

# Postępowanie w opornej na leczenie dławicy piersiowej

Aarush Manchanda<sup>1</sup>, Ashim Aggarwal<sup>2</sup>, Nupur Aggarwal<sup>3</sup>, Ozlem Soran<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Intermountain Valley View Heart Clinic, Cedar City, Utah, Stany Zjednoczone

<sup>2</sup>Unity Health System, Rochester, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

<sup>3</sup>Geisinger Medical Center, Danville, Pensylwania, Stany Zjednoczone

<sup>4</sup>University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensylwania, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2011; 18, 4: 343–351

## Streszczenie

*Pomimo istotnego postępu w metodach rewaskularyzacji oraz farmakoterapii znacząca grupa pacjentów z dławicą piersiową cierpi z powodu utrzymujących się objawów choroby. Celem niniejszej pracy było zdefiniowanie chorych z lekooporną dławicą piersiową (RAP) i przedstawienie obecnie dostępnych metod terapeutycznych, które stosuje się w leczeniu tej choroby.*

*Lekooporna dławica piersiowa jako jednostka chorobowa została zdefiniowana, a przedmiotem dyskusji są obecnie alternatywne metody leczenia farmakologicznego. W pracy szczegółowo przedstawiono najnowsze możliwości terapeutyczne przydatne w leczeniu pacjentów z RAP. Spośród wielu narzędzi farmakologicznego i nieinwazyjnego leczenia chorych z RAP na uwagę zasługuje ranolazyna. Jest ona nowym lekiem, który w połączeniu z amlodypiną, lekami beta-adrenolitycznymi czy azotanami znajduje zastosowanie w terapii przewlekłej dławicy. Kontrapulsacja zewnętrzna jako inna metoda leczenia nie tylko łagodzi objawy, lecz również w dłuższym okresie poprawia działanie lewej komory serca. Ponadto w randomizowanych badaniach wykazano przydatność neurostymulacji w zmniejszaniu nasilenia dolegliwości dławicowych. Przemięśniowa laserowa rewaskularyzacja serca jest dostępną od dwóch dekad inwazyjną metodą leczenia RAP. Rewaskularyzacja za pomocą fali uderzeniowej, terapia genowa i przeszkońska arterializacja żył wieńcowych są wciąż w fazie badań. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 4: 217–226)*

**Słowa kluczowe: dławica oporna na leczenie, choroba wieńcowa**

## Wstęp

Oporna na leczenie dławica piersiowa (RAP, *refractory angina pectoris*), definiowana jako dławica niepoddająca się kontroli pomimo zastosowania terapii maksymalnymi dawkami leków oraz standardowej re-

waskularyzacji, pozostaje wciąż istotnym problemem zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i na całym świecie. Mimo ciągłego postępu w terapii pacjentów z RAP wciąż leczy się w sposób niewystarczający.

Szacuje się, że około 6,4 miliona osób w Stanach Zjednoczonych cierpi z powodu objawowej

**Adres do korespondencji:** Ashim Aggarwal, MD, MRCP, Unity Health System, Rochester, NY 14626, USA, tel.: 585 732 1483, e-mail: ashim14@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Michał Bohdan

**Tabela 1.** Optymalna terapia na podstawie badania COURAGE

1. Kwas acetylosalicylowy 81 mg/325 mg	6. Inhibitor ACE/bloker receptora dla angiotensyny
2. Plavix 75 mg w przypadku przeciwwskazań dla kwasu acetylosalicylowego	7. Intensywne obniżanie stężenia lipoproteiny o niskiej gęstości do wartości 65–80 mg/dl w terapii monolekowej lub w połączeniu leków
3. Długodziałający beta-adrenolityk	8. Stężenie lipoproteiny o wysokiej gęstości docelowo > 40 mg/dl*
4. Bloker kanałów wapniowych (pochodna dihydropirydynowa)	9. Stężenie triglicerydów docelowo < 150 mg/dl*
5. Azotany	

\*Osiągane ćwiczeniami fizycznymi, niacyną, fibratami osobno lub w terapii skojarzonej. ACE (*angiotensin converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę

choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*), a u około 400 tysięcy nowych pacjentów rocznie rozpoznaje się tę chorobę [1]. Pomimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego i procedur inwazyjnych, takich jak angioplastyka i pomostowanie aortalno-wieńcowe, szacunkowo u 300–900 tysięcy pacjentów w Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się RAP, a rocznie przybywa 25–75 tysięcy nowych zachorowań [1]. Nawet zwykłe czynności, takie jak: wchodzenie po schodach, przejście przez ulicę czy odkurzanie mebli, stają się niemożliwe do wykonania bez pojawiającego się u chorych i trudnego w leczeniu bólu w klatce piersiowej. Wielu pacjentów jest skazanych na cierpienie z powodu utrzymujących się objawów, przewlekłego ograniczenia aktywności życiowej i przewidywanej skróconej długości życia. Przed ustaleniem rozpoznania RAP należy powtarzać próby optymalizacji terapii i modyfikacji stylu życia (rozpoczęcie programu ćwiczeń i zaprzestanie palenia tytoniu). Ponadto trzeba wykluczyć wszystkie wtórne przyczyny, które mogą wywoływać dolegliwości dławicowe, na przykład niedokrwistość i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze [2].

Wśród obecnie dostępnych metod niefarmakologicznego leczenia pacjentów z RAP należy wymienić: neurostymulację (przezskórną stymulację elektryczną nerwów i stymulację rdzenia kręgowego), kontrapulsację zewnętrzną (EECP, *enhanced external counterpulsation*), rewaskularyzację laserową, terapię genową i nowsze procedury inwazyjne, na przykład przezskórną arterializację żył wieńcowych i przezskórne pomostowanie aortalno-wieńcowe [2].

