

Nawracające niedokrwienie — istotny problem terapeutyczny u pacjenta z przewlekłą chorobą wieńcową

Recurrent ischemia — important therapeutic problem in patients with chronic coronary artery disease

Jarosław D. Kasprzak

II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Abstract

On the basis of the results of multicenter trials and practice guidelines, the authors of this article present current data concerning the treatment of stable angina. Basic information about mechanisms of action, contraindications and side effects of various agents used in the treatment of coronary artery disease are provided. Revascularization procedures are also shortly discussed. (Folia Cardiol. 2004; 11: 319–326)

stable coronary artery disease, recurrent ischemia, pharmacotherapy

Zasady współczesnego leczenia stabilnej choroby wieńcowej

Współcześnie pojmowane leczenie pacjentów z przewlekłą, stabilną chorobą wieńcową ma dwa podstawowe cele: poprawę rokowania poprzez zmniejszenie ryzyka zgonu oraz groźnych powikłań miażdżycy (przede wszystkim zawału serca) oraz poprawę jakości życia pacjenta (poprzez zmniejszenie lub usunięcie dolegliwości dławicowych i zwiększenie tolerancji wysiłku). Mimo oczywistego priorytetu, jakim jest stosowanie leków pozwalających uzyskać poprawę przeżycia, odpowiednia terapia przewlekłej choroby wieńcowej wymaga umiejętnego łączenia obydwu metod. Umiejętność właściwego leczenia objawowego jest szczególnie ważna u osób z zaawansowaną miażdżycą, w podeszłym wieku (chorych z *a priori* krótszym prognozowanym

okresem przeżycia), u pacjentów z objawami występującymi po leczeniu rewaskularyzacyjnym lub wyłączonych z tej terapii. Podstawowe metody leczenia przewlekłej choroby wieńcowej przedstawiono w tabeli 1.

Wśród leków przeciwdławicowych można wyróżnić dwie zasadniczo różniące się mechanizmem działania grupy preparatów — leki o podstawowym działaniu hemodynamicznym oraz leki metaboliczne.

Do pierwszej grupy należą β -adrenolityki, azotany (oraz pochodne sydnonimin o analogicznym mechanizmie działania — molsidomina) i antagoniści wapnia, o których wiadomo, że są skutecznymi lekami przeciwdławicowymi — charakteryzują się podobną skutecznością w zmniejszaniu częstości występowania bólów stenokardialnych oraz w podwyższeniu progu tolerancji wysiłku u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Wspólną cechą ich mechanizmu działania jest zmniejszanie zapotrzebowania serca na tlen poprzez redukcję obciążenia wstępnego, obciążenia następczego lub/i częstości pracy i inotropizmu serca. Dwie ostatnie grupy zwiększają także przepływ wieńcowy przez rozszerzenie naczyń wieńcowych. Leki hemodynamiczne, szczególnie β -adrenolityki [20], zaleca się jako preparaty pierwszego rzutu w leczeniu dławicy piersiowej.

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Jarosław D. Kasprzak
II Katedra i Klinika Kardiologii UM
Szpital im. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź
e-mail: kasprzak@ptkardio.pl
Nadesłano: 5.04.2004 r. Przyjęto do druku: 10.05.2004 r.

Tabela 1. Podstawowe metody leczenia przewlekłej choroby wieńcowej**Table 1.** Basic treatment methods in stable coronary artery disease

Sposoby leczenia poprawiające przeżycie w stabilnej chorobie wieńcowej	Leki poprawiające komfort życia w stabilnej chorobie wieńcowej	Metody nefarmakologiczne zmniejszające nasilenie dławicy
Kwas acetylosalicylowy [1, 2]	Azotany krótko- i długodziałające, molsidomina [3]	Koronaroplastyka/pomostowanie aortalno-wieńcowe**
Beta-adrenolityki (po zawale serca) [4]	Beta-adrenolityki	Zewnętrzna kontrapulsacja [5]
Inhibitory konwertazy angiotensyny II [6]	Inhibitory konwertazy angiotensyny II [7]	Rewaskularyzacja laserowa [8]
Statyny [9, 10] stymulacja	Antagoniści wapnia [11]	Neuromodulacja przezskórną lub rdzenia kręgowego [12]
Nikorandil* [13]	Iwabradyna i inne inhibitory I _r * [14]	Podawanie czynników angiogenetycznych/terapia genowa [15]
Pomostowanie aortalno-wieńcowe — poprawa przeżycia tylko u osób z chorobą trójnaczyniową i zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej	Leki metaboliczne: trimetazydyna [16, 17], ranolazyna* [18], L-(propionyl) karnityna	Metody anesteziologiczne (blokada zwoju gwiazdzistego [19]/znieczulenie nadtwardówkowe/ endoskopowa sympatektomia piersiowa)

