi dobrou diagnostickou spolehlivost se senzitivitou v rozmezí 85–90 % a specificitou v rozmezí 70–75 %. Nevýhodou je, že vyšetření je obvykle dostupné jen ve větších nemocnicích a je také drahé, jednak kvůli nákladnému přístrojovému vybavení, jednak kvůli ceně radiofarmaka.

**Zátěžová srdeční magnetická rezonance** s použitím farmakologické zátěže infuzí dobutaminu může být použita k detekci segmentárních poruch kinetiky navozených ischemií nebo perfuzních defektů. Přestože je technologie stále ještě ve vývoji, je její diagnostická spolehlivost srovnatelná s dobutaminovou zátěžovou echokardiografií. Problémem zatím zůstává vysoká pořizovací cena přístroje a malá dostupnost.

U nemocných, kteří nejsou z jakéhokoli důvodu schopni adekvátní fyzické zátěže, se může ve spojení se zobrazovacími metodami (echokardiografií nebo radioizotopovou perfuzní scintografií myokardu) použít **zátěž farmakologická**. Používají se dva přístupy:

1. Infuze krátkodobě působících sympatomimetik, např. dobutaminu. Jeho podávání ve stoupající dávce podle různých protokolů zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem, a napodobuje tak účinek fyzické zátěže.

2. Infuze koronárního vasodilatancia, např. adenosinu nebo dipyridamolu, jež vede ke vzniku rozdílů mezi segmenty zásobenými zdravými koronárními tepnami, ve kterých perfuze stoupá, a segmenty zásobenými významně stenózovanými koronárními tepnami, ve kterých perfuze stoupá mnohem méně, nebo dokonce mechanismem steal fenoménu klesá.

Diagnostická spolehlivost jednotlivých zátěžových testů je shrnuta v tabulce 6. Výběr vhodného zátěžového testu závisí na lokální dostupnosti a zkušenostech.

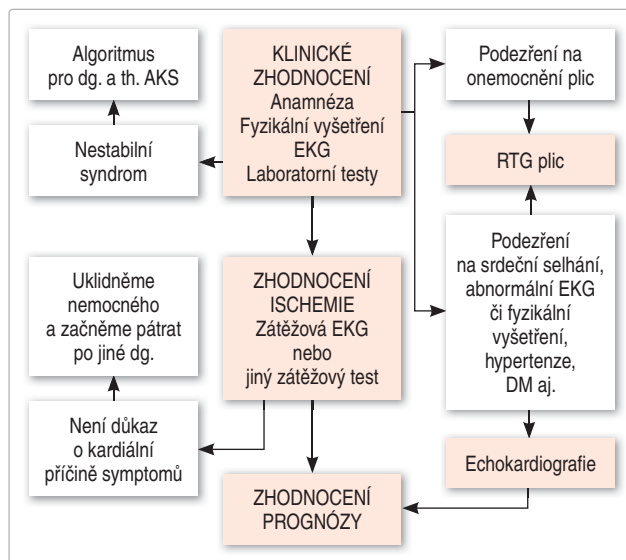
**Klidová echokardiografie** je užitečná k potvrzení, nebo vyloučení jiných abnormalit, které mohou být příčinou AP, jako jsou chlopenní vady nebo hypertrofická kardiomyopatie. Zároveň přinese informaci o funkci levé komory. Nové dopplerovské metody značně zlepšily schopnost hodnotit diastolickou funkci, ale klinické důsledky izolované diastolické dysfunkce levé komory pro prognózu nemocných se stabilní AP zůstávají zatím nejasné.

#### 6.1.2 Neinvazivní techniky k hodnocení kalcifikací koronárních tepen a koronární anatomie

**Výpočetní tomografie:** „Electron beam computed tomography“ (EBCT) a multidetektorová nebo vícevrstvá CT se ukázaly být

Tabulka 6 Diagnostická spolehlivost zátěžových testů, které se používají k diagnostice stabilní AP

	Diagnostika ICHS	
	Senzitivita (%)	Specificita (%)
Zátěžová EKG	60–75	70–80
Zátěžová echokardiografie	80–85	84–86
Zátěžová perfuzní scintigrafie myokardu	85–90	70–75
Dobutaminová zátěžová echokardiografie	40–100	62–100
Zátěžová echokardiografie s vasodilatační farmakologickou zátěží	56–92	87–100
Zátěžová perfuzní scintigrafie s vasodilatační farmakologickou zátěží	83–94	64–90



Obrázek 1 Algoritmus neinvazivního vyšetření nemocného s podezřením na stabilní AP<sup>6</sup>

účinné při detekci obsahu kalcia v koronárních tepnách a kvantifikaci rozsahu koronárních kalcifikací. Používá se k tomu tzv. Agatsonovo skóre.<sup>15</sup> V současné době se rutinní hodnocení koronárních kalcifikací při vyšetřování nemocných se stabilní AP nedoporučuje. Moderní multidetektorové CT přístroje umožňují stále kvalitnější neinvazivní kontrastní koronární arteriografii. K rutinnímu používání se však zatím CT koronární angiografie nedoporučuje.

**MR arteriografie:** Podobně jako CT i moderní technologie umožňují také kontrastní koronární arteriografii pomocí MR. Podobně jako CT arteriografie se ale zatím k rutinnímu používání nedoporučuje.

Algoritmus neinvazivního vyšetření nemocného s podezřením na stabilní AP je uveden na obrázku 1.

## 6.2 Invazivní diagnostické metody

### 6.2.1 Selektivní koronarografie

Nástřik kontrastní látky selektivně do ústí věnčitých tepen je považován za zlatý standard pro diagnostiku koronárního postižení. Výkon se provádí punkční cestou klasickým přístupem z femorální tepny a nyní stále častěji také z radiální (vzácně ulnární) tepny. Brachiální přístup je takřka a axilární zcela opuštěn. Přístup cestou a. radialis prakticky eliminuje riziko krvácení, a je tak ideální pro plně ambulantní provádění koronarografie (i PCI). Příprava k výkonu spočívá v adekvátní hydrataci a vyloučení nefrotoxických léčiv (prevence kontrastní nefropatie), při radiálním přístupu se podávají zavedeným pouzdrmem do radiální tepny spasmolytika (verapamil nebo isosorbiddinitrát) a 3 000–5 000 j. nefrakcionovaného heparinu jako prevence trombózy.

Indikace ke koronarografii u stabilní AP jsou shrnuty v tabulce 7. Obecně to jsou nemocní:

- › se stabilní AP a limitujícími symptomy špatně kontrolovanými medikamentózní léčbou, se srdečním selháním, s těžší systolickou dysfunkcí levé komory nebo jednoznačným průkazem závažné ischemie myokardu;
- › při rekurenci AP časně po provedené revaskularizaci myokardu;
- › při vysoké pravděpodobnosti prognosticky závažného koronárního nálezu (např. významné stenózy kmene levé věnčité tepny aj.), kdy je jeho znalost důležitá pro stanovení prognózy

Tabulka 7 Indikace ke koronarografii u stabilní AP<sup>6,7</sup>

**Jednoznačné indikace** (třída I podle guidelines ESC nebo ACC/AHA)

1. Nemocní s těžkou stabilní AP (stupeň III–IV klasifikace CCS).
2. Nemocní s AP a závažným nálezem při neinvazivním zátěžovém testu.
3. Nemocní se známou AP nebo i bez ní, kteří byli úspěšně resuscitováni pro náhlou srdeční zástavu nebo závažnou komorovou arytmií (komorovou tachykardií či fibrilací komor).
4. Nemocní po revaskularizaci myokardu s časnou rekurencí anginózních symptomů.
5. Nemocní se stabilní AP a chronickým srdečním selháním.
6. Nemocní se stabilní AP a klinickými charakteristikami, které značí vysokou pravděpodobnost závažného koronárního postižení.

**Možné indikace** (třída IIa podle guidelines ESC nebo ACC/AHA)

1. Nemocní s lehkou stabilní AP (stupeň I–II klasifikace CCS), systolickou dysfunkcí levé srdeční komory anebo průkazem ischemie myokardu při zátěžovém testu.
2. Nemocní s AP, u kterých jsou výsledky zátěžových testů diagnosticky nekonkluzivní nebo konfliktní, a nemocný má střední až vysoké riziko ICHS.
3. Nemocní s vysokým rizikem restenózy po PCI na prognosticky významném místě (PCI kmene levé koronární tepny, PCI poslední průchodné tepny).
4. Mladší nemocní se stabilní AP s podezřením na neaterosklerotické postižení koronárních tepen (koronární anomálie, Kawasakiho nemoc, spontánní disekce, postiradiační postižení).

anebo dalšího postupu (např. před větší nekardiální operací, po oběhové zástavě, při závažných arytmiích apod.);

- › z diferenciálně diagnostických důvodů při bolestech na hrudi a nejednoznačných výsledcích neinvazivních zátěžových testů.

Na koronarogramu se hodnotí především přítomnost a závažnost koronární stenózy (diameter stenózy v %; vizuální nebo automatické počítačové hodnocení). Stenózy < 50 % průměru cévy (což odpovídá redukci plochy vnitřního průsvitu cévy v místě stenózy – tzv. area stenózy – o < 75 %) jsou považovány za nevýznamné, protože významně neomezuji koronární průtok, a proto také nejsou indikací k intervenci. Stenózy v rozmezí 50–70 % jsou označovány jako hraniční, pro hodnocení jejich funkčního významu je třeba využít další diagnostické možnosti (viz níže – intravaskulární ultrazvuk [IVUS] a frakční průtoková rezerva [FFR]). Stenózy > 70 % jsou označovány jako významné (při zátěži omezují průtok koronární tepnou a vedou k ischemii příslušného segmentu myokardu), stenózy > 90 % jako těsné. Stenóza je dále charakterizována podle lokalizace, odstupu bočních větví (bifurkační stenóza), délky, vinutí, přítomnosti ulcerací, kalcifikací. Čím více charakteristik stenóza má, tím komplexnější je léze a vyšší riziko restenózy při eventuální PCI.

Dalším možným koronarografickým nálezem je úplný uzávěr věnčité tepny, ať již akutní trombotický, který lze obvykle snadno a úspěšně rekanalizovat, nebo chronický, u kterého je katetrizační rekanalizace obtížná až nemožná. Při chronickém uzávěru se periferie uzavřené tepny obvykle plní přes síť kolaterál. Kolaterály mají význam pro posouzení možnosti kompletní revaskularizace. Trombus se angiograficky projeví jako intraluminální projasnění v kontrastní náplni tepny. Přítomnost trombu je ale takřka vždy spojena s akutním koronárním syndromem.

Koronarografické nálezy souhrnně hodnotíme jako normální (typický odstup i průběh koronárních tepen, hladké kontury

a normální průtok), nevýznamné postižení (stenózy < 50 %), nebo jako významné postižení jednoho, dvou nebo všech tří **povodí** věnčitých tepen (ramus interventricularis anterior – RIA, ramus circumflexus – RCx a pravá věnčitá tepna – ACD), v praxi ne zcela správně označované jako nemoc jedné, dvou nebo tří věnčitých tepen (vessel disease – 1VD, 2VD, 3VD), případně jako postižení kmene levé věnčité tepny. Správně provedená koronarografie je základem pro stratifikaci budoucího rizika, posouzení možnosti revaskularizace myokardu a volbu techniky revaskularizačního výkonu.

Komplikace v souvislosti s provedením koronarografie jsou převážně lokální cévní (pseudoaneuryzma, atrieventrikulární [AV] píštěl) s výskytem u 0,5–2 % nemocných. Závažné a život ohrožující komplikace (úmrť, infarkt myokardu či mozková příhoda) se vyskytují u 0,1–0,2 % nemocných.

Koronarografie je kontraindikována u klinicky stabilních nemocných se známou diagnózou ICHS, u kterých výsledek vyšetření neovlivní další léčebný postup (např. nemocný odmítá jakoukoli formu revaskularizace), v případě známého a dokumentovaného nerevaskularizovatelného nálezu na koronárním řečišti, u nemocných v terminální fázi nekardiálního onemocnění nebo s významnými komorbiditami a předpokládanou krátkou dobou přežití (kratší než jeden rok).

## 6.2.2 Intravaskulární ultrazvuk a měření frakční průtokové rezervy

Limitem koronarografického vyšetření je, že zobrazuje pouze lumen cévy, navíc jen dvourozměrně. Intravaskulární ultrazvukové vyšetření umožňuje posoudit lumen cévy komplexně. Zobrazí i anatomickou strukturu stěny cévy včetně případných aterosklerotických plátů. Vedle přesnější kvantifikace stenózy umí zobrazit i intimální trhliny, disekce a remodelaci tepny. Umožňuje také charakterizovat složení plátu (pláty fibrózní, kalcifikované, smíšené, tromby). Použití IVUS je indikováno u morfologicky nepřehledných lézí, u některých specifických typů postižení, jako jsou bifurkační stenózy, 40–60% stenózy kmene, ostiální stenózy aj. Experimentálně je IVUS používán ve studiích s hodnocením možné regrese aterosklerózy.