### Jak zoptymalizować leczenie?

Dzięki badaniu COURAGE ustalono odpowiednie metody postępowania terapeutycznego. Polega ono na bardziej intensywnym leczeniu w stosunku do typowej terapii przeciwdławicowej [3]. Pacjentów optymalnie prowadzonych powinno się leczyć

przeciw płytkowo kwasem acetylosalicylowym w dawce 81–325 mg dziennie lub 75 mg kłopidogrelu w przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego. W schemacie leczenia powinny się znaleźć: długodziałający beta-adrenolityk, bloker kanału wapniowego i monoazotan izosorbidu, stosowane osobno lub w połączeniu. W przypadku dobrej tolerancji można również zastosować inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub blokery receptora dla angiotensyny. Należy intensywnie obniżać stężenie lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL, *low density protein*) do wartości 60–85 mg/dl, przy użyciu samej statyny lub jej połączenia z ezetimibem. W przypadku osiągnięcia docelowego stężenia LDL należy podjąć próbę zwiększenia stężenia lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) do wartości ponad 40 mg/dl i obniżenia stężenia triglicerydów do wartości poniżej 150 mg/dl. Pomagają w tym ćwiczenia fizyczne, przyjmowanie niacyny o przedłużonym uwalnianiu (witamina B3) lub fibratów stosowanych łącznie lub w samodzielnej terapii (tab. 1).

### Nowe środki farmaceutyczne

**Ranolazyna** jest piperazynową pochodną o działaniu przeciwdławicowym i przeciwniedokrwinnym. Uważa się, że lek ten powoduje zmianę wewnątrzkomórkowego stężenia sodu, co w efekcie, poprzez sodozależne kanały wapniowe, zapobiega wystąpieniu zjawiska przeładowania wapniem. Nadmiar wapnia w komórce jest przyczyną występowania niedokrwienia mięśnia sercowego [4].

Udowodniono, że ranolazyna zmniejsza częstość epizodów dławicowych i poprawia tolerancję wysiłku u pacjentów z CAD stosujących maksymalne dawki amlodypiny, atenololu lub diltiazemu. W przeciwieństwie do tradycyjnych leków przeciwdławicowych, takich jak azotany i leki beta-adrenolityczne, ranolazyna nie wpływa w istotny sposób na częstość akcji serca lub ciśnienie tętnicze,

**Tabela 2.** Farmakologiczne opcje w terapii dławicy lekoopornej

Lek	Mechanizm działania	Punkt uchwytu leku	Działania niepożądane	Uwaga
Ranolazyna <sup>a</sup>	Częściowy inhibitor oksydacji kwasów tłuszczowych	Zmienia stężenia Na, co poprzez zależne od Na kanały Ca zapobiega przeładowaniu Ca	Zaparcia, nudności, zawroty głowy, kołatanie serca, obrzęki obwodowe, wydłużenie odstępu QT	Inne leki wydłużające QT, dysfunkcja wątroby
Iwabradyna <sup>b</sup>	Zmniejsza zapotrzebowanie na tlen przez obniżanie częstości akcji serca w spoczynku i przy wysiłku	Specyficzny inhibitor prądu I(f) węzła zatokowo-przedsionkowego	Zaburzenia widzenia (wrażenia świetlne), bradykardia, bóle głowy	Wiek > 75 lat, umiarkowanie zaburzona funkcja wątroby, klirens kreatyniny < 15 ml/min
Nikorandil <sup>b</sup>	Rozszerza naczynia tętnicze i żyłne, efekt kardioprotekcyjny	Aktywator kanałów K	Bóle i zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy	Hipotensja, połączenie z inhibitorami PDE
Allopurinol	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Oksydaza ksantynowa	Nudności, biegunka, reakcje z nadwrażliwości, wysypka	Zaburzenia funkcji nerek

<sup>a</sup>Zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA); <sup>b</sup>niezatwierdzone przez FDA, lecz akceptowane w Europie; Ca — wapń; I(f) — nietypowy [dosłownie „zabawny” (*funny*) prąd rozrusznikowy]; K — potas; Na — sód; PDE (*phosphodiesterase*) — fosfodiesteraza

dlatego też może ona się okazać ważnym środkiem terapeutycznym u chorych z dławicą oporną na leczenie maksymalnymi dawkami wymienionych farmaceutyków. Początkowo istniała obawa, że ranolazyna zwiększa (przeciętnie o 2–6 ms) odstęp QT, co mogłoby się wiązać z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca (tab. 2). Wyniki badania MERLIN TIMI 36 rozwiały jednak te obawy [5]. W jednorocznej obserwacji 6560 pacjentów po przebytym zawale serca bez uniesienia odcinka ST nie wykazano istotnych korzyści ze stosowania ranolazyny w zakresie wystąpienia pierwotnych punktów końcowych, takich jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca (MI, *myocardial infarction*) czy nawracająca dławica. Niespodziewanie zaobserwowano jednak korzystne działanie ranolazyny, gdy na podstawie monitorowania holterowskiego przeanalizowano występowanie częstoskurczów nadkomorowych (SVT, *supraventricular tachycardia*) i komorowych (VT, *ventricular tachycardia*). Pacjenci, u których zastosowano ranolazynę, mieli rzadziej zarówno epizody VT z więcej niż 8 pobudzeniami, jak i SVT oraz paazy komorowe trwające co najmniej 3 sekundy w porównaniu z chorymi z grupy nieotrzymującej wymienionego leku. Należy przeprowadzić jednak więcej badań umożliwiających ocenę potencjalnego wpływu antyarytmicznego ranolazyny.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuściła do stosowania ranolazynę w 2002 roku. Wskazaniem do jej podawania jest terapia przewlekłej dławicy

piersiowej, w połączeniu z amlodypiną, beta-adrenolitykami lub azotanami, u pacjentów bez satysfakcjonującej odpowiedzi na inne leki przeciwdławicowe.