*Lek niedostępny w Polsce; **u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Bardziej złożony mechanizm działania przeciwdławicowego dotyczy inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny II — poza efektem wazodylatacyjnym istotny jest także korygujący wpływ na przebudowę serca i naczyń oraz hamowanie włóknienia, co poprawia rezerwę przepływu wieńcowego [7]. Istnieją dane wskazujące, że skojarzenie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny II z tradycyjnymi lekami hemodynamicznymi może powodować korzystny efekt [21].

Drugą grupą są leki o działaniu metabolicznym, z których w Polsce dostępna jest trimetazydyna (podobnym lekiem stosowanym w Stanach Zjednoczonych jest ranolazyna). Ich działanie nie wiąże się ze zmianami stanu hemodynamicznego lub aktywnością wazodylatacyjną — są to preparaty, których zadaniem jest zmniejszanie wrażliwości miokardiocytów na niekorzystne efekty niedokrwienia. Naturalnym mechanizmem tego typu jest tzw. hartowanie przez niedokrwienie. Polega ono na uruchomieniu przez incydent niedokrwienia (nie w pełni poznanych) szlaków metabolicznych chroniących przed konsekwencjami kolejnych epizodów; prawdopodobnie istotny jest szlak sygnałów związanych z kinezą proteinową C [22], aktywowany przez substancje wywołujące niedokrwienie. Pozwala on istotnie zmniejszyć strefę uszkodzenia niedokrwienego, ale nie zapobiega wystąpieniu zawału serca [23]. Innym z postulowanych mechanizmów jest otwieranie ATP-zależnych kanałów potasowych sarkolemy i błon mitochondriów kardiomiocytów

(lekiem o właściwościach umożliwiających otwieranie powyższych kanałów jest m.in. nikorandil). W odróżnieniu od mechanizmu hartowania przez niedokrwienie, trimetazydyna [24] i ranolazyna wywierają działanie cytoprotekcyjne poprzez poprawę wykorzystania zasobów energetycznych w warunkach niedokrwienia (blokując oksydację kwasów tłuszczowych na poziomie enzymu 3-KAT, długołańcuchowej tiolazy 3-ketoacylo-CoA) [25], co prowadzi do zwiększenia utylizacji glukozy i poprawy skuteczności sprzężenia glikolizy z utlenianiem glukozy. Działanie to wywołuje efekt ochronny na kardiomiocyty, zapobiega niedoborowi wewnątrzkomórkowego ATP i kwasicy. Klinicznym przejawem takiego działania jest poprawa tolerancji wysiłku, zmniejszenie dolegliwości dławicowych oraz ochrona przed zaburzeniami kurczliwości, wywołanymi obciążeniem dobutaminą [26], a także poprawa rezerwy kurczliwości miokardium w kardiomiopatii niedokrwiennej [27]. Lek ma działanie przeciwdławicowe podobne do preparatów o działaniu hemodynamicznym (propranolol, nifedipina). Od 1997 r. wymienia się go w wytycznych dotyczących leczenia dławicy, opracowanych przez europejskie i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne.

Oporna dławica piersiowa

Problem nawracającej lub odpornej na leczenie dławicy piersiowej jest istotny i dokładnie zdefiniowany. Dławica oporna na leczenie, zgodnie ze sta-

