

# Stabilna angina pektoris

Jelena Stepanović, Miodrag Ostojić, Ana Đorđević Dikić, Ivana Nedeljković, Vojislav Giga, Branko Beleslin

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**S**tabilna angina pektoris je klinički sindrom za koji je karakterističan bol u grudima (ili nelagodnost u grudima) prouzrokovan ishemijskom miokarda, ali bez njegove nekroze, izazvan fizičkim naporom ili emocionalnim stresom. Bol prolazi posle nekoliko minuta odmora ili nitroglicerina datog sublingvalno. Anginozni bol najčešće označava aterosklerotsko oštećenje koronarnih arterija, ali se može javiti i kod bolesnika sa aortnom stenozom, hipertrofičnom kardiomiopatijom ili hipertenzijom (obično u 2 ili 3. stadijumu) bez oštećenja koronarnih arterija.<sup>1</sup>

## 1. Anamneza

Pažljivo uzeta anamneza ostaje kamen temeljac za dijagnozu angine pektoris. Pri uzimanju anamnestičkih podataka o bolu u grudima najvažnije je razlučiti da li se radi o bolu kardijalnog ili nekardijalnog porekla. Detaljan opis bola podrazumeva 7 karakteristika: lokalizaciju, kvalitet, trajanje, učestalost, širenje, faktore koji ga provociraju i faktore koji dovode do njegovog prestanka.<sup>1</sup>

Bol u grudima može biti klinički klasifikovan u tri grupe<sup>2</sup>:

- 1) Tipičan ili definitivno angina
  - a) substernalna nelagodnost u grudima sa karakterističnim kvalitetima i trajanjem,
  - b) provocira se naporom ili emocionalnim stresom, i
  - c) smanjuje se u odmoru ili na nitroglicerinu.
- 2) Atipičan ili verovatno angina – nelagodnost u grudima sa 2 gore navedene tipične anginozne karakteristike.
- 3) Nekardijalni bol u grudima – nelagodnost u grudima sa 1 ili nijednom gore navedenom tipičnom anginoznom karakteristikom

Radi boljeg i preciznijeg ocenjivanja težine anginoznih tegoba na osnovu anamnestičkih podataka, Kanadsko kardiovaskularno udruženje (CCS - Canadian Cardiovascular Society) dalo je klasifikaciju angine pektoris koja je predstavljena u Tabeli 1.<sup>3</sup>

**Tabela 1.** CCS klasifikacija angine pektoris

Klasa	Nivo simptoma
Klasa I	Uobičajena fizička aktivnost ne dovodi do pojave angine. Angina se javlja samo pri izrazitom ili brzom ili produženom fizičkom naporu.
Klasa II	Lako ograničenje uobičajene aktivnosti. Angina se javlja prilikom hodanja ili brzog penjanja uz stepenice, hodanja uzbrdo ili usled fizičkog napora nakon jela, na hladnoći, na vetru, usled emotivnog stresa, ili samo unutar prvih nekoliko sati posle buđenja.
Klasa III	Značajno ograničena uobičajena fizička aktivnost. Angina se javlja prilikom hoda jedan ili dva bloka* na ravnom ili prilikom penjanja stepenicama jedan sprat normalnim korakom pri normalnim uslovima.
Klasa IV	Nemogućnost obavljanja bilo koje fizičke aktivnosti bez pojave simptoma. ili angina u miru"

\* Ekvivalent 100-200m

Principi dijagnostike stabilne angine pektoris opisani su u posebnom tekstu *Dijagnostika koronarne bolesti* u ovom broju časopisa. Na Slici 1. je predstavljen samo algoritam za inicijalnu procenu pacijenata sa kliničkim simptomima stabilne angine pektoris.

