

- Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1925–1938.
- Sorensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M. i wsp. Do hypertension and diuretic treatment in pregnancy increase the risk of schizophrenia in offspring? *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 464–468.
  - Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). RCOG Press, London 2010 August, Revised 2011.
  - Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122: 1122–1131.
  - Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. i wsp. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); German Society for Gender Medicine (DGesGM). ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 3147–3197.
  - Al Khaja K.A., Sequeira R.P., Alkhaja A.K., Damanhori A.H. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J. Hypertens.* 2014; 32: 454–463.

## KOSZYK I. PYTANIE 58

### Farmakologiczne leczenie poprawiające rokowanie w stabilnej chorobie wieńcowej

lek. Michalina Galas

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

#### Wstęp

Poprawa rokowania oraz zmniejszenie dolegliwości dławicowych to główne cele leczenia stabilnej choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*). Optymalna farmakoterapia wraz z modyfikacją stylu życia mogą wpływać na zmniejszenie progresji miażdżycy, stabilizację blaszek miażdżycowych dzięki działaniu przeciwzapalnemu oraz zapobieganie zakrzepicy w przypadku pęknięcia lub erozji blaszki poprzez hamowanie aktywności płytek krwi. Ma to swoje przełożenie na ograniczenie śmiertelności, zmniejszenie częstości występowania zawałów serca i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*) oraz ograniczaniu rozwoju dysfunkcji mięśnia sercowego.

W obowiązujących standardach leczenia stabilnej CAD Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku wskazano trzy grupy leków poprawiających rokowanie w tej grupie pacjentów: leki antyagregacyjne, statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (tab. 1) [1].

#### Leczenie przeciwplatek

Stosowanie leków przeciwplatekowych obniża ryzyko zakrzepicy naczyń wieńcowych i jest

zalecane bezterminowo u wszystkich pacjentów z udokumentowaną CAD. Podstawą tego rodzaju farmakoterapii pozostaje kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) zalecany w dawce 75–150 mg/dobę (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Jego działanie antyagregacyjne polega na nieodwracalnym zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*), a tym samym zablokowaniu wytwarzania tromboksanu A<sub>2</sub> — substancji silnie pobudzającej płytki krwi i kurczącej naczynia. Długotrwale przyjmowanie małej dawki (≥ 75 mg/d.) całkowicie hamuje COX-1, zmniejszając jednocześnie zależne od dawki ryzyko działań niepożądanych leku, tj. uszkodzenia błony śluzowej żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego czy śródczaszkowego.

W przypadku nietolerancji ASA lub przeciwwskazań do jego stosowania, tj. aktywnego krwawienia w przebiegu choroby wrzodowej, skazy krwotocznej, astmy aspirynowej czy uczulenia na salicylany, alternatywnym lekiem przeciwplatekowym jest klopidoogrel w dawce 75 mg/dobę (I B). Jest on pochodną tienopirydyny, niekompetycyjnie hamującą aktywność receptora adenosynodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*). Podstawą wskazań do stosowania klopidoogrelu w stabilnej dławicy piersio-

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące farmakoterapii w prewencji incydentów u chorych ze stabilną chorobą wieńcową (CAD, coronary artery disease) na podstawie wytycznych European Society of Cardiology z 2013 roku**

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
U wszystkich pacjentów ze stabilną CAD zaleca się małą dawkę ASA	I	A
W przypadku nietolerancji ASA jako lek alternatywny wskazano klopidogrel	I	B
U wszystkich pacjentów ze stabilną CAD zaleca się statynę	I	A
Zaleca się stosowanie inhibitorów ACE (lub ARB) w przypadku występowania innych stanów (np. niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca)	I	A

ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blocker) — antagonist receptoru angiotensynowego; ASA (acetylsalicylic acid) — kwas acetylosalicylowy

wej są głównie wyniki badania CAPRIE (*A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*).

W przypadku występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego po ASA, zamiast zastępować lek pochodną tienopirydyny, można zalecić choremu przyjmowanie inhibitora pompy protonowej w standardowych dawkach.

Prasugrel i tikagrelor są antagonistami receptora P2Y<sub>12</sub> wywołującymi silniejsze zahamowanie czynności płytek niż klopidogrel. Stwierdzono, że u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowym zarówno prasugrel, jak i tikagrelor istotnie ograniczają częstość występowania incydentów CV w porównaniu z klopidogrelem, ale nie oceniano efektów terapii tymi lekami u chorych ze stabilną CAD. Nie ma danych wskazujących na korzystny efekt większej intensywności hamowania czynności płytek u chorych po incydentach wieńcowych, którzy osiągnęli stabilny stan kliniczny.

### Leczenie hipolipemizujące

Statyny są lekami o udokumentowanej skuteczności w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca. Główne korzyści z ich stosowania w stabilnej CAD wynikają z obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), co spowalnia i hamuje rozwój miażdżycy, a nawet, w przypadku stosowania dużych dawek, prowadzi do regresji istniejących już zmian w tętnicach wieńcowych. Dodatkowym czynnikiem obniżającym ryzyko powikłań CV jest ich działanie przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe, poprawiające funkcję śródbłonna oraz stabilizujące blaszkę miażdżycową.

