

Leczenie stabilnej choroby wieńcowej

STRESZCZENIE

W artykule omówiono najnowsze zalecenia i metody postępowania u chorych ze stabilną chorobą wieńcową.

słowa kluczowe: choroba wieńcowa, zawał serca, PTCA, CABG

Dławica piersiowa w postaci stabilnej to zespół kliniczny, którego głównym objawem jest występowanie dyskomfortu, dławicy — bólów w klatce piersiowej, w klasycznej postaci wywołanych przez wysiłek lub emocję zlokalizowanych za mostkiem (ale także w żuchwie, barku, plecach, ramionach). Dolegliwości ustępują po zaprzestaniu wysiłku lub ewentualnie w krótkim czasie (1–5 minut) po przyjęciu preparatu nitrogliceryny.

Współcześnie rezultaty dużych, prospektywnych prób klinicznych i wyniki metaanaliz stanowią podstawę zastosowania w praktyce medycyny opartej na faktach i stworzenia zaleceń, niesłusznie w języku polskim określanym mianem standardów, które winny być przewodnikiem postępowania klinicznego.

Zalecenia, zależnie od siły dowodów naukowych (dane z badań randomizowanych, metaanaliz, badań bez randomizacji, małych badań, badań retrospektywnych lub rejestrów),

klasyfikują procedury diagnostyczne i terapeutyczne na takie, które zdecydowanie winny być stosowane (klasa I), takie, których stosowanie można rozważyć (klasa II), wreszcie na takie, których nie należy stosować (klasa III) (tab. 1).

Wytyczne dotyczące postępowanie diagnostycznego i terapeutycznego w stabilnej dławicy piersiowej zebrano w zaleceniach opublikowanych w 2006 roku przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Są one uaktualnieniem wcześniejszych zaleceń, głównie amerykańskich towarzystw kardiologicznych [1]. Przedstawiony artykuł jest oparty na tym dokumencie.

Leczenie stabilnej choroby wieńcowej ma na celu:

- uzyskanie bezpośredniej poprawy klinicznej przejawiającej się zmniejszeniem lub ustąpieniem dławicy;
- poprawę rokowania i wydłużenie życia chorych.

Większość działań medycznych w stabilnej dławicy piersiowej pozwala zrealizować oba te cele. Zmiana stylu życia, leczenie far-

Romuald Ochotny

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Romuald Ochotny
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-91-46
faks: (061) 854-90-94
e-mail: romuald.ochotny@sk1.am.poznan.pl

Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1897-3590

”
W życiu codziennym chorzy powinni unikać wysiłku i aktywności lub sytuacji życiowych, które prowokują wystąpienie dławicy

”
Należy bezwzględnie zaprzestać palenia tytoniu

Tabela 1

Klasyfikacja zaleceń i stopień wiarygodności danych naukowych według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Klasa I

Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna lub sposób leczenia są korzystne, przydatne i skuteczne

Klasa II

Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy postępowania diagnostycznego lub terapeutycznego

Klasa IIa — przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody

Klasa IIb — dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody

Klasa III

Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy

Stopień dowodów naukowych

A — dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz

B — dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub z kilku dużych badań bez randomizacji

C — zgodna opinia ekspertów i/lub wyniki małych badań; dane z badań retrospektywnych i rejestrów

makologiczne i inwazyjne zmniejszają nie tylko dolegliwości dławicowe, co jest niezwykle istotne dla codziennego komfortu życia pacjenta, ale zapobiegają zawałom serca i zgonom poprzez zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych epizodów zakrzepowych (dławica piersiowa niestabilna/zawał serca) oraz protekcję funkcji hemodynamicznej komór. Istotą prewencji jest postępowanie zmierzające do zmniejszenia postępu miażdżycy, stabilizacji blaszek miażdżycowych, zmniejszenia aktywności płytek krwi, procesu zapalnego, co zmniejsza predyspozycję do wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych w rezultacie pęknięcia blaszki miażdżycowej i zamknięcia skrzepliny tętnicy wieńcowej.

**OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA
W STABILNEJ DŁAWICY PIERSIOWEJ**

Ogólne zasady postępowania są znane od lat. Po rozpoznaniu choroby należy pacjentowi wyjaśnić jej istotę, omówić, z jakimi konsekwencjami się wiąże, oraz poinformować o sposobach leczenia.

W życiu codziennym chorzy powinni unikać wysiłku i aktywności lub sytuacji życiowych, które prowokują wystąpienie dławicy. Indywidualnie dobrana aktywność fizyczna

może jednak przynieść choremu korzyści, pozwala bowiem zwiększyć tolerancję wysiłku, zredukować masę ciała, korzystnie wpływa na poziom lipidów we krwi, ciśnienie tętnicze, zwiększa tolerancję glukozy i wrażliwość na insulinę. Ważne jest unikanie stresu. Niekiedy pomocne są porady psychologiczne, nauka metod kontroli stresu i relaksacji [2].

Należy bezwzględnie zaprzestać palenia tytoniu. U osób z nadwagą i otyłością wskazana jest redukcja masy ciała. Polecana jest dieta opierająca się na warzywach, owocach, mięsie drobiowym i rybach (tzw. śródziemnomorska). Olej rybny zawierający n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe redukuje podwyższony poziom triglicerydów, a według niektórych danych stosowany substytucyjnie w formie kapsułki raz dziennie zmniejsza ryzyko nagłego zgonu w ostrym zawał serca [3]. Alkohol w ograniczonych ilościach może przynieść korzyści [4]. Nie ma natomiast dowodów, które nakazywałyby zlecać podawanie witamin, także tych mających właściwości antyoksydacyjne.

Pacjenci muszą być poinformowani o sposobie przyjmowania działających krótko azotanów dla doraźnego łagodzenia dławicy lub zapobiegawczo przed wysiłkiem,

który zwykle prowokuje wystąpienie bólu wieńcowego. Także o możliwych działaniach niepożądanych azotanów (spadek ciśnienia tętniczego, bóle głowy), a mężczyźni — o interakcji długo działających preparatów azotanów z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (np. sildenafil) w przypadku stosowania przez pacjenta obu leków.