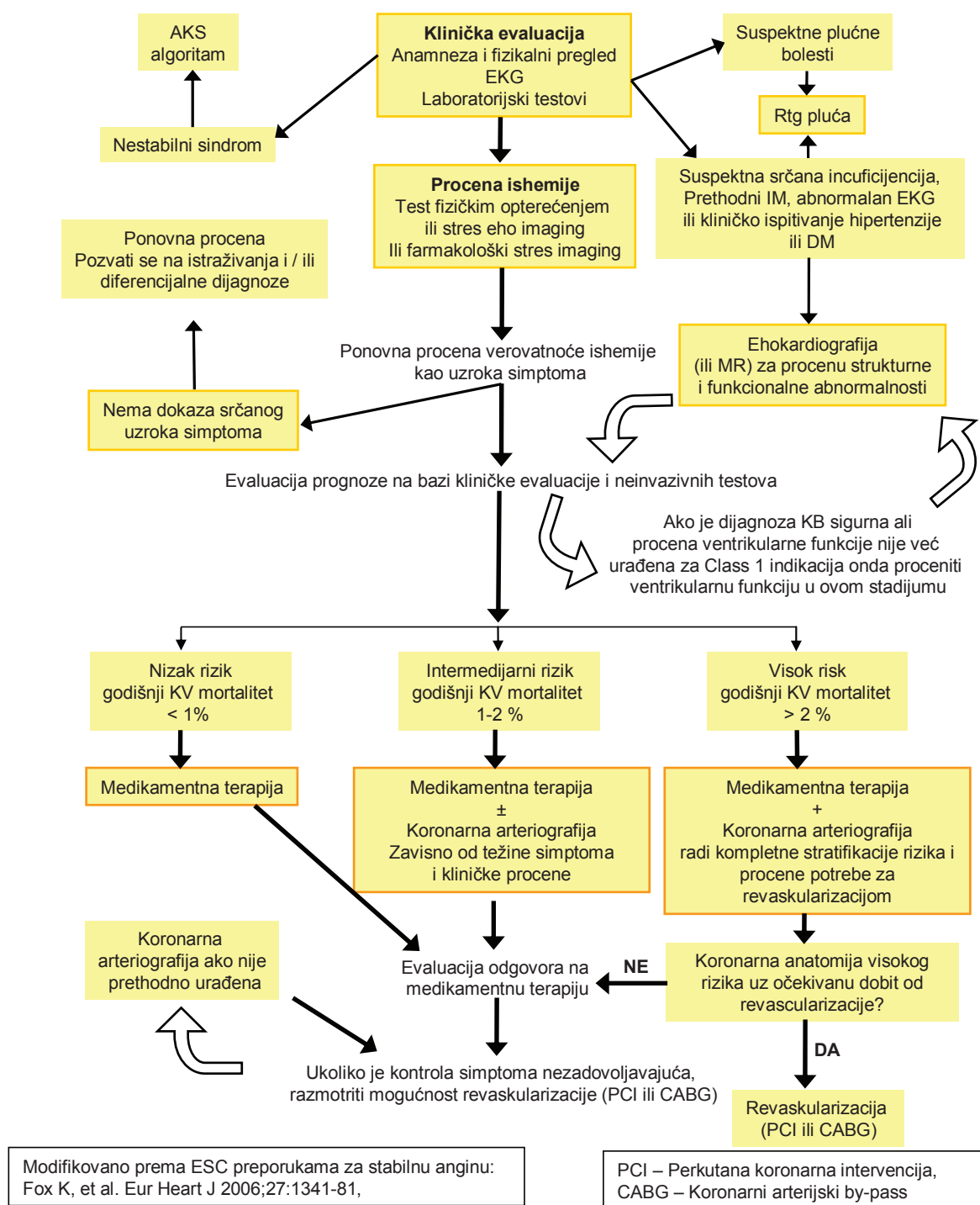
### 2.1. Ciljevi lečenja

- 1) Poboljšanje prognoze prevencijom pojave infarkta i smrtnog ishoda
- 2) Smanjivanje ili nestanak simptoma

### 2.2. Opšte preporuke i nefarmakološki postupci

- Potrebno je informisati pacijenta i njegovu bližu rodbinu o prirodi angine pektoris, i značaju dijagnoze i preporučljivih vidova lečenja.
- Dati savet o postupanju pri pojavi akutnog anginoznog napada, npr. da miruje, o aktivnostima koje provociraju napad i upotrebi sublingvalnih nitrata za akutno popuštanje simptoma.
- Potrebno je informisati pacijenta o mogućim neželjenim efektima upotrebe nitrata i njihovoj adekvatnoj preventivnoj upotrebi.

