

Gdzie jesteśmy w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej – komentarz do badania RECENT

Andrzej Rynkiewicz

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Gdańsk

Kardiologia Pol 2009; 67: 228-231

Publikacja badania RECENT w jednym z ostatnich numerów *Kardiologii Polskiej* [1] pozwala na przypomnienie w wielkim skrócie obecnie obowiązujących standardów dotyczących leczenia zachowawczego stabilnej choroby wieńcowej oraz krótki komentarz do wyników tego badania. Obecnie nie ulega wątpliwości, że główną rolę w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej odgrywa optymalna farmakoterapia w połączeniu ze zwalczaniem modyfikowalnych czynników ryzyka. W strategii leczenia zachowawczego dążymy do uzyskania dwóch zasadniczych celów terapeutycznych – poprawy jakości życia oraz rokowania. Skala problemu jest niebagatelna, ponieważ stabilna dławica piersiowa od lat jest najczęściej leczonym schorzeniem w praktyce kardiologicznej [2]. Jak trudno jest poprawić rokowanie w stabilnej chorobie wieńcowej poprzez typowe leczenie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne, najlepiej wiedzą kardiolodzy inwazyjni. Pomimo istotnej skuteczności tak bardzo obiecującej przeszłonowej rewaskularyzacji wieńcowej w poprawie jakości życia, ograniczeniu częstości dławicy i poprawie ukrwienia, nie udało się wyraźnie wykazać zmniejszenia umieralności po wykonaniu PCI w stabilnej chorobie wieńcowej w porównaniu z optymalną terapią farmakologiczną, jakkolwiek takie oczekiwania były jak najbardziej racjonalnie uzasadnione.

Rokowanie w stabilnej chorobie wieńcowej jest lepsze niż w innych postaciach choroby niedokrwiennej serca; roczna umieralność wynosi ok. 1–1,5% w porównaniu z 10–20% w populacji osób z różnymi postaciami ostrych zespołów wieńcowych. Należy jednak podkreślić, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest często w stabilnej chorobie wieńcowej niedoszacowane, dlatego powinno być oceniane indywidualnie, z uwzględnieniem wszystkich istotnych czynników, które często zwiększają je nawet kilkakrotnie. Dlatego tak wielkie jest znaczenie i skuteczność modyfikacji czynników ryzyka w redukcji objawów i poprawie rokowania.

Ostatnio coraz więcej miejsca w literaturze poświęca się roli zwiększonej częstotliwości akcji serca, która jest

niezależnym czynnikiem ryzyka progresji miażdżycy, nagłej śmierci sercowej czy też ostrego zespołu wieńcowego. Szczególnej uwagi wymagają chorzy po zawale mięśnia sercowego, z obniżoną frakcją wyrzutową, ponieważ w tej grupie leczenie farmakologiczne stabilnej dławicy piersiowej powinno być odpowiednio zintensyfikowane zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Optymalne leczenie farmakologiczne stabilnej choroby wieńcowej – wytyczne

Wśród wielu leków stosowanych w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej jedynie cztery grupy poprawiają istotnie rokowanie, należą do nich: leki przeciwplatekcyjne, beta-blokery u chorych po zawale serca, leki hipolipemizujące (statyny) oraz inhibitory konwertazy angiotensyny. Należy podkreślić, że jedynie beta-blokery należą do klasycznych leków wieńcowych, zmniejszających częstość napadów dławicowych i niedokrwienia mięśnia sercowego. Leki przeciwplatekcyjne są typowymi preparatami prewencji wtórnej ostrych incydentów wieńcowych, zabezpieczającymi przed dramatycznymi konsekwencjami nagłej destabilizacji blaszki miażdżycowej, której wystąpienia w perspektywie czasowej nie możemy precyzyjnie przewidzieć.