**Iwabradyna** należy do nowej klasy farmaceutyków selektywnie obniżających częstość akcji serca (HR, *heart rate*). Lek ten działa bezpośrednio na węzeł zatokowo-przedsionkowy (SAN, *sinoatrial node*). Iwabradyna w sposób wybiórczy i specyficzny blokuje I(f), prąd rozrusznikowy SAN [6]. Dzięki temu działaniu u zdrowych ochotników HR obniżała się zarówno w spoczynku, jak i przy wysiłku. Borer i wsp. ocenili bezpieczeństwo i skuteczność iwabradyny jako leku przeciwdławicowego i przeciwniedokrwinnego [7]. W podwójnie ślepej próbie liczącej 360 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą podawanie 10 mg iwabradyny 2 razy dziennie powodowało 12-procentowe wydłużenie czasu do pojawienia się 1-milimetrowego obniżenia odcinka ST i zwiększenie o 9,5% tolerancji wysiłku. Ponadto stosowanie tego leku przyczyniło się do 77-procentowej redukcji częstości epizodów dławicowych ( $p < 0,001$ ) [7]. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach były zaburzenia widzenia, które wystąpiły u 14,8% pacjentów (tab. 2). Borer i Henzey [6] wykazali także, że redukcja HR jest najbardziej zaznaczona u osób z wyjściowo największymi wartościami tego parametru. Ta cecha iwabradyny może sprawić, że ryzyko wystąpienia nadmiernej bradykardii u wybranych pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków będzie minimalne.

W 2008 roku na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*) zaprezentowano wyniki badania BEAUTIFUL [8], w którym oceniano iwabradynę jako dodatkowy lek w optymalnej terapii. Do randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania włączono 10 917 osób z CAD i frakcją wyrzutową lewej komory serca mniejszą niż 40%. Pacjenci otrzymywali początkowo 5 mg iwabradyny, a po pewnym czasie dawkę zwiększano do 7,5 mg 2 razy na dobę (n = 5479) albo podawano placebo (n = 5438) jako dodatek do zalecanego w wytycznych typowego leczenia. U większości chorych stosowano beta-adrenolityki (87%). Mimo że nie u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia kwalifikowane jako pierwotny złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje z powodu ostrego MI lub nowo rozpoznanej/zaostrej niewydolności serca), wykazano, że iwabradyna korzystnie działała w podgrupie chorych z HR wynoszącym co najmniej 70 uderzeń na minutę. Efekt ten jest istotny, gdyż częstość akcji serca uważa się za niezależny modyfikowalny czynnik ryzyka u pacjentów z CAD [8].

Obecnie iwabradyna nie jest zatwierdzona przez FDA do stosowania w terapii.

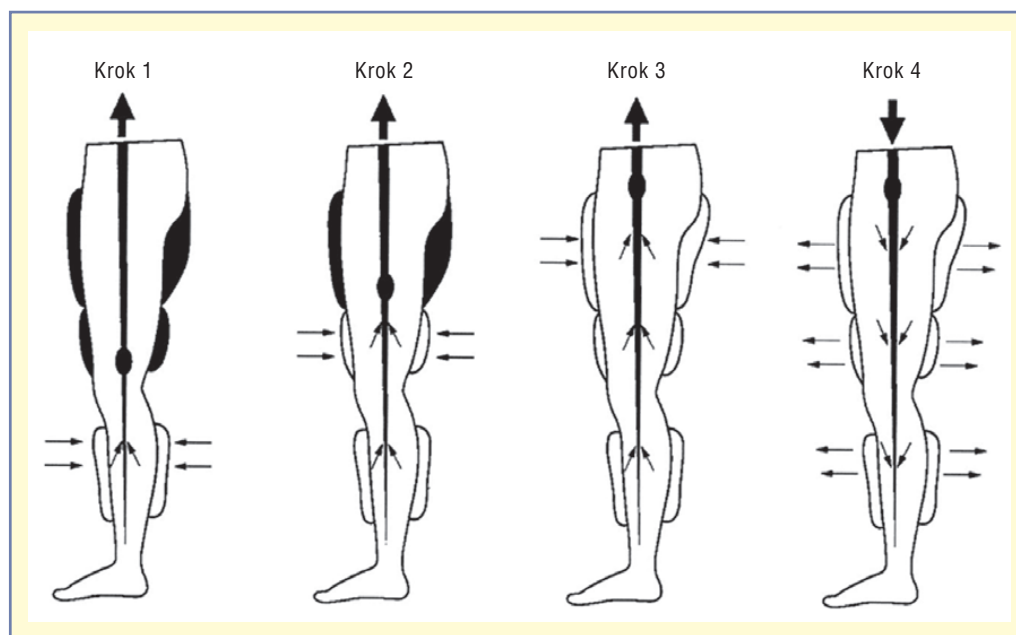
**Nikorandil** jest estrem nikotynamidu. Cechuje się podobnymi właściwościami wazodylatacyjnymi jak azotany i powoduje aktywację zależnych od ATP kanałów potasowych [9]. Lek ten wywiera w taki sposób wpływ kardioprotekcyjny poprzez efekt hartowania serca (*preconditioning effect*). W kilku mniejszych randomizowanych badaniach wykazano, że nikorandil przyjmowany w dawce 10 lub 20 mg 2-krotnie w ciągu doby powodował wydłużenie czasu do wystąpienia obniżenia odcinka ST i czasu trwania ćwiczeń u pacjentów z przewlekłą dławicą poddawanych testom wysiłkowym [10, 11].

Nikorandil poprawia także perfuzję mięśnia sercowego w spoczynku i podczas wysiłku (tab. 2). W badaniu IONA (*The Impact Of Nicorandil in Angina*) [12] podjęto próbę oceny efektu hartowania serca i możliwego działania kardioprotekcyjnego nikorandilu. Wykazano, że lek ten powodował 17-procentową redukcję ryzyka względnego ( $p = 0,014$ ) wystąpienia złożonego pierwotnego punktu końcowego, na który składały się: zgon, zawał serca niezakończony zgonem i hospitalizacje. W trakcie leczenia dominującymi objawami niepożądanymi były bóle głowy i dolegliwości żołądkowo-jelitowe [12]. Niedawno przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, w którym u chińskich pacjentów ze stabilną dławicą piersiową oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

nikorandilu w porównaniu z długodziałającym azotanem [13]. W badaniu tym 232 chorych losowo podzielono do dwóch grup, z których jedna (n = 115) otrzymywała przez 2 tygodnie nikorandil w dawce 5 mg 3 razy na dobę, a druga (n = 117) monoazotan izosorbidu w dawce 20 mg 2 razy dziennie również przez 2 tygodnie. Zaobserwowano, że nikorandil znacząco zmniejszał liczbę napadów dławicowych i powodował redukcję spożycia nitrogliceryny. Obydwa leki wydłużały całkowity czas wykonywania wysiłku oraz czas do wystąpienia bólu w klatce piersiowej w trakcie testów obciążeniowych. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Profil bezpieczeństwa obu leków był podobny. Zaobserwowano jednak trend w kierunku lepszego łagodzenia objawów dławicowych u pacjentów leczonych nikorandilem. Autorzy stwierdzili, że nikorandil może wykazywać takie samo lub bardziej nasilone działanie przeciwdławicowe niż monoazotan izosorbidu [13].