Bardzo ważne jest uwrażliwienie chorego na konieczność szukania pomocy lekarskiej w przypadku utrzymywania się bólu przez 10–20 minut po zaprzestaniu wysiłku i/lub gdy nie ustępuje po podaniu azotanu — podjętym lub w aerozolu. Także w przypadku zmiany jakości i zwiększenia liczby bólów lub pojawienia się bólów spoczynkowych.

Niezależnie od klasycznego leczenia dławicy kluczowe znaczenie dla zdrowia pacjenta ma postępowanie ogólne stosowane we wszystkich chorobach miażdżycopochodnych, zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe. Dotyczy to leczenia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i innych cech zespołu metabolicznego. Należy też zwrócić uwagę na funkcję tarczycy, skorygować ewentualną niedokrwistość [2, 5].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE STABILNEJ DŁAWICY PIERSIOWEJ POPRAWIAJĄCE JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH — LECZENIE OBJAWOWE

Farmakoterapia stanowi podstawę leczenia stabilnej dławicy i u większości chorych jest alternatywą leczenia inwazyjnego. W leczeniu należy kierować się kilkoma podstawowymi zasadami:

- należy optymalizować dawkowanie jednego leku wieńcowego przed dołączeniem kolejnego;
- warto zmieniać połączenia dwóch leków, zanim wdroży się leczenie trójlekowe;
- nie ma dowodów, że u większości chorych leczenie skojarzone przynosi efekt addytywny;
- w przypadku niedostatecznej kontroli dławicy przy optymalnym leczeniu nale-

ży rozważyć konieczność wykonania re-waskularyzacji.

Objawy dławicowe, jak i niedokrwienie, w tym nieme, zmniejszają leki redukujące zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i/lub zwiększające perfuzję niedokrwionego miokardium. Klasycznymi lekami przeciw-dławicowymi są nadal:

- azotany;
- leki β -adrenolityczne;
- blokery kanałów wapniowych.

■ Azotany

Efekt terapeutyczny azotanów jest następstwem rozszerzenia naczyń żylnych i zmniejszenia powrotu żylnego krwi do serca, co może także być przydatne u chorych z niewydolnością serca. Zwiększają także przepływ w warstwie podśierdziejowej, rozszerzają naczynia wieńcowe i zapobiegają lub zmniejszają kurcz naczyń.

Problemy związane ze stosowaniem azotanów to objawy niepożądane i rozwój tolerancji. Najczęstszym objawem niepożądanym jest ból głowy. Azotany, szczególnie gdy są podawane w większych dawkach, mogą powodować spadek ciśnienia tętniczego, nasilający się w pozycji stojącej, prowadząc do omdlenia, oraz odruchową tachykardię i paradoksalnie — wywoływać dławicę. Pierwsze dawki preparatu nitrogliceryny najlepiej podać w gabinecie, aby sprawdzić reakcję pacjenta. Należy objaśnić choremu sposób zachowania się w przypadku wystąpienia tych objawów. Liczba przyjmowanych dawek azotanu może być prostym wskaźnikiem skuteczności kontroli dławicy, a jej zwiększenie świadczyć o zaostrzeniu choroby.

Azotany o długim okresie działania, poza działaniem przeciwdławicowym, poprawiają komfort życia chorego, bowiem zwiększają tolerancję na wysiłek. Nie ma dowodów na przewagę terapeutyczną azotanów nad lekami β -adrenolitycznymi i blockerami kanałów wapniowych. Nie udowodniono też, aby w przypadku chorych po za-



Bardzo ważne jest uwrażliwienie chorego na konieczność szukania pomocy lekarskiej w przypadku utrzymywania się bólu przez 10–20 minut po zaprzestaniu wysiłku i/lub gdy nie ustępuje po podaniu azotanu — podjętym lub w aerozolu



Pierwsze dawki preparatu nitrogliceryny najlepiej podać w gabinecie, aby sprawdzić reakcję pacjenta

Długotrwałe stosowanie azotanów prowadzi do wzrostu tolerancji, co skutkuje zmniejszeniem efektywności działania



wale serca, azotany o długim działaniu poprawiały przeżycie.

Długotrwałe stosowanie azotanów prowadzi do wzrostu tolerancji, co skutkuje zmniejszeniem efektywności działania. Najpewniejszym sposobem uniknięcia tego procesu jest dawkowanie z pozostawieniem kilkunastogodzinnego okresu bez leku (podawanie średnio/długo działającego azotanu rano i we wczesnych godzinach popołudniowych, z przerwą wieczorną i nocną).

Azotany wykazują działanie niepożądane u mężczyzn przyjmujących leki z grupy pochodnych inhibitorów fosfodiesterazy. Dlatego należy uświadomić pacjentom taką możliwość i zalecać ewentualne stosowanie nitrogliceryny przed stosunkiem, i zaniechanie stosowania preparatów średnio/długo działających. Z drugiej strony inhibitory fosfodiesterazy mogą wydłużać czas trwania wysiłku [6].

■ **Leki beta-adrenolityczne (LBA)**

Leki z tej grupy zmniejszają objawy dławicy i niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym także nieme [7, 8]. U chorych po zawale serca — poza łagodzeniem objawów — poprawiają także przeżycie i wpływają antyarytmicznie.

Podstawowym mechanizmem działania w dławicy jest zwolnienie częstotliwości serca w spoczynku i w czasie wysiłku, stąd korzystniejsze są leki z tej grupy bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, które nie zwalniają częstotliwości serca w spoczynku. Poza tym blokada receptorów beta powoduje zmniejszenie kurczliwości i obniżenie ciśnienia tętniczego, co składa się na korzystne efekty hemodynamiczne (mniejsze obciążenie następcze, wydłużenie czasu rozkurczu i perfuzji miokardium, zmniejszenie ukrwienia obszarów niedokrwionych).

Preferowane są leki o wybiórczym działaniu na receptory β_1 , o długim okresie działania lub w postaci preparatów o przedłużonym (SR)/kontrolowanym (CR) uwalnianiu.

Do najczęściej stosowanych leków o udowodnionym działaniu przeciwdławicowym należą: metoprolol, atenolol, bisoprolol. Zalecane dawki to odpowiednio:

- metoprololu — CR 200 mg dziennie;
- atenololu — 100 mg raz dziennie lub 50 mg 2 razy dziennie;
- bisoprololu — 10 mg dziennie.