**Virtuální histologie** vychází z principu intravaskulárního ultrazvuku, hodnotí kvalitativní složení plátu, ve kterém rozlišuje tkáň fibrózní, tukovou, kalcifikace a nekrotické hmoty. Má význam převážně v experimentálních studiích obdobně jako metoda optické koherenční tomografie.

Měření **frakční průtokové rezervy** vychází z principu měření tlakového gradientu na stenóze při maximální hyperemii. Poměr středních tlaků za stenózou a před stenózou je v praxi měřen simultánně tlakovým senzorem na supertenčním vodiči (za stenózou) a invazivním tlakem z vodičí cévky (před stenózou), a to v klidu a po podání vasodilatačního podnětu. Hodnoty FFR < 0,75 svědčí pro funkčně významnou stenózu, hodnoty FFR > 0,80 svědčí pro funkčně nevýznamnou stenózu, hodnoty FFR 0,75–0,80 jsou považovány za hraniční. Metoda vypovídá o funkčním významu hraničních lézí.

## 7 Stratifikace rizika

Dlouhodobá prognóza nemocných se stabilní AP je velmi variabilní a možnosti jejich léčby velmi široké – od prosté symptomatické kontroly až k účinným a často velmi drahým léčebným strategiím, které zlepšují prognózu. U některých z těchto účinných a drahých léčebných strategií (např. revaskularizace nebo intenzifikované farmakoterapie) je však příznivé ovlivnění prognózy patrné jen u nemocných s vysokým rizikem. Stratifikací rizika u nemocných se stabilní AP obvykle rozumíme odhad rizika kardiovaskulárního úmrtí. Do volnějšího významu

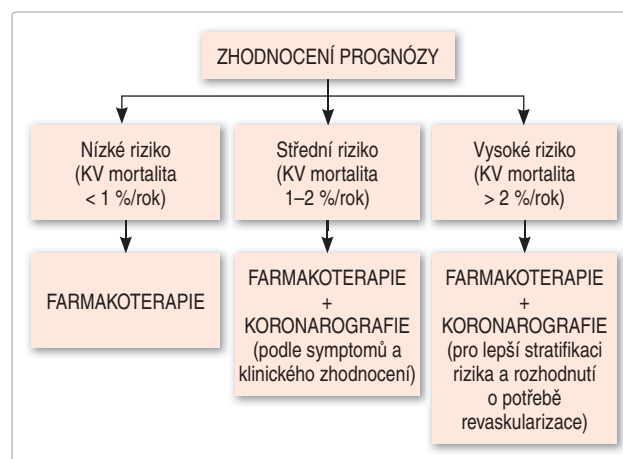
tohoto termínu se ale často přidává také riziko vzniku nefatálního infarktu myokardu nebo i riziko vzniku jakékoli závažné kardiovaskulární příhody.

V primární prevenci se za vysoké kardiovaskulární riziko považuje desetiletá kardiovaskulární mortalita > 5 %, to znamená roční kardiovaskulární mortalita > 0,5 %.<sup>2</sup> Nicméně hranice mezi nízkým a vysokým rizikem u nemocných s již manifestní ICHS není definována.

Je však možné využít data z klinických studií. Tak např. v populaci nemocných s relativně nízkým rizikem s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, která byla zařazena do klinické studie PEACE, byla jednorocní kardiovaskulární mortalita < 1 %, zatímco v populacích s vysokým rizikem, jako byli diabetici v podstudii MICRO-HOPE<sup>17</sup> nebo nemocní zařazení do studie IONA,<sup>18</sup> byla roční kardiovaskulární mortalita > 2 %. Proto je u nemocných se stabilní AP za vysoké riziko považována roční kardiovaskulární mortalita > 2 %, zatímco roční kardiovaskulární mortalita < 1 % je považována za nízké riziko a hodnoty mezi 1–2 % za střední riziko.<sup>6</sup> Stratifikace se provádí na základě klinického vyhodnocení, výsledků zátěžových testů, funkce levé srdeční komory a zhodnocení rozsahu a závažnosti ICHS posuzované koronarografií – viz algoritmus na *obrázku 2*.

Při klinickém hodnocení se bere v úvahu klidový EKG, některé laboratorní výsledky, přítomnost hlavních rizikových faktorů ICHS, komorbidita a klinická manifestace aterosklerózy v jiném arteriálním povodí než koronárním. Nemocní se stabilní AP, kteří mají na klidovém EKG následující abnormality: známky prodělaného infarktu, blokády levého Tawarova raménka, levý přední hemiblok, obraz hypertrofie levé komory, AV blokády II.–III. st. nebo fibrilaci síní, mají větší riziko budoucích kardiovaskulárních příhod než ti, kteří mají normální EKG. Riziko také zvyšuje závažnější anemie, laboratorní známky renální insuficience, přítomnost hlavních rizikových faktorů, jako jsou hypertenze, diabetes mellitus a hypercholesterolemie, vyšší věk, srdeční selhání, těžká a na farmakoterapii refrakterní AP a konečně ischemická choroba dolních končetin a aterosklerotické postižení cerebrovaskulárního řečiště.

Prognostická informace, kterou získáme z výsledků neinvazivních zátěžových testů, zahrnuje nejenom průkaz ischemie jako binární veličiny, ale také funkční kapacitu, ischemický práh, a při použití zobrazovacích metod (echokardiografie, perfuzní scintigrafie myokardu) i rozsah a závažnost ischemie. Výběr zátěžového testu závisí na klidovém EKG, fyzické schopnosti nemocného cvičit, místních zkušenostech a dostupných technologiích. Je však třeba konstatovat, že nebyly provedeny žádné randomizované studie se zátěžovými testy v odhadu rizika, takže existující důkazy pocházejí jen z observačních



Obrázek 2 Stratifikace rizika nemocných se stabilní AP<sup>6</sup>

studií. Uznávanými prognostickými markery při zátěžovém EKG jsou ischemie myokardu vyvolaná zátěží, ať již klinická, nebo elektrokardiografická, a pracovní kapacita. Pracovní kapacita je ovšem ovlivňována i věkem, celkovým stavem nemocného, stupněm jeho trénovanosti, komorbiditami a psychikou. Pracovní kapacita se měří maximální délkou zátěže, dosaženým počtem metabolických ekvivalentů (MET), maximální zátěží ve watttech, maximální dosaženou srdeční frekvencí nebo jako tzv. dvojprodukt (maximální dosažená srdeční frekvence × maximální systolický TK). Nezáleží příliš na tom, jaký parametr hodnotící pracovní kapacitu se k hodnocení rizika použije.

Zátěžová echokardiografie má při odhadu rizika především vynikající negativní předpovědní hodnotu. Nemocní se stabilní AP a normálním výsledkem testu mají pravděpodobnost kardiovaskulárního úmrtí nebo IM < 0,5 % za rok. Pravděpodobnost výskytu budoucích příhod je přímo úměrná rozsahu (počet segmentů) a závažnosti (stupeň poruchy kinetiky) ischemie myokardu vyvolané zátěží při zátěžové echokardiografii.

Normální výsledek zátěžové perfuzní scintigrafie myokardu jednoznačně signalizuje dobrou prognózu s roční incidencí příhod (kardiovaskulárních úmrtí + IM) < 1 %, což je takřka na úrovni obecné populace. Pozitivní výsledek testu naopak signalizuje prognózu zhoršenou – riziko opět narůstá s rozsahem a závažností perfuzních defektů vyvolaných zátěží. Také postižení povodí několika velkých koronárních tepen je negativním prognostickým markerem.

Největší předpovědní hodnotu pro vznik příhod, zejména kardiovaskulární mortality, má funkce levé komory. U nemocných se stabilní AP platí nepřímá úměra: se snižováním hodnoty ejekční frakce (EF) levé komory narůstá kardiovaskulární mortalita. Klidová EFLK < 0,35 je spojena s roční mortalitou > 3 %.<sup>19</sup> Proto je stanovená funkce levé komory pro rizikovou stratifikaci nemocných se stabilní AP velmi žádoucí. Rozměry a objemy levé komory u nemocných se stabilní AP naopak nepřinášejí žádnou užitečnou prognostickou informaci. Také průkaz hypertrofie levé komory, buď echokardiograficky, nebo pomocí MR, je významným nezávislým prediktorem horší prognózy.

Koronarografie přináší u nemocných se stabilní AP celou řadu důležitých prognostických informací, které se využívají ke stratifikaci rizika. Jsou to: rozsah koronárního postižení, závažnost stenózy a její lokalizace. Nejjednodušší a nejrozšířenější klasifikací rozsahu koronárního postižení je počet postižených tepen – riziko klesá v sestupné řadě od postižení kmene levé tepny – 3VD – 2VD – 1VD. V registru studie CASS zahrnujícím medikamentózně léčené pacienty s ICHS bylo 12leté přežívání u nemocných s normálním koronarogramem 91 %, při postižení jedné tepny 74 %, při postižení dvou tepen 59 % a při postižení tří tepen jen 50 % ( $p < 0,001$ ).<sup>19</sup> Nemocní s významnou stenózou kmene levé věnčité tepny měli při medikamentózní léčbě velmi špatnou prognózu. Zjednodušeně se často jako negativní prognosticky významný náález označují následující situace: 1) významná stenóza kmene > 50 %, 2) významná stenóza proximálního segmentu RIA (> 70 %) společně s významnou proximální stenózou dalšího dominantního povodí (ACD nebo RCx), 3) významné stenózy > 70 % ve všech třech povodích.

## 8 Léčba

Péče o nemocného s chronickými formami ICHS má dva aspekty: **zlepšení prognózy a úpravu kvality života** čili zbavení potíží. Nemocného nejvíce ohrožuje akutní uzávěr věnčité tepny, porucha srdečního rytmu a vývoj dysfunkce levé komory. Potíže vycházejí z myokardiální ischemie – stenokardie či jejích ekvivalenty, z poruch srdečního rytmu či z dysfunkce srdečních

komor. Jednotlivé léčebné kroky by měly vést k ovlivnění následujících momentů: zabránění uzávěru věnčité tepny trombem (antitrombotika), stabilizaci a zabránění progresi sklerotického plátu (hypolipidemika, zejména statiny), prevenci vzniku arytmií či léčbě již přítomných poruch rytmu (beta-blokátory, antiarytmika), zamezení remodelace komory a vývoje srdeční insuficience (blokátory systému renin-angiotensin-aldosteron [RAAS], léčba hypertenze) a konečně je třeba předcházet myokardiální ischemii (bradykardizující, vasodilatační a eventuálně metabolickou léčbou). Profylaxe ischemie zlepší kvalitu života, není však doložen dopad na prognózu.

### 8.1 Sekundární prevence u nemocných se stabilní anginou pectoris

Nemocný s anginou pectoris a s již manifestní ischemickou chorobou srdeční má vysoké riziko vzniku komplikací, včetně akutního infarktu myokardu nebo náhlé srdeční smrti. Je proto zbytečné u něj stanovovat absolutní kardiovaskulární riziko tak, jako to děláme v primární prevenci.<sup>2</sup> Stratifikace rizika nemocných se stabilní AP, která je popsána v kapitole 7, neslouží k rozhodnutí o realizaci a intenzitě preventivních opatření, ale k rozhodnutí o strategii léčby (např. invazivní vs. neinvazivní). U nemocných se stabilní AP by se automaticky měl realizovat soubor opatření, která souhrnně nazýváme **sekundární prevence**. Její zásady jsou totožné s primární prevencí u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, musejí být aplikovány důsledně a razantně.<sup>2</sup> Navíc přibývají některá preventivní farmakologická opatření.

#### Všeobecná opatření

Modifikace životního stylu a důsledná intervence všech ovlivnitelných rizikových faktorů včetně farmakoterapie hypertenze a dyslipidemií je tím nejzákladnějším a naprosto nutným opatřením u každého nemocného. Cílové hodnoty krevního tlaku (< 130/80 mm Hg) stejně jako celkového a LDL cholesterolu (< 4,5 mmol/l a < 2,5 mmol/l) jsou ale nižší než v primární prevenci. Zvláštní pozornost si zaslouží kouření. Kardiovaskulární mortalita nemocných, kteří i se stabilní AP kouří, je dvojnásobně vyšší nežli těch, kteří nekouří nebo kouřit přestali. Abstinence od kouření je tím neúčinnějším opatřením v sekundární prevenci. Žádný lék nedokáže snížit mortalitu o 50 %, jako to dokáže přerušení kuřáckého návyku.