Rola statyn w leczeniu choroby niedokrwiennej serca jest od dawna niepodważalna [3]. Skuteczność prewencyjna statyn w stabilnej chorobie wieńcowej jest z kolei wynikiem głównie oddziaływania na proces rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych, przez jego zwolnienie, zahamowanie lub nawet regresję dzięki obniżeniu stężenia cholesterolu LDL. Postulowany korzystny pleiotropowy wpływ inhibitorów HMG-CoA może zależeć nie tylko od wyjściowego poziomu cholesterolu, ale także od ich działania antyoksydacyjnego, stabilizującego blaszkę miażdżycową czy antyagregacyjnego. Zasadnicze znaczenie ma jednak zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz, I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: +48 58 349 25 00, e-mail: arynk@amg.gda.pl

Znacznie bardziej złożone są mechanizmy korzystnego działania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) w stabilnej chorobie wieńcowej, co wynika przede wszystkim z wielopoziomowego funkcjonowania układu renina-angiotensyna. Inhibitory konwertazy odgrywają szczególną rolę w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową, obciążonych nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, po zawale mięśnia sercowego oraz z dysfunkcją lewej komory (klasa I wskazań) [4, 5]. Wskutek zahamowania niekorzystnych efektów działania angiotensyny II i układu renina-angiotensyna-aldosteron wpływają korzystnie na przebudowę i przerost lewej komory, działają antyarytmicznie i stabilizująco na blaszkę miażdżycową. Należy jednak podkreślić, że protekcyjny wpływ ACEI w stabilnej chorobie wieńcowej został potwierdzony jedynie w przypadku stosowania optymalnych dawek peryndoprylu (8–10 mg) i ramiprylu (10 mg), co wykazano w badaniach EUROPA i HOPE.

Uwzględniając patogenezę choroby niedokrwiennej serca i patofizjologię dolegliwości dławicowych, stosowanie selektywnych leków beta-adrenolitycznych bez aktywności wewnętrznej działających inotropowo i chronotropowo ujemnie, a tym samym zmniejszających zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, ma głębokie uzasadnienie w zwalczaniu objawów niedokrwienia. Udowodniono, że u chorych po zawale mięśnia sercowego i/lub z niewydolnością serca beta-blokery znacząco poprawiają rokowanie; dotyczy to metoprololu, bisoprololu, karwedilolu i nebiwololu w dawkach o potwierdzonej skuteczności klinicznej (klasa I wskazań).

W razie wystąpienia objawów nietolerancji beta-blokerów lub obecności istotnych przeciwwskazań do ich stosowania w leczeniu osób ze stabilną chorobą wieńcową można je zastąpić iwabradyną lub niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, werapamillem lub diltiazemem.

Stany kliniczne, w których niemożliwe jest zastosowanie beta-blokerów lub pojawia się konieczność ich odstawienia lub redukcji optymalnej dawki, wymagają zwrócenia szczególnej uwagi na nowy lek wieńcowy – iwabradynę. Jest to preparat, który jest pierwszym selektywnym inhibitorem prądu I_f w komórkach węzła zatokowego, zmniejszającym szybkość samoistnej depolaryzacji w okresie rozkurczu, a tym samym wybiórczo redukującym częstotliwość akcji serca. Zwolnienie akcji serca, poza oczywistym zmniejszeniem zapotrzebowania na tlen, pozwala również na zwiększanie przepływu wieńcowego właśnie dzięki wydłużeniu czasu trwania fazy rozkurczowej. Interesującą i wyjątkową cechą iwabradyny jest wybiórczość i selektywność jej działania, ograniczająca się do zwalniania akcji serca, co jest absolutnym wyjątkiem wśród leków wieńcowych. Wykazano jednoznacznie w badaniach kontrolowanych placebo lub porównawczych z innymi lekami przeciwdławicowymi, że iwabradyna jest skutecznym lekiem przeciwniedokrwinnym i przeciwdławicowym u chorych ze stabilną dławicą piersiową.