Głównymi objawami niepożądanymi po stosowaniu leków β -adrenolitycznych są: ziębnięcie kończyn, bradykardia, nasilenie objawów w przebiegu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Te ostatnie objawy są mniej nasilone w przypadku stosowania selektywnych β -adrenolityków. Niekiedy występuje uczucie zmęczenia, obniżenie nastroju, zaburzenia czynności seksualnych, które jednak — o czym świadczą dane z obserwacji chorych leczonych tymi lekami w nadciśnieniu tętniczym — rzadko na tyle pogarszają jakość życia, by przerwać leczenie [9]. Beta-blokada może nasilać objawy dławicy naczynioskurczowej.

■ **Blokery kanałów wapniowych (CCB)**

Przeciwdławicowe działanie leków z tej grupy wynika ze zmniejszenia obciążenia serca (rozszerzenie naczyń systemowych) i rozszerzenia naczyń wieńcowych. Nie udowodniono ostatecznie wpływu blokerów kanałów wapniowych (CCB, *calcium channel blockers*) na rokowanie odległe w chorobie wieńcowej, choć, poza poprawą wydolności wieńcowej, obserwowano zmniejszenie konieczności rewaskularyzacji w 2-letniej obserwacji pacjentów leczonych CCB [7, 8, 10, 11]. Blokery kanałów wapniowych są szczególnie skuteczne w dławicy występującej w następstwie kurczu naczynia, choć możliwe jest u niektórych chorych — paradoksalnie — nasilenie niedokrwienia po ich zastosowaniu [12]. Efekty CCB są, choć nie u wszystkich chorych, addytywne do LBA. Z uwagi na możliwy niekorzystny efekt chrono- i dromotropowy łącznie stosowanych beta-adrenolityków i niedyhidropiry-

Do najczęściej stosowanych leków o udowodnionym działaniu przeciwdławicowym należą: metoprolol, atenolol, bisoprolol



dynowych blokerów wapnia, zaleca się kojarzenie tych pierwszych z pochodnymi dihydropirydynowymi (β -blokada zapobiega niekorzystnej, odruchowej tachykardii po CCB). Możliwość wyzwolenia lub nasilenia niewydolności serca u predysponowanych chorych nie wyklucza zastosowania pochodnych dihydropirydynowych w leczeniu dławicy u chorych z wyrównaną niewydolnością serca [13].

■ **Leki beta-adrenolityczne czy blokery kanałów wapniowych?**

Porównując efekt terapeutyczny metoprololu CR z nifedypiną SR u chorych ze stabilną dławicą piersiową, stwierdzono, że choć oba leki poprawiały tolerancję wysiłku, to jednak zdecydowanie lepszy efekt uzyskano po metoprololu [14]. W badaniu *Total Ischemic Burden Bisoprolol Study* (TIBBS) — bisoprolol był wyraźnie skuteczniejszy niż nifedypina w zmniejszaniu dławicy i niedokrwienia (niwelował też poranny wzrost niedokrwienia) [15]. Z kolei w badaniu *Total Ischaemic Burden European Trial* (TIBET), niezależnie od leczenia atenolem, nifedypiną lub terapią skojarzoną nie stwierdzono istotnych różnic w wielkości ocenianych parametrów opisujących niedokrwienie [16]. W metaanalizach wykazano, że β -adrenolityki skuteczniej zmniejszają liczbę epizodów dławicy, przy porównywalnej poprawie tolerancji wysiłku i efekcie przeciwniedokrwinnym [17].

W związku z tym u chorych po zawale serca bezwzględnie wskazane są leki β -adrenolityczne (udowodniona skuteczność w prewencji wtórnej), natomiast u chorych z dławicą stabilną, bez przebytego zawału, pozostaje wybór między obiema grupami, zależny od sytuacji klinicznej (tolerancja, współistniejące choroby, przeciwwskazania). Gdy jednak w praktyce nie uzyskuje się przewagi jednej opcji terapeutycznej nad drugą, należy wybrać lek beta-adrenolityczny.

■ **Inne leki o działaniu przeciwdławicowym**

Trwają poszukiwania nowych leków o działaniu innym niż klasyczne leki wieńcowe, które wzbogaciłyby możliwości farmakoterapii. Do leków, które znalazły miejsce w zaleceniach, należą:

- nikorandil — (nieдоступny w Polsce) należy do leków działających poprzez aktywację kanałów potasowych (otwierających kanały potasowe), działa podobnie jak azotany [18]. Choć udokumentowano działanie kardioprotekcyjne leku i istotne klinicznie rezultaty leczenia nikorandilem dodanym do optymalnej farmakoterapii wieńcowej, nie wykazano jednak jego wpływu na rokowanie (ryzyko zgonu sercowego, zawału serca) [19];
- leki o działaniu metabolicznym — zmniejszają niedokrwienie przez zmianę metabolizmu komórki (zwiększenie metabolizmu glukozy w stosunku do przemiany kwasów tłuszczowych) [20]. Dostępna w Polsce trimetazydyna i niedostępna ranolazyna mają udowodnione działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne, nie wykazano jednak dotychczas ich wpływu na przeżycie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Trimetazydyna, z uwagi na inny mechanizm działania niż klasyczne leki wieńcowe, może być stosowana bezpiecznie w terapii skojarzonej z innymi lekami wieńcowymi;
- iwabradyna — wykazuje efekt chronotropowo ujemny poprzez wybiórcze blokowanie prądu (*I_f*) w komórkach rozrusznikowych węzła zatokowego. Wobec udowodnionej zależności pomiędzy częstotliwością rytmu serca a rokowaniem odległym u chorych z chorobą wieńcową, zwolnienie rytmu serca przez bezpośredni wpływ na czynność bodźcotwórczą węzła zatokowego jest nową, obiecującą opcją terapeutyczną. Potwierdzone efekty kliniczne iwabradyny spowodowały, że na chwilę obecną znalazła się w nowych zale-



U chorych po zawale serca bezwzględnie wskazane są leki β -adrenolityczne, natomiast u chorych z dławicą stabilną, bez przebytego zawału, pozostaje wybór między lekami β -adrenolitycznymi a blokerami kanałów wapniowych

**Stosowanie inhibitorów
cyklooksygenazy 2 (COX-2)
i niesteroidowych leków
przeciwzapalnych
u osób z chorobą
wieńcową wiąże się ze
wzrostem ryzyka
epizodów wieńcowych na
podłożu zakrzepicy
wieńcowej, także udaru,
niewydolności serca oraz
nadciśnienia**

eniach do stosowania u chorych, którzy nie tolerują β -adrenolityków [21].