## Algoritam za početnu evaluaciju pacijenata sa kliničkim simptomom stabilne angine pectoris



- Potrebno je informisati pacijenta da u slučaju trajanja simptoma >10-20 minuta nakon mirovanja i/ili ne popuštanja simptoma na sublingvalne nitratre, potraži medicinsku pomoć.

- Savetovati pacijenta da prestane pušiti cigarete.

- Predložiti pacijentu mediteransku dijetu, gde je u osnovi unos povrća, voća, ribe i piletine. Ukoliko je pacijent gojazan, potrebna je redukcija telesne težine.

- Umereni unos alkohola može biti koristan, ali je prekomerni unos štetan.

- Preporučuje se unos ribljeg ulja bogatog omega-3 masnim kiselinama (n-3 polinezasićene kiseline) najmanje jednom nedeljno.

- Savetovati fizičku aktivnost u skladu sa zdravstvenim stanjem pacijenta.

- Modifikovana „šifra“ Evropskog udruženja kardiologa za sekundarnu prevenciju glasi: **0-3-5-120-4-2-0**, gde je razlika u odnosu na primarnu prevenciju na nešto nižim vrednostima krvnog pritiska, ukupnog i LDL holesterola.

- Adekvatno lečenje pridruženih oboljenja, poput diabetesa i hipertenzije. Kod pacijenata sa udruženim diabetesom i/ili oboljenjem bubrega, održavati arterijski krvni pritisak <130/80 mmHg. Lečenje više faktora (**multifactor intervention**) kod pacijenata sa diabetesom može značajno smanjiti kako kardiovaskularne tako i druge diabetičke komplikacije.

- Potrebno je korigovati anemiju ili hipertireozu u slučaju njihove pojave.

- Seksualna aktivnost može dovoditi do anginoznih napada. Korisno je uzimanje nitroglicerina pre seksualne aktivnosti. Osobe sa koronarnom bolešću mogu bezbedno koristiti inhibitore fosfodiesteraze (sildenafil, tadalafil ili vardenafil), dok se ne preporučuje kod osoba na terapiji dugodelujućim nitratima.

**2.3. Farmakološko lečenje simptoma i ishemije**

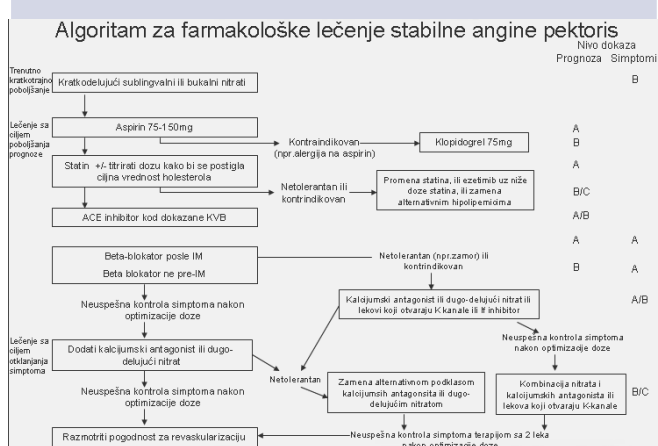
U zavisnosti od simptoma, funkcionalne i anatomske složenosti, stabilna angina pectoris se može lečiti **medikamentnom terapijom i/ili revaskularizacijom**.