Obecnie nikorandil nie jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w terapii.

**Allopurinol** jest inhibitorem oksydazy ksantynowej (XO, *xanthine oxidase*), który od wielu lat znajduje zastosowanie w leczeniu dny moczanowej. Hamuje on katalizowane przez XO powstawanie kwasu moczowego z hipoksantyny i ksantyny. Zaproponowano wiele różnych mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwdławicowe allopurinolu. Lek ten poprzez inhibicję XO hamuje powstawanie pochodzących z reakcji XO wolnych rodników tlenowych. Te z kolei mogą się przyczyniać do niedokrwiennego uszkodzenia miokardium poprzez katabolizm ATP w trakcie hipoksji [14–16]. Innymi proponowanymi mechanizmami są: inhibicja peroksydacji kwasów tłuszczowych [17], ekspresja czynników szoku termicznego [18], sensytyzacja wapniowa [19] i wpływ na stan antyoksydacyjny komórki [20]. Randomizowane badanie skuteczności wariantów terapii przeprowadzone przez Nomana i wsp. [21] wykazało możliwość przydatności allopurinolu jako skutecznego leku przeciwdławicowego. Do badania włączono 65 pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową. Chorych losowo podzielono na dwie grupy — jedna otrzymywała placebo, a druga allopurinol w dawce 600 mg dziennie przez 6 tygodni. Zaobserwowano, że duże dawki allopurinolu istotnie wydłużały: czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST, całkowity czas wysiłku oraz czas do pojawienia się dolegliwości dławicowych w trakcie wykonywania standardowych testów obciążeniowych u pacjentów z przewlekłą dławicą stabilną. Może to sugerować, że aktywność endogennej XO przyczynia się



**Rycina 1.** Trzy pary mankietów pneumatycznych zakłada się na golenie oraz na dolną i górną część ud. Mankiety wypełniają się sekwencyjnie w trakcie rozkurczu w kierunku od dystalnego do proksymalnego. Ucisk łożyska naczyniowego kończyn dolnych zwiększa ciśnienie rozkurczowe oraz przepływ krwi i powrót żylny. Na początku skurczu ciśnienie w mankietach spada. Napętnienie i uwolnienie są sterowane czasowo zgodnie z załamkiem R w trakcie monitorowania elektrokardiograficznego. Wartości ciśnienia zadanego i czas trwania inflacji oraz deflacji można zmienić po przeanalizowaniu kształtu fal ciśnienia i elektrokardiogramu widocznego na ekranie monitora do kontrapulsacji zewnętrznej

w jakiś sposób do wystąpienia indukowanego wysiłkiem fizycznym niedokrwienia mięśnia sercowego. Do głównych działań niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje z nadwrażliwości i wysypki.

Allopurinol nie został zatwierdzony przez FDA do leczenia przeciwdławicowego. W wytycznych zaleca się podawanie różnych leków w celu optymalizacji terapii u chorych z RAP. Strategia ta jest jednak nie zawsze możliwa do zastosowania z powodu wielu interakcji lekowych i występujących działań niepożądanych. W związku z tym badacze wciąż oceniają inne możliwości leczenia nefarmakologicznego.

## Postępowanie nefarmakologiczne

### Kontrapulsacja zewnętrzna

Procedura kontrapulsacji jest od prawie półwiecza przedmiotem badań. Uważa się ją za bezpieczną, bardzo korzystną, taną i nieinwazyjną metodę leczenia pacjentów z RAP, u których występuje lub nie występuje dysfunkcja lewej komory/niewydolność serca [2]. Kontrapulsacja zewnętrzna składa się z bramkowanego elektrokardiograficznie nagłe-

go sekwencyjnego ucisku kończyn dolnych w trakcie rozkurczu serca, po którym następuje jednoczesna dekompresja podczas skurczu. Działanie to wywołuje efekt hemodynamiczny podobny do kontrapulsacji wewnątrzortalnej (IABP, *intraaortic balloon pump*). W przeciwieństwie do IABP terapia przy użyciu EECF powoduje zwiększenie powrotu żylnego (ryc. 1). Pełen cykl terapeutyczny składa się z 35 sesji po 1 godzinie dziennie.

Korzyści wynikające z leczenia przy użyciu EECF obejmują: zmniejszenie częstości objawów dławicowych i związanego z tym stosowania azotanów, zwiększenie tolerancji wysiłku, korzystne efekty psychosocjalne i lepszą jakość życia, wydłużenie czasu do wystąpienia indukowanego wysiłkiem obniżenia odcinka ST oraz poprawę w zakresie towarzyszących zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego.