Podsumowując, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w celu ustąpienia objawów i/lub zmniejszenia niedokrwienia u chorych ze stabilną dławicą piersiową w postępowaniu farmakologicznym zaleca:

- doraźne stosowanie krótko działającej nitrogliceryny dla przerwania napadu dławicy (zalecenie klasy I, poziom wiarygodności B);
- zastosowanie β -adrenolityków i stopniowe zwiększanie dawki do dawki pełnej, z rozważeniem 24-godzinnej ochrony przed niedokrwieniem (I A);
- w przypadku słabej skuteczności lub nietolerancji β -adrenolityków podjąć próbę monoterapii lekami blokującymi kanał wapniowy (I A), długo działającym azotanem (I C) lub nikorandilem (I C);
- jeśli monoterapia β -adrenolitykiem nie jest w pełni wystarczająca, można dołączyć bloker kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydyny (I B).

W zaleceniach klasy IIa znalazło się wskazanie do:

- próby leczenia inhibitorem węzła zatokowego w przypadku nietolerancji β -adrenolityków (poziom wiarygodności B),
- zastąpienia stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z β -adrenolitykiem, blokera kanałów wapniowych (C) długo działającym azotanem (lub nikorandilem),

W klasie IIb:

- zastosowania leków metabolicznych (dostępna w Polsce trimetazydyna) w połączeniu ze stosowaną terapią lub jako zamiennika źle tolerowanych (B).

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE STABILNEJ DŁAWICY PIERSIOWEJ POPRAWIAJĄCE ROKOWANIE

■ Leki przeciwzakrzepowe

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w małych dawkach, mające na celu zmniejszenie ryzyka za-

krzepicy tętnic wieńcowych, jest wskazane u większości chorych z dławicą, a u wszystkich chorych z przebyłym zawałem serca. Dawka 75–150 mg wydaje się dawką optymalną, bowiem stopień redukcji ryzyka względniego po zastosowaniu ASA jest mniejszy zarówno przy dawkach większych, jak i mniejszych [22]. Wraz ze wzrostem dawki narastają też działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. Alternatywą w tym przypadku jest zamiana ASA na klopido-grel. W przypadku powikłań krwotocznych z przewodu pokarmowego wywołanych nadżerkami błony śluzowej żołądka, dobre efekty daje zastosowanie leków zmniejszających wydzielanie żołądkowe i eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*. Nie ma dowodów na zależny od dawki ASA, w zakresie dawek terapeutycznych, wzrost ryzyka krwawienia śródczaszkowego [23]. Stosowanie inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych u osób z chorobą wieńcową wiąże się ze wzrostem ryzyka epizodów wieńcowych na podłożu zakrzepicy wieńcowej, także udaru, niewydolności serca oraz nadciśnienia. Dlatego należy unikać stosowania inhibitorów COX-2 [24]. W przypadku konieczności stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych wskazane jest łączenie ich z ASA w niewielkich dawkach (zapewnienie skutecznego leczenia przeciw-płytkowego). Należy unikać ibuprofenu, także naproksenu. Diklofenak — względnie selektywny inhibitor COX-2 — nie wpływa na przeciw-płytkowe działanie ASA i może być podawany łącznie z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową [25].

Pochodne tienopirydyny — klopido-grel i tiklopidyna — hamują aktywność receptora płytek zależnego od ADP. Działanie przeciwzakrzepowe jest podobne do ASA. Częstsze po tiklopidynie działania niepożądane (w tym neutropenia, trombocytopenia) spowodowały, że głównie stosowany jest klopido-grel. Stosowanie klopido-grelu u chorych

ze stabilną chorobą wieńcową jest wskazane w przypadku nietolerancji ASA [26]. Oczywiście u pacjentów po ostrym epizodzie wieńcowym lub leczonych angioplastyką tętnic wieńcowych z wszczepieniem stentu w stabilnej dławicy konieczne jest stosowanie (przez różnie długi okres) dwóch leków przeciwplatek. W pozostałych przypadkach stabilnej dławicy łączna terapia — ASA + tienopirydyna — nie jest jednoznacznie zalecana. nierozwiązanym problemem jest ocena oporności na ASA i kłopidogrel, co jest dość częstym zjawiskiem [27]. Do czasu uzyskania nowych danych i sposobów oceny oporności obowiązują wyżej wymienione zasady postępowania.

Z uwagi na słaby efekt przeciwzakrzepowy i możliwy efekt podkradania w krążeniu wieńcowym nie zaleca się stosowania dipirydamolu.

■ Leki hipolipemizujące

Leczenie hipolipemizujące ponad wszelką wątpliwość zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej i wtórnej [28]. Podstawowymi lekami z tej grupy są statyny. Nie ma kontrolowanych badań klinicznych oceniających efekty statyn wyłącznie u chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Jednak w licznych, dużych badaniach dowiedziono korzystnych efektów zależnych nie tylko od obniżenia poziomu lipidów we krwi, ale i od działań określanych mianem działań politropowych, które z pewnością korzystnie modyfikują przebieg choroby niedokrwiennej w postaci dławicy stabilnej. Wskazania do leczenia statynami należy rozważyć u wszystkich chorych ze stabilną dławicą piersiową, oceniając indywidualne ryzyko sercowo-naczyniowe, także w grupie z prawidłowymi lub nieznacznie podwyższonymi wartościami lipidów.

We wskazaniach europejskich w zakresie prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz u osób z wieloma czynnikami

ryzyka (ryzyko epizodów wieńcowych zakończonych zgonem w perspektywie 10 lat — > 5%) zaleca się jako wartości docelowe — 4,5 mmol/l (175 mg/dl) — dla poziomu całkowitego cholesterolu i 2,5 mmol/l (96 mg/dl) — dla cholesterolu frakcji LDL. Wytyczne nie ustosunkowują się jeszcze do niższych (< 70 mg/dl) wartości docelowych proponowanych już przez towarzystwa amerykańskie.