W leczeniu objawowym stabilnej choroby wieńcowej wciąż najczęściej stosowanymi lekami są nitraty krótko i długo działające, które zwiększając stężenie cGMP, działają silnie naczyniorozszerzająco, zmniejszając obciążenie wstępne i następne. Azotany są szczególnie preferowane u chorych z dławicą naczynioskurczową Prinzmetala, natomiast niewskazane w dławicy spowodowanej obecnością mostków mięśniowych. Podobny efekt jak nitraty wywierają długo działające dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych oraz niedostępne w Polsce leki otwierające kanały potasowe, takie jak nikorandil. Chorzy z dławicą oporną na leczenie farmakologiczne mogą skorzystać z leków metabolicznych (np. trimetazydyny), które wpływając na przemianę glukozy i kwasów tłuszczowych w komórkach mięśnia sercowego, wywołują udowodniony efekt przeciwniedokrwienno.

Wytyczne w praktyce lekarskiej – polskie badanie RECENT

Celem badania RECENT była ocena leczenia farmakologicznego osób ze stabilną chorobą wieńcową w polskim lecnictwie otwartym. Wykazano, iż leki z poszczególnych grup poprawiających rokowanie przyjmowała zdecydowana większość pacjentów, niemniej jednak z optymalnej złożonej terapii czterolekowej korzystała niespełna połowa chorych. Wśród leków poprawiających rokowanie najczęściej stosowano leki przeciwpłytkowe, natomiast najrzadziej statyny. Trzeba jednak pamiętać, że w Polsce częstość stosowania statyn ulegała względnie szybkiemu wzrostowi w ostatnich latach i obecnie odsetek chorych stosujących inhibitory HMG-CoA może być wyższy. Główne przyczyny ograniczenia terapii statynami odnotowane w badaniu RECENT to nietolerancja leku, wystąpienie działań niepożądanych oraz brak wskazań od lekarza prowadzącego!

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że prawie 70% chorych przyjmowało dodatkowo przynajmniej jeden lek wieńcowy objawowy (nitraty, blokery kanałów wapniowych, molsydominę lub leki metaboliczne), a mimo to u ponad 70% spośród nich w ciągu ostatnich 3 miesięcy wystąpił przynajmniej jeden epizod typowych dolegliwości dławicowych. Jakie mogą być przyczyny niedostatecznej kontroli objawów? Po pierwsze, wspomniana niepełna optymalizacja leczenia, a więc przede wszystkim ograniczone przeciwwskazaniami lub działaniami niepożądanymi stosowanie beta-blokerów, które należą do podstawowej klasy leków przeciwdławicowych. Po drugie, niepełna optymalizacja dawkowania głównie beta-blokerów i inhibitorów konwertazy angiotensyny, które są często stosowane w zbyt niskich dawkach, o niepotwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych. Pomimo iż nierzadko zdarza się, że lekarze obawiają się zwiększania dawek, szczególnie w lecnictwie podstawowym, rzadziej w specjalistycznym, nie ulega wątpliwości, że osiągnięcie dawek

maksymalnych, a nawet zbliżonych do optymalnych nie zawsze jest możliwe z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub objawów nietolerancji. Dotyczy to przede wszystkim beta-blokerów, a do najczęstszych działań niepożądanych, zgodnie z badaniem RECENT, należą: bradykardia, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, hipotonia, nasilenie objawów niewydolności serca, zaostrzenie obturacyjnego zapalenia oskrzeli i astmy oskrzelowej.

Autorzy badania RECENT podkreślają, że lekarze większości krajów europejskich mają trudności z wdrożeniem zaleceń terapeutycznych w stabilnej chorobie wieńcowej. Czy to oznacza, że skuteczne leczenie przeciwdławicowe w niektórych przypadkach jest wciąż wyzwaniem, a postępowanie według zaleceń – ideałem, któremu trudno sprostać? Wyniki polskiego badania RECENT i innych europejskich analiz kohortowych zdają się potwierdzać tę hipotezę.

Nowe perspektywy w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej

Zwiększona częstotliwość akcji serca (zwykle powyżej 75–80/min) jest jednym z najważniejszych czynników wyzwalających dolegliwości dławicowe, a ich występowanie i nasilenie są ściśle zależne od wyjściowej, spoczynkowej liczby uderzeń serca na minutę. Wskutek przyspieszenia akcji serca dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i substancje odżywcze oraz zmniejszenia przepływu wieńcowego z powodu skrócenia fazy rozkurczu i następczego niedokrwienia mięśnia sercowego [6, 7].