**Postoj k sexuální aktivitě:** Při pohovoru s nemocným se tato oblast zpravidla neřeší. Nicméně kvůli psychické rovnováze nemocného je dobré tuto problematiku prodiskutovat. Je pravdou, že fyzická a současně psychická zátěž může při souloži vést k myokardiální ischemii a stenokardii. Nicméně profylakticky či až při vzniku oprese na hrudi je možno doporučit rychle působící nitrát. Vždy však nemocného musíme upozornit na riziko fatální hypotenze při kombinaci nitrátu s inhibitory PDE-5, tj. sildenafilem, vardenafillem či tadalafillem. Riziko interakce trvá po užití prvních dvou inhibitorů PDE-5 po dobu 24 hodin, po tadalafilu až 48 hodin.

### 8.2 Farmakoterapie ovlivňující prognózu

#### 8.2.1 Zabránění uzávěru tepny trombem – protideštičková léčba (antiagregancia)

Antiagregační léčba vede ke snížení mortality a výskytu reinfarktů o 20–25 %. Je proto odůvodněné, aby byla poskytnuta všem nemocným se stabilní AP, kteří nemají absolutní kontraindikace.

Lékem první volby je **kyselina acetylsalicylová (ASA)**, ireverzibilně blokující destičkový enzym cyklooxygenázu 1 (COX-1), a působící tak po celou dobu cirkulace trombocytu.

Doporučovaná denní dávka je mezi 75–150 mg, u nás je obvyklé dávkování 1× denně 100 mg per os. Při této nízké dávce je riziko krvácivých komplikací minimální. Léčba by měla být celoživotní. Se zvyšující se dávkou antiagregancí účinek nestoupá, ale narůstá riziko krvácivých komplikací a nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu.

Alternativou podávání ASA jsou inhibitory destičkových receptorů pro adenosindifosfát (ADP): **ticlopidin**, **clopidogrel** a nově také **prasugrel**. Tyto léky, patřící do skupiny thienopyridinů, jsou nekompetitivními inhibitory destičkového receptoru P2Y<sub>12</sub>, klíčového receptoru pro ADP. Mají podobné protideštičkové účinky jako ASA. Ticlopidin byl takřka úplně nahrazen clopidogrelem, který je bezpečnější a zejména nepůsobí neutropenií. Ve studii CAPRIE byl u nemocných s různými klinickými manifestacemi aterosklerózy clopidogrel v dávce 75 mg denně v prevenci kardiovaskulárních příhod jen o 7,6 % účinnější než ASA v denní dávce 325 mg.<sup>20</sup> Výskyt krvácivých komplikací do gastrointestinálního traktu byl přítom při clopidogrelu jen o málo nižší, i přes relativně vysokou denní dávku ASA. Clopidogrel je však výrazně dražší než ASA. Je proto alternativním antiagreganciem pro nemocné s kontraindikací nebo intolerancí ASA.

Při užívání clopidogrelu může dojít ke vzniku rezistence, podobně jako při užívání ASA. Přibližně třetina nemocných neodpovídá na léčbu dostatečně. Příčinou je skutečnost, že clopidogrel je prolečivo a je nutná jeho bioaktivace v játrech na aktivní metabolit za účasti řady izoenzymů, kde klíčovým je oxidáza CYP2C19. U 25–30 % evropské populace není tento izoenzym aktivní a konverze na účinný metabolit selhává. Druhou příčinou rezistence může být inhibice oxidázy CYP2C19 silnými inhibitory, jakými jsou zejména omeprazol či lansoprazol. Prevencí selhání léčby clopidogrelem je farmakogenetické testování (v ČR dostupné), pečlivé zvážení nutnosti současného podání inhibitorů protonové pumpy, zejména omeprazolu. Řada prací dokládá relativně nižší riziko pantoprazolu a esomeprazolu v inhibici bioaktivace, proto by tyto inhibitory protonové pumpy měly být u nemocných s antiagregační léčbou clopidogrelem používány přednostně.<sup>21</sup> Alternativou je volba prasugrelu, jehož bioaktivace není závislá na aktivitě CYP2C19.

Clopidogrel se také často používá jako alternativní antiagregancium u nemocných s intolerancí ASA ze strany gastrointestinálního traktu. Na rozdíl od ASA ale clopidogrel nemá přímý účinek na sliznici žaludku a působí méně často dyspeptické potíže. Je však nutné konstatovat, že riziko krvácení do gastrointestinálního traktu stoupá při každé protideštičkové léčbě. Nebezpečí gastrointestinálního krvácení při ASA může být sníženo současným podáváním antacid, eradikací infekce *Helicobacter pylori* nebo podáváním inhibitorů protonové pumpy s výše uvedenými omezeními.

Nemocným, kteří prodělali infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) nebo koronární intervenci se zavedením intrakoronárního stentu, přináší další prospěch duální antiagregační léčba – kombinace ASA a clopidogrelu. Její podávání je časově omezené. Po zavedení metalického intrakoronárního stentu při PCI se doporučuje na dobu jednoho měsíce, u nemocných po NSTEMI na 6–12 měsíců a po zavedení stentu uvolňujícího léky (drug eluting stent – DES) není optimální doba podávání jasná, podle informací dostupných v současnosti by měla trvat 12 měsíců.

## 8.2.2 Úprava endoteliální dysfunkce, stabilizace plátu, zástava aterogeneze

Stabilizace cévní stěny je účinným léčebným postupem snižujícím riziko trombotické okluze i progresu aterosklerotického poškození. Vedle abstinence od aktivního i pasivního

kouření, kontroly případné hypertenze či diabetes mellitus je rozhodující důsledná léčba dyslipidemií s využitím všech nefarmakologických i farmakologických možností. U nemocných s ICHS musí být snaha dosáhnout hodnot lipidogramu, při kterých dochází k regresi aterosklerotických plátů, tj. plazmatické koncentrace LDL cholesterolu < 2,5 mmol/l (u zvláště rizikových nemocných < 2,0 mmol/l, je-li to možné), HDL cholesterolu u žen > 1,2 mmol/l a u mužů > 1,0 mmol/l a triglyceridemie < 1,7 mmol/l.<sup>2</sup> Endoteliální dysfunkci také zlepšuje farmakologická blokáda RAAS, která působí komplexním mechanismem i v jiných etážích.

### Statiny

K léčbě **hypercholesterolemie**, resp. dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu jsou neúčinnější statiny. Jejich hypolipidemická účinnost stoupá v řadě pravastatin, lovastatin, fluvastatin (ve formě s prodlouženým účinkem), simvastatin, atorvastatin a rosuvastatin. Zlepšení prognózy je závislé na dosaženém poklesu aterogenních lipidů. Poklesu LDL cholesterolu o > 50 %, při kterém je dokumentována regrese aterosklerotických plátů, je možné dosáhnout pouze vysokými dávkami atorvastatinu či rosuvastatinem. V dávkách obvykle užívaných je možno počítat s asi 20–30% snížením mortality, pokles incidence IM je výraznější. Výskyt nežádoucích účinků je při léčbě statiny velmi nízký, vedle občasných drobných dyspeptických potíží či průjmu se mohou objevit zejména myalgie až lehké myopatie, potenciálně letální rhabdomyolýza je však mimořádně vzácná s výskytem 5–10 případů/milionu léčených.

Nedosažne-li se cílových hodnot lipidogramu ani vyššími dávkami statinů, je možná kombinace statinu s dalším hypolipidemikem – **ezetimibem**, **fibrátem** nebo **kyselinou nikotinovou**. Od přidání ezetimibu je možno očekávat další pokles LDL cholesterolu o 15–20 %, tedy obdobný účinek, jako má minimálně ztrojnásobení dávky statinu, výskyt nežádoucích účinků se však nezvyšuje. Kombinace s fibrátem nebo s kyselinou nikotinovou (s laropiprantem) vede k výraznějšímu poklesu triglyceridů a většímu vzestupu HDL cholesterolu. Přesvědčivé důkazy příznivého dopadu kombinací hypolipidemické léčby na prognózu nemocných však zatím chybí.

### Inhibitory ACE a sartany

Dalšími skupinami léků upravujících endoteliální dysfunkci jsou inhibitory ACE a blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II – sartany. Mechanismem pozitivního účinku je úprava hyperaktivované osy renin-angiotensin-aldosteron (RAA), snížení krevního tlaku a zlepšení endoteliální funkce. Důkazy o příznivém dopadu léčby na prognózu a výskyt kardiovaskulárních příhod také u normotenzních nemocných s chronickou ICHS existují pro ramipril,<sup>22</sup> perindopril<sup>23</sup> a telmisartan.<sup>24</sup> Při srovnání jednotlivých inhibitorů ACE mezi sebou bylo u nemocných po prodělaném infarktu myokardu a nemocných s chronickým srdečním selháním pozorováno, že léčba ramiprilem a perindoprilem je spojena s nižší mortalitou ve srovnání s inhibitory ACE s kratší dobou účinku. Farmakologická blokáda RAAS inhibitory ACE nebo sartany vede v sekundární prevenci k poklesu závažné kardiovaskulární morbidity a mortality přibližně o 20 %. Léčba je indikována především u nemocných s hypertenzí, diabetes mellitus, dysfunkcí levé srdeční komory, srdečním selháním či při nefropatii s proteinurií.

Řada léčebných postupů, u kterých se předpokládá antiaterogenní účinek, byla opuštěna. Hormonální substituční léčba u žen v menopauze se neosvědčila pro protrombotický účinek. V primární i sekundární prevenci byl pozorován vzestup kardiovaskulární morbidity i mortality. Léčbu proto nelze v profylaxi kardiovaskulárních příhod doporučit. Po-

dobně se neosvědčilo podávání antioxidačních vitaminů či antioxidantů (v monoterapii i v různých kombinacích) nebo u nemocných s hyperhomocysteinemií léčba kyselinou listovou a pyridoxinem.

Také je nutno upozornit na léky a léčebné postupy, které navozují endoteliální dysfunkci či mají proaterogenní nebo protrombotický účinek. Jsou to zejména inhibitory cyklooxygenázy 2 (coxiby), které snižují v endoteliích produkci prostacyklinu, a tím predisponují k vývoji endoteliální dysfunkce, ke vzniku hypertenze, akceleraci aterosogeneze a atherotrombotickým komplikacím.<sup>25</sup> Zvýšené riziko vzniku fatálního či nefatálního IM bylo prokázáno v metaanalýze randomizovaných studií s rofecoxibem.<sup>26</sup> Existuje důvodné podezření, že i ostatní inhibitory COX-2 mohou zvyšovat riziko vzniku trombotických koronárních příhod, cévních mozkových příhod, srdečního selhání a hypertenze. Proto by se selektivní inhibitory COX-2 neměly nemocným se stabilní AP vůbec podávat. Neselektivní inhibitory COX (klasická nesteroidní antirevmatika) mohou být podávány současně s malou dávkou ASA k zajištění dostatečné inhibice destiček. Výjimku tvoří ibuprofen a naproxen, které interferují s inhibicí COX-1 navozenou ASA, a snižují tak její antiagregační účinek. Diclofenac naproti tomu s účinky ASA neinterferuje, a proto se v kombinaci s ní může bezpečně používat.

## 8.2.3 Prevence poruch srdečního rytmu

### Beta-blokátory

Užití beta-blokátorů v léčbě chronických forem ICHS vede ke zlepšení prognózy i snížení výskytu ischemie myokardu a zlepšení tolerance zátěže. Komplexním účinkem, tj. snížením rizika závažných arytmií (vzestupem fibrilačního prahu), poklesem krevního tlaku či zlepšením myokardiální perfuze, se dosáhne poklesu výskytu náhlé smrti o 30–40 %, reinfarktu o 30–35 % a celkové mortality o 20–25 %.<sup>27</sup>

Pro výběr beta-blokátoru má největší význam afinita k receptorům  $\beta_1$  či  $\beta_2$  (tj. kardioselektivita). V kardiologických indikacích se užívají kardioselektivní přípravky, protože mají méně nežádoucích metabolických účinků a jsou lépe tolerovány. Některé beta-blokátory jsou také parciálními agonisty  $\beta$ -receptorů, neboli mají vnitřní sympatomimetickou aktivitu (ISA). Ta není v sekundární prevenci žádoucí, neboť snižuje terapeutickou odpověď.<sup>27</sup> Pro výběr beta-blokátoru je důležitý i metabolický profil, konkrétně ovlivnění citlivosti k inzulinu. Beta-blokátory, zejména neselektivní, navozují inzulinorezistenci. Výjimkou je skupina s přídatným vasodilatačním účinkem, jako je kombinovaný alfa- i beta-blokátor carvedilol, nebivolol, který uvolňuje oxid dusnatý, či blokátor receptorů  $\beta_1$  se stimulačním působením na receptory  $\beta_2$ , celiprolol. U všech těchto přípravků existují důkazy o příznivém, či alespoň neutrálním působení na glycidový metabolismus. U diabetiků a osob s vysokým rizikem vzniku diabetu (obézní, s pozitivní rodinnou anamnézou či s vyšší glykemií nalačno) by měly být beta-blokátory s příznivým metabolickým profilem preferovány. Nutno zdůraznit, že diabetici jako nemocní s vysokým kardiovaskulárním rizikem profitují z podávání beta-blokátorů více než nediabetici.