nowiskiem Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [28], to przewlekłe, trwające powyżej 3 miesięcy schorzenie, charakteryzujące się występowaniem typowych dławicowych bólów, wynikających z obecności zmian w naczyniach wieńcowych, niepoddających się leczeniu farmakologicznemu, zabiegowemu ani chirurgicznemu. Oprócz grupy chorych, u których przeprowadzenie rewaskularyzacji jest niemożliwe (z powodu rozsianej miażdżycy tętnic wieńcowych, przeciwskazań zabiegowych lub zaawansowanego wieku), coraz liczniejsza staje się populacja pacjentów po uprzednich zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) lub angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), u których wyczerpano możliwości leczenia zabiegowego lub nie spowodowało ono pełnej poprawy objawowej. Mimo że brakuje dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących tak określonej grupy chorych, według informacji pochodzących ze szwedzkiego rejestru z 1998 r. występowanie odpornej dławicy może dotyczyć 5–15% pacjentów kierowanych na zabieg koronarografii; szacuje się, że w europejskiej skali jest 30–50 000 pacjentów z dławicą oporną na leczenie na rok. Ciągły rozwój i zwiększająca się powszechność inwazyjnych metod leczenia osób z chorobą wieńcową oraz zwiększająca się średnia długość życia powodują, że liczebność tej trudnej do leczenia populacji chorych będzie się zwiększać.

Rozpoznanie nawrotu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej u pacjenta po przebytych zabiegu rewaskularyzacji wymaga przede wszystkim różnicowania z niekardiologicznymi przyczynami bólu i wykazania związku objawów z niedokrwieniem miokardium. W celu potwierdzenia wieńcowej etiologii dławicy oraz wykluczenia możliwości przeprowadzenia CABG lub PTCA często niezbędne jest wykonanie kontrolnej koronarografii. Mimo takiej strategii u wielu pacjentów będzie jednak konieczna intensyfikacja leczenia, którego pierwszym i podstawowym etapem jest optymalizacja farmakoterapii i uzyskanie maksymalnego efektu przeciwdławicowego.

Skojarzone leczenie dławicy bolesnej — rola leków metabolicznych

Zagadnienie politerapii przeciwdławicowej jest złożone. Łączenie leków przeciwdławicowych z różnych grup jest regułą — niemal każdemu pacjentowi zalecono stosowanie krótkodziałającego azotanu w celu doraźnego przerywania bólu dławicowego oraz długodziałającego leku zapobiegającego niedokrwieniu. Problem politerapii jest jednak szczegól-

nie istotny u osób z nawracającym niedokrwieniem — wówczas niezbędne jest zastosowanie kombinacji preparatów maksymalizującej efekt ochronny. Dostępność wielu grup leków o odmiennych mechanizmach działania pozwala stworzyć bardzo wiele kombinacji o zróżnicowanych efektach terapeutycznych, spośród których jedynie niektóre przebadano.

Łączenie leków z różnych grup hemodynamicznych jest stosowanym od lat sposobem potencjalizacji efektu przeciwdławicowego. Ma on charakter empiryczny, ale dostępne badania dotyczące synergizmu β -adrenolityków, antagonistów wapnia i azotanów dostarczają informacji o niewielkim efekcie addycyjnym. Wyniki badań *Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET)* [29] i *The International Multicenter Angina Exercise (IMAGE)* [30] sugerują, że efektywność połączeń β -adrenolityku z antagonistą wapnia nie jest większa niż w przypadku monoterapii.

Celem badania TIBET była ocena efektów leczenia grupy 608 pacjentów z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową atenololem (2×50 mg), nifedipiną SR (2×20 mg) oraz ich kombinacją. Po 6-tygodniowej terapii nie stwierdzono przewagi politerapii nad monoterapią w zakresie parametrów próby wysiłkowej i niedokrwienia rejestrowanego w 48-godzinny zapisie holterowskim. W badaniu IMAGE [30] z kolei oceniano podobną grupę 280 pacjentów, leczonych metoprololem retard (1×200 mg), nifedipiną SR (2×20 mg) i ich kombinacją. Wykazano, że u 20% chorych efekt leczenia skojarzonego jest lepszy, ale zazwyczaj zależał on od działania drugiego leku u pacjenta opornego na monoterapię, a nie wynikał z efektu addytywnego — a zatem ta metoda nie wydaje się skuteczna w maksymalizowaniu ochrony przed niedokrwieniem u pacjentów, których leczenie jest najtrudniejsze. Niedawno przeprowadzona metaanaliza 22 mniejszych badań [31] sugeruje kilkuprocentowe wydłużenie czasu do znamiennego obniżenia odcinka ST, wyraźniejsze po dodaniu antagonisty wapnia do β -adrenolityku niż przy odwrotnej sekwencji. Efekt był widoczny jedynie przez 6 godzin po przyjęciu preparatów. Także w mniejszym badaniu *Centralised European Studies in Angina Research (CESAR)* [32] efekt addycyjny amlodipiny i diltiazemu dodawanych do monoterapii atenololem nie osiągnął istotności statystycznej.