Leczenie statynami należy rozważyć w każdym przypadku stabilnej choroby wieńcowej, stosując dawki o skuteczności potwierdzonej w dużych próbach klinicznych: simwastatynę 40 mg dziennie, prawastatynę 40 mg dziennie, atorwastatynę 10 mg dziennie. Leczenie dużymi dawkami statyn (atorwastatyny) dające — w porównaniu z dawkami niskimi — lepsze efekty odległe, z uwagi na możliwe jednak zwiększone działanie niepożądane (wzrost stężenia markerów uszkodzenia wątroby, uszkodzenie mięśni szkieletowych), należy zarezerwować dla chorych z grupy wysokiego ryzyka [29]. W przypadku nietolerancji statyn lub braku pożądanego efektu w zakresie redukcji stężenia cholesterolu, wskazane jest dołączenie do niższej dawki statyny inhibitora wchłaniania cholesterolu (wg zaleceń ezetimibu) [30]. W ciężkich zaburzeniach lipidowych konieczne bywa leczenie innymi lekami hipolipemizującymi (fibraty, kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu) oraz terapia skojarzona. Grupą o szczególnym profilu lipidowym są chorzy z niskimi stężeniami cholesterolu frakcji HDL i hipertriglicerydemią. W leczeniu farmakologicznym chorych ze stabilną dławicą piersiową nie ma obecnie ustalonych, docelowych, stężeń tych lipidów, więc pozostaje indywidualny wybór postępowania.

■ Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)

Podstawą dla ustalenia miejsca inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w terapii choroby wień-

”
Leczenie statynami należy rozważyć w każdym przypadku stabilnej choroby wieńcowej, stosując dawki o skuteczności potwierdzonej w dużych próbach klinicznych



Zaleca się zastosowanie inhibitorów ACE u wszystkich pacjentów ze stabilną dławicą piersiową i nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dysfunkcją/niewydolnością serca, po zawale serca

cowej były rezultaty prób: *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* oraz *EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA)* [31, 32]. Obszernie dyskutowane różnice wyników różnych badań klinicznych podważają efekt klasy w odniesieniu do efektów inhibitorów ACE w chorobie wieńcowej [33]. Oczywiście należy pamiętać o szerokich wskazaniach do stosowania tej grupy u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, cukrzycą. Dlatego też zaleca się zastosowanie inhibitorów ACE u wszystkich pacjentów ze stabilną dławicą piersiową i nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dysfunkcją/niewydolnością serca, po zawale serca. U pozostałych chorych wybór zależy od oceny spodziewanych efektów leczenia oraz kosztów i efektów niepożądanych.

■ **Leki beta-adrenolityczne**

Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność w prewencji wtórnej po zawale serca [34]. W przypadku chorych z dławicą piersiową stabilną bez zawału nie dysponujemy wynikami badań z użyciem placebo, w których udowodniono wpływ tych leków na przeżycie chorych. Blokada receptorów β_1 , a także karwedilol — nieselektywny β -adrenolityk, z dodatkową zdolnością blokowania receptora α_1 — skutecznie zmniejszają częstość występowania epizodów wieńcowych u chorych z niewydolnością serca. Zakładając konieczność skutecznej protekcji funkcji lewej komory w przebiegu choroby wieńcowej, stosowanie β -adrenolityków jest wskazane, przy braku przeciwwskazań, w tej grupie pacjentów.

■ **Blokery kanałów wapniowych**

Nie ma dowodów na to, że leki z tej zróżnicowanej pod względem farmakodynamicznym grupy — stosowane w stabilnej dławicy piersiowej — w istotny sposób poprawiają rokowanie [10, 11, 35]. Wbrew wcześniejszym

wątpliwościom dotyczącym stosowania nifedypiny w chorobie wieńcowej, szczególnie większych dawek, w metaanalizie wyników dostępnych prób klinicznych wykazano, że może być ona stosowana bezpiecznie u osób z tą chorobą [36].

Oczywiście preparaty zwalniające częstotliwość rytmu serca u chorych po zawale serca bez cech niewydolności serca są skuteczne w objawowym leczeniu dławicy i mogą być alternatywą dla β -adrenolityków, w przypadku gdy organizm nie toleruje tych leków.

■ **Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)**

W dużych próbach klinicznych z użyciem estrogenów i progesteronu w prewencji pierwotnej stwierdzono zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i brak korzyści u kobiet z rozpoznaną chorobą wieńcową. W wyniku tych prób uznano, że nie zaleca się HTZ jako rutynowego leczenia u kobiet w okresie pomenopauzalnym, a u kobiet, które już ją stosują, wskazane jest jej stopniowe zaniechanie [37].

Na podstawie zgromadzonych danych, w celu poprawy rokowania chorych ze stabilną dławicą piersiową, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają:

- stosowanie ASA w dawce 75 mg/dobę u wszystkich chorych bez przeciwwskazań (aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego, uczulenie, wcześniejsza nietolerancja) (I A);
- podawanie statyny (I A);
- leczenie inhibitorem ACE chorych z dodatkowymi wskazaniami do stosowania tej grupy: nadciśnienie, niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory, stan po zawale serca z dysfunkcją lewej komory, cukrzyca (I A);
- leczenie lekiem β -adrenolitycznym chorych po zawale serca lub z niewydolnością serca (I A).

W klasie IIa zaleceń znalazły się wskazania do:

- leczenia inhibitorem ACE wszystkich chorych z dławicą i chorobą wieńcową (B);
- stosowania klopidoogrelu jako alternatywnego leku przeciwplatekowego, w przypadku gdy nie można stosować ASA (B);
- stosowania statyny w dużej dawce u chorych z grupy wysokiego ryzyka (> 2% umieralność roczna z przyczyn sercowo-naczyniowych) (B).

W klasie IIb:

- leczenie fibratami chorych z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz wysokim triglicerydów, u których występuje cukrzyca lub zespół metaboliczny (B).

■ **Rewaskularyzacja**

Podstawą leczenia stabilnej dławicy piersiowej jest optymalna farmakoterapia. Zastosowanie rewaskularyzacji mięśnia sercowego można rozważyć, gdy:

- leczenie zachowawcze nie daje kontroli dolegliwości satysfakcjonującej chorego;
- w badaniach nieinwazyjnych udokumentowano duży obszar zagrożonego mięśnia sercowego;
- istnieje duże prawdopodobieństwo powodzenia zabiegu przy małym ryzyku powikłań i zgonu;
- pacjent, po dokładnym poinformowaniu o ryzyku zabiegu, preferuje leczenie inwazyjne.