Kontraindikací podávání beta-blokátorů jsou síňkomorové blokády vyššího stupně a sick-sinus syndrom bez zajištění trvalou kardiostimulací, těžké nestabilní srdeční selhání, těžká hypotenze (se systolickým TK < 90 mm Hg) a bronchiální astma. Chronická obstrukční plicní nemoc, deprese a ischemická choroba dolních končetin nejsou absolutními kontraindikacemi, při těchto komorbiditách je možno užít vysoce kardioselektivní bisoprolol či betaxolol či celiprolol s  $\beta_2$ -mimetickým účinkem.

U depresivních osob se nemají podávat lipofilní beta-blokátory. U variantní anginy se mají beta-blokátory, jsou-li indikovány z jiného důvodu, podávat pouze současně s účinnou vasodilatační léčbou – optimálně vyšší dávkou amlodipinu, jinak hrozí akcentace koronárních spasmů.

U nemocných s AP nebyly s beta-blokátory provedeny žádné prognostické studie, pouze se extrapolují příznivé výsledky z poinfarktových studií. Významným omezením platnosti jejich závěrů je, že poinfarktové studie s beta-blokátory byly většinou provedeny v osmdesátých letech minulého století, tedy v době, kdy se ještě nepoužívala sekundárně preventivní farmakoterapie, jakou představují statiny či inhibitory ACE. Rozdíly v terapeutickém přístupu proto vzbuzují určité pochybnosti, zda závěry těchto studií platí i při současné léčbě. Nicméně stále platí, že beta-blokátory jsou u nemocných s AP i něhou ischemií, kteří nemají kontraindikace, považovány za antianginózní léky první volby.

Velmi důležitá je otázka dávky. Vzhledem k interindividuálním rozdílům v působení je nejlepší se orientovat podle dosažené klidové srdeční frekvence. Tento postup je podložen i výsledky klinických studií, snížení mortality je přímo úměrné bradykardizujícímu účinku.<sup>27</sup> Optimální hodnoty klidové srdeční frekvence jsou pro většinu nemocných v rozmezí 50–60/min. Při této frekvenci je předpoklad dostatečné sympatoadrenální inhibice, a navíc se docílí i optimální perfuze koronárními tepnami. Nemá-li nemocný potíže, pak není třeba se obávat ani klidové bradykardie pod 50/min. Ideálně by podávaná dávka beta-blokátoru měla též limitovat vzestup srdeční frekvence při zátěži na 75 % srdeční frekvence, která vyvolává ischemii myokardu.

Ukončení léčby beta-blokátory nesmí být náhlé, lék se musí vysazovat postupně během několika dnů. Při náhlém vysazení hrozí vznik ischemie myokardu, akcentace anginózních potíží a vzácně až vznik infarktu myokardu.

Přehled beta-blokátorů, jejich stručná charakteristika a obvyklé dávkování při AP jsou uvedeny v tabulce 8.

## 8.3 Farmakoterapie ovlivňující symptomy a ischemii

Vlastní farmakoterapii odstraňující potíže nemocného (antianginózní symptomatickou léčbu) je možné formálně rozdělit na:

- a) léčbu anginózního záchvatu,
- b) profylaktickou antianginózní léčbu.

### 8.3.1 Léčba anginózního záchvatu

K přerušení anginózního záchvatu se používají krátkodobě působící nitráty. Základním lékem je **nitroglycerin** (glycerol-trinitrát). Je k dispozici v řadě aplikačních forem, nejčastěji jako sublingvální tablety nebo orální sprej. Při sublingvální aplikaci nebo po použití orálního aerosolu mizí anginózní bolest zpravidla za jednu až pět minut. K dispozici jsou také aerosolové přípravky isosorbid 2,4-dinitrátu (ISDN) pro akutní použití, s nástupem účinku za jednu až dvě minuty. Všichni nemocní se stabilní AP by měli mít trvale u sebe k dispozici krátkodobě působící nitrát (nitroglycerin nebo ISDN) a měli by být instruováni, jak ho správně používat. Měli by být informováni, že tyto krátkodobě působící přípravky mohou používat tak často, jak je potřeba, bez jakýchkoli dlouhodobých následků. Mohou být také použity profylakticky před fyzickou zátěží.

Nitroglycerin může mít nežádoucí účinky vyplývající z náhlé vasodilatace. Jejich výskyt je závislý na dávce. Nejčastějšími jsou bolest hlavy a zrudnutí. Vyšší dávky mohou vést k hypotenzi, vzácně i k těžké nebo k tzv. nitroglycerinové synkopě. Spotřeba krátkodobě účinkujících nitrátů je také jednoduchým a dobrým ukazatelem léčebného účinku profylakticky používaných antianginózních léků.

**Tabulka 8 Beta-blokátory vhodné pro léčbu anginy pectoris s jejich doporučeným dávkováním**

Přípravek	Charakteristika	Cílová denní dávka
Metoprolol	Kardioselektivní, v neretardované formě krátkodobý účinek, vhodný i u srdečního selhání (forma ZOK), polymorfní metabolismus	2–3× 50–100 mg, 1× 200 mg (v retardované formě)
Atenolol	Kardioselektivní, krátkodobý	2× 50–100 mg
Betaxolol	Vysoce kardioselektivní, dlouhodobý	1× 20 mg
Bisoprolol	Vysoce kardioselektivní, dlouhodobý, vhodný i u srdečního selhání	1× 10 mg
Celiprolol	Kardioselektivní, bronchodilatační a vasodilatační účinek	1× 200 mg
Acebutolol	Kardioselektivní, s mírnou vnitřní sympatomimetickou aktivitou	1× 400 mg
Nebivolol	Kardioselektivní, vasodilatační účinek, polymorfní metabolismus	1× 10 mg
Carvedilol	Semiselektivní až neselektivní, krátkodobý, polymorfní metabolismus, vhodný i u srdečního selhání	2× 25 mg

ZOK – zero order kinetics

### 8.3.2 Profylaktická antianginózní léčba

Profylaktická antianginózní léčba má za cíl odstranit, nebo alespoň zmenšit potíže nemocného. S výjimkou beta-blokátorů však neovlivňuje prognózu. K dispozici jsou následující léky, rozdělené do skupin podle mechanismu účinku (viz *tabulku 9*):

- bradykardizující léčba – beta-blokátory nebo ivabradin,
- vasodilatační léčba – blokátory kalciových kanálů nebo nitráty,
- metabolická léčba – trimetazidin nebo ranolazin.

Přípravky z různých skupin lze s výhodou vzájemně kombinovat. Léčba se obvykle zahajuje monoterapií, pokud není dostatečně účinná, přechází se na dvojkombinaci a u značně symptomatických nemocných výjimečně i na trojkombinaci léků. Kombinace antianginózních léků však zvyšuje antianginózní a antiischemický účinek již jen málo, a proto by u každého výrazně symptomatického nemocného měla být provedena koronární angiografie a zvažena indikace k revaskularizaci, at již katetrizační (PCI), nebo chirurgické (CABG).

#### a) Léky zpomalující srdeční frekvenci

Dosažení optimální klidové srdeční frekvence (zpravidla mezi 50–60/min) je důležité, protože jednak se prodloužením diastolické fáze srdečního cyklu zlepši perfuze myokardu, jednak se sníží metabolické nároky myokardu. Dosáhnout zpomalení srdeční frekvence lze beta-blokátory, ivabradinem a bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů typu L (verapamilem a diltiazemem).

**Beta-blokátory** jsou velmi účinnými antianginózními léky. Zvyšují toleranci zátěže a snižují počet symptomatických i němých epizod ischemie myokardu. Současně jako jediná skupina antianginózních léků mají pravděpodobně také příznivý vliv na prognózu nemocných s chronickou ICHS. Snižují výskyt kardiovaskulárních příhod a zlepšují přežívání nemocných po prodělaném IM, hypertoniků a nemocných s chronickým

**Tabulka 9 Mechanismus účinku antianginózní léčby**

#### Zlepšení průtoku ischemickým myokardem

Maximální dilatace v místě stenózy a prevence spasmu	Nitráty, blokátory kalciových kanálů, aktivátory kaliového kanálu
Zpomalení srdeční frekvence	Beta-blokátory, ivabradin, bradykardizující blokátory kalciových kanálů
Stimulace novotvorby kolaterál	Fyzická aktivita
Obnova průtoku stenózovanou tepnou	Revaskularizační intervence (PCI, CABG)

#### Snížení metabolických nároků myokardu

Zpomalení srdeční frekvence	Beta-blokátory, ivabradin, bradykardizující blokátory kalciových kanálů
Snížení kontraktility myokardu	Beta-blokátory, bradykardizující blokátory kalciových kanálů
Akutní snížení telediastolické náplně LK při poklesu žilního návratu	Rychle působící nitráty

#### Ovlivnění metabolismu myokardu – optimalizace využití energie a funkce iontových kanálů

Zlepšení využití energie (útlumem $\beta$ -oxidace mastných kyselin a stimulací glykolýzy)	Inhibitory 3-ketoacyl-CoA-thio-lázy (3-KAT): trimetazidin
Prevence vzestupu sarkoplazmatické koncentrace kalcia v důsledku ischemie	Blokátory pozdního sodíkového kanálu $I_{NaL}$ : ranolazin

srdečním selháním. Proto by při nepřítomnosti kontraindikací a intolerance měly být u všech nemocných se stabilní AP antianginózními léky první volby. Jejich antianginózní účinek je dán negativně chronotropním působením s následným prodloužením diastoly a zlepšením perfuze myokardu spolu s negativně inotropním účinkem se snížením spotřeby kyslíku v myokardu.

Podrobněji o vlastnostech beta-blokátorů viz *odstavec 8.2.3. a tabulku 8*.

**Ivabradin** je prvním klinicky používaným zástupcem nové skupiny antianginózních léků, tzv. inhibitorů sinusového uzlu (také blokátorů kanálů  $I_f$ ). Tato látka selektivně zpomaluje spontánní depolarizaci buněk sinusového uzlu, a zpomaluje tak srdeční frekvenci. Antianginózní účinky ivabradinu a zlepšení tolerance zátěže jsou srovnatelné s beta-blokátory nebo amlodipinem.<sup>28</sup> Ivabradin je u nemocných se sinusovým rytmem alternativou k beta-blokátorům při jejich intoleranci či kontraindikacích. Pokles srdeční frekvence po podání ivabradinu je srovnatelný s beta-blokátory. Jak ukázaly výsledky klinických studií BEAUTIFUL<sup>29</sup> a ASSOCIATE,<sup>30</sup> lze ho s beta-blokátory bezpečně kombinovat, antianginózní účinek je pak aditivní. Navíc u nemocných s klidovou srdeční frekvencí  $\geq 70$ /min příznivě ovlivňuje prognózu<sup>29</sup> a zdá se, že příznivý účinek na prognózu má u všech nemocných se stabilní AP.<sup>31</sup>

**Bradykardizující blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem)** představují další alternativu bradykardizující antianginózní léčby. Pokles srdeční frekvence je proti oběma předchozím skupinám léků menší, mají ale mírné vasodilatační účinky. Pro obdobné negativně inotropní a negativně dromotropní účinky není kombinace verapamilu či diltiazemu s beta-blokátory vhodná. Hrozí při ní vznik síňkomorových

blokád vyššího stupně anebo zhoršení systolické funkce levé komory až vznik srdečního selhání.

#### **b) Léky zlepšující průtok relaxací koronárního řečiště**

Jestliže není myokardiální ischemie spolehlivě kontrolována beta-blokátorem, spolupodílí se koronární spasmus či je přítomna hypertenze, je výhodná léčba působící relaxaci svaloviny epikardiální části koronárního řečiště. Koronární vasodilatacia lze výhodně kombinovat s bradykardizující léčbou, ať již s beta-blokátory, nebo s ivabradinem. Do této široké skupiny léků patří blokátory kalciového kanálu, nitráty a jiné donátory NO. Aktivátory draslíkového kanálu (nicorandil), které mechanismem účinku patří také do této skupiny, nejsou v ČR registrovány.

**Blokátory kalciových kanálů (BKK)** dihydropyridinového typu mají vysokou cévní selektivitu. Vedou k relaxaci arterií i rezistenčních arteriol a přitom mají minimální účinek na kontraktilitu myokardu a tvorbu i vedení vzruchu. K profylaxi ischemie jsou u nás registrovány z dihydropyridinových BKK amlodipin a felodipin ve formě s prodlouženým účinkem, z non-dihydropyridinových BKK pak verapamil a diltiazem, optimálně opět ve formě s řízeným uvolňováním.