Dostępne dane wskazują, że połączenie efektu przeciwdławicowego leków hemodynamicznych z metabolicznymi może przynieść większe możliwości terapii pacjentów z nawracającym niedokrwieniem. W polskich badaniach TRIMPOL I i II potwierdzono dodatkowy efekt przeciwdławicowy

po dodaniu trimetazydyny do monoterapii lekiem hemodynamicznym (w randomizowanym badaniu TRIMPOL II — do metoprololu 2 × 50 mg); podobne efekty uzyskano w skojarzeniu z diltiazemem [33].

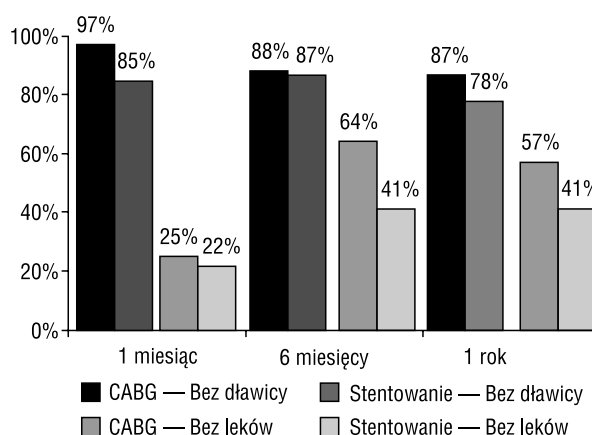
Zabiegi rewaskularyzacyjne a nawracające niedokrwienie

Mimo zabiegów rewaskularyzacyjnych u części pacjentów utrzymują się dolegliwości dławicowe i chorzy ci nadal wymagają farmakoterapii objawowej typowymi lekami przeciwdławicowymi. Interesujących danych dostarcza analiza rejestru Mayo Clinic obejmującego 3831 pacjentów leczonych z powodzeniem za pomocą PTCA w latach 1979–1997 [34]. Przed rewaskularyzacją u 66% osób stwierdzono nasilone dolegliwości dławicowe, a 99% pacjentów bezpośrednio po zabiegu odczuło zdecydowaną poprawę. Jednak po 6 miesiącach u 31% chorych wciąż występowały dolegliwości dławicowe, w tym u 12% — poważne. Co interesujące, 79% osób bez dławicy piersiowej zażywało nadal przynajmniej jeden lek przeciwdławicowy. Bardzo zbliżone wyniki obserwowano w podgrupie, w której rewaskularyzacja była całkowita — po 6 miesiącach 28% pacjentów odczuwało dolegliwości dławicowe, w tym 10% — poważne. Aż 77% osób, u których nie występowały objawy, przyjmowało nadal przynajmniej jeden lek przeciwdławicowy po 6 miesiącach; 42% pacjentów z całej grupy (36% — z podgrupy poddanej całkowitej rewaskularyzacji) stosowało więcej niż jeden lek przeciwdławicowy, a odpowiednio 9% i 6% — równocześnie azotan, β -adrenolityk i antagonistę wapnia. Wskazuje to, że zazwyczaj po koronaroplastyce pacjenci wymagają przewlekłej farmakoterapii, a możliwość odstawienia leków po udanym zabiegu dotyczy niewielkiego odsetka chorych. Analogicznych danych dostarcza amerykański prospektywny rejestr *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* [35], dotyczący pacjentów z chorobą wielonaczyniową, w którym odnotowano wystąpienie niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych w czasie rocznej obserwacji (zawał, konieczność ponownej rewaskularyzacji, dławica) aż u 43% chorych. Nawracające niedokrwienie stanowiło kliniczny problem u ponad 25% pacjentów (dławica klasy I w klasyfikacji *Canadian Cardiovascular Society* — 22%, klasy II CCS — 50%, klasy III CCS — 21%, klasy IV CCS — 7%). Jeszcze wyższe były odsetki stosowania leków przeciwdławicowych — łącznie aż 79% pacjentów (87% chorych z dławicą piersiową po zabiegu i 76% osób bez dolegliwości). W pracy nie rozróżniono wprowadzie

przyczyn ich stosowania (możliwe wskazania nadciśnieniowe), ale autorzy podają, iż 28% pacjentów zażywało azotany, 30% — antagonistów wapnia, a 61% — β -adrenolityki. Czynniki ryzyka dla nawracającego po koronaroplastyce niedokrwienia były: współistniejąca cukrzyca, hipercholesterolemia, przebyty zawał serca lub rewaskularyzacje (zwłaszcza wielokrotne), a najczęściej anatomia naczyń wieńcowych oceniana jako nienadająca się do zabiegu CABG.