Wyniki ostatnich badań świadczą o tym, że leczenie przy użyciu EECF może poprawiać kontrolę objawów dławicowych i zmniejszać zachorowalność w dłuższej obserwacji poprzez: 1) poprawę funkcjonowania śródbłonna; 2) promocję tworzenia krążenia obocznego; 3) poprawę funkcji skurczowej lewej komory serca; 4) bardziej wydajne zużycie tlenu ( $VO_2$ ); 5) regresję zmian miażdżycowych

Tabela 3. Lista badań

Autorzy (odniesienie)	Rok	N	Długość obserwacji	Ustąpienie objawów dławicowych (%)	Zużycie azotanów (częstość)	Wydolność wysiłkowa (%)	Scyntygrafia talowa SPECT
<b>Różne badania oceniające EECP u pacjentów z dławicą lekooporną</b>							
Lawson i wsp. [23]	1996	50	35 tygodni*	↓ (100%)	↓	NB	↑ (80%)
Arora i wsp. [24]	1999	139	35 tygodni*	↓	↓	↑	NB
Barsness i wsp. [25]	2001	978	35 tygodni*	↓ (81%)	↓	NB	↑ (83%)
Fitzgerald i wsp. [26]	2003	4454	35 tygodni*	↓	↓	NB	NB
Soran i wsp. [27]	2006	363	35 tygodni*	↓ (72%)	↓ (52%)	NB	NB
<b>Randomizowane badania oceniające stymulację rdzenia kręgowego u pacjentów z dławicą lekooporną</b>							
Mannheimer i wsp. [38]	1998	104	NB	↓	↓	NB	NB
Hautvast i wsp. [39]	1998	25	NB	↓ (41%)	↓ (48%)	↑ (19%)	NB
Greco i wsp. [40]	1999	517	NB	NB	NB	NB	NB
Di Pede i wsp. [41]	2003	104	NB	↓ (73%)	NB	NB	NB
<b>Opublikowane badania na temat laserowej rewaskularyzacji u pacjentów z dławicą lekooporną</b>							
Schofield i wsp. [43]	1999	79	12 tygodni	↓ **	↓	Bez zmian	NB
Allen i wsp. [44]	1999	178	120 dni	↓ **	↓	↑	Bez zmian
Burkhoff i wsp. [45]	1999	79	12 tygodni	↓ **	↓	↑	Bez zmian

\*35-tygodniowa sesja terapeutyczna; \*\*ze związaniem z tym zwiększeniem punktacji w kwestionariuszu oceny jakości życia (QOL, *quality of life*); SPECT (*single photon emission computed tomography*) — tomografia emisyjna pojedynczych fotonów; EECP (*enhanced external counterpulsation*) — zewnętrzna kontrapulsacja; ↑ — wzrost; ↓ — spadek; NB — niebadane

i 6) wywieranie podobnego wpływu na krążenie jak przy treningu fizycznym obwodowych partii ciała [22]. W wielu badaniach klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich 20 lat wykazano, że terapia EECP jest bezpieczna dla pacjentów z RAP. Ponadto odpowiedź kliniczna po EECP wynosi przeciętnie 70–80% (tab. 3 [23–27]); odsetek ten utrzymuje się do 5 lat [28]. Jest to terapia nie tylko bezpieczna dla pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca, ale również poprawia jakość życia i wydolność fizyczną oraz w dłuższej obserwacji funkcjonowanie lewej komory serca [27, 29, 30]. Objawy niepożądane obejmowały: dolegliwości bólowe kończyn dolnych i talii, otarcia skóry, wybroczyny i podbiegnięcia krwawe u pacjentów stosujących pochodne kumaryny z niekontrolowaną wartością międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *International Normalized Ratio*), parestezje i zaostżenia niewydolności serca u chorych z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca.

Metoda EECP jest procedurą zatwierdzoną do leczenia przez FDA. W wytycznych ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) umieszczono ją w klasie zaleceń IIB do stosowania u chorych z RAP. Od 2002 roku zgromadzono jednak wiele danych przemawiających za umieszczeniem EECP w klasie zaleceń IIa. Kwestia ta może być przedmiotem dyskusji podczas tworzenia nowych wytycznych ACC/AHA.

## Techniki neurostymulacyjne

**Przeznikowa stymulacja elektryczna nerwów** (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) może zmniejszać objawy w przewlekłej dławicy odpornej na leczenie. Terapia TENS wiąże się ze stosowaniem prądu o niskim napięciu, który jest podawany przez elektrody przytwierdzone do miejsca bólu w klatce piersiowej. Procedura ta odbywa się głównie w mechanizmie teorii bramkowania bólu. Stymulacja włókien nerwowych aferentnych o dużej średnicy powoduje zablokowanie impulsów z włókien nerwowych o małej średnicy do istoty galaretowatej rdzenia kręgowego [31]. Inną popularną teorią tłumaczącą mechanizm działania TENS o niskiej częstotliwości jest aktywacja szlaków endogennych opioidów. Co ciekawe, efekt działania TENS o niskiej częstotliwości (w przeciwieństwie do wysokiej) jest odwracalny po podaniu naloksonu (antagonisty opioidów) [32]. Zaproponowano także inne mechanizmy wyjaśniające działanie TENS, na przykład zwiększenie stężenia endorfin we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym [33]. Sanderson [34] wykazał istotne zmniejszenie objawów oraz konieczności stosowania nitrogliceryny u 14 pacjentów z RAP. W badaniu tym obserwowano wydłużenie czasu trwania wysiłku fizycznego ze średnio 414 ms do 478 ms i znaczącą redukcję całkowitego obniżenia odcinka ST w trakcie maksymalnego wysiłku i przy kontrolowanym limicie tętna: 90% częstości akcji serca.

Mannheimer i wsp. [35] w swoim badaniu ocenili efekty działania TENS na systemowe i wieńcowe parametry hemodynamiczne oraz metabolizm mięśnia sercowego w dławicy indukowanej stymulacją zatoki wieńcowej. U pacjentów z objawami dławicowymi wywołanymi stymulacją zatoki wieńcowej po zastosowaniu TENS zaobserwowano zwiększoną tolerancję na stymulację ( $142 \pm 23$  w porównaniu z  $124 \pm 20$  tolerowanych uderzeń na minutę;  $p < 0,001$ ), lepszy metabolizm mleczanów ( $2 \pm \pm 36\%$  w porównaniu z  $-18 \pm 43\%$ ;  $p < 0,01$ ) i mniej zaznaczone obniżenia odcinka ST ( $2,3 \pm 1,1$  mm w porównaniu z  $2,9 \pm 2,6$  mm;  $p < 0,05$ ) [35]. Korzyści ze stosowania TENS wynikają z faktu, że jest to metoda wymagająca biernego udziału chorego, nieinwazyjna i niezależniająca oraz nie powoduje żadnych potencjalnie szkodliwych działań niepożądanych.