Równie ważne dla kwalifikacji do ewentualnego leczenia zabiegowego jest określenie przypadków, w których nie należy wykonywać rewaskularyzacji, ponieważ na podstawie zebranych informacji można przypuszczać, że nie wpływa ona na losy chorego. Do sytuacji tych należą:

- nieistotne (< 50%) zwężenie tętnicy wieńcowej;
- zwężenie graniczne (50–70%) o lokalizacji innej niż pień lewej tętnicy wieńcowej, jeśli w badaniach nieinwazyjnych nie wykazano niedokrwienia;

- zwężenie 1 lub 2 tętnic wieńcowych, ale bez istotnego proksymalnego zwężenia początkowego odcinka gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD, *left anterior descending coronary artery*), u chorych, którzy mają co najwyżej niewielkie dolegliwości dławicowe i nie wypróbowano u nich odpowiedniego leczenia farmakologicznego, w badaniach nieinwazyjnych nie udokumentowano niedokrwienia albo ujawniono mały obszar niedokrwienia;
- istnieje duże ryzyko powikłań zabiegu (ryzyko zgonu > 10–15%), chyba że ryzyko to jest równoważone przez prawdopodobną poprawę przeżycia lub jakość życia chorego bez zabiegu jest skrajnie niska.

Rewaskularyzacji serca, ze wskazań rokowniczych lub objawowych, można dokonać z użyciem metody chirurgicznej (CABG, *coronary artery bypass grafting*) i przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Korzyści odległe CABG dotyczą głównie zmniejszenia śmiertelności sercowej, w mniejszym stopniu częstości ryzyka zawałów serca [38]. U chorych z grupy niskiego ryzyka (roczna umieralność < 1%) nie wykazano przewagi rewaskularyzacji chirurgicznej nad leczeniem zachowawczym [39]. Leczenie chirurgiczne w przewlekłej stabilnej chorobie wieńcowej przynosi istotną redukcję objawów dławicy, niedokrwienia i poprawę jakości życia. Przewaga operacji pomostowania aortalno-wieńcowego nad leczeniem zachowawczym jest natomiast wyraźna w przypadku występowania zmian w tętnicach wieńcowych o charakterystycznej lokalizacji:

- istotne (> 50%) zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej;
- istotne (> 70%) zwężenia w proksymalnych odcinkach trzech głównych tętnic;
- istotne zwężenia dwóch głównych tętnic, w tym ciasnego proksymalnego zwężenia gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej.



Leczenie chirurgiczne w przewlekłej stabilnej chorobie wieńcowej przynosi istotną redukcję objawów dławicy, niedokrwienia i poprawę jakości życia

”
U chorych bez cukrzycy,
z chorobą jedno-
lub dwunaczyniową
bez zwężenia istotnego
w proksymalnym
odcinku LAD, zwykle
preferuje się PCI

”
U chorych z cukrzycą
i chorobą
wielonaczyniową
zdecydowanie
preferowaną metodą
rewaskularyzacji
jest chirurgiczne
pomostowanie
aortalno-wieńcowe

Wykazano, że PCI w porównaniu z samym leczeniem farmakologicznym skuteczniej redukuje częstość napadów dławicy, duszności, ograniczenie wydolności wysiłkowej i konieczność hospitalizacji, poprawiając tym samym jakość życia, bez istotnego wpływu na umieralność [40].

PORÓWNANIE PCI I CABG

Wyniki badań, szczególnie z ostatnich lat, kiedy uwzględniono zabiegi PCI z użyciem stentów, prowadzą do wniosku, że poza grupą chorych wysokiego ryzyka, u których bezsprzecznie wykazano poprawę rokowania po rewaskularyzacji chirurgicznej, obie metody rewaskularyzacji są równie skuteczne w zakresie zmniejszania objawów dławicy [41, 42]. U chorych bez cukrzycy, z chorobą jedno- lub dwunaczyniową bez zwężenia istotnego w proksymalnym odcinku LAD, zwykle preferuje się PCI. U chorych bezobjawowych rewaskularyzacja metodą przeszskórną jest wskazana dla zmniejszenia prawdopodobieństwa powikłań w przyszłości. Dotyczy to chorych z rozległym udokumentowanym obszarem niedokrwienia [43]. U chorych z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową — do czasu uzyskania wyników badań nad użyciem nowych generacji stentów i protekcji okołozabiegowej — zdecydowanie preferowaną metodą rewaskularyzacji jest chirurgiczne pomostowanie aortalno-wieńcowe.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego — w celu poprawy rokowania u chorych ze stabilną dławicą piersiową — zaleca się (klasa I):

- CABG u chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub ekwiwalentem zwężenia pnia (istotnym zwężeniem ostialnym/proksymalnym gałęzi przedniej zstępującej i okalającej lewej tętnicy wieńcowej) (A);
- CABG w istotnym proksymalnym zwężeniu trzech głównych tętnic wieńcowych, szczególnie przy upośledzeniu funkcji lewej komory lub szybko pojawiającym

się i rozległym odwracalnym niedokrwieniem w badaniach czynnościowych (A);

- CABG w chorobie jedno- lub dwunaczyniowej z istotnym zwężeniem proksymalnej części gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej z odwracalnym niedokrwieniem w badaniach nieinwazyjnych (A);
- CABG w istotnej chorobie wieńcowej z upośledzoną funkcją lewej komory i obecnością żywego miokardium w badaniach nieinwazyjnych (B).

W celu zmniejszenia objawów u chorych ze stabilną dławicą piersiową (klasa I) zaleca się przeprowadzenie:

- CABG w chorobie wielonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania operacji u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieskutecznie kontrolowanymi farmakoterapią, pod warunkiem, że ryzyko operacji nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (A);
- PCI w chorobie jednonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania PCI u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieskutecznie kontrolowanymi farmakoterapią, pod warunkiem, że ryzyko operacji nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (A);
- PCI w chorobie wielonaczyniowej przy braku anatomicznych czynników ryzyka samego zabiegu, gdy są techniczne warunki do wykonania PCI u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieskutecznie kontrolowanymi farmakoterapią, pod warunkiem, że ryzyko operacji nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (A).