Wydaje się, że unowocześnianie metod rewaskularyzacji zmieniło te wskaźniki w niewielkim stopniu. W niedawno opublikowanej w Holandii pracy porównano obraz kliniczny u pacjentów (71% z chorobą 1-naczyniową) poddawanych współczesnym opcjom przeszłokrotnej rewaskularyzacji ze stentowaniem tętnic wieńcowych z wynikami CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego [36]. Także w tym badaniu po roku 13% pacjentów leczonych chirurgicznie i 22% leczonych przeszłokrotnie odczuwało dolegliwości stenokardialne, a tylko mniej niż połowa nie musiała zażywać leków przeciwdławicowych (ryc. 1). Zatem w przypadku nowoczesnych operacji kardiologicznych skuteczność przeciwdławicowa jest większa, a konieczność powtórnych rewaskularyzacji rzadsza, jednak mogą one powodować większe ryzyko powikłań okołozabiegowych, a chorzy niechętnie je akceptują.

Jeszcze większy problem stanowi grupa pacjentów z chorobą wielonaczyniową, których poddaje się rewaskularyzacji. W populacji prospektywnego badania *Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS)* [37], przydzielanej losowo do stentowania



Rycina 1. Dolegliwości dławicowe u pacjentów po współczesnych zabiegach rewaskularyzacyjnych (wg [36] zmod.); CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe

Figure 1. Angina in patients after contemporary revascularization procedures (from [36], modified); CABG — coronary artery bypass grafting

Tabela 2. Status objawowy pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową poddawanych rewaskularyzacji w badaniu ARTS [37, 38]**Table 2.** Symptom status in patients with multivessel coronary artery disease undergoing revascularization in the ARTS study [37, 38]

	Po miesiącu		Po 6 miesiącach		Po roku		Po 3 latach	
	Stentowanie	CABG	Stentowanie	CABG	Stentowanie	CABG	Stentowanie	CABG
Bez dławicy	87%	96%	76%	93%	79%	90%	82%	87%
Bez leków przeciwdławicowych	16%	29%	19%	39%	21%	42%	22%	35%
Bez dławicy i leków przeciwdławicowych	15%	29%	15%	36%	19%	38%	?	?

CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe

lub zabiegu CABG (2/3 pacjentów z chorobą 2 naczyń, 1/3 — 3 naczyń, odsetek pełnej rewaskularyzacji wynosił ok. 90%), po roku odpowiednio u 79% i 90% osób po koronaroplastyce nie zanotowano dławicy, ale jedynie u 19% i 38% nie występowały dolegliwości po odstawieniu leków. Zbliżone obserwacje przynosi niedawno opublikowana, wydłużona do 3 lat, obserwacja tej grupy pacjentów (tab. 2) [38].

Na podstawie tych danych można założyć, że kompletna rewaskularyzacja nie eliminuje objawowego niedokrwienia u 60–70% pacjentów z chorobą wielonaczyniową i u 30–40% z chorobą jednonaczyniową. Przekładając przedstawione dane na realia polskie, wydaje się, że na podstawie liczby wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych [39] można oszacować liczbę osób z objawową chorobą wieńcową w pierwszym roku po zabiegu PTCA lub CABG na około 20 000–25 000 rocznie. Jest to więc, również w Polsce, znacząca grupa chorych wymagająca — pomimo dobrego rokowania — efektywnego leczenia w celu zapewnienia właściwej jakości życia. W naszym kraju chorych po rewaskularyzacji z występującymi objawami w codziennej praktyce często leczy się kombinacjami typowych leków hemodynamicznych, choć udowodniono, że ich stopień synergii jest umiarkowany.