Lekovi koji smanjuju potrebu miokarda za kiseonikom i/ili povećavaju protok krvi kroz ishemijske regione mogu dovesti do smanjenja simptoma angine pectoris i znakova ishemije (takođe i „silent“ ishemije). Najčešće korišćeni antianginozni lekovi su beta blokatori, kalcijumski antagonisti i organski nitrati (Tabela 2a, 2b); mogu se koristiti i lekovi koji otvaraju K-kanale. U skorije vreme su postali dostupni i inhibitori sinusnog čvora, a mogu se koristiti i metabolički agensi<sup>1</sup>.

**Tabela 2a.**

Lekovi za smanjenje simptoma i ishemije			
Lek	Dejstvo	Komentar	Preporuke
Kratko-delujući nitri	Venodilatacija, ↓ dijasistolnog punjenja, ↓ smanjen intrakardijani pritisak, ↓ subendokardna perfuzija	-Sublingvalna primena - Profilaksa u određenim situacijama	I C
Dugo-delujući nitri		-Oralne ili transdermalne formulacije - Potreba za periodom bez nitrata	I C
Beta-blokatori	↓ potreba za kiseonikom usled ↓ frekvence ↓ kontraktilnosti ↓ krvnog pritiska	-manje neželjenih dejstava korišćenjem B1-receptor selektivnih lekova -Doza se titrira prema simptomima i frekvenci -Dokazano smanjuje učestalost simptoma i poboljšava toleranciju fizičkog napora - Može dovesti do pogoršanja vazospastične angine	I A
Antagonisti kalcijumskih kanala	- Heterogena klasa - Sistemska i koronarna vazodilatacija usled inhibicije ulaska kalcijuma kroz L-tip kanala -Verapamil i diltiazem takođe smanjuju kontraktilnost miokarda -SF i AV sprovođenje dihidropiridina koji su više	- Dokazano smanjuju učestalost simptoma i poboljšavaju toleranciju fizičkog napora - Podjednako efikasni kao beta-blokatori - Posebno efikasni kod vazospastične angine	I A
Lekovi koji otvaraju kalijumske kanale	↓ aktiviranje kalijumske kanale - Vazodilatatorni efekti kao nitri	- Pokazano da nikorandil smanjuje učestalost smrtnog ishoda, IM i hospitalizacija zbog angine u jednoj velikoj RCT uz ostalu terapiju - Nisu dostupni u svim zemljama	I C
Inhibitori sinusnog čvora	- Smanjuju srčanu frekvencu direktnom inhibicijom If kanala u sinusnom čvoru	- Pokazano je da je ivabradin efikasan u smanjenju simptoma kao i beta-blokator (u jednoj randomizovanoj kliničkoj studiji... ali ima i SHIFT studije)	IIa B
Metabolički agensi	-Relativno povećavaju korišćenje glukoze u odnosu na metabolizam masnih kiselina	-Ograničen hemodinamski efekat -Trimetazidin nije dostupan u svim zemljama -Ranolazin još nije registrovan u Evropi	IIb B

**Tabela 2b.**



Ciljevi medikamentne terapije su otklanjanje ili smanjenje anginoznih tegoba i poboljšanje prognoze.

Navedeni algoritam pokazuje da lekovi koji modifikuju bolest prevenirajući infarkt miokarda i smrt su: aspirin, statini, ACE inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori za bolesnike sa prebolelim infarktom miokarda i/ili disfunkcijom leve komore.

A lekovi koji smanjuju anginozne tegobe i redukuju ishemiju su: beta blokatori, kalcijumski antagonisti i nitri.

Ishemija miokarda javlja se usled disbalansa u snabdevanju miokarda kiseonikom i njegovim potrebama koje su definisane tzv. duplim proizvodom (srčana frekvencija x sistolni krvni pritisak). Iz tog razloga, svi antianginozni lekovi su usmereni na smanjenje potrošnje kiseonika od strane miokarda (smanjenjem srčane frekvence i/ili krvnog pritiska: beta-blokatori, nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti, svi antihipertenzivi, vazodilatatori). Kod terapije vazospastične angine (Prinzmetal) bitni su i vazodilatatori (dugo i kratkoddelujući nitri i kalcijumski antagonisti).