Vzhledem k tomu, že rychle navozená periferní vasodilatace může vést k sympatoadrenální aktivaci, volí se přednostně BKK s pomalým nástupem účinku – k profylaxi ischemie myokardu je z této skupiny schválen pouze **amlodipin a felodipin**. Amlodipin je výhodný jak pro pomalý nástup účinku, dlouhodobé působení, tak pro minimální riziko lékových interakcí a konečně možnost podávat ho i při zhoršené funkci levé komory. Dlouhý biologický poločas (kolem 50 hodin) amlodipinu zajišťuje účinek i při vynechání jedné dávky. Další předností je výhodná kombinace amlodipinu s beta-blokátory, klinickými studiemi je doložen významný aditivní účinek na pokles ischemické zátěže (CAPE II) či pokles výskytu kardiovaskulárních příhod (CAMELOT).

Vhodnou alternativou k profylaxi stenokardií u AP je také **verapamil**, eventuálně **diltiazem**, oba podávané v retardované formě. Ve srovnání s BKK dihydropyridinového typu mají menší cévní selektivitu a negativní dromotropní, chronotropní i inotropní účinky. Účinek na převodní systém je výhodný u nemocných s AP a fibrilací síní s rychlejší komorovou odpovědí. Kvůli negativně inotropnímu účinku jsou non-dihydropyridinové BKK kontraindikovány u nemocných se systolickou dysfunkcí levé srdeční komory nebo srdečním selháním. Optimální indikací je AP při nemožnosti podat beta-blokátor, kdy se využívá jak vasodilatační, tak i bradykardizující účinek verapamilu. Je nutno upozornit, že jak verapamil, tak diltiazem jsou poměrně silnými inhibitory exponovaného izoenzymu CYP3A4, který metabolizuje řadu často používaných léků (např. simvastatin, atorvastatin, sildenafil, řadu psychofarmak a jiné), a membránového transportního glykoproteinu P (P-gp). Kombinace verapamilu s beta-blokátory přináší riziko převodních bloků a zhoršení kontraktility. Při kombinaci verapamilu s digoxinem, který je substrátem P-gp, je vhodné kontrolovat plazmatickou koncentraci digoxinu a redukovat jeho dávku. K léčbě AP nejsou vhodné krátkodobě působící BKK, zejména nifedipin, a to ani ve formě s prodlouženým účinkem, neboť byl doložen negativní prognostický dopad.<sup>32</sup>

Důkaz o snížení mortality u nemocných léčených BKK pouze z indikace AP (tedy nikoli též pro hypertenzi) podán nebyl. U non-dihydropyridinových BKK – verapamilu a diltiazemu – existují prognostické studie u nemocných po infarktu myokardu, ve kterých byl u nemocných se zachovanou funkcí levé komory dokumentován pokles morbididy a mortality asi o pětinu (DAVIT-II a MDPIT). Není však jasné, zda jejich závěry platí i v době moderní léčby chronických forem ICHS (tj. se současnou aplikací inhibitorů ACE, beta-blokátorů, statinů

apod.). Blokátory kalciových kanálů používané pro léčbu AP a jejich obvyklé dávkování jsou uvedeny v *tabulce 10*.

**Nitráty a jiné donátory NO** jsou druhou skupinou léčiv často užívanou k léčbě i k profylaxi stenokardií při AP. Ve srovnání s BKK mají méně vyjádřený účinek na periferní rezistenci při srovnatelném vasodilatačním účinku na oblast epikardiálního koronárního řečiště. Pouze při podání rychle působícího nitrátu (vysoké akutní expozici) je nutno počítat s periferní vasodilatací, s venodilatací, a tedy i s rizikem náhlého poklesu krevního tlaku. Profylakticky podávané nitráty a donátory NO krevní tlak nesnižují. Díky větší selektivitě na epikardiální část koronárního řečiště jsou nitráty ve srovnání s BKK vhodnější k profylaxi AP při sklonu k hypotenzii, naopak BKK jsou ideální u nemocných s AP při normotenzii či hypertenzi.

Při léčbě nitráty (nikoli však molsidominem) je nutno počítat se vznikem tachyfyaxe, v případě nitrátů mluvíme o navození **tolerance**. Důvodů ke snížení farmakodynamické odpovědi je více, rozhodující však je nedostatečná konverze nitrátu na NO při vyčerpání zdroje sulfhydrylových skupin – glutathionu. Z těchto důvodů se nitráty dávkuje tak, aby se uplatňovaly v době jejich potřeby, tj. u nemocných s AP či s koronárním syndromem X v době fyzické aktivity, tedy zpravidla během dne, naopak u nemocných s variantní anginou s převahou nočních a časných ranních stenokardií na noc. Dávky se volí individuálně podle terapeutické odpovědi. U molsidominu, který ke svému účinku nepotřebuje sulfhydrylové skupiny, tachyfyaxe nevzniká.

Pro výběr nitrátu je rozhodující indikace. K **akutní léčbě stenokardií** jsou k dispozici dva nitráty s velmi rychlým nástupem účinku: **glyceroltrinitrát** (nitroglycerin) a **isosorbid 2,5-dinitrát** (ISDN) – viz *kapitulu 8.3.1*.

K **profylaxi** myokardiální ischemie jsou k dispozici nitráty – **isosorbid 5-mononitrát** (ISMN) a **isosorbid 2,5-dinitrát** (ISDN) – nebo **molsidomin** (viz *tabulku 11*).

Při srovnání obou nitrátů je ISMN výhodnější pro delší dobu účinku, v praxi mu proto dáváme přednost. Naopak při srovnání ISMN s molsidominem je výhodnější molsidomin, protože nenavozuje vznik tolerance, nezvyšuje oxidační stres a v obvyklých denních terapeutických dávkách je také levnější. Molsidomin je proto neprávem nedoceněn.<sup>33</sup> Oblíbená kombinace ISMN během dne a molsidominu k pokrytí nočních hodin

**Tabulka 10 Blokátory kalciových kanálů určené k profylaxi ischemie myokardu a jejich obvyklé dávkování**

Přípravek	Charakteristika	Obvyklé dávkování
Amlodipin	Pomalý nástup a velmi dlouhodobý účinek, bezpečný u srdečního selhání, nízké riziko lékových interakcí	1× denně 5–10 mg
Felodipin (řízené uvolňování)	Středně rychlý nástup a střednědobý účinek, střední riziko lékových interakcí s inhibitory CYP3A4	1–2× denně 5 mg či 1× denně 10 mg v retardované formě
Verapamil (řízené uvolňování)	Středně rychlý nástup a střednědobý účinek, vysoké riziko lékových interakcí se substráty CYP3A4 a P-gp, jejichž metabolismus inhibuje	1–2× denně 120–240 mg v retardované formě
Diltiazem (řízené uvolňování)	Středně rychlý nástup a střednědobý účinek, vysoké riziko lékových interakcí se substráty CYP3A4, jejichž metabolismus inhibuje	1–2× denně 120–240 mg v retardované formě

**Tabulka 11 Nitráty a jiné donátory NO určené pro léčbu anginózního záchvatu a profylaxi ischemie myokardu a jejich obvyklé dávkování**

Přípravek	Charakteristika	Doporučená dávka k profylaxi myokardiální ischemie	Obvyklá dávka k ukončení stenokardie
Isosorbid 5-mononitrát	Pomalejší nástup a střednědobý účinek, nízké riziko tolerance	1–2× denně 20–80 mg či 1× denně 100 mg v retard. formě	Nevhodný
Isosorbid 2,5-dinitrát	Velmi rychlý nástup a krátko- až střednědobý (při retardaci) účinek, vyšší riziko tolerance	1–2× denně 20–80 mg či 1× denně 120 mg v retardované formě	Při stenokardii či preventivně 1,125–5,0 mg sublingválně či inhalačně
Glyceroltrinitrát	Velmi rychlý nástup a krátkodobý účinek, vysoké riziko tolerance	Nevhodný	Při stenokardii či preventivně 0,5–1,0 mg sublingválně
Molsidomin	Pomalejší nástup a při retardaci střednědobý účinek, nevzniká tolerance	1–2× denně 8 mg v retardované formě	Nevhodný

nemá racionální základ, nicméně je možné ji užít při potřebě vysokých dávek nitrátu během dne a nutnosti zajistit nemocného i na noc. U naprosté většiny nemocných však vystačíme jen s jedním přípravkem. Glyceroltrinitrát není k profylaxi AP vhodný ani ve formě s prodlouženým účinkem. Důvodem je rychlé navození tolerance, riziko vzniku oxidačního stresu v cévní stěně a nedostatečná retardace dostupných přípravků.

Nejčastějším nežádoucím účinkem nitrátů jsou bolesti hlavy, ve farmakoequivalentních dávkách jsou stejně časté u všech přípravků a nelze jim zabránit přechodem na jiné léčivo. Mohou vymizet po snížení dávky, v profylaktické indikaci je většinou nutný přechod na BKK.

Kombinace nitrátů či molsidominu s BKK není obecně indikována, protože při užití dostatečných terapeutických dávek není přítomen aditivní účinek. Pouze u nemocných s variantní anginou může být kombinace, například noční aplikace dlouhodobě působícího nitrátu při udržovací léčbě BKK (nejlépe amlodipinem), výhodná. Dlouhodobě působící nitráty lze s výhodou kombinovat s beta-blokátory. Účinek na pokles myokardiální ischemie i stenokardií je u této kombinace aditivní, nitráty navíc sníží riziko vaskospastických reakcí, které mohou beta-blokátory navodit.

Závěrem je nutné upozornit na riziko fatální hypotenze při kombinaci nitrátu s inhibitory PDE-5, tj. sildenafilem, vardenafillem či tadalafillem. Riziko interakce trvá po užití prvních dvou inhibitorů PDE-5 po dobu 24 hodin, po tadalafilu až 48 hodin.

### c) Metabolicky působící léky

Metabolicky aktivní léky jsou indikovány jako podpůrná anti-anginózní léčba tam, kde léčba přípravky prvních dvou skupin nebo jejich kombinací není dostatečně účinná nebo kdy ji nelze použít.

**Trimetazidin** je prvním zástupcem nové skupiny anti-anginózních léků – inhibitorů 3-ketoacyl-CoA-thiolázy

(3-KAT), která se také nazývá metabolické modulátory. Inhibice 3-KAT v kardiomyocytech potlačuje  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin nevýhodnou kvůli spotřebě kyslíku a přesunuje výrobu adenosintrifosfátu (ATP) na anaerobní glykolýzu, čímž se při stejné spotřebě kyslíku v ischemickém myokardu zvýší nabídka makroergních fosfátů a zabrání se akumulaci kyseliny mléčné a vzniku intracelulární acidózy.

U nemocných s AP má trimetazidin prokazatelný antiischemický účinek, který je aditivní k účinku jak bradykardizujících, tak i vasodilatačních antianginózních léků. Snižuje výskyt anginózních záchvatů, spotřebu nitroglycerinu a zvyšuje toleranci zátěže i anginózní práh.<sup>34</sup> Jeho výhodou je to, že nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje srdeční frekvenci, krevní tlak ani kontraktilitu myokardu. Je proto velmi dobře tolerován a nežádoucí účinky jsou vzácné a banální. Je vhodný především pro kombinační léčbu u nemocných, u kterých nejsou potíže uspokojivě kontrolovány stávající antianginózní léčbou. Informace o dopadu na prognózu nemocných se stabilní AP chybí. Používá se výhradně v retardované formě (modified release – MR), obvyklé dávkování je 2× 35 mg denně.

**Ranolazin** představuje druhou možnost, jak příznivě ovlivnit metabolismus ischemického myokardu. Bloádou pozdního sodíkového kanálu  $I_{NaL}$  zabráňuje zvýšení sarkoplazmatické koncentrace kalcia, a tím snižuje negativní dopad ischemie na myokard. Kanál  $I_{NaL}$  je krátce aktivován během systoly, kdy udržuje trvání akčního potenciálu, ischemie stimuluje jeho aktivaci. Důsledkem je zvýšení cytosolické koncentrace sodíku se sekundárním vzestupem koncentrace kalcia, což vede k nevýhodné stimulaci kontraktility, zhoršení relaxace a zvýšení dráždivosti a elektrické nestability myokardu. U ranolazinu však existuje zatím relativně málo důkazů o zlepšení tolerance zátěže u nemocných s AP. Odečte-li se placebo efekt, prodloužení doby do vzniku myokardiální ischemie se ve studiích pohybovalo jen kolem 10 %. Účinek je aditivní k účinkům beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů.