Metoda TENS nie została zatwierdzona przez FDA do leczenia RAP.

**Stymulacja rdzeniowa** (SCS, *spinal cord stimulation*) jest inną metodą neurostymulacji. Uważa się, że SCS blokuje przewodzenie bólu poprzez stymulację sznurów tylnych. Powoduje to zahamowanie przepływu pobudzeń w drodze rdzeniowo-wzgórzowej, którą przenoszony jest ból [36, 37]. W badaniach klinicznych oceniano zastosowanie SCS w terapii RAP (tab. 3 [38–41]). W systematycznym przeglądzie Taylora i wsp. [42] przeanalizowano 7 randomizowanych badań oceniających 270 pacjentów. Zaobserwowano w nich, że SCS było skuteczną i bezpieczną procedurą leczniczą u osób z RAP w porównaniu z pomostowaniem aortalno-wieńcowym i przezskórną laserową rewaskularyzacją mięśnia sercowego (PTMLR, *percutaneous transmyocardial laser revascularization*). Wśród potencjalnych korzyści należy wymienić łatwość stosowania i możliwość przenoszenia urządzenia, co umożliwi pacjentom podjęcie obowiązków w domu i w pracy. Głównym działaniem niepożądanym SCS było ryzyko wystąpienia krwaka nadtwardówkowego i infekcji, które zaobserwowano u około 1% chorych. Ponadto SCS może niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie rozruszników i implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów przez zablokowanie funkcji rozrusznika. Ryzyko to można zmniejszyć, programując obydwie urządzenia na stymulację w trybie bipolarnym, ustawienie częstotliwości stymulatora na 20 Hz i wykonywanie programowania SCS w warunkach ciągłego monitorowania parametrów sercowych.

Stymulacja rdzeniowa nie jest zatwierdzona przez FDA do leczenia RAP, lecz w wytycznych ACC/AHA umieszczono ją w klasie zaleceń IIb w leczeniu dławicy opornej.

## Metody rewaskularyzacji laserowej

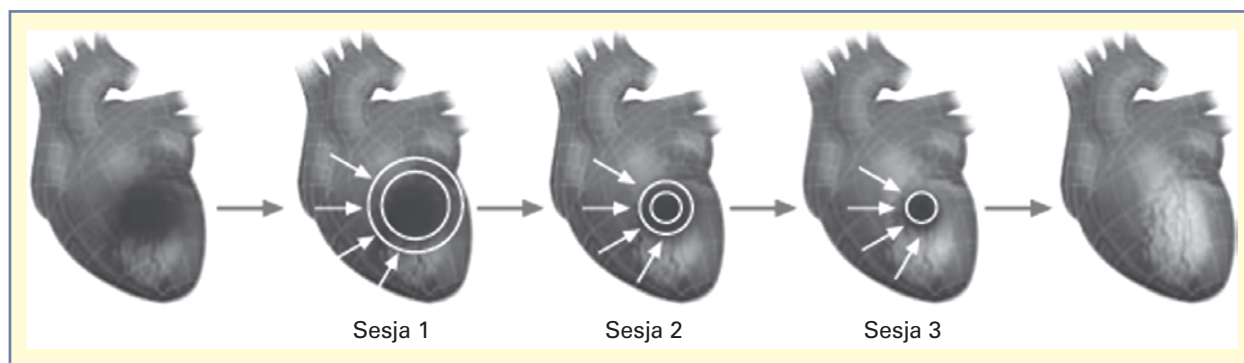
**Przezięśniowa rewaskularyzacja laserowa** (TMR/TMLR, *transmyocardial laser revascularization*) jest znaną od dwóch dekad, nowoczesną metodą leczenia inwazyjnego u chorych z RAP [43]. W procedurze tej, przy użyciu lasera CO<sub>2</sub> o wysokiej energii, dochodzi do powstania 20–40 pełnościennych kanałów w obrębie mięśnia sercowego. Krótkotrwały ręczny ucisk powierzchni nasierdziejowej umożliwia zamknięcie wylotu kanałów. Początkowo uważano, że w procedurze tej główną rolę odgrywa bezpośrednia perfuzja miokardium krwią pochodzącą z lewej komory serca, która przepływała poprzez wytworzone kanały (podobnie jak w krążeniu gadów). Na podstawie obserwacji wczesnego zamykania tych kanałów i wyników badań histopatologicznych, w których nie uwidoczono połączenia między kanałami nasierdziejowymi a ubytkiem we wsierdziu, stwierdzono, że powyższa teoria jest błędna. Obecnie uważa się, że laser może stymulować angiogenezę i powodować zniszczenie włókien nerwowych w sercu, co wpływa na uśmierzenie bólu dławicowego. W licznych randomizowanych badaniach chirurgicznych oceniano bezpieczeństwo i skuteczność TMLR u pacjentów z RAP (tab. 3 [43–45]).

Procedura ta okazała się korzystna u 80% osób w obserwacji krótkoterminowej. Nie przeprowadzono jednak wystarczającej liczby badań, w których oceniano by skuteczność i uwolnienie od dolegliwości dławicowych w obserwacji odległej. Początkowo badano przydatność TMR jako terapii wyłącznej u chorych z RAP, jednak obecnie stosuje się go głównie w połączeniu z pomostowaniem aortalno-wieńcowym.

Metoda TMR nie jest zaaprobowana przez FDA do leczenia RAP, lecz procedurę tę umieszczono w wytycznych ACC/AHA w klasie zaleceń IIa w terapii dławicy lekoopornej.

## Przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Procedurę TMR wykonuje się obecnie przezskórnie w sposób mniej inwazyjny. Zabieg ten określono jako PTMLR. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu PACIFIC (*Potential Angina Class Improvement From Intramyocardial Channels*) Oesterle i wsp. [46] porównali PTMLR dodaną do typowej terapii i tylko standardowe leczenie u 221 pacjentów z RAP w III lub IV stopniu według klasyfikacji CCS (*Canadian Cardiovascular Society*). Po 12 miesiącach w grupie PTMLR zaobserwowano znaczącą poprawę: tolerancji wysiłku, dolegliwości dławicowych i jakości życia. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic między grupami w zakresie



**Rycina 2.** Strategia lecznicza: podczas każdej sesji fale uderzeniowe są dostarczane do granicy obszaru niedokrwienia (dzięki uprzejmości Gil Hakim, Medispec Ltd.)

całkowitej śmiertelności. W podobnym badaniu Whitlow i wsp. [47] porównali PTMLR dodane do typowego leczenia i tylko standardową terapię u 330 pacjentów z RAP w II, III lub IV stopniu według klasyfikacji CCS. Po 12 miesiącach stwierdzono poprawę w skalach oceniających dolegliwości dławicowe, tolerancję wysiłku i jakość życia. Podobnie jak w poprzednim badaniu, w obserwacji jednorocznej nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu między dwoma grupami. Wyniki badania DIRECT (*DMR In Regeneration of Endomyocardial Channels Trial*) przeprowadzonego przez Leon [48] ostudziły początkowy entuzjazm związany z laserową rewaskularyzacją serca. Do randomizowanego badania prospektywnego włączono 298 pacjentów i podzielono ich losowo do jednego z 3 ramion projektu: placebo procedury PTMLR, niskiej dawki PTMLR (10–15 wytworzonych kanałów) lub wysokiej dawki PTMLR (20–25 wytworzonych kanałów). Wyniki były bardzo podobne we wszystkich ramionach badania i świadczyły o wystąpieniu dużego efektu placebo [48]. Przeszkorną laserową rewaskularyzację mięśnia sercowego, choć popularną w latach 90. XX wieku, postrzega się w sposób coraz mniej entuzjastyczny, głównie z powodu wspomnianego efektu placebo.

### Najnowsze metody poddawane obecnie badaniom

**Rewaskularyzacja serca za pomocą fali uderzeniowej** (ESMR, *extracorporeal shockwave myocardial revascularization*) polega na stosowaniu fal uderzeniowych (SW, *shockwaves*) o niskiej intensywności (1/10 dawki stosowanej w litotrypsji), które dostarcza się do niedokrwionego miokardium. Fale uderzeniowe wytwarza się w specjalnym generatorze i podaje w formie skupionej wiązki za pomocą aplikatora. Procedurę tę wykonuje się pod

kontrolą echokardiograficzną. W celu uniknięcia wystąpienia arytmii podawanie fal uderzeniowych jest zsynchronizowane z załamkiem R pacjenta. Na początku u chorego wykonuje się wysiłkową scyntyografię perfuzyjną serca metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single photon emission computed tomography*) w celu określenia obszarów niedokrwienia. Następnie te same obszary lokalizuje się przy użyciu ultrasonografii, a w miejsce niedokrwienia podaje się fale uderzeniowe (ryc. 2). W celu osiągnięcia optymalizacji terapii wymagane jest przeprowadzenie kilku zabiegów.

Wykazano, że w wyniku użycia SW powstają naprężenia na błonach komórkowych i zachodzi nieenzymatyczna synteza tlenu azotu z L-argininy i nadtlenku wodoru [49]. U świń terapia z zastosowaniem SW powodowała zwiększenie stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i jego receptora Flt-1 w komórkach endotelium *in vitro* oraz VEGF w niedokrwionym miokardium *in vivo* [50]. Czynniki te są niezbędne w procesie inicjacji waskulogenezy i/lub angiogenezy. W małym badaniu Fukumoto i wsp. [51] zaprezentowali zastosowanie SW u 9 pacjentów. Terapia z użyciem SW spowodowała zmniejszenie nasilenia objawów, poprawę w klasyfikacji CCS i zmniejszenie zużycia nitrogliceryny. Leczenie to poprawiło także perfuzję mięśnia sercowego, jak oceniono w wysiłkowej scyntygrafii talowej po podaniu dipirydamolu. Ponadto nastąpiło zmniejszenie częstości i ciężkości napadów dławicowych. Poprawiały się także tolerancja wysiłku i jakość życia [51]. W razie konieczności zabiegi z użyciem SW można powtarzać w celu leczenia pacjentów. Na modelu zwierzęcym Uwatoku i wsp. [52] zaprezentowali zahamowanie pozawałowej przebudowy lewej komory i brak działań niepożądanych po leczeniu z zastosowaniem SW. Procedu-



rę tę wciąż poddaje się ocenie. Konieczne jest wykonanie większej liczby badań, zwłaszcza prospektywnych i randomizowanych, w celu określenia efektów leczenia SW u pacjentów z RAP.

Leczenie SW nie zostało wciąż zatwierdzone przez FDA do terapii chorych z RAP.

### Wnioski

Wraz ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu CAD i starzeniem się populacji liczba pacjentów diagnozowanych z powodu RAP będzie wzrastać. Problem ten już wzbudził uwagę epidemiologów, a także zainteresowanie wśród badaczy i naukowców, którzy rozpoczęli poszukiwania nowych terapii. Wobec obecnych dowodów ranolazyna i kontr pulsacja zewnętrzna stają się coraz powszechniej akceptowanymi metodami leczenia alternatywnego u chorych z RAP.

Wielodyscyplinarne podejście w opiece nad pacjentami przyniesie lepszą kontrolę objawów dławicowych i jakości życia. Bardzo potrzebni są badacze i lekarze, którzy potrafiliby połączyć te nowe alternatywne formy leczenia w celu osiągnięcia celów terapeutycznych u pacjentów z RAP.

### Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów dotyczącego tej pracy.