Na progresiju koronarne ateroskleroze, koja je u stvari proces aterotromboze, a samim tim i na simptome, a što je još važnije, na prognozu, esencijalno deluju sledeće grupe lekova: **statini, antiagregacioni lekovi (prevasodno aspirin), ACE inhibitori i beta-blokatori**.

COURAGE studija<sup>4</sup> je obuhvatila 2287 randomizovanih pacijenata sa poznatom značajnom koronarnom bolešću i dokazanom miokardnom ishemijom koji su bili samo na optimalnoj medikamentnoj terapiji (OMT) ili OMT+PCI. Nakon 4.6 godina praćenja (medijana vremena praćenja), nije bilo značajne razlike među grupama OMT i OMT+PCI za kumulativnu smrtnost i nefatalni infarkt miokarda (18.5% vs. 19.0%, HR 1.05, CI 0.87-1.27; p=0.62); MI (2.5% vs. 13.2%, HR 1.13, CI 0.87-1.43; p=0.33), moždani udar (20% vs. 19.5%, HR 1.05, CI 0.87-1.27; p=0.62) ili hospitalizaciji usled pojave nestabilne angine (11.8% vs. 12.4%, HR 1.07, CI 0.84-1.37; p=0.56)

Autori ove studije<sup>4</sup> su zaključili da kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris inicijalna PCI terapija ne smanjuje rizik od smrtnog ishoda, infarkta miokarda ili teških kardiovaskularnih događaja kada se pridoda optimalnom medikamentnom lečenju.

#### 2.4. Uticaj postojanja ishemije na prognozu

Tokom proteklih 20 godina uočen je negativni uticaj dokazane ishemije na klinički ishod (smtni ishod, infarkt miokarda, AKS, pojava angine). Kod simptomatskih pacijenata bez dokazane ishemije miokarda ili sa vrlo malo dokaza koji govore u prilog ishemije, ne postoji prognostička korist od revaskularizacije, dok kod asimptomatskih pacijenata sa značajnom ishemijom miokarda ta korist postoji.

U maloj nuklearnoj sub-studiji COURAGE studije (u kojoj nije pokazano bolje ukupno preživljavanje pacijenata lečenih PCI u odnosu na medikamentno lečenje) koja je obuhvatila nešto više od 300 pacijenata, 100 pacijenata sa >10% ishemijskog miokarda je imalo manji rizik od smrtnog ishoda ili infarkta miokarda koji su imali revaskularizaciju.<sup>5</sup>

#### 2.5. Revaskularizacija miokarda kod stabilne angine pektoris

Glavne indikacije za revaskularizaciju kod stabilne angine pektoris su održavanje simptoma uprkos medikamentnom lečenju i/ili sa ciljem poboljšanja prognoze.

Indikacije za primenu ne samo OMT već i revaskularizacije (CABG ili PCI) date su u Tabeli 3.

U Tabeli 3. i 4. prikazane su preporuke o načinu revaskularizacije kod bolesnika sa različitim anatomskom kompleksnošću koronarne bolesti. Generalno uzevši, što je anatomija koronarne bolesti kompleksnija (izraženo putem SYNTAX skora), to hirurška revaskularizacija miokarda ima više prednosti u odnosu na PCI.