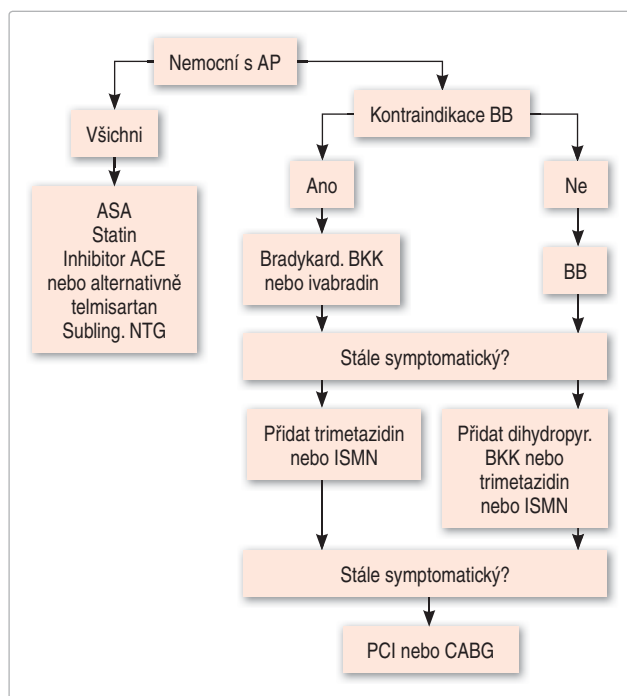
## 8.4 Taktika antianginózní léčby

Každý nemocný se stabilní AP má u sebe nepřetržitě mít krátkodobě účinkující nitrát pro přerušení anginózního záchvatu. Profylaktická antianginózní léčba by měla začínat monoterapií kardioselektivním beta-blokátorem v optimální dávce. Při kontraindikacích nebo intoleranci beta-blokátorů může být jako alternativa použit buď bradykardizující blokátor kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), nebo ivabradin. Pokud nemocný zůstává stále významně symptomatický, přidává se buď vasodilatačně působící antianginózní lék (blokátor kalciových kanálů dihydropyridinového typu či dlouhodobě působící nitrát), nebo trimetazidin. Trojkombinace antianginózních léků nemá obvykle příliš větší účinek než dvojkombinace léků v dostatečných dávkách. Zůstává-li nemocný i při dvojkombinaci antianginózních léků výrazně symptomatický, je lépe provést koronární angiografii a zvážit možnosti invazivní léčby než přidávat třetí antianginózní lék. Algoritmus léčby stabilní AP je uveden na *obrázku 3*. Při nedostatečném antianginózním účinku léků je také vždy třeba vzít v úvahu eventuelní nízkou compliance nemocného k léčbě.

## 8.5 Léčba zvláštních klinických situací

### 8.5.1 Némá ischemie myokardu

Obecně lze říci, že nemocní s němou ischemií myokardu vyžadují stejné zásahy do životosprávy jako u stabilní AP. Farmakoterapie je zaměřena na stabilizaci plátu a profylaxi trombotické okluze, tj. na postupy zlepšující prognózu. O indikaci antiischemické léčby blokátory kalciového kanálu není shoda. Není totiž známo,



Obrázek 3 Algoritmus léčby stabilní anginy pectoris<sup>6</sup>

ACE – angiotensin konvertující enzym, AP – angina pectoris, ASA – kyselina acetylsalicylová, BB – beta-blokátor, BKK – blokátor kalciových kanálů, CABG – chirurgická koronární revaskularizace, ISMN – isosorbid 5-mononitrát, NTG – nitroglycerin, PTCA – perkutánní transluminální koronární angioplastika

zda důsledná prevence ischemických epizod může ovlivnit průběh choroby a zlepšit prognózu nemocných. Shoda panuje o nezbytnosti důsledné sekundární prevence včetně intervence všech ovlivnitelných rizikových faktorů a podávání léků, které ovlivňují prognózu, tj. beta-blokátorů, ASA a statinů.

### 8.5.2 Variantní (vasospastická) angina

Léčba je u nemocných s variantní anginou nesmírně důležitá. Je-li dobře vedená, může nemocné nejen zbavit příznaků, ale zásadním způsobem ovlivnit i jejich prognózu. Péče o nemocné s koronárními spasmy má některé zvláštnosti. Předně je nadměrně důležitá abstinence od kouření. Přestane-li nemocný kouřit, projeví se účinek často bezprostředně. Intenzivně je nutné léčit častou dyslipidemií, jejíž úprava je podmínkou zlepšení endoteliální dysfunkce a „vyhasnutí“ choroby. Pro nemocného je důležité vyvarovat se situací, které mohou vyvolat koronární spasmus, zejména prudkých změn teploty, chladu, a stresových situací.

Ve farmakoterapii je lékem první volby dlouhodobě působící blokátor kalciového kanálu, optimálně amlodipin v dostatečné dávce. Při nedostatečné kontrole potíží se může na dobu nejčastějšího výskytu stenokardií (často v noci) přidat dlouhodobě působící nitrát (ISMN) nebo jiný donátor NO (molsidomin). V této indikaci jsou obě skupiny léků rovnocenné, amlodipin je však výrazně spolehlivější v případě vynechání dávky. Podávání beta-blokátorů je lépe se vyhnout pro jejich vazokonstrikční potenciál. Nicméně, je-li k nim indikace z jiných důvodů, je možné je podávat při dostatečné dávce současně podávaného koronárního vasodilatancia. Vzhledem k častému výskytu závažných arytmií v průběhu spasmu je velmi důležitá důsledná prevence všech anginózních záchvatů. Pokud k záchvatu bolesti dojde, je nutné jej ihned ukončit rychle působícím nitrátem (optimálně v aerosolu), a tak snížit riziko arytmií ohrožujících život.

### 8.5.3 Koronární syndrom X

Léčba tohoto klinického stavu je obtížná, soustřeďuje se na úlevu od potíží a často je málo úspěšná. Je užitečné hned zpočátku nemocným vysvětlit relativně benigní charakter nemoci, a tím snížit negativní psychické dopady stenokardií. Vzhledem k různým příčinám syndromu X neexistuje jednotný léčebný postup. U některých nemocných se uspeje s beta-blokátory v obvyklých dávkách, u jiných se osvědčí nitráty či blokátory kalciového kanálu. U žen s podezřením na snížení aligického prahu by se měla vyzkoušet blokáda adenosinových receptorů xanthiny, např. aminophyllinem, nebo vyzkoušet podávání antidepresiv, např. imipraminu. Někdy se dosáhne úlevy též estrogeny aplikovanými transdermálně. Inhibitory ACE a statiny mohou pomoci upravit endoteliální dysfunkci, která na etiopatogenezi syndromu participuje, a proto by jejich podávání mělo být také zváženo. Protidestičkové léky ani jiná antitrombotika se pro minimální riziko trombózy nepodávají.

### 8.5.4 Refrakterní angina pectoris

Refrakterní angina pectoris (RAP) je definována jako těžká přetrvávající angina (stupně III–IV podle CCS) i přes maximalizovanou tolerovanou antianginózní medikaci u nemocných, kteří zároveň nejsou vhodnými kandidáty k revaskularizační intervenci (PCI či aortokoronární bypass) z důvodu nevhodného koronarografického nálezu nebo při vysokém riziku operace. Jde o invalidizující onemocnění vedoucí k významně snížené kvalitě života, při které jsou pacienti výrazně omezeni při normálních životních aktivitách. Počet nemocných s RAP není v Česku přesně zjištěn, odhadem jde o cca 30 pacientů na 1 000 000 obyvatel ročně.

Léčba vyžaduje multidisciplinární přístup včetně léčby bolesti a deprese. Mezi možné léčebné metody vedoucí k symptomatické úlevě při RAP patří:

- Míšní stimulace: Při neurostimulačních metodách (spinal cord stimulation – SCS) se stimulací míchy v segmentech C7–Th1 snižuje vnímání anginózní bolesti, kterou pacienti vnímají jen jako parestezie, a dochází k významné symptomatické úlevě. Nemocný si neurostimulátor sám reguluje podle potřeby. Kontraindikací jsou jiné elektricky aktivní implantáty, jako např. ICD, trvalý kardiostimulátor aj.
- Hrudní sympatektomie: Provádí se miniinvasivně endoskopicky chirurgickým odstraněním sympatických ganglií v oblasti Th2–Th5 vedoucím k symptomatické úlevě. V případě významných pleurálních srůstů lze alternativně provést blokádu sympatických ganglií (ganglion stellatum či radiofrekvenční ablaci hrudního sympatiku).
- Externí kontrapulsace (external enhanced counterpulsation – EECPP): Principem je postupná inflace a deflace pneumatických manžet, které jsou umístěny na dolních končetinách pacienta. To vede ke zvýšení diastolické perfuze koronárního řečiště. Léčba sestává ze 35 jednoduhodinových výkonů rozložených během sedmi týdnů. Její účinek je pouze symptomatický. Mezi kontraindikace EECPP patří aneurysma břišní aorty, kritická ischemie dolních končetin či hemodynamicky významná aortální regurgitace. V ČR tato metoda není dostupná.
- Transmyokardiální a perkutánní revaskularizace myokardu s využitím laseru (TMR, PMR) nepřinesla očekávaný efekt. Tyto metody přinášejí pouze symptomatickou úlevu, ale peroperační mortalita je při TMR nezanedbatelná. Podle metaanalýzy malých studií se v současnosti nedoporučují.

Komplexním přístupem zahrnujícím mezioborovou spolupráci lze u nemocných s RAP dosáhnout uspokojivé kontroly jejich symptomů. Jak neurostimulace míchy, tak hrudní sympa-

tektomie se v ČR u pečlivě indikovaných nemocných provádějí na vybraných pracovištích s významnou symptomatickou úlevou.

## 8.6 Invazivní léčba

U nemocných, kteří zůstávají výrazně symptomatictí i při adekvátní medikamentózní léčbě, a u nemocných s objektivně prokázanou ischemií myokardu je indikována koronární arteriografie a podle jejího výsledku **revaskularizace myokardu**. Existují dvě metody revaskularizace myokardu: a) **chirurgická implantace aortokoronárních bypassů** (coronary artery bypass grafting – **CABG**) a b) **perkutánní koronární intervence** (percutaneous coronary intervention – **PCI**). Podobně jako farmakoterapie má i revaskularizace myokardu za cíl buď odstranit, či alespoň zmírnit symptomy, anebo zlepšit prognózu nemocného.

### a) Chirurgická implantace aortokoronárních bypassů (CABG)

Od roku 1969, kdy Favarolo poprvé popsal metodu revaskularizace myokardu pomocí žilního bypassu, se stala chirurgická revaskularizace během následujících 40 let nejčastějším kardiokirurgickým výkonem. Moderní kardiokirurgie dnes používá standardně levou vnitřní mamární tepnu (left internal mammary artery – **LIMA**) jako tepenný štěp na **RIA**, často i další tepenné štěpy, např. pravou mamární tepnu (**RIMA**) nebo radiální tepnu (**RA**). Nicméně v běžné praxi je standardem použití **LIMA** v kombinaci se žilními aortokoronárními bypassy („klasický **CABG**“). Životnost žilních bypassů je proti tepenným štěpům omezená, po deseti letech je 50 % žilních štěpů degenerovaných s významnou stenózou nebo obliterací. Příčinou časného uzavěru bypassu (do tří měsíců) je nejčastěji trombóza, její výskyt je udáván do 10 %. Životnost arteriálních bypassů je výrazně delší, desetiletá průchodnost štěpů z **LIMA** se udává 90%.

