

## ЛЕЧЕЊЕ РЕФРАКТОРНЕ АНГИНЕ ПЕКТОРИС

Анђелка РИСТИЋ<sup>1</sup>, Лазар АНГЕЛКОВ<sup>2</sup>, Милорад ДАМЈАНОВИЋ<sup>3</sup>, Бранислав БАШКОТ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Клиника за ургентну интерну медицину, Војномедицинска академија, Београд; <sup>2</sup>Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд; <sup>3</sup>Клиника за кардиологију, Војномедицинска академија, Београд; <sup>4</sup>Институт за нуклеарну медицину, Војномедицинска академија, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

У данашње време све је више болесника са коронарном артеријском болешћу који имају честе ангинозне болове и више не реагују ни на уобичајену медикаментну терапију, нити на реваскуларизацију миокарда. Врло чести ангинозни болови и немогућност њиховог ублажавања изразито отежавају живот и онемогућавају основне животне активности, а њихова прогноза је врло лоша. Циљ овог рада био је да се прикажу болесници са рефракторном ангином пекторис, као и терапијски методи који се користе у свету. Међу многим новим техникама најбоље резултате показале су појачана спољашња контрапулзација, трансмиокардна реваскуларизација миокарда, као и неуростимулација, које смањују број ангинозних напада и поправљају објективне показатеље исхемије миокарда код болесника с рефракторном ангином пекторис.

**Кључне речи:** рефракторна ангина пекторис, појачана спољашња контрапулзација, трансмиокардна ласерска реваскуларизација, неуростимулација

### УВОД

Коронарна артеријска болест је врло распрострањена у савременом друштву. Према статистичким подацима, крајем 1999. године у Сједињеним Америчким Државама регистровано је 16.500.000 болесника код којих је дијагностикована ангина пекторис, с тим што се сваке године јави 350.000 нових болесника. Од овог броја код чак 2.600.000 болесника дијагностикована је ангина пекторис чија се симптоматологија не мења после примене уобичајене терапије.

Рефракторна ангина се дефинише као хронична болест за коју је типична ангина пекторис изазвана коронарном инсуфицијенцијом, тј. коронарном артеријском болешћу, и која се не може контролисати комбинацијом медикаментне терапије, ангиопластике и хируршке реваскуларизације миокарда. Хронична болест је стање дуже од три месеца [1].

Дефиниција рефракторне ангиने пекторис обухвата два критеријума: а) уобичајене физичке активности ових болесника су ограничене или су болесници чак онемогућени да обављају свакодневне физичке активности због ангинозног бола (*III* и *IV* група према критеријумима Канадског кардиоваскуларног друштва – *CCS*); б) симптоми постоје упркос пуној медикаментној терапији, а перкутана транслуменска коронарна ангиопластика (*PTCA*) или хируршка реваскуларизација миокарда нису могуће.

Код ових болесника треба покушати с применом најефикасније медикаментне терапије, која укључује: бета-блокере, нитрате (води се рачуна о развоју толеранције на ову групу лекова), антагонисте калцијума и антиагрегациону терапију. Дозу бета-блокера треба повећати док се не постигне фреквенција од 55 до 60 минута у стању мировања. Најбоље је бета-блокере комбиновати с антагонистима калцијума дугог дејства (амлодипин, фелодипин), чиме се постиже много бољи терапијски учинак. С обзиром на то да се ангинозни болови јављају најчешће рано изјутра,

препоручује се да се ударна доза лекова да пре спавања, а не ујутро. То се односи и на нитрате, које такође треба примењивати увече, било да су у питању трансдермни фластер (носи се од осам сати увече до 11 часова следећег дана) или нитрати дугог дејства. Током остатка дана, када се не примењују нитрати, треба примењивати молсидомин или никорандил, а утврђено је и да амиодарон има јако антиангинозно дејство. Обавезно је смањење концентрације холестерола, чиме се поправља исхемија миокарда због побољшања функције ендотела [2].

Поред тога, препоручује се и промена начина живота: постепено повећање физичког напора, смањење телесне тежине и престанак пушења, као и искључивање свих секундарних узрока ангиине, као што су неконтролисана хипертензија, анемија, апсолутна аритмија са брзим коморским одговором и хипертиреоза. Реваскуларизација миокарда није могућа било путем *PTCA*, или бајпас хирургије због: дифузне коронарне болести, једне или више претходних интервенција (*PTCA* или бајпас хирургија), недостатка материјала за графтове, дисталних стеноза, малог лумена коронарних артерија, јако лоше систолне функције леве коморе, затим екстракардијалних болести које повећавају периоперациони и постоперациони морталитет и морбидитет, као што су инсуфицијенција бубрега или цереброваскуларне болести, и због година (старости) болесника.

Код многих болесника путем *PTCA* или хируршке интервенције није постигнута потпуна реваскуларизација миокарда, те они и даље имају ангинозне болове упркос пуној медикаментној терапији. Прогноза код ових болесника је лоша: за годину дана инфаркт миокарда се развије код 25,5% болесника, а 17% оболелих особа умре.

И поред свих напора, код великог броја болесника дијагностикована је рефракторна ангина пекторис, која изразито отежава њихов живот и онемогућава обављање основних животних активности. Код

ових болесника је могуће применити неку од следећих терапија: а) алтернативна фармаколошка терапија, б) појачана екстракорпусна контрапулзација (*Enhanced Extracorporeal Contrapulsion – EECР*), в) неуростимулација, г) трансмиокардна ласерска реваскуларизација, д) генска терапија, ђ) перкутана артеријализација коронарних вена, е) хелациона терапија, ж) трансплантација срца.

## НОВИ ВИДОВИ ЛЕЧЕЊА РЕФРАКТОРНЕ АНГИНЕ ПЕКТОРИС

### Алтернативна медикаментна терапија

Алтернативна медикаментна терапија обухвата лекове који се нешто ређе користе у лечењу ангине пекторис.

1. *Антиагрегациони лекови*. Код 25-30% болесника ацетилсалицилна киселина (*Aspirin*) не делује на агрегацију тромбоцита. Због тога, овај лек треба заменити другим антиагрегационим леком или комбинавати оба лека. Најбоље резултате показао је клопидогрел, дериват тиенопиридина, који инхибира агрегацију тромбоцита изазвану аденозином. Примењује се, пре свега, у лечењу акутног коронарног синдрома без елевације СТ сегмента, у комбинацији са аспирином. Није сигурно да ли има ефекта код болесника са рефракторном ангином пекторис [3].

2. *Хејарин мале молекулске тежине*. Ако се примењује током четири недеље, смањује број ангинозних напада и побољшава физичку активност, без ризика од крварења [4].

3. *Фибринолитичка терапија*. Откривено је да урокиназа, ако се примењује једном недељно, смањује учесталост ангинозних болова. Она делује тако што смањује концентрацију фибриногена, вискозност плазме и агрегацију еритроцита и на тај начин поправља реолошка својства крви, тј. повећава проток у миокардној микроциркулацији. У другој студији урокиназа је примењена три пута недељно у дози од 500.000 и.ј. на дан током 12 недеља, такође са добрим ефектом [5].

4. *Инхибитори оксидације масних киселина (Ranolazine)*. Повећавају прилив енергије у срчани мишић. У ствари, миокард нормално у метаболизму користи гликозу, док у условима исхемије прелази на фетални тип метаболизма, при чему се врши оксидација масних киселина. Том приликом се ослобађа мање енергије него метаболизмом гликозе и повећава потрошња кисеоника. Ранолазин и слични лекови смањују исхемију, тј. потрошњу кисеоника инхибицијом оксидације масних киселина у корист гликозе. Студија *CARISA* показала је да примена ранолазина смањује број ангинозних напада и побољшава подношење физичког напора [6].

5. *АСЕ инхибитори*. До сада су се користили за лечење артеријске хипертензије јер смањују *afterload*, као и срчане слабости. Неколико скорашњих студија (*HOPE, EUROPA* и *PEACE*) показале су да АСЕ инхибитори показују и антиисхемијско дејство код болесника са нормалном систолном функцијом леве коморе. Испитивања су показала да ова група леко-

ва смањује учесталост поновне појаве инфаркта миокарда после већ прележаног инфаркта. Антиисхемијско дејство АСЕ инхибитора заснива се на инхибицији вазоконстрикције изазване ангиотензином II, чиме се побољшава прилив крви у зоне исхемије, као и на поправљању функције ендотела крвних судова [7].

6. *Активатори К канала (Nikorandil)*. Примењују се у многим земљама у лечењу ангине пекторис. Отварањем К канала доводе до дилатације артерија и вена и поправљају коронарну циркулацију. Никорандил се примењује у дози од два пута 20 mg и смањује учесталост ангинозних напада, инфаркта миокарда и срчане смрти [8, 9].

7. *Блокери ендотелинских рецептора (Bosentan)*. Коче вазоконстрикцију изазвану ендотелином, који се ствара у ендотелу крвних судова [10].

8. *Тестостерон*. Његова примена у виду трансдермних фластера током 12 недеља довела је до бољег подношења физичког напора. Тестостерон поправља дисфункцију ендотела.

9. *Естројени*. Код жена у менопаузи са хиперлипотеинемичком препоручује се хормонска терапија.

### Неуростимулација

Неуростимулација обухвата две врсте техника. То су:

а) транскутану електрична стимулација нерава (*TENS*), где се на грудни кош стављају две електроде (једна у подручје најјачег бола, а друга на супротну страну), а стимулација се примењује на почетку ангинозног бола;

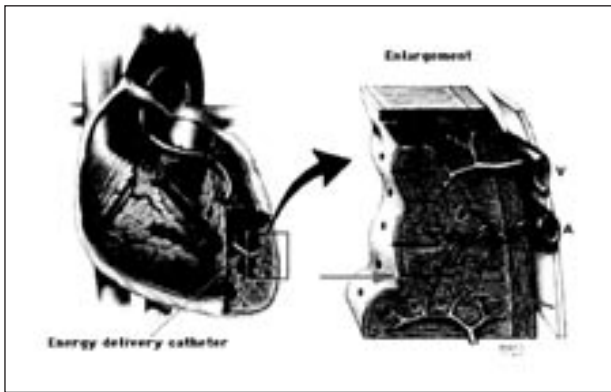
б) стимулација спиналних нерава, када се електрода поставља у епидурални простор у нивоу *Th 1* и *Th 2*. Електроде се повезују са генератором који се уграђује субкутану у горњи део абдомена (као пејсмејкер).

Континуирана стимулација путем ових електрода инхибира активацију рецептора за бол и смањује активност симпатикуса, чиме се постиже прераподела крви према зонама исхемије. На овај начин смањује се учесталост ангинозних болова, поправља квалитет живота и све мање је потребно болничко лечење [11-13].

### Трансмиокардна реваскуларизација ласером

Трансмиокардна реваскуларизација ласером (*TMLR*) је техника која користи ласер за формирање трансмуралних канала у исхемијском миокарду ради поправљања перфузије (Слика 1). Идеја је потекла од физиологије васкуларизације миокарда код гмизаваца, који немају веће епикардне крвне судове, већ се 90% миокарда исхрањује директно из шуљпина срца путем мреже канала који се простиру од ендокарда према епикарду.

Реваскуларизација миокарда се врши на два начина: путем леве латералне торакотомије без кардиоплегије, или перкутану, путем катетера. Помоћу ласера у миокарду се формира 10-50 трансмуралних ка-



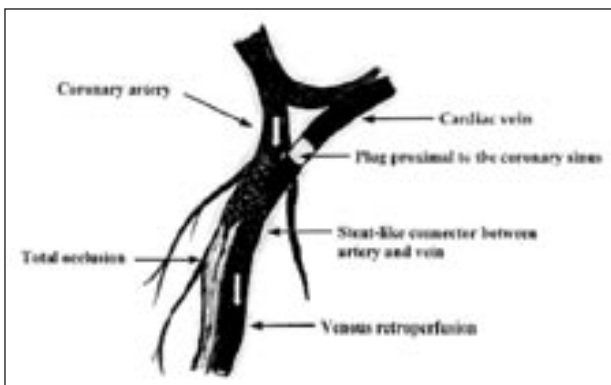
СЛИКА 1. Трансмиокардна ревакуларизација ласером. Помоћу ласера отварају се трансмурални канали у исхемичном миокарду.  
FIGURE 1. Transmyocardial laser revascularization.

нала. Ови канали се врло брзо затварају, тако да се прави механизам дејства не зна, али чињеница је да се после *TMLR* драстично поправља квалитет живота код више од 75% болесника, као и налаз на перфузионој сцинтиграфији миокарда, док прогноза болести остаје иста. Код неких болесника комбинује се хируршка ревакуларизација миокарда са ревакуларизацијом ласером, пре свега за она подручја срчаног мишића где се не може ставити графт [14-16].

### Генска терапија

Код генске терапије се примењују различити фактори раста, као што су фактори раста фибробласта (*FGF*), тромбоцита (*PDGF*), ендотела крвних судова (*VEGF*), ангиопоетини, цитокини (*IL-6* и *IL-8*), који се везују за плазмиде (мали делови ДНК) или делове вируса и имплантирају у срчани мишић путем интрамускуларне инјекције током хируршке или мини-торакотомије. Могу се пласирати путем интравенске инфузије или директно у коронарне артерије, или у перикард. Примена ових фактора раста стимулише ангиогенезу, тј. стварање нових колатерала или отварање већ постојећих, или се стимулише ангиогенеза, тј. настанак нових капилара.

У највећем броју радова примењен је *VEGF* (ендотелни фактор раста), који је дат инјекцијом директ-



СЛИКА 2. Перкутана артеријализација коронарних вена. Током коронарографије ствара се канал између оклудиране коронарне артерије и суседне вене, проксимално и дистално од места оклузије, под контролом интраваскуларног ултразвука.  
FIGURE 2. Percutaneous coronary venous arterialization.

но у миокард у зони исхемије и који стимулише пролиферацију ендотелних ћелија. Код свих болесника већ после 30 дана смањили су се број ангинозних напада и употреба нитроглицерина. Такође, на налазу сцинтиграфије миокарда показало се поправљање перфузије на тесту на стрес са добутамином или персантином, на налазу магнетне резонанције уочено је поправљање контрактилности, а на налазу коронарографије утврђен је пораст броја колатерала према оклудираним артеријама. Овај ефекат се одржао и после шест месеци [17, 18].

### Перкутана артеријализација коронарних вена

Код перкутане артеријализације коронарних вена (Слика 2) перкутаним путем се ствара канал између оклудиране коронарне артерије и суседне вене, проксимално и дистално од места оклузије, под контролом интраваскуларног ултразвука. Између артерије и вене стави се стент, уз истовремено постављање чепа у проксимални део вене. На тај начин се крв из оклудиране артерије усмерава према вени, а затим поново у артерију, тако да коронарна вена служи као бајпас. Ова технологија је још у фази развоја [19].

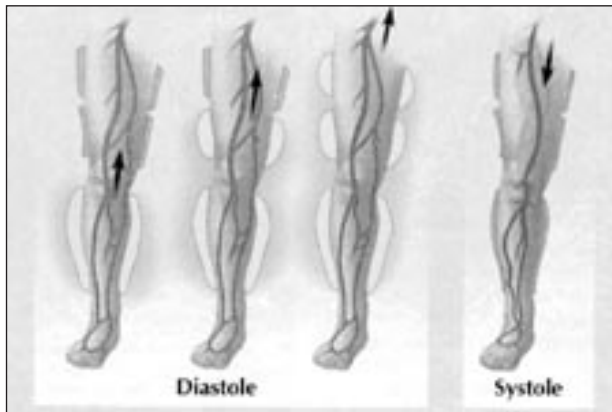
### Хелациона терапија

Хелациона терапија се састоји од интравенске примене *EDTA* (етилendiамид тетрасирћетне киселине), која се примењује код тровања оловом. У ствари, примећено је да болесници лечени од тровања оловом имају мањи број ангинозних напада. Механизам дејства *EDTA* састоји се у екстракцији калцијума из атеросклеротског плака, уз бројне споредне ефекте, укључујући смртоносну хипокалцијемiju и озбиљно оштећење бубрега.

### ЕЕСР

Појачана екстракорпусна контрапулзација (*ЕЕСР*) је једини заиста неинвазивни метод којим се поправља исхемија миокарда. Лечење се састоји у примени три пара манжетни, које се стављају на доње екстремитете: један пар на потколенице, други на доњи део натколеница а трећи пар на горњи део натколеница. У раној дијастоли, синхронно са ЕКГ, манжетне се надувавају до притиска од 300 mm Hg од потколеница према натколеницама и брзо издувавају на крају дијастоле. Цео поступак траје око један сат, а понавља се једанпут-двапут дневно током 35 дана (Слика 3).

На тај начин се крв из ногу током дијастоле враћа у централну циркулацију, чиме се повећава перфузиони притисак у коронарним артеријама. Брзо издувавање манжетни на крају дијастоле доводи до пада системске васкуларне резистенције и систолног притиска, што, уз повећан венски прилив, повећава ударни волумен и проток крви у целом организму, укључујући и коронарне артерије. Хемодинамске промене се виде на налазу плетизмографије, где се региструје пораст дијастолног и пад систолног та-



**СЛИКА 3.** Терапија ангине пекторис применом појачане спољашње контрапулзације. Током дијастоле, под притиском манжетни, крв се из вена усмерава у централну циркулацију, да би се током систоле повећао прилив крви у све органе.

**FIGURE 3.** Enhanced external counterpulsation for treating patients with refractory angina pectoris.

ласа. Поред тога, поправља се функција ендотела, тј. повећава производња азот-оксида (*NO*), који доводи до вазодилатације, кочи агрегацију тромбоцита и пролиферационе процесе у медији, а делује и антиинфламационо. Истовремено, смањује се концентрација ендотелина I, који има супротна дејства од *NO*, као и концентрација ангиотензина II [20]. Повећава се концентрација различитих васкуларних фактора раста, као што су *VEGF*, *FGF* и хепатоцитни фактор раста (*HFG*). Ови фактори стимулишу ангиогенезу, тј. пораст броја колатерала према исхемијском подручју, било отварањем постојећих, било стварањем нових колатерала, као и ангиогенезу, тј. стварање нових капиларних мрежа [21].

Већ током лечења, као и после њега, смањује се број ангинозних напада и примена нитроглицерина, повећава се физичка активност, односно време до развоја СТ депресије на тесту оптерећења, поправља квалитет живота, као и налаз на перфузионој скинтиграфији миокарда. На налазу коронарографије видно је повећање колатералне мреже. Ови позитивни ефекти одржавају се током следећих неколико година [22, 23].

Поред тога, *EECP* поправља систолну функцију леве коморе, што се види из смањења концентрације преткоморског и možданог натриуретског хормона, који су повећани код слабости срца, а такође поправља и дијастолну функцију срца, па се може применити и код болесника са коронарном артеријском болешћу и поремећеном функцијом леве коморе.

Ефекат *EECP* најбоље се види на примеру болесника који је у време започињања овог вида лечења имао 70 година и код кога су дијагностиковани дугогодишња артеријска хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес, а пушио је цигарете скоро 30 година. Последњих 27 година боловао је од ангине пекторис и три пута је учињена хируршка реваскуларизација миокарда: два пута венским и једном артеријским графтом. Такође, преболео је инфаркт мозга због оклузије *a. cerebri posterior*. Упркос свим интервенцијама, ангинозни болови су се поново јавили и при пуној медикаментној терапији постајали све чешћи, тако да је болесник био везан за кревет јер је и најмањи

напор изазивао болове. На четвртом налазу коронарографије уочене су оклузија свих венских графтова и значајне стенозе на свим коронарним артеријама, укључујући и стабло леве коронарне артерије; једино је био пролазан артеријски графт. После примене *EECP*, тегобе болесника су се постепено смањивале: током прве недеље лечења имао је пет ангинозних болова, друге недеље три епизоде болова и могао је да дође пешице од паркинга до болнице, треће недеље такође је имао три пута бол и могао је пређе 300 метара. Пете недеље више није имао болове при физичком напору, тако да је могао да нормално живи. У даљем животу само је повремено имао ангинозне болове, углавном при већим физичким напорима.

Данас у свету постоји око 106 центара у којима се примењује *EECP*, који су углавном у САД, док је шест у Европи, са неколико хиљада болесника на којима је примењен овај вид лечења.

Испитивања са *EECP* до сада су била усмерена у правцу лечења коронарне артеријске болести. У последње време планиране су студије у којима ће се испитати ефекат *EECP* у лечењу периферне артеријске болести, промена на бубрезима код дијабетичара и слабости срца, као и утицаја *EECP* на поправљање сексуалне активности.

## ЗАКЉУЧАК

Све већи број болесника са коронарном артеријском болешћу има рефракторну ангину пекторис, тј. честе епизоде исхемије миокарда, који не реагују на конвенционалну медикаментну терапију, односно реваскуларизацију миокарда. Данас у свету постоји неколико нових терапијских приступа у лечењу болесника са рефракторном ангином, који обухватају примену алтернативне фармаколошке терапије, појачану спољашњу контрапулзацију, неуростимулацију, трансмиокардну реваскуларизацију ласером и генску терапију. Већина ових метода је још у фази испитивања, а нови резултати ће показати њихов успех у лечењу последњег стадијума ангине пекторис.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mannheim C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the treatment of refractory angina. *Eur Heart J* 2002; 23:355-70.
2. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:923-34.
3. Hankey GJ. Current oral antiplatelet agents to prevent atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl 2):11-7.
4. Quyyami AA, Diodati JG, Lakatos E, et al. Angiogenic effects of low molecular weight heparin in patients with coronary artery disease: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:635-41.
5. Leschke M, Schoebel FC, Mecklenbeck W, et al. Long-term intermittent urokinase therapy in patients with end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris: a randomised dose-response trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:575-84.
6. Szved H, Sadowski Z, Elikovski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomised, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22:2267-73.
7. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:881-9.

8. 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; 359:1269-75.
9. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, act by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:514-8.
10. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001; 104:1114.
11. Murray S, Collins PD, James MA. Neurostimulation treatment for angina pectoris. *Heart* 2000; 83:217-24.
12. Di Pede F, Lanza GA, Zuin G, et al. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 951-5.
13. Foreman RD, Linderoth B, Ardell JL, et al. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res* 2000; 47:367-75.
14. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:519-24.
15. Gray TJ, Burns SM, Clarke SC, et al. Percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91:661-6.
16. Stamou SC, Boyce SW, Cooke RH, Carlos BD, Sweet LC, Corso PJ. One-year outcome after combined coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 89:1365-8.
17. Mukherjee D, Comella K, Bhatt DL, et al. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization. *Am Heart J* 2001; 142:72.
18. Udelson JE, Dilsizian J, Laham RJ, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:1605-10.
19. Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E, et al. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheter-based coronary artery bypass. *Circulation* 2001; 103:2539-43.
20. Shechter M, Matetzky S, Feinberg M, Chouraqui P, Rotstein Z, Hod H. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2090-5.
21. Bonetti PO, Holmes D, Lerman A, et al. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1918.
22. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:93.
23. Arrara R, Chou T, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1833.

## MANAGEMENT OF REFRACTORY ANGINA PECTORIS

Andelka RISTIĆ<sup>1</sup>, Lazar ANGELKOV<sup>2</sup>, Milorad DAMJANOVIĆ<sup>3</sup>, Branislav BAŠKOT<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Urgent Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade; <sup>2</sup>Institute of Cardiovascular Diseases „Dedinje“, Belgrade; <sup>3</sup>Cardiology Clinic, Military Medical Academy, Belgrade; <sup>4</sup>Institute for Nuclear Medicine, Military Medical Academy, Belgrade

### ABSTRACT

An increasing number of patients with coronary artery disease have ischemic symptoms that are unresponsive to both conventional medical therapy and revascularization techniques. The objective of this study was to define the population of patients with refractory angina pectoris and to present the therapeutic options currently available for this condition. Among many techniques, the enhanced external counterpulsation, transmyocardial laser revascularization and neurostimulation have been shown to reduce angina and to improve objective measures of myocardial ischemia in patients with refractory angina.

**Key words:** refractory angina pectoris, enhanced external counterpulsation, transmyocardial laser revascularization, neurostimulation

Andelka RISTIĆ-ANDELKOV  
Klinika za urgentnu internu medicinu  
Vojnomedicinska akademija  
Crnotravska 17, 11000 Beograd  
Tel: 011 266 11 22 / lokal 31-324  
E-mail: langelkov@yahoo.com