### Piśmiennictwo

- Soran O. Treatment options for refractory angina pectoris: enhanced external counterpulsation therapy. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2009; 11: 54–60.
- Manchanda A., Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: Step beyond medical management for patients with angina and heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1523–1531.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–1516.
- Fraser H., Belardinelli L., Wang L., Light P.E., McVeigh J.J., Clanachan A.S. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2006; 41: 1031–1038.
- Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. i wsp.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775–1783.
- Borer J.S., Heuzey J.Y. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. *Am. J. Ther.* 2008; 15: 461–473.
- Borer J.S., Fox K., Jaillon P., Lerebours G.; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–823.
- Ferrari R., Ford I., Fox K., Steg P.G., Tendera M.; Beautiful Study Group. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: baseline characteristics of the study population. *Cardiology* 2008; 110: 271–282.
- Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60: 955–974.
- Rafferty E.B., Lahiri A., Hughes L.O., Rose E.L. A double-blind comparison of a beta-blocker and a potassium channel opener in exercise induced angina. *Eur. Heart J.* 1993; 14 (supl. B): 35–39.
- Di Somma S., Liguori V., Petitto M. i wsp. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 7: 119–123.
- 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.
- Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X. i wsp. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ. J.* 2007; 71: 826–833.
- Guan W., Osanai T., Kamada T. i wsp. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 699–705.
- Johnson W.D., Kayser K.L., Brenowitz J.B., Saedi S.F. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am. Heart J.* 1991; 121: 20–24.
- Kaliakin I.E., Mit'kin A.F. Effects of allopurinol on uric acid metabolism and lipid peroxidation in ischemic heart disease patients with stable angina. *Kardiologia* 1993; 33: 15–17.
- Coghlan J.G., Flitter W.D., Clutton S.M. i wsp. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107: 248–256.
- Nishizawa J., Nakai A., Matsuda K., Komeda M., Ban T., Nagata K. Reactive oxygen species play an important role in the activation of heat shock factor 1 in ischemic-reperfused heart. *Circulation* 1999; 99: 934–941.
- Perez N.G., Gao W.D., Marban E. Novel myofilament Ca<sup>2+</sup>-sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ. Res.* 1998; 83: 423–430.
- Qayumi A.K., Godin D.V., Jamieson W.R., Ko K.M., Poostizadeh A. Correlation of red cell antioxidant status and heart-lung function in swine pretreated with allopurinol (a model of heart-lung transplantation). *Transplantation* 1993; 56: 37–43.
- Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375: 2161–2167.
- Bonetti P.O., Barsness G.W., Keelan P.C. i wsp. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1761–1768.
- Lawson W.E., Hui J.C., Zheng Z.S. i wsp. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996; 87: 271–275.

24. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. i wsp. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1833–1840.
25. Barsness G., Feldman A.M., Holmes D.R., Jr., Holubkov R., Kelsey S.F., Kennard E.D.; International EECP Patient Registry Investigators. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin. Cardiol.* 2001; 24: 435–442.
26. Fitzgerald C.P., Lawson W.E., Hui J.C., Kennard E.D.; IEPR Investigators. Enhanced external counterpulsation as initial revascularization treatment for angina refractory to medical therapy. *Cardiology* 2003; 100: 129–135.
27. Soran O., Kennard E.D., Kfoury A.G., Kelsey S.F.; IEPR Investigators. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from the International EECP Patient Registry). *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 17–20.
28. Lawson W.E., Hui J.C., Kennard E.D., Kelsey S.F., Michaels A.D., Soran O.; International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry Investigators. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin. Cardiol.* 2006; 29: 69–73.
29. Soran O., De Lame P.A., Fleishman B., Grossman W., Feldman A.M. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multi-center feasibility study. *Congest. Heart Fail.* 2002; 8: 204–208.
30. Soran O., Kennard E.D., Kelsey S.F., Holubkov R., Strobeck J., Feldman A.M. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Congest. Heart Fail.* 2002; 8: 297–302.
31. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–979.
32. Sjolund B.H., Eriksson M.B. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res.* 1979; 173: 295–301.
33. Hughes G.S., Jr., Lichstein P.R., Whitlock D., Harker C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys. Ther.* 1984; 64: 1062–1066.
34. Sanderson J.E. Electrical neurostimulators for pain relief in angina. *Br. Heart J.* 1990; 63: 141–143.
35. Mannheimer C., Carlsson C.A., Emanuelsson H., Vedin A., Waagstein F., Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985; 71: 308–316.
36. Mannheimer C., Eliasson T., Andersson B. i wsp. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993; 307: 477–480.
37. Hautvast R.W., Blanksma P.K., DeJongste M.J. i wsp. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 462–467.
38. Mannheimer C., Eliasson T., Augustinsson L.E. i wsp. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: The ESBY study. *Circulation* 1998; 97: 1157–1163.
39. Hautvast R.W., Brouwer J., DeJongste M.J., Lie K.I. Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris: a prospective ambulatory electrocardiographic study. *Clin. Cardiol.* 1998; 21: 33–38.
40. Greco S., Auriti A., Fiume D. i wsp. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow-up. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 26–32.
41. Di Pede F., Lanza G.A., Zuin G. i wsp.; Investigators of the Prospective Italian Registry of SCS for Angina Pectoris. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 951–955.
42. Taylor R.S., De Vries J., Buchser E., Dejongste M.J. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2009; 9: 13.
43. Schofield P.M., Sharples L.D., Caine N. i wsp. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519–524.
44. Allen K.B., Dowling R.D., Fudge T.L. i wsp. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1029–1036.
45. Burkhoff D., Schmidt S., Schulman S.P. i wsp. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. ATLANTIC Investigators. *Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison.* *Lancet* 1999; 354: 885–890.
46. Oesterle S.N., Sanborn T.A., Ali N. i wsp. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: The PACIFIC randomised trial. Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels. *Lancet* 2000; 356: 1705–1710.
47. Whitlow P.L., DeMaio S.J., Perin E.C. i wsp. One-year results of percutaneous myocardial revascularization for refractory angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1342–1346.
48. Leon M. DIRECT trial: late breaking trials. Presented at: Transcatheter Therapeutics, October 20, 2000, Washington 2000.
49. Gotte G., Amelio E., Russo S., Marlinghaus E., Musci G., Suzuki H. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett.* 2002; 520: 153–155.
50. Nishida T., Shimokawa H., Oi K. i wsp. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004; 110: 3055–3061.
51. Fukumoto Y., Ito A., Uwatoku T. i wsp. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2006; 17: 63–70.
52. Uwatoku T., Ito K., Abe K. i wsp. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron. Artery Dis.* 2007; 18: 397–404.