V průběhu 40 let došlo k významným zlepšením techniky výkonu, na druhé straně jsou ke **CABG** indikováni stále starší nemocní, kteří mají více komorbidit a pokročilejší nálezy. Perioperační mortalita **CABG** zůstává u elektivních výkonů mezi 1–4 % v závislosti na přítomnosti kardiálních a mimokardiálních rizikových faktorů. Pro hodnocení operačního rizika byla vyvinuta celá řada prediktivních skórovacích modelů. Nejčastěji používané je hodnocení tzv. **EuroSCORE** ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)). Nejčastější příčinou operační mortality jsou perioperační infarkt myokardu, srdeční selhání, multiorgánové selhání, krvácení, cévní mozkové příhody (1 %) a infekční komplikace. Limitujícím faktorem zůstává i nepříznivý vliv mimotělního oběhu na neurologické funkce. Jemné poruchy lze speciálními testy odhalit u většiny nemocných, klinický význam pak mají u nemocných vyššího věku (nad 75 let). Z tohoto důvodu byla vyvinuta metoda tzv. **off-pump bypassu** – provedení bypassu bez mimotělního oběhu na bijícím srdci při mechanické stabilizaci v místě provedení anastomózy. Ačkoli metoda má jasné teoretické výhody – odpadá kanylace aorty a manipulace s ní, je zachován pulsatilní krevní tok a nedochází k systémové zánětlivé reakci –, randomizované studie neprokázaly rozdíl ve výskytu perioperačních komplikací proti klasické metodě s použitím mimotělního oběhu. Proponenti argumentují nižšími krevními ztrátami a nižšími hodnotami vyplavených kardiomarkerů, oponenti pak nižší celkovou průchodností bypassů. Nespornou výhodou kardiokirurgie je možnost současné korekce dalších kardiálních postižení – nejčastěji přidružených chlopenních vad (aortální stenózy, většinou degenerativní etiologie, nebo mitrální regurgitace, častěji sekundární ischemické nebo při dilataci levé komory). V současnosti, kdy kardiokirurgie bojuje s relativním úbytkem pacientů, byly vyvinuty techniky minimalizující invazivitu přístupu. Přístup z malé laterální thorakotomie (**LAST**), přístup pomocí thorakoskopických technik nebo plně robotické

našití bypassu jsou sice technicky možné, ale v praxi jsou pacienti s vhodnými koronarografickými nálezy léčeni častěji pomocí **PCI** a tyto techniky zůstávají vyhrazeny velmi úzkému okruhu nemocných. V některých případech je možné uplatnit tzv. hybridní přístup, kdy je kombinován chirurgický přístup (**LIMA** na **RIA**) a katetrizační (**PCI** ostatních lézí).

Klasický **CABG** je i v dnešní době zlatým standardem u nemocných s postižením kmene levé koronární tepny a u nemocných s komplexním postižením všech tří koronárních povodí. Hlavními relativními kontraindikacemi provedení **CABG** jsou: 1) difuzní postižení koronárních tepen, které neumožňuje našití bypassů (kalibr tepen < 1,5–2 mm, stenózy ve výtokovém traktu); 2) ireverzibilní ischemická dysfunkce levé komory srdeční (EFLK < 0,25 bez průkazu viability myokardu), 3) neúměrně vysoké operační riziko a 4) přítomnost jiného onemocnění s předpokládanou krátkou dobou přežití. U nemocných s maligními nádory a významným koronárním nálezem není **CABG** zpravidla indikován pro riziko diseminace tumoru krevní cestou. V takovém případě je vhodnější provedení **PCI** (pokud je technicky možné) s implantací běžných stentů. Výjimkou jsou operabilní plicní nádory, kdy je možné současné provedení plicní resekce a **CABG**.

### b) Perkutánní koronární intervence (PCI)

Od roku 1977, kdy A. Grüntzig provedl první koronární angioplastiku, se metoda rozšířila koncem 80. let minulého století. Další milník znamenalo zavedení koronárních stentů počátkem 90. let. To umožnilo prakticky eliminovat obávanou komplikaci prosté balonkové dilatace – disekci tepny s rizikem jejího akutního uzavěru. Současně to vedlo ke snížení výskytu restenózy o více než 50 % proti prosté balonkové dilataci. Následně došlo k rozšíření indikací **PCI** i na komplexní formy koronárního postižení a akutní koronární syndromy.

Významnou výhodou **PCI** je i možnost jejího ambulantního provedení při tzv. transradiálním přístupu, kdy je díky miniaturizaci instrumentária možné použít pro většinu intervencí vodicí cévku o průměru 5 nebo 6 F. Tento postup prokazatelně snižuje riziko lokálních krvácivých komplikací. Technologická zlepšení, nízké riziko **PCI**, možnost provést revaskularizaci současně s diagnostickou koronarografií a časně propuštění (při radiálním přístupu i plně ambulantní výkon) jsou pro pacienta velmi atraktivní a **PCI** zůstává preferovanou metodou revaskularizace. V současnosti je prováděno třikrát až čtyřikrát více **PCI** než **CABG**. Je však nutno zdůraznit, že hlavní indikací **PCI** jsou v současnosti akutní koronární syndromy. V České republice se 60–70 % všech **PCI** provádí právě u nemocných s akutními koronárními syndromy.

Indikace k **PCI** podrobně uvádějí samostatné doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti.<sup>35</sup> Přehled komplikací při **PCI** je uveden v *tabulce 12*.

### Lékové stenty

Od roku 2002 se používají i tzv. lékové stenty (drug eluting stents – **DES**). Stent je nejčastěji pokryt polymerem, ze kterého se postupně uvolňuje antiproliferační látka (paclitaxel, sirolimus, everolimus a další). Lékové stenty snížily výskyt restenózy proti běžným stentům (bare metal stents – **BMS**) angiograficky o více než 75 %, klinicky pak snížily nutnost opakované revaskularizace o více než polovinu (z 20 % na 8–10 %). Mortalitu ani výskyt infarktu myokardu však dlouhodobě neovlivnily. Data z prvních studií srovnávajících **DES** a **BMS** – **RAVEL**,<sup>36</sup> **SIRIUS**,<sup>37</sup> **C-SIRIUS**,<sup>38</sup> **E-SIRIUS**,<sup>39</sup> **TAXUS I, II, IV–VI**<sup>40–44</sup> – vedla k určité euforii, nicméně dlouhodobé sledování v rámci studie **BASKET LATE**<sup>46</sup> a velkých registrů<sup>46</sup> upozornilo na zvýšené riziko pozdní trombózy

Tabulka 12 Komplikace perkutánních koronárních intervencí

#### A) Závažné – život ohrožující

- Uzávěr dilatované tepny, způsobený rozsáhlou disekcí nebo akutní trombózou, s následným rozvojem infarktu myokardu (rozsah je úměrný intervenovanému povodí). Výskyt této komplikace je při rutinním použití stentů kolem 1 %.
- Ruptura dilatované tepny s hemoperikardem (řešení je chirurgické nebo implantací tzv. stentgraftu).
- Disekce věnčitě tepny nebo Valsalvova sinu (při použití 5F cévek je tato komplikace raritní).

#### B) Ostatní

- Periprocedurální infarkt myokardu. Prognostický význam mají pouze klinicky manifestní příhody. Periprocedurální prosté zvýšení kardioprotektivních enzymů nemá klinický dopad na krátkodobou ani dlouhodobou prognózu;
- Krvácivé komplikace – pokud jsou závažné, zvyšují krátkodobou i dlouhodobou mortalitu nemocných:
  - lokální – (hematom, pseudoaneurysma, AV píštěl) souvisejí s přístupovou cestou, velikostí použitého instrumentária a péčí po výkonu; pseudoaneurysma je zpravidla řešeno prodlouženou manuální kompresí cílenou na krček pod ultrazvukovou kontrolou, případně injekcí trombinu, při neúspěchu pak chirurgickou revizí;
  - celkové – souvisejí s agresivitou antiagregační a antikoagulační léčby; rizikové je předávkování (nedostatečná monitorace koncentrace) a kombinace léků.

lékových stentů (0,6 % ročně), a to v souvislosti s opožděnou a neúplnou endotelizací DES. Ačkoli dlouhodobě převažují výhody DES nad výhodami BMS, nejsou DES doporučovány v situacích, kdy nemocný nemůže užívat duální antiagregační léčbu po dobu 12 měsíců, např. pro plánovanou operaci nebo nutnost současné antikoagulační léčby. Metaanalýzy také prokázaly, že BMS mají stejný dlouhodobý účinek jako DES u tepen o průměru  $\geq 3,5$  mm a u fokálních (krátkých) lézí. V současnosti se odhaduje, že reálná potřeba DES je přibližně 50 % všech implantovaných stentů.

#### Antitrombotická léčba při PCI

Pro elektivní PCI se doporučuje příprava clopidogrelem v dávce 300 mg šest hodin před výkonem (nebo bezprostředně po výkonu) přidáním k chronicky užívané ASA v dávce 100 mg denně. Během výkonu se podává nefrakcionovaný heparin v dávce 7–10 j./kg hmotnosti (ACT 250–300 s) nebo nízkomolekulární heparin v léčebné dávce. Po nekomplikované PCI není další podávání heparinu indikováno. Clopidogrel se po PCI podává v dávce 75 mg denně současně s ASA (tzv. duální antiagregační léčba) standardně jeden měsíc u BMS, po implantaci DES je duální léčba doporučována po dobu jednoho roku, u vysoce rizikových pacientů i déle.

### 8.7 Revaskularizace vs. medikamentózní léčba chronické ICHS

Existuje mnoho randomizovaných studií, které srovnávají medikamentózní léčbu stabilní AP a jiných chronických klinických forem ICHS s chirurgickou nebo katetrizační revaskularizací myokardu. Řada z nich je historická s mnoha omezeními (tehdy dostupné technologie i medikamentózní léčba), přesto jejich závěry nebyly nikdy zpochybněny a více či méně se přepisují dále. To platí zejména pro chirurgické studie z 80. let minulého století. Obecné závěry randomizovaných studií nemusejí platit pro určité podskupiny nemocných, kteří nebyli do těchto

studií zařazeni nebo byli zařazeni v nedostatečném počtu (např. nemocní starší 75 let, ženy, pacienti po CABG, nemocní s komorbiditami). Zlepšení medikamentózní léčby stabilní AP, zejména sekundární prevence na straně jedné a neustálé zlepšování technik revaskularizace a používaných technologií (zejména PCI) na straně druhé, vede obecně k dobré prognóze nemocných se stabilní AP. Klíčová se tak stává interpretace výsledků studií.

#### Srovnání CABG vs. medikamentózní léčba

Data z randomizovaných studií z osmdesátých let minulého století,<sup>47–49</sup> stejně jako data z velkých registrů prokázala, že chirurgická revaskularizace myokardu zlepšuje prognózu u nemocných se středním nebo vysokým rizikem při specifickém typu koronárního postižení, jako je:

- › stenóza kmene levé věnčité tepny  $\geq 50$  %;
- › stenózy proximálních segmentů všech tří povodí („nemoc 3 tepen“)  $\geq 70$  %;
- › stenózy ve dvou povodích  $\geq 70$  %, pokud jedním z nich je proximální segment RIA.

Přítomnost systolické dysfunkce levé komory srdeční zvyšuje ve všech kategoriích prognostickou výhodnost CABG před medikamentózní léčbou. Chirurgická revaskularizace je také účinná v odstranění nebo zmírnění symptomů AP, zejména díky provedení kompletní revaskularizace myokardu (anatomicky i funkčně), a to bez ohledu na prognostickou závažnost koronárního nálezu.

#### Srovnání PCI vs. medikamentózní léčba

Metaanalýza 11 publikovaných studií srovnávala medikamentózní léčbu a katetrizační revaskularizaci u nemocných se stabilní AP a angiograficky dokumentovanou významnou koronární stenózou.<sup>50</sup> Ukázala, že PCI vede u nemocných se stabilní AP k větší symptomatické úlevě, a tím k lepší kvalitě života. Toto symptomatické zlepšení je však přechodné a po pěti letech již není mezi oběma způsoby léčby žádný rozdíl. Příznivé ovlivnění prognózy nemocných po PCI prokázáno nebylo. Většina studií z této metaanalýzy pochází z devadesátých let minulého století, proto se v nich ještě nepoužívaly DES. To bylo zdrojem kritiky výsledků této metaanalýzy s tím, že s použitím moderních technologií, zejména DES, by výsledky PCI mohly být i prognosticky lepší. Hodně diskusí vyvolaly výsledky studie COURAGE,<sup>51</sup> které byly prakticky stejné jako u výše uvedené metaanalýzy. Perkutánní koronární intervence vedla k významné, ale přechodné symptomatické úlevě (frekvence a tíže záchvatů AP, nutnost koronární revaskularizace), která ale po pěti letech již nebyla patrná. Rozdíl v prognóze (mortalitě a výskytu IM) při obou léčebných strategiích nebyl prokazatelný.

Lze tedy souhrnně říci, že u nemocných se stabilní AP přináší PCI ve srovnání s medikamentózní léčbou přinejmenším přechodnou symptomatickou úlevu a zlepšení kvality života, nicméně prognózu nemocných neovlivňuje. Je však nutno mít na paměti, že ve srovnávacích studiích randomizovaní nemocní představují vysoce selektované skupiny. Z těchto studií byli vesměs vyloučeni výrazně symptomatičtí nemocní (s AP stupně IV a v některých i stupně III dle CCS), nemocní s těžší dysfunkcí levé komory a zejména nemocní s prognosticky závažnými nálezy na koronárních tepnách. Studie COURAGE tento postup dokumentuje: z celkového počtu 35 539 sledovaných nemocných jich bylo randomizováno jen 2 287 (6,4 %). Vyloučeno bylo 4 939 nemocných s dysfunkcí levé komory, 2 987 nemocných s kontraindikacemi PCI (většinou komplexní koronarografické nálezy), 947 nemocných s významnou stenózou kmene levé věnčité tepny, 1 203 nemocných s AP stupně

IV dle CCS, 1 071 nemocných se selháním konzervativní léčby a 528 nemocných s komplikací po prodělaném IM.<sup>51</sup>

Zcela nedávno byly publikovány výsledky metaanalýzy 61 klinických studií, do nichž bylo zařazeno více než 25 000 nemocných s chronickými formami ICHS a které srovnávaly výsledky medikamentózní léčby s výsledky intervenční léčby (PCI) s použitím jak BMS, tak i DES.<sup>52</sup> Ani tato zatím nejdůkladnější a nejnovější metaanalýza nenalezla snížení mortality a výskytu IM, tedy zlepšení prognózy po PCI. Dokumentovala ale postupné významné snížení nutnosti opakované revaskularizace (cílové léze i cílové tepny) při PCI s implantací BMS ve srovnání s prostou perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA) (RR = 0,68) a při PCI s implantací DES ve srovnání s PCI s implantací BMS (RR = 0,44). Snížení nutnosti opakované revaskularizace při nepřímém srovnání prosté PTCA s PCI s implantací DES bylo ještě výraznější (RR = 0,30).