Ponadto wykazano, iż przyspieszony rytm serca nasila progresję blaszek miażdżycowych, zwiększa sztywność tętnic, sprzyja wystąpieniu arytmii zagrażających życiu i nasileniu objawów niewydolności serca. Obecnie dobrze wiemy, że zwiększona częstotliwość akcji serca ma związek ze wzrostem umieralności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Według niektórych autorów, opierających się na retrospektywnej ekstrapolacji badań epidemiologicznych, zmniejszenie liczby uderzeń serca na minutę przynajmniej o 10 redukuje ryzyko zgonu sercowego o ok. 30%. Zasadność leczenia mającego na celu obniżenie częstotliwości akcji serca podkreślono w aktualnej wersji europejskich wytycznych postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Nie ustalono dotychczas jednoznacznie docelowej częstotliwości akcji serca w stabilnej chorobie wieńcowej, uważa się, że może to być 55–60/min, choć u chorych z ciężką dławicą, zdaniem części ekspertów, może to być nawet częstotliwość poniżej 55/min pod warunkiem dobrej tolerancji, bez epizodów objawowej bradykardii [8]. Należy podkreślić, że u prawie 90% osób z populacji badania RECENT pomimo leczenia beta-blokerami nie osiągnięto częstotliwości rytmu serca <60/min, co częściowo może tłumaczyć niedostateczną kontrolę objawów dławicy. Aż 39% chorych pomimo przyjmowania beta-blokerów miała częstotliwość akcji serca w granicach 71–80 uderzeń/min, a ponad 15% >80 uderzeń/min.

Chorzy, którzy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji nie mogą przyjmować beta-blokerów, a także osoby, u których mimo optymalnych dawek nie udaje się osiągnąć akcji serca <60 uderzeń/min, mogą skorzystać z leczenia wspomnianą już wcześniej iwabradyną działającą wybiórczo na węzeł zatokowy [9]. Iwabradyna nie wpływa na inotropizm, a więc w przeciwieństwie do beta-adrenolityków nie zmniejsza kurczliwości mięśnia sercowego zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku fizycznego. Nie wywiera także efektu lusitropowego; nie upośledza rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory. Stosowana w dawce 5–7,5 mg 2 razy dziennie obniża częstotliwość akcji serca o ok. 10 uderzeń/min. Należy przy tym zaznaczyć, że działanie zwalniające jest ściśle zależne od wyjściowej akcji serca, im wyższa częstotliwość przed rozpoczęciem leczenia, tym efekt terapeutyczny większy. Biorąc pod uwagę fakt, że iwabradyna rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami, może być stosowana z powodzeniem w politerapii, wspomagając konwencjonalne leczenie.

Bardzo wartościowych danych zarówno w kontekście znaczenia podwyższonej częstotliwości pracy serca jako czynnika ryzyka choroby wieńcowej, jak również możliwości jej farmakologicznej modyfikacji dostarczyło badanie BEAUTIFUL, którego wyniki ogłoszono w czasie ostatniego Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Monachium. Badanie obejmujące 10 917 chorych rozpoczęło się w grudniu 2004 r., a zakończyło w kwietniu 2008 r., średni czas obserwacji chorych wyniósł 19 miesięcy [10]. Badanie to jest pierwszą prospektywną próbą kliniczną z randomizacją, wykonaną metodą podwójnie ślepej próby, która oceniała zależność pomiędzy wartościami spoczynkowej częstotliwości pracy serca a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jest to również pierwsze badanie oceniające wpływ wybiórczej redukcji częstotliwości akcji serca za pomocą iwabradyny na ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu obserwowano osoby ze stabilną chorobą wieńcową oraz towarzyszącą dysfunkcją lewej komory leczone zgodnie z obowiązującymi standardami. Ