

Stabilna choroba wieńcowa — jak optymalizować terapię?

Stable coronary artery disease — how to optimize therapy?

Krzysztof Myrda, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Stabilna choroba wieńcowa (SCAD) to zespół objawów klinicznych, takich jak uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, żuchwie, barku, plecach lub kończynach górnych, spowodowanych wysiłkiem lub stresem emocjonalnym, ustępujący po odpoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny. Częstość choroby wieńcowej zwiększa się z wiekiem, a obecnie szacuje się, że w populacji europejskiej wynosi ona 20 000–40 000 na milion osób. W codziennej praktyce klinicznej niedokrwienie mięśnia sercowego najwcześniej można rozpoznać za pomocą badania echokardiograficznego, nieco później przy użyciu EKG, a objawy kliniczne (ból) występują na końcu kaskady zdarzeń. Obecna klasyfikacja zaawansowania SCAD jest oparta na 4-stopniowej skali zaproponowanej przez *Canadian Cardiovascular Society*. Podstawami terapii SCAD są prewencja i ograniczenie czynników ryzyka: zaprzestanie palenia tytoniu, regularna aktywność fizyczna, zmniejszenie nadmiernej masy ciała oraz odpowiednia dieta. Poprawę rokowania powodują leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz normalizacja wartości ciśnienia tętniczego. Poprawę komfortu życia uzyskuje się przez stosowanie leków zwiększających perfuzję wieńcową i zmniejszających zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. U chorych, u których mimo optymalnej farmakoterapii i modyfikacji czynników ryzyka nadal występują dolegliwości stenokardialne ograniczające aktywność życiową oraz jeśli lokalizacja zmian w tętnicach wień-

cowych grozi martwicą dużego obszaru *miokardium*, zaleca się rewaskularyzację inwazyjną.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (4), 175–179

Słowa klucze: stabilna choroba wieńcowa, farmakoterapia, rewaskularyzacja

ABSTRACT

Stable coronary artery disease (SCAD) is a clinical signs syndrome like a feeling of discomforting in the chest, mandible, shoulder, backwards, upper limbs, which is to invoked by effort or emotional stress and to reduced after repose or taken of nitroglycerine. The occurrence of SCAD increase with the age and currently are in Europe 20 000–40 000 patients/million peoples. In daily clinical practice, at the earliest myocardial ischaemia, recognize in echocardiography, a little later in electrocardiogram and at the end occur the clinical sign (pain). Currently classification of SCAD, proposed by Canadian Cardiovascular Society, have a four degrees. Most important in the SCAD therapy is the prevention and the limitation of the risk factor: no smoking, regular physical activity, reduce of the excess body mass and adequate diet. Improvement of prognosis can achieve through the treatment of dyslipidemia, dysglycemia and normalization blood pressure. The improvement of the quality of life requires pharmacotherapy, which increase coronary blood flow and decrease intake of oxygen by myocardium. Patients, which despite optimal pharmacotherapy and modification of risk factors, have a feeling of discomforting in the chest, or localization of the changes in coronary artery may carry on to the necrosis a lot of part of the myocardium request invasive revascularization.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (4), 175–179

Key words: stable coronary artery disease, pharmacotherapy, revascularization

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Lech Poloński
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
tel.: 32 37 33 619, faks: 32 273 26 79
e-mail: scchs@sum.edu.pl

WPROWADZENIE

Zgodnie z definicją zespołu ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) stabilna choroba wieńcowa (SCAD, *stable coronary artery disease*) to „zespół objawów klinicznych charakteryzujący się występowaniem dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej, żuchwy, barku, pleców lub kończyn górnych, spowodowanych wysiłkiem lub stresem emocjonalnym i ustępujący po odpoczynku lub po zażyciu nitrogliceryny” [1]. Najczęstszą przyczyną SCAD jest miażdżycza tętnic wieńcowych. Zwężenie tętnicy przez blaszkę miażdżycową i często współwystępujący skurcz ograniczają przepływ krwi i wywołują zespół objawów, który rozpoczyna się od upośledzenia relaksacji mięśnia sercowego. Kolejnymi etapami są: pogorszenie kurczliwości, nieprawidłowa ruchomość ścian lewej komory, objawy niedokrwienia w elektrokardiogramie (EKG) i na końcu — zwykle po około 3 minutach — ból stenokardialny. Przedłużające się niedokrwienie prowadzi do martwicy miocytów.

Jak łatwo zauważyć, w praktyce klinicznej niedokrwienie najwcześniej można rozpoznać przy użyciu badania echokardiograficznego, nieco później za pomocą EKG, a objawy kliniczne (ból) występują na końcu tej kaskady zdarzeń. Stabilna choroba wieńcowa jest najczęstszą przyczyną niewydolności serca. Rewaskularyzacja może istotnie poprawić funkcję lewej komory, ponieważ u około 2/3 chorych cechy jej niewydolności są wynikiem odwrotnej hibernacji (zamrożenia) mięśnia sercowego [2].

Częstość choroby wieńcowej wyraźnie narasta z wiekiem i występuje ona u około 20% mężczyzn i u około 15% kobiet w wieku powyżej 70 lat. W szacunkowych danych jest mowa o 20 000–40 000 chorych na milion w populacji europejskiej. Uważa się, że w ciągu roku rozpoznaje się 5 nowych zachorowań na 1000 mieszkańców. Roczny wskaźnik umieralności wynosi 0,9–1,4%, a częstość zawałów serca niezakończonych zgonem — 0,5–2,6%. W ostatnich 2 dekadach standaryzowana do wieku śmiertelność w chorobie wieńcowej obniżyła się o 40% [3].

W ocenie nasilenia objawów SCAD powszechnie wykorzystuje się skalę *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). Według niej do klasy I zalicza się chorych, u których zwyczajna aktywność fizyczna nie wywołuje dławicy piersiowej; dławica występuje tylko po większym, gwałtowniejszym lub dłuższym trwającym wysiłku. Do klasy II należą chorzy z niewielkim ograniczeniem zwyczajnej aktywności fizycznej; dławica występuje przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach,

wchodzeniu pod górę albo przy wysiłku po posiłkach, gdy jest zimno, pod wpływem stresu emocjonalnego lub tylko w czasie kilku godzin po przebudzeniu. Do klasy III zalicza się chorych ze znacznym ograniczeniem zwyczajnej aktywności fizycznej; dławica piersiowa występuje po przejściu 100–200 metrów po płaskim terenie lub przy wchodzeniu po schodach na pierwsze piętro w normalnym tempie i w normalnych warunkach. Klasę IV tworzą chorzy, którzy nie są zdolni do żadnej aktywności fizycznej bez uniknięcia objawów dławicowych i u których objawy te mogą wystąpić w spoczynku.

Ta prosta skala pozwala zwykle na zakwalifikowanie chorego do grupy odpowiedniego ryzyka — najniższego w klasie I i najwyższego w klasie IV. Ułatwia ponadto prostą komunikację między lekarzami.

CELE LECZENIA STABILNEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ

Zasadniczymi celami terapii są poprawa rokowania oraz poprawa komfortu życia pacjenta. Pierwszy cel można osiągnąć, zwalniając progresję blaszki miażdżycowej oraz uzyskując jej stabilizację i tym samym ograniczając ryzyko jej pęknięcia, prowadzącego bardzo często (choć nie zawsze) do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Poprawę komfortu życia chorego, a więc zmniejszenie lub lepiej zniesienie dolegliwości stenokardialnych, można uzyskać, zwiększając podaż krwi do niedokrwionego obszaru, na przykład poprzez zniesienie skurczu tętnicy, zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej lub poszerzenie zwężenia przy użyciu angioplastyki i stentów. Można również ograniczyć zużycie tlenu przez mięsień sercowy poprzez optymalizację częstości rytmu serca, obciążenia wstępnego i następczego oraz kurczliwości mięśnia sercowego. W praktyce klinicznej wykorzystuje się wszystkie dostępne sposoby poprawy bilansu tlenowego w mięśniu sercowym.

LECZENIE ZACHOWAWCZE

Prewencja i ograniczenie czynników ryzyka są podstawowymi metodami terapii SCAD, które należy zastosować u wszystkich chorych, tak szybko jak to tylko jest możliwe. Wdrożenie takiego sposobu leczenia w 20-letniej obserwacji pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą wieńcową doprowadziło do zmniejszenia śmiertelności o 50% [4]. Znaczenie redukcji czynników ryzyka potwierdzono również w badaniu *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE). Ograniczenie palenia tytoniu, przestrzeganie zaleceń dietetycznych

i systematyczna, umiarkowana aktywność fizyczna połączone z intensywną farmakoterapią były równie skuteczne, jak dołączenie do powyższych działań angioplastyki [5]. We wcześniejszym badaniu wykazano, że 12-miesięczny program regularnego treningu fizycznego u wybranych (po koronarografii) chorych ze SCAD skutecznie redukuje liczbę niekorzystnych zdarzeń w ciągu roku niż przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*) [6].

OTYŁOŚĆ

Należy bardzo konsekwentnie walczyć z otyłością, zalecając dietę ubogokaloryczną i ubogotłuszczową (ze szczególnym ograniczeniem tłuszczów nasyconych) oraz systematyczną aktywność fizyczną, najlepiej 45 minut wysiłku o umiarkowanym nasileniu przez 5 dni w tygodniu.

PALENIE TYTONIU

Palenie tytoniu jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca o prawie 50% (22–47%) i, co bardzo ważne, zaprzestanie palenia szybko zmniejsza to zagrożenie.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Raport *Task Force* wskazuje na celowość wdrożenia terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z grupy wysokiego ryzyka przy wartościach przekraczających 139/85–89 mm Hg, a w przypadku współistniejącej cukrzycy i/lub chorób nerek docelowe wartości określono na 130/80 mm Hg [7]. Lekami pierwszego wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Wartość leków z tej grupy potwierdziły wyniki dwóch dużych badań — *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) z zastosowaniem ramiprilu i EUROPA z zastosowaniem perindoprilu. Szczególne wskazania do stosowania inhibitorów ACE dotyczą pacjentów z chorobą wieńcową i schorzeniami towarzyszącymi: cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca oraz po zawale serca.

ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ

Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) o 2–3% jest związany z 1-procentowym wzrostem ryzyka incydentów wieńcowych [8]. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL — zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej — powodowało obniżenie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczynio-

wych o około 30%. Istnieją dowody na 30-procentową redukcję ryzyka choroby wieńcowej po uzyskaniu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o 30 mg/dl. Wyniki pojedynczych badań wskazują na możliwość regresji blaszki miażdżycowej w efekcie leczenia statynami [9, 10] i fibratami [11]. W badaniu *Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment* (AVERT) intensywne terapię dużymi dawkami atorwastatyny (80 mg/d.) była bardziej skuteczna w zapobieganiu pierwszemu incydentowi niedokrwienemu niż angioplastyka [12]. Leczenie statyną należy wdrożyć u wszystkich osób z chorobą wieńcową, a w przypadku trudności w osiągnięciu wartości docelowych — rozważyć dołączenie do terapii fibratów, kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu (nieдоступny w Polsce) lub ezetimibu. Docelowe wartości cholesterolu całkowitego powinny być niższe niż 175 mg/dl, natomiast cholesterolu frakcji LDL — wynosić poniżej 100 mg/dl, zaś jeżeli to możliwe — 80 mg/dl.

ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Zarówno opóźniona tolerancja glukozy, jak i cukrzyca istotnie zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o punkt procentowy wiąże się z 18-procentowym zmniejszeniem częstości występowania złożonego punktu końcowego (zawału serca zakończonego i niezakończonego zgonem) [13]. U chorych na cukrzycę typu 2 i SCAD zaleca się uzyskanie odsetka HbA_{1c} poniżej 6,5% i stężenia glukozy w osoczu na czczo poniżej 6 mmol/l, a po posiłku — poniżej 7,5 mmol/l.

POPRAWA BILANSU TLENOWEGO W MIĘŚNIU SERCOWYM — OGRANICZENIE STENOKARDII

Szybkie ustąpienie bólu wieńcowego można uzyskać po zastosowaniu nitrogliceryny lub mononitratu izosorbonytu. Chory powinien przyjąć jeden z tych leków przed planowanym wysiłkiem lub w razie wystąpienia bólu. Długodziałające nitraty poprawiają tolerancję wysiłku i zmniejszają częstość bólów wieńcowych, a tym samym ograniczają konieczność stosowania nitrogliceryny. Mechanizm działania nitratów polega na redukcji obciążenia wstępnego przez rozszerzenie naczyń żylnych, obniżeniu ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze i ułatwieniu perfuzji w okresie rozkurczu. Leki te znoszą także skurcz tętnicy wieńcowej.

Podstawowymi lekami przeciwdławicowymi są β -adrenolityki i antagoniści wapnia (z wyłączeniem pochod-

nych dihidropirydyny). Mechanizm działania β -adrenolityków polega na ograniczeniu zużycia tlenu przez mięsień sercowy (zwolnienie rytmu serca, zmniejszenie kurczliwości, obniżenie ciśnienia). Leki z tej grupy, a szczególnie kardioselektywne i pozbawione wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej — metoprolol i bisoprolol — zmniejszają częstość incydentów sercowych i poprawiają tolerancję wysiłku. Leczenie β -adrenolitykami zaleca się u chorych z rozpoznaną SCAD (w przypadku braku przeciwwskazań), szczególnie u pacjentów po zawale serca i z rozpoznaną niewydolnością serca.

Leki z grupy antagonistów wapnia należy zastosować, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania β -adrenolityków lub nie uzyskano zadawalającej kontroli objawów dławicowych. Antagoniści wapnia są szczególnie skuteczni w przypadkach, gdy w patogenezie choroby wieńcowej duży udział ma skurcz tętnicy wieńcowej. Redukują ponadto obciążenie następcze, obniżając zużycie tlenu przez mięsień sercowy.

KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) powoduje nieodwracalne blokowanie płytkowej cyklooksygenazy i produkcję tromboksanu. Udokumentowano wartość tego leku w zapobieganiu zakrzepicy tętnic. Wszystkim chorym ze SCAD, u których nie ma przeciwwskazań, należy długotrwale podawać ASA w dawce 75–150 mg na dobę.

Większe dawki leku podwyższają ryzyko powikłań krwotocznych, nie zwiększając przy tym blokowania płytek.

INNE LEKI WIEŃCOWE

Iwabradyna zwalnia częstość rytmu serca (przy rytmie zatokowym) zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. Nie wpływa natomiast na parametry hemodynamiczne. Skuteczność tego leku jest podobna, jak amlodipiny czy atenololu [14, 15]. W dużym randomizowanym badaniu *Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction* (BEAUTIFUL) dodanie iwabradyny do klasycznej terapii spowodowało ograniczenie konieczności rewaskularyzacji w czasie obserwacji. Korzystny efekt leku był szczególnie wyraźny u chorych ze spoczynkową częstością rytmu serca powyżej 70/min [16].

Trimetazydyna (lek optymalizujący wykorzystanie tlenu przez komórkę w warunkach niedokrwienia), poprzez nasilenie metabolizmu glukozy w stosunku do przemian kwasów tłuszczowych, może w niektórych

przypadkach być uzupełnieniem terapii przeciwniedokrwiennej.

REWASKULARYZACJA

W przypadku niezadowolających efektów postępowania zachowawczego należy rozważyć wykonanie rewaskularyzacji. Wskazania do postępowania inwazyjnego są szczególnie duże u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Poszerzenie zwężenia tętnicy wieńcowej lub pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*) poprawia ukrwienie mięśnia sercowego, ograniczając bóle wieńcowe. Wśród badaczy nie ma jednomyślności, czy PCI w porównaniu z farmakoterapią poprawia rokowanie. W badaniu *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) w grupie chorych, u których zastosowano intensywną farmakoterapię i modyfikację czynników ryzyka, zgon, zawał serca i udar mózgu wystąpiły podobnie często jak u chorych, u których oprócz optymalnej farmakoterapii wykonano PCI [5]. Jednak chorzy poddani PCI przez 36 miesięcy mieli mniejsze objawy dławicowe niż leczeni tylko farmakologicznie [17].

Wyniki metaanalizy opublikowanej w 2010 roku potwierdzają fakt większej skuteczności PCI niż farmakoterapii w poprawie komfortu życia (ograniczeniu stenokardii), ale tylko w badaniach wykonanych przed rokiem 2000. W badaniach późniejszych korzystnego efektu PCI nie stwierdzono [18]. Wpływ PCI na rokowanie jest kontrowersyjny. W cytowanym wyżej badaniu COURAGE nie zaobserwowano poprawy przeżycia w grupie chorych, u których wykonano PCI, w stosunku do grupy, w której zastosowano jedynie optymalną farmakoterapię. Metaanaliza 17 randomizowanych badań wskazuje jednak, że inwazyjna strategia leczenia choroby wieńcowej oparta na PCI wydłuża życie chorych w porównaniu z farmakoterapią [19]. Podobny wniosek wypływa z innej metaanalizy 28 badań, w których porównano strategię zachowawczą z PCI oraz CABG [20]. Od wielu lat podkreśla się jednak większą wartość CABG niż PCI w ograniczaniu liczby zgonów w stosunku do farmakoterapii. Liczne badania dokumentują ten fakt, w tym także metaanaliza Yusufa i wsp. [21], z której wynika, że CABG poprawia rokowanie chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub z chorobą trójnaczyńową, szczególnie jeżeli jedno ze zwężeń dotyczy proksymalnego odcinka tętnicy przedniej zstępującej, a lewa komora wykazuje cechy dysfunkcji.

Według aktualnych wytycznych rewaskularyzacja powinna być rozpatrywana, jeżeli:

- chory, mimo optymalnej farmakoterapii i modyfikacji czynników ryzyka, nadal ma dolegliwości stenokardialne ograniczające jego aktywność życiową;
- lokalizacja zmian w tętnicach wieńcowych powoduje, że zagrożony martwicą jest duży obszar *miokardium* — dotyczy to szczególnie zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej, zwężenia proksymalnego odcinka tętnicy przedniej zstępującej oraz choroby wielonaczyniowej; wskazanie to nie zależy od nasilenia dolegliwości.

Efekty rewaskularyzacji, w tym wydłużenie życia, są szczególnie wyraźne, gdy obiektywnymi metodami zostaje udokumentowane niedokrwienie dużego obszaru *miokardium*, a w koronarografii zmiany są zlokalizowane w wielu naczyniach, pniu lewej tętnicy wieńcowej lub w proksymalnym odcinku tętnicy przedniej zstępującej. Aby uzyskać konieczne do podjęcia właściwej decyzji informację, trzeba korzystać z koronarografii, badania cząstkowej rezerwy przepływu (FFR, *fractional flow reserve*), wewnątrznaczyniowego badania ultrasonograficznego (IVUS, *intravascular ultrasonography*) czy badań izotopowych [22, 23]. Decyzja o rewaskularyzacji podjęta na podstawie powyższych informacji będzie skutkowałą klinicznymi korzyściami dla chorego. Należy pamiętać, że rewaskularyzację można rozważać po wykorzystaniu możliwości leczenia zachowawczego oraz że jej wykonanie nie może być powodem rezygnacji z intensywnej farmakoterapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. Wytyczne postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 8.
2. Pitt M., Dutka D., Pagano D., Camici P., Bonser R. The natural history of myocardium awaiting revascularisation in patients with impaired left ventricular function. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 500–507.
3. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. i wsp. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480–486.
4. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. i wsp. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease 1980–2000. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2388–2398.
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–1516.
6. Hambrecht R., Walther C., Möbius-Winkler S. i wsp. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 1371–1378.
7. De Backer G., Ambrosini E., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601–1610.
8. Superko H.R., Krauss R.M. Coronary artery disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90: 1056–1069.
9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. i wsp. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
10. Brown B.G., Xue-Qiao Z., Chait A. i wsp. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1583–1592.
11. Steiner G., Hamsten A., Hosking J. i wsp. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
12. Pitt B., Waters D., Brown W.V. i wsp. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 70–76.
13. Genuth S., Eastman R., Kahn R. i wsp.; American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): 28–32.
14. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K.M. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2529–2536.
15. Rużyłło W., Tendera M., Ford I., Fox K.M. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393–405.
16. Fox K., Ford I., Steg P.G. i wsp. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.
17. Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P. i wsp. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 677–687.
18. Wijeyesundera H.C., Nallamothu B.K., Krumholz H.M., Tu J.V., Ko D.T. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 370–379.
19. Schömig A., Mehilli J., de Waha A., Seyfarth M., Pache J., Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 864–904.
20. Jeremias A., Kaul S., Rosengart T.K. i wsp. The impact of revascularization on mortality in patients with non acute coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2009; 122: 152–161.
21. Yusuf S., Zucker D., Passamani E. i wsp. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialist Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563–570.
22. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J. i wsp. 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.
23. Tonino P.A.L., De Bruyne B., Pijls N.H.J. i wsp. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 213–224.