**Tabela 3.** Indikacije za revaskularizaciju kod stabilne angine pektoris ili „silent“ ishemije<sup>7</sup>

	Anatomski nalaz IBS	Klasa	Nivo
Prema prognozi	Stenoza glavnog stabla (LM) > 50%*	I	A
	Svaka proksimalna stenoza LAD > 50%	I	A
	2 KS ili 3KS uz oštetećenu funkciju LK*	I	B
	Dokazano veliko područje ishemije (>10% LK)	I	B
	Pojedinačna stenoza krvnog suda koja ostaje >50%*	I	C
	1 KS bez stenozе proksimalne LAD i bez ishemije LK >10%	III	A
Prema simptomima	Svaka stenoza >50% sa simptomima angine ili ekvivalentom angine, koja ne reagije na OMT	I	A
	Dispneja / HSI i ishemija LK>10% / vijabilnost u zoni koja je vaskularizovana suženom koronarnom arterijom >50%	IIa	B
	Nema simptoma sa OMT	III	C

\*sa dokumentovanom ishemijom ili FFR<0,80 za angiografski dijametar stenozе 50-90%  
KS, krvni sud; LK, leva komora; HSI hronična srčana insuficijencija

**Tabela 4.** Indikacije za CABG vs. PCI kod stabilnih pacijenata sa promenama podesnim za obe procedure i niskim rizikom hirurškog mortaliteta<sup>7</sup>

Anatomski nalaz IBS	Favorizuje CABG	Favorizuje PCI
1 KS ili 2 KS - bez proksimalne stenozе LAD	IIb C	I C
1 KS ili 2 KS - proksimalna LAD	I A	IIa B
3 KS jednostavne lezije, potpuna funkcionalna revaskularizacija koja se postiže sa PCI, SINTAX score ≤ 22	I A	IIa B
3 KS kompleksne lezije, nepotpuna revaskularizacija koja se postiže sa PCI, SINTAX score > 22	I A	III A
LM (izolovan ili 1 KS ostijum/proximalni segment)	I A	IIa B
LM (izolovan ili 1 KS distalna bifurkacija)	I A	IIb B
LM + 2 KS ili 3 KS, SINTAX skor ≤ 32	I A	IIb B
LM + 2 KS ili 3 KS, SINTAX skor ≥ 33	I A	III B

Meta-analiza sedam randomizovanih kliničkih studija je jasno pokazala superiornost CABG-a u odnosu na medikamentnu terapiju kod lečenja određenih podgrupa koronarnih bolesnika, što i dalje predstavlja osnovu savremene CABG terapije. Kod bolesnika sa bolešću glavnog stabla i trosudovnom koronarnom bolešću pokazano je bolje preživljavanje nakon CABG, posebno ako je zahvaćen proksimalni segment LAD arterije. Korist je bila veća kod bolesnika sa težim simptomima, pozitiv-

nim testom opterećenja pri malom stepenu opterećenja i smanjenom funkcijom leve komore<sup>8</sup>.

Revaskularizacija lezija bez funkcionalnog značaja, tj. bez testom provocirane miokardne ishemije nije indikovana. Druga indikacija za neinvazivno vizualizaciono ispitivanje pre revaskularizacije je otkrivanje vitalnog miokarda kod bolesnika sa lošom funkcijom leve komore. Bolesnici sa vitalnim ali disfunkcionalnim miokardom imaju veći rizik ako se ne revaskularizuju, dok bolesnici

bez vitalnog miokarda nemaju poboljšanje nakon revascularizacije.<sup>7</sup>

Praktični aspekti o lečenju ovih bolesnika uključuju njihovo potpuno informisanje o koristi i riziku od svake metode lečenja. Npr, iako bolesnik ima klasičnu indikaciju za izvođenje CABG, potrebno je to prilagoditi pojedinim kliničkim stanjima, poput starosnog doba ili značajnih pridruženih komorbiditeta. Tabele 3 i 4 bi trebalo da čine osnovu preporuke od strane multidisciplinarnog srčanog tima (eng. *heart team*) prilikom informisanja bolesnika i dobijanja informisanog pristanka za izvođenje određene procedure.<sup>7</sup>

## Literatura

1. Fox K., Garcia MA, Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
2. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-5.
3. Campeau L. Grading of angina. *Circulation* 1976;54:522-3.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356: 1503–1516.
5. Shaw LJ., Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283–1291.
6. Graham I., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2):S1-113.
7. Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-55.
8. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery, Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570.