Statyny to inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A, kluczowego enzymu

w procesie syntezy cholesterolu. Efektem ich działania jest zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL. Dodatkowo umiarkowanie obniżają stężenie triglicerydów. Istnieją dowody na to, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 1,8 mmol/l (70 mg/dl) wiąże się z największą redukcją ryzyka ponownych incydentów CV w prewencji wtórnej. Niska wartość cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) wskazuje na podwyższone ryzyko CV, jednak nie wykazano, aby farmakoterapia zwiększająca ich stężenie wpływała na rokowanie. W wytycznych ESC, opublikowanych w 2016 roku, dotyczących zarówno prewencji chorób układu CV, jak i leczenia zaburzeń lipidowych ponownie zaleca się indywidualizację intensywności interwencji zależnie od całkowitego ryzyka CV. U pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem CV, w tym z udokumentowaną, istotną klinicznie CAD, celem leczenia jest uzyskanie wartości cholesterolu frakcji LDL poniżej 1,8 mmol/l (70 mg/dl) i/lub co najmniej 50-procentowa redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL, jeśli nie mogą być osiągnięte stężenia docelowe. U osób obciążonych wysokim całkowitym ryzykiem CV celem terapeutycznym jest stężenie frakcji LDL poniżej 2,6 mmol/l (100 mg/dl) lub zmniejszenie stężenia jej o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej (jeżeli wynosi > 2,6 mmol/l [100 mg/dl]).

Leczenie statynami, w dawkach o skuteczności potwierdzonej w dużych próbach klinicznych, jest wskazane w każdym przypadku stabilnej CAD (IA). W celu optymalizacji leczenia dawkę statyny dostosowuje się, odpowiednio ją zwiększając, aż do uzyskania pożądanych wartości lipidów. W przypadku nieskuteczności lub złej tolerancji dużych dawek leku przez chorego należy rozważyć kombinacje leków.

Istnieją dane wskazujące na to, że terapia łączona z ezetimibem, inhibitorem wchłaniania cholesterolu, również przynosi korzyści, co potwierdza koncepcję, że osiągnięcie zalecanej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL ma istotniejsze znaczenie niż sposób farmakoterapii.

### Inhibitory konwertazy angiotensyny

Działanie inhibitorów ACE polega na hamowaniu układu renina–angiotensyna–aldosteron poprzez blokowanie przekształcania angiotensyny I do angiotensyny II, która w nadmiarze silnie obkurcza naczynia, zwiększa przepuszczalność w układzie adrenergicznym, pobudza uwalnianie aldosteronu i aktywuje układ krzepnięcia. W ten sposób leki z tej grupy wpływają korzystnie na przebudowę i przerost lewej komory, działają przeciwartrytmicznie i stabilizująco na blaszkę miażdżycową.

Inhibitory ACE są lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Ograniczają częstość występowania zawałów serca i zgonów sercowych u chorych z niewydolnością serca oraz po zawale serca. Podstawą ich zastosowania u pacjentów ze stabilną CAD stały się badania HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) i the EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*). Jednak nie we wszystkich badaniach potwierdzono te doniesienia. U osób ze stabilną CAD i nadciśnieniem tętniczym preferuje się leczenie skojarzone inhibitorem ACE i antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, takie jak połączenie perindoprilu i amlodipiny w badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) oraz połączenie benazeprilu i amlodipiny w badaniu ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*).

Inhibitory ACE zaleca się w celu poprawy rokowania u pacjentów ze stabilną CAD ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*]  $\leq 40\%$ ), przewlekłą chorobą nerek lub po zawale serca (I A).

### Leki beta-adrenolityczne

Leki beta-adrenolityczne mogą wykazywać działanie ochronnie u osób ze stabilną CAD, ale nie ma na to jednoznacznych dowodów naukowych. Przez lata beta-adrenolityki miały ugruntowaną pozycję leków istotnie obniżających ryzyko zgonu CV i wystąpienia ponownego ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów po zawale serca. Nie potwierdzono jednak ich istotnego wpływu na rokowanie w dużym, obserwacyjnym badaniu typu *propensity-matched* w tej grupie chorych.

Dowodzono natomiast, że blokowanie receptorów beta<sub>1</sub> (metoprolol i bisoprolol), a także stosowanie nioselektywnych beta-adrenolityków z dodatkową zdolnością blokowania receptora alfa<sub>1</sub> (karwedilol, nebivolol) skutecznie zmniejsza częstość występowania epizodów wieńcowych u chorych z niewydolnością serca. Stosowanie tych leków zaleca w przypadku braku przeciwwskazań u każdego pacjenta z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory (LVEF  $\leq 40\%$ ).

Biorąc pod uwagę fakt, że beta-adrenolityki są podstawowymi lekami w leczeniu objawowym oraz zakładając potencjalne korzyści z profilaktyki dysfunkcji lewej komory w przebiegu CAD, przy braku przeciwwskazań, stosowanie beta-adrenolityków jest powszechne w tej grupie chorych.

### Piśmiennictwo

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kardiologia Polska*. 2013; 71: 243–318.
2. Szósta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw naukowych ds. prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej. 2016. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016; 74: 821–893.
3. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016; 74: 1234–1318.
4. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiologia Polska*. 2015; 73: 1207–1294.
5. Szczeklik A., Tendera M. *Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM. Tom 1, 2. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.*