Lze tedy shrnout, že ani postupné inovace PCI u chronické ICHS nevedly ve srovnání s medikamentózní léčbou k příznivému ovlivnění mortality ani výskytu infarktů myokardu. Tato zjištění podporují současné doporučení, že základní počáteční léčebnou strategií u nemocných se stabilní ICHS je optimální medikamentózní léčba.

### Srovnání revaskularizace CABG vs. PCI

Bylo provedeno velké množství klinických studií, které srovnávaly CABG s PCI v různých fázích jejího technologického vývoje (před zavedením stentů a po jejich zavedení). Metaanalýza studií provedených před rokem 1995 (studie RITA, GABI, EAST a CABRI), kdy se ještě rutinně neimplantovaly intrakoronární stenty, nezjistila mezi oběma způsoby revaskularizace žádné rozdíly ani v mortalitě, ani ve výskytu IM.<sup>53</sup> Chirurgická revaskularizace byla spojena s nižší nutností následných revaskularizací a vedla k větší symptomatické úlevě od anginózních potíží než PCI, nicméně za tři roky po výkonu již nebyl rozdíl statisticky významný. Výsledky studie BARI, největší randomizované studie, která srovnávala CABG s PCI, prokázaly prognostickou výhodu CABG u diabetiků.<sup>54</sup>

Novější studie, jako ARTS<sup>55</sup> a SoS,<sup>56</sup> srovnávaly obě metody revaskularizace u nemocných s mnohočetným postižením věnčitých tepen (multivessel disease) a zahrnuly již použití stentů jako součást PCI. Netýkaly se ale jen nemocných se stabilní AP, přibližně třetina randomizovaných nemocných měla nestabilní AP. Jednorocní výsledky obou revaskularizačních strategií se nelišily. Mortalita, výskyt IM a cévních mozkových příhod byly stejné, po PCI však byla větší nutnost opakované revaskularizace. Metaanalýzy randomizovaných studií a registry prokazují lepší dlouhodobé výsledky CABG, zejména u nemocných s komplexním postižením všech tří puvodů (3VD).

Lékové stenty významně snížily nutnost opakované revaskularizace po PCI. Prokázaly to výsledky registru ARTS-2 s DES uvolňujícími sirolimus<sup>57</sup> a zejména studie SYNTAX, která randomizovala 1 800 nemocných s postižením kmene levé věnčité tepny nebo tří věnčitých tepen k CABG nebo multivessel PCI s implantací lékových stentů vylučujících paclitaxel.<sup>58</sup> Primární cílový ukazatel – výskyt závažných koronárních příhod (úmrtí, IM, CMP, opakovaná revaskularizace) označovaných jako MACE (major adverse cardiac events) za 12 měsíců – byl 17,8 % ve skupině PCI oproti 12,4 % ve skupině CABG ( $p = 0,002$ ), a to díky významně vyšší potřebě opakované revaskularizace ve skupině PCI (13,5 % vs. 5,9 %). Riziko úmrtí a infarktu myokardu se nelišilo, výskyt mozkové příhody byl významně vyšší ve skupině CABG (2,2 % vs. 0,6 %;  $p = 0,003$ ). Subanalýza naznačila, že z CABG profitují pouze nemocní s nejvíce komplexním postižením.

Lze shrnout, že v současnosti hraje při volbě vhodné revaskularizační strategie (PCI nebo CABG) roli zejména rozsah

a komplexnost postižení koronárního řečiště. Indikace k PCI se posunuly od původně jednoduchých lézí na jedné tepně k mnohočetným postižením jedné, dvou i tří věnčitých tepen včetně komplexnějších nálezů (dlouhé léze, bifurkační stenózy, chronické uzávěry). Významná stenóza kmene levé věnčité tepny přestala být výlučně indikací k chirurgické revaskularizaci. Při vhodném nálezu (ostiální stenóza) nebo při izolovaném postižení kmene lze situaci řešit i pomocí PCI. Chirurgie zůstává zlatým standardem revaskularizace u nemocných s komplexním postižením všech tří věnčitých puvodů a komplexním postižením kmene levé věnčité tepny.

### Indikace k revaskularizaci myokardu u chronické ICHS

Indikace k revaskularizaci je postavena na prognostické stratifikaci – viz kapitola 7. Ta je dána anatomickým nálezem na koronárních tepnách, objektivním průkazem reverzibilní ischemie myokardu při zátěžovém testu, symptomech pacienta a celkovém klinickém riziku. Při indikaci k revaskularizaci musí být vždy individuálně posuzováno riziko revaskularizačního výkonu (jeho morbidita a mortalita), kompletnost dosažené

#### Tabulka 13 Indikace k revaskularizaci myokardu při stabilní AP

##### Indikace k revaskularizaci z důvodu ovlivnění prognózy

###### Jednoznačné indikace (třída I podle guidelines ESC nebo ACC/AHA)

1. CABG: významná stenóza kmene ( $\geq 50\%$ ) nebo její ekvivalent (významné stenózy  $\geq 70\%$  proximálního úseku RIA a RC),
  - PCI s implantací DES v této indikaci je možná.
2. CABG: významné proximální stenózy všech tří puvodů; prospěch z revaskularizace je vyšší u nemocných s EFLK  $< 0,50$ ;
  - PCI s implantací DES v této indikaci je možná.
3. PCI nebo CABG: postižení jednoho nebo dvou puvodů, pokud je jedním z nich proximální RIA, při současném průkazu reverzibilní ischemie anebo abnormální funkce levé komory (EFLK  $< 0,50$ ).

##### Možné indikace (třída IIa podle guidelines ESC nebo ACC/AHA)

1. CABG: postižení tří puvodů u diabetiků při současném průkazu reverzibilní ischemie.
2. CABG nebo PCI: postižení 1–2 puvodů (bez postižení proximální RIA) u nemocných resuscitovaných pro náhlou smrt nebo komorovou tachykardii.
3. PCI nebo CABG: nemocní s častými epizodami ischemie během dne a s průkazem reverzibilní ischemie.
4. PCI nebo CABG: při významném proximálním postižení RIA.

##### Indikace k revaskularizaci z důvodu ovlivnění symptomů

###### Jednoznačné indikace (třída I podle guidelines ESC nebo ACC/AHA)

1. PCI: při postižení jednoho puvodu u nemocných s limitující AP i přes adekvátní medikamentózní léčbu.
2. PCI nebo CABG: při mnohočetném postižení věnčitých tepen u nemocných s limitující AP i přes adekvátní medikamentózní léčbu (volba PCI nebo CABG je dána anatomickým nálezem a technickou schůdností).
3. PCI: u nemocných po PCI nebo CABG při časně rekurenci obtíží a průkazu ischemie.

##### Možné indikace (třída IIa podle guidelines ESC nebo ACC/AHA)

1. PCI nebo CABG: u nemocných s mnohočetným postižením věnčitých tepen, kteří se cítí limitováni i mírnými symptomy anebo netolerují medikamentózní léčbu (volba PCI nebo CABG je dána anatomickým nálezem a technickou schůdností).

**Tabulka 14 Kontraindikace revaskularizace myokardu u stabilní AP**

1. Nevýznamný koronární nález (stenózy  $\leq 50\%$ ), koronární spasmusy.
2. Hraniční stenózy mimo kmen a proximální RIA bez objektivního průkazu ischemie a bez klinických obtíží.
3. Nerekonstruovatelné nálezy – zpravidla při difúzním postižení periferních segmentů tepen.
4. U nemocných s ireverzibilní ischemickou dysfunkcí levé komory srdeční, kde revaskularizace nemá funkční význam.
5. Neúměrně vysoké riziko výkonu (mortalita  $> 10\text{--}15\%$ ), pokud není předpoklad významného zlepšení přežívání po výkonu nebo je kvalita života extrémně špatná.
6. Terminální fáze nekardiálního onemocnění nebo významné komorbiditidy s předpokládanou krátkou dobou přežití (kratší než jeden rok).

revaskularizace (anatomická = revaskularizace všech stenóz; funkční = revaskularizace těch lézí, které působí ischemii) a dlouhodobý účinek výkonu (riziko restenózy, riziko uzávěru bypassů). To vše při zohlednění lokálních výsledků daného pracoviště a s respektováním preferencí pacienta po řádném vysvětlení alternativ a rizik.

Indikace k revaskularizaci myokardu při stabilní AP jsou shrnuty v tabulce 13 a kontraindikace v tabulce 14.

Základním předpokladem každé indikace revaskularizačního výkonu je posouzení individuálního rizika pacienta bez revaskularizace oproti riziku vlastního výkonu při zohlednění dlouhodobého vlivu výkonu. Volba mezi PCI a CABG je velmi individuální, ovlivněná zejména anatomickou komplexností nálezu, technickou náročností revaskularizačního výkonu a rizikem vlastního výkonu. Tyto situace nelze taxativně vymezit, rozhodnutí bývá vždy individuální a odráží zkušenosti daného pracoviště a aktuálně dostupné technologie.

Oponenti

Michael Aschermann<sup>1</sup>, Roman Panovský<sup>2</sup>

<sup>1</sup> II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha,

<sup>2</sup> I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

## 9 Literatura

1. Niederle P, Staněk V. Zásady péče o nemocné s chronickými formami ICHS. *Cor Vasa* 1998;40:K69–K73.
2. Cífková R, Býma S, Česka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společná doporučení českých odborných společností. *Cor Vasa* 2005;47(9 Suppl.):3–14.
3. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K34.
4. Bytešník J. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu komorových arytmií. *Cor Vasa* 2005;47(9 Suppl.):41–57.
5. Fiala M. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu supraventrikulárních tachyarytmií. *Cor Vasa* 2005;47(9 Suppl.):18–39.
6. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
7. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic angina pectoris – summary article. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159–168.
8. Pracovní skupina Slovenskej kardiologickej spoločnosti (koordinátor V. Fridrich). Odporúčania pre manažment stabilnej angíny pectoris. *Cardiol* 2003;12:281–311.

9. Zdravotnictví České republiky 2008 ve statistických údajích. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky, 2009 nebo [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz).
10. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154–163.
11. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:104–112.
12. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003;290:2805–2816.
13. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–575.
14. Chaloupka V. Zátěžové testy v kardiologii. Zátěžová elektrokardiografie. *Cor Vasa* 2000;42:K54–K56.
15. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002;23:1562–1565.
16. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–2068.
17. Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
18. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
19. Emond M, Monck MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–2657.
20. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1988;260:2088–2093.
21. Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, Lee CR. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2009;10:1799–1817.
22. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
23. Fox K, on behalf of the EUROPA Executive Committee. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
24. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
25. Fitzgerald AG. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709–1711.
26. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021–2029.
27. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F–49F.
28. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
29. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
30. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the current I(f) inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540–548.
31. Fox K, Ford I, Steg G, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2185–2194.
32. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641–648.

33. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005;98:79–89.
34. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Dis* 2003;14:171–179.
35. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804–847.
36. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1299–1304.
37. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634–640.
38. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110–1115.
39. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093–1099.
40. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38–42.
41. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788–794.
42. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942–1947.
43. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *J Am Med Assoc* 2006;295:1253–1263.
44. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, et al. TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *Eur Heart J* 2007;28:2578–2582.
45. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents (BASKET-LATE). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584–2591.
46. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009–1019.
47. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH, and The Principal Investigators and their Associates of the Veterans Administration Cooperative Study. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1987;316:977–984.
48. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2(8309):173–180.
49. Principal Investigators of CASS and their Associates. National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1981;63(Suppl. I):I1–I81.
50. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906–2912.
51. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–1516.
52. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911–918.
53. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184–1189.
54. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217–225.
55. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117–1124.
56. SOS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965–970.
57. Serruys PW, Ong AT, Morice MC, et al. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II: sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005;1:147–156.
58. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.