REWASKULARYZACJA A LECZENIE ZACHOWAWCZE

Powyższe warunki decydują o tym, czy pacjent ze stabilną chorobą wieńcową kwalifikuje się — lub nie — do leczenia zabiegowego. Odpowiedź na pytanie, czy u pozostałych chorych leczenia farmakologiczne jest równie skuteczne w perspektywie odległej, jest

ważna dla praktyki klinicznej. W badaniach, w których oceniano wyniki leczenia zachowawczego i PCI lub CABG u pacjentów z chorobą wieńcową i potwierdzonym niedokrwieniem (badanie wysiłkowe, monitorowanie EKG metodą Holtera), wykazano, że chorzy z grupy wysokiego ryzyka — zarówno bezobjawowi, jak i z niewielkimi dolegliwościami, ale z istotną chorobą wieńcową — odnoszą większe korzyści z rewaskularyzacji serca (metodą PCI lub CABG) niż z leczenia zachowawczego [43]. W badaniu *Medicine, Angioplasty or Surgery* (MASS) u chorych stabilnych wieńcowo, ze zmianami tylko w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, nie wykazano istotnych różnic w ogólnej częstości zgonów pomiędzy grupami leczonymi zabiegowo (PCI lub CABG) i zachowawczo [44]. Złożony punkt końcowy, na który składały się: zgon sercowy, zawał serca, dławica oporna wymagająca rewaskularyzacji chirurgicznej, wystąpił znamienne rzadziej w grupie poddanej CABG, a z porównywalną częstością u leczonych zachowawczo i PCI.

Obecnie dysponujemy wynikami badania COURAGE, które wnoszą wiele istotnych danych na ten temat, ponieważ uzyskano je w warunkach próby randomizowanej, przy zastosowaniu współcześnie obowiązującego leczenia farmakologicznego [45].

Celem badania była ocena skuteczności angioplastyki wieńcowej połączonej z pełnym, optymalnym leczeniem farmakologicznym i samego leczenia farmakologicznego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową rozpoznaną na podstawie badania koronarograficznego (zwężenie $\geq 70\%$ w odcinku proksymalnym co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) i obiektywnych wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego lub co najmniej jednej zmiany zwężającej $\geq 80\%$ tętnicę wieńcową z typowymi bólami dławicowymi. Większość z 2287 badanych pacjentów była w II–III klasie czynnościowej według CCS. Wyłączono chorych z dławicą w klasie IV CCS, niestabilnych he-

modynamicznie, z istotną dysfunkcją lewej komory oraz po przebytej w ostatnich 6 miesiącach rewaskularyzacji. Wszystkich chorych poddano intensywnemu leczeniu hipolipemizującemu, zmierzającemu do uzyskania docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL 60–85 mg/dl. W obserwacji klinicznej, która trwała średnio 4,6 roku, oceniano częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, za który przyjęto zgon lub zawał serca niezakończony zgonem. Drugorzędowym złożonym punktem końcowym był zgon, zawał serca lub udar mózgu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w efektach leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 19,0% badanych z grupy poddanej rewaskularyzacji i u 18,5% z grupy leczonej zachowawczo, a drugorzędowy odpowiednio u 20,0% i 19,5%. W obu grupach w sposób porównywalny zmniejszyły się dolegliwości dławicowe (74% vs. 72%). Jakkolwiek w pierwszych 3 latach obserwacji odsetek pacjentów bez dławicy w grupie leczonej PCI był wyższy, to nie różnił się już po 5 latach. Rezultaty badania wskazują na porównywalną skuteczność optymalnej terapii farmakologicznej i angioplastyki w połączeniu z farmakoterpią w zakresie śmiertelności i ryzyka zawału serca w obserwacji 5-letniej u chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że odnoszą się one do konkretnej grupy chorych i nie można ich ekstrapolować na populację wysokiego ryzyka i inne postaci choroby wieńcowej, przede wszystkim chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Badanie daje jednak argumenty, zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach, pozwalające u chorych bez wysokiego ryzyka złego rokowania dokonać wyboru terapeutycznego. Warto też jeszcze raz podkreślić, że chorych uczestniczących w badaniu COURAGE poddano intensywnej, optymalnej terapii farmakologicznej zgodnej ze współczesnymi zaleceniami.



Chorzy z grupy wysokiego ryzyka z istotną chorobą wieńcową odnoszą większe korzyści z rewaskularyzacji serca (metodą PCI lub CABG) niż z leczenia zachowawczego

”
Podstawą leczenia zespołu X — łagodzącego objawy — jest stosowanie długodziałających azotanów

”
W postępowaniu z pacjentem z dławicą naczynioskurczową zasadnicze znaczenie ma usunięcie czynników nasilających kurcz naczyń — przede wszystkim palenia tytoniu

”
Szczególnie istotne jest stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich chorych z cukrzycą i rozpoznaną chorobą naczyniową

POSTĘPOWANIE W SZCZEGÓLNYCH GRUPACH CHORYCH

■ Przewlekła dławica piersiowa oporna na leczenie

U niektórych chorych z zaawansowanymi zmianami tętnic wieńcowych utrzymują się dolegliwości dławicowe mimo optymalnego wielolekowego leczenia farmakologicznego i zabiegowego (przezskórne interwencje wieńcowe, pomostowanie aortalno-wieńcowe). Leczenie takich chorych jest trudne, wymaga, poza próbą stosowania maksymalnych dawek różnych kombinacji leków, postępowania psychologicznego, niekiedy konsultacji psychiatrycznych. Konieczne jest skrupulatne wykluczenie ewentualnych pozasercowych przyczyn bólów w klatce piersiowej [46]. Proponowane są liczne procedury lecznicze, z których część przynosi zmniejszenie objawów, nie poprawia rokowania, może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Należą do nich między innymi: przezskórna elektrostymulacja nerwów rdzenia kręgowego, znieczulenie nadoponowe, endoskopowa sympatektomia piersiowa, blokada zwoju gwiaździstego, zewnętrzna kontrapulsacja.

Nadzieje rozbudziły w poprzednich latach próby zastosowania — przezskórnej lub laserowej (z dostępu chirurgicznego) — rewaskularyzacji serca. W jednym badaniu stwierdzono korzystne efekty kliniczne (poprawa klasy czynnościowej w porównaniu do grupy leczonej tylko farmakologicznie) w rok po rewaskularyzacji, bez wpływu na przeżycie chorych. Trwają prace nad sterowaniem angiogenezy. Wreszcie, może zrodzić się w tych przypadkach wskazanie do transplantacji serca.