Skuteczną alternatywę może stanowić zastosowanie w kombinacji leków przeciwdławicowych trimetazydyny. W otwartym badaniu TRIMPOL I u 109 pacjentów przeprowadzono rewaskularyzację — obserwowane w tej podgrupie zmniejszenie niedokrwienia miokardium nie odbiegało od stwierdzonego w całej badanej populacji i nie różniło się w zależności od stosowanej uprzednio grupy leków przeciwdławicowych o działaniu hemodynamicznym. W niedawno przeprowadzonej subanalizie badania TRIMPOL II wykazano, iż rewaskularyzacja

łagodzi dolegliwości także w tej grupie pacjentów [40]. Spośród 347 chorych 94 włączono do powyższego badania z powodu występującej po rewaskularyzacji dławicy, utrzymującej się mimo leczenia metoprololem. Po dołączeniu trimetazydyny lub placebo, mimo braku zmiany parametrów hemodynamicznych, średnia liczba napadów dławicowych w tygodniu różniła się istotnie między grupami, wynosząc $3,1 \pm 2,9$ w grupie osób otrzymujących placebo i $1,7 \pm 2,3$ w grupie chorych leczonych aktywnie. Odnotowano też mniejsze zużycie krótkodziałających azotanów oraz poprawę parametrów niedokrwienia ocenianych w próbie wysiłkowej EKG.

U pacjentów po CABG skutecznym elementem farmakoterapii są inhibitory konwertazy angiotensyny II — wyniki badania *Effects QUinapril On Vascular ACE and Determinants Ischemia Study* (QUO VADIS) sugerowały — oprócz korzystnych skutków profilaktycznych — także efekt zmniejszający niedokrwienie. Zapewne nowych istotnych danych dotyczących takiego postępowania u pacjentów po PTCA i CABG dostarczy trwające obecnie wielośrodkowe badanie *Ischemic Management with Acupril post bypass Graft via Inhibition of converting Enzyme* (IMAGINE). Pacjenci po rewaskularyzacji stanowili także 29% populacji badania EUROPA [6], dotychczas jednak nie opublikowano danych dotyczących tej podgrupy chorych.

Podsumowanie

Uwzględniając fakt, iż przewlekła stabilna choroba niedokrwienia serca ma znacznie łagodniejsze rokowanie niż ostre zespoły wieńcowe, cel leczenia stanowi zarówno skuteczna prewencja ostrych zespołów wieńcowych i zgonów, jak i opanowanie

objawów i poprawa jakości życia. Zabiegów rewaskularyzacyjnych, które stanowią podstawę współczesnego postępowania, nie wykonuje się u wszystkich pacjentów ze wskazaniami — nawet w zamożnych krajach u ok. 30% takich chorych stosuje się farmakoterapię [41]. Należy równocześnie podkreślić, że również grupa pacjentów poddana zabiegom rewaskularyzacji wymaga ciągłej intensywnej farmakoterapii podtrzymującej trwały efekt zabiegu, ochronę przed progresją zmian miażdżycowych i zapewniającej optymalną jakość życia ze względu na zaskakująco wysoki odsetek niedostatecznej skuteczności objawowej zabiegu. W świetle dostęp-

nych wyników badań, w przypadku pacjentów z opornym, nawracającym niedokrwieniem, poprawę komfortu życia można uzyskać poprzez polifarmakoterapię, obejmującą zastosowanie leku przeciwławicowego o działaniu hemodynamicznym i trimetazydyny [42]. Wyniki wielu badań wskazują, że właśnie zindywidualizowany wybór właściwej metody leczenia każdego pacjenta ze stabilną chorobą wieńcową, łączący zalety terapii interwencyjnej i prewencji farmakologicznej, może zapewniać optymalną jakość życia przy zminimalizowaniu ryzyka zgonu i groźnych dla życia powikłań w postaci ostrych zespołów wieńcowych.

Streszczenie

Opierając się na wynikach wieloośrodkowych badań oraz wytycznych towarzystw kardiologicznych, autor artykułu przedstawił aktualne dane dotyczące leczenia stabilnej choroby wieńcowej. Podano podstawowe informacje na temat mechanizmów działania, przeciwwskazań i działań niepożądanych poszczególnych grup leków stosowanych w terapii tej choroby. Przedstawiono również możliwości leczenia za pomocą rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. (Folia Cardiol. 2004; 11: 319–326)

stabilna choroba wieńcowa, nawracające niedokrwienie, farmakoterapia

Piśmiennictwo

1. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. i wsp. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421–1425.
2. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
3. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 394–413.
4. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 489–497.
5. 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.
6. Fox K.M., EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
7. Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M., Strauer B.E. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–225.
8. Aaberge L., Rootwelt K., Blomhoff S. i wsp. Continued symptomatic improvement three to five years after transmyocardial revascularization with CO(2) laser: a late clinical follow-up of the Norwegian randomized trial with transmyocardial revascularisation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1588–1593.
9. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
10. LIPID Study Group (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease). Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol

- concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; 359: 1379–1387.
11. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. i wsp. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927–1936.
 12. Latif O.A., Nedeljkovic S.S., Stevenson L.W. Spinal cord stimulation for chronic intractable angina pectoris: a unified theory on its mechanism. *Clin. Cardiol.* 2001; 24: 533–541.
 13. 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.
 14. Borer J.B., Fox K., Jaillon P, Lerebours G., for the Ivabradine. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an if inhibitor, in stable angina a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Jeffrey S. Borer, MD; Kim Fox, MD; Patrice Jaillon, MD; Guy Lerebours, MD, for the Ivabradine Investigators Group. *Circulation* 2003; 107: 817–823.
 15. Losordo D.W., Vale P.R., Hendel R.C. i wsp. Phase I/II placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2002; 105: 2012–2018.
 16. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. i wsp. Efficacy and tolerance of trimetazidine, a metabolic antianginal, in combination with a hemodynamic antianginal in stable exertion angina. TRIMPOL I: a multicenter study. *Presse Med.* 2000; 29: 533–538.
 17. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. i wsp. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRI-Metazidine in Poland. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2267–2274.
 18. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. i wsp. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309–316.
 19. Chester M., Hammond C., Leach A. Long term benefits of stellate ganglion block in severe chronic refractory angina. *Pain* 2000; 87: 103–105.
 20. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. i wsp. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 2092–2197.
 21. Dąbrowski R., Malczewska B., Kośmicki M., Kowalik I., Pasiński T. Działanie przeciwniedokrwienne inhibitora konwertazy, lecz nie witaminy C, u chorych z chorobą wieńcową leczonych lekami beta-adrenolitycznymi i azotanami. Badanie metodą krzyżową z podwójnie zamaskowaną próbą. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 110: 1267–1273.
 22. Schulz R., Cohen M.V., Behrends M. i wsp. Signal transduction of ischemic preconditioning. *Cardiovas. Res.* 2001; 52: 181–189.
 23. Opie L.H. Preconditioning and metabolic anti-ischaemic agents. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1854–1856.
 24. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. i wsp. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 279–288.
 25. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ. Res.* 2000; 86: 580–588.
 26. Chierchia S.L. Dobutamine stress echocardiography and the effects of trimetazidine on left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (supl. 1): S19–S21.
 27. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2164–2170.
 28. Mannheimer C., Camici P., Chester M.R. i wsp. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the treatment of refractory angina. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 355–370.
 29. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I., Ford I., Dargie H.J. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 96–103.
 30. Savonitto S., Ardissio D., Egstrup K. i wsp. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 311–316.
 31. Klein W.W., Jackson G., Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron. Artery Dis.* 2002; 13: 427–436.

32. Knight C.J., Fox K.M. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol. Centralised European Studies in Angina Research (CESAR) Investigators. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 133–136.
33. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353–357.
34. Hasdai D., Lerman A., Grill D.E., Rihal C.S., Holmes D.R. Jr. Medical therapy after successful percutaneous coronary revascularization. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 108–115.
35. Holubkov R., Laskey W.K., Haviland A. i wsp.; NHLBI Dynamic Registry. Registry Investigators. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am. Heart J.* 2002; 144: 826–833.
36. Eefting F., Nathoe H., van Dijk D. i wsp. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation* 2003; 108: 2870–2876.
37. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. i wsp. Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1117–1124.
38. Legrand V.M., Serruys P.W., Unger F. i wsp.; Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109: 1114–1120.
39. Stan opieki kardiologicznej w Polsce — podsumowanie raportów konsultantów wojewódzkich w dziedzinie kardiologii z 2003 roku. *Kardiol. Pol.* 2004; 60: 162–167.
40. Ruzylło W., Szwed H. i wsp. Efficacy and acceptability of trimetazidine in post revascularized patients with recurrent angina symptoms *J. Heart Dis.* 2003; 3: 116 (streszczenie).
41. Hemingway H., Crook A.M., Feder G. i wsp. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 645–654.
42. Jackson G. A metabolic approach to the management of ischemic heart disease. Clinical benefits with trimetazidine. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2003; 3 (supl. 1): 27–33.