■ Kardiologiczny zespół X i dławica naczynioskurczowa

Podstawą leczenia zespołu X — łagodzącego objawy — jest stosowanie długodziałających azotanów. W przypadku utrzymywania się dolegliwości można skojarzyć w terapii leki blokujące kanał wapniowy i leki β -adre-

nolityczne. Niekiedy skuteczne są nikorandil i trimetazydyna. Mimo założeń farmakodynamicznych nieskuteczne są leki blokujące receptory α . Inhibitory ACE i statyny poprzez przywracanie prawidłowej funkcji śródbłonna mogą zmniejszać niedokrwienie indukowane wysiłkiem u chorych z zespołem X. W długotrwałym leczeniu tych chorych korzystne efekty kliniczne może przynieść stosowanie imipraminy, aminofiliny, a także ćwiczenia fizyczne i metody psychologiczne [47].

W postępowaniu z pacjentem z dławicą naczynioskurczową zasadnicze znaczenie ma usunięcie czynników nasilających kurcz naczyń — przede wszystkim palenia tytoniu. W farmakoterapii stosowane są azotany i duże dawki blokerów kanałów wapniowych (werapamil do 480 mg/d., diltiazem 260 mg/d., nifedypina 120 mg/d.). Możliwy jest także korzystny efekt kliniczny po zastosowaniu α -adrenolityków i nikorandilu. U blisko połowy pacjentów obserwuje się samoistne ustąpienie skłonności do kurcz naczyń, dlatego możliwe jest zmniejszenie lub zaprzestanie leczenia u części chorych po 6 miesiącach do roku terapii [48]. Kurcz naczyń u chorych z miażdżycowymi zmianami w tętnicach wieńcowych wymaga leczenia jak w klasycznej postaci choroby wieńcowej.

■ Cukrzyca

Wskazania do klasycznego leczenia farmakologicznego i rewaskularyzacji są takie same, jak u chorych bez cukrzycy. Szczególnie istotne jest stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich chorych z cukrzycą i rozpoznaną chorobą naczyniową. Wobec zwykle stałego postępu miażdżycy dla przyszłych losów chorego podstawowe znaczenie ma zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i kontrola metaboliczna cukrzycy [49].

■ Kobiety

Trudności diagnostyczne choroby wieńcowej u kobiet idą w parze z rzadszym poddawa-

niem ich zabiegom rewaskularyzacji i skutecznemu, optymalnemu leczeniu farmakologicznemu [50]. Problem stosowania hormonalnej terapii zastępczej w okresie pomonopauzalnym przedstawiono powyżej.

■ Osoby w starszym wieku

Farmakoterapia osób w wieku podeszłym wymaga uwzględnienia zmian w farmakoki-

netyce leków u tych chorych (zmiany biodostępności, metabolizmu, eliminacji leków), możliwych interakcji leków, polipragmatyzji, samoistnych zmian dawkowania, jak i słabej współpracy ze strony pacjentów. Poza tym leczenie farmakologiczne i zabiegowe (przy uwzględnieniu ryzyka okołoperacyjnego) jest tak samo korzystne, jak u osób młodszych [51].

PIŚMIENNICTWO

1. Fox K., Alonso Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
2. De Backer G., Ambrosioni 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.
3. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
4. Doll R., Peto R., Hall E. i wsp. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur. Heart J.* 1997; 18: 23–25.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
6. Fox K.M., Thadani U., Ma P.T. i wsp. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2206–2212.
7. Savonitto S., Ardissino D.: Selection of drug therapy in stable angina pectoris. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998; 12: 197–210.
8. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr. Opin. Cardiol.* 1999; 14: 349–358.
9. Hjelm Dahl P., Wiklund I.K. Quality of life antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J. Hypertens.* 1992; 10: 1437–1446.
10. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. i wsp. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
11. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. i wsp. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–857.
12. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991; 84: 2598–2600.
13. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. i wsp. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1107–1114.
14. Ardissino D., Savonitto S., Egstrup K. i wsp. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1516–1521.
15. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 231–238.
16. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. i wsp. 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.
17. 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.
18. 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.

19. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2000; 359: 1269–1275.
20. Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A. i wsp. Trimetazidine in Angina Combination Therapy — the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am. J. Ther.* 2005; 12: 35–42.
21. Borer J.S., Fox K., Jaillon P. i wsp. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–823.
22. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
23. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy — I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
24. Fitzgerald G.A. Coxibs and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1709–1711.
25. Cronberg S., Wallmark E., Soderberg L. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand. J. Haematol.* 1984; 33: 155–159.
26. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
27. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1710–1713.
28. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 720–732.
29. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425–1435.
30. Wierzbicki A.S. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 653–655.
31. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
32. 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: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
33. Faggitto A., Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999; 34: 987–996.
34. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088–2093.
35. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. i wsp. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur. Heart J.* 1996; 17: 76–81.
36. Stason W.B., Schmid C.H., Niedzwiecki D. i wsp. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta analysis. *Hypertension* 1999; 33: 24–31.
37. Hersh A.L., Stefanick M.L., Stafford R.S. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47–53.
38. Rihal C.S., Raco D.L., Gersh B.J. i wsp. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003; 108: 2439–2445.
39. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. 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 Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563–570.
40. Parisi A.F., Folland E.D., Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 10–16.
41. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. i wsp. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1117–1124.
42. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent of Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965–970.
43. Davies R.F., Goldberg A.D., Forman S. i wsp. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037–2043.
44. Hueb W.A., Bellotti G., de Oliveira S.A. i wsp. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1600–1605.

45. 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 (15): 1503–1516.
46. 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.
47. Kaski J.C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568–572.
48. Waters D.D., Bouchard A., Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 2: 195–199.
49. Blendea M.C., McFarlane S.I., Isenovic E.R. i wsp. Heart disease in diabetic patients. *Curr. Diab. Rep.* 2003; 3: 223–229.
50. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L. i wsp. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113: 490–498.
51. Metzger J.P., Tabone X., Georges J.L. i wsp. Coronary angioplasty in patients 75 years and older; comparison with coronary bypass surgery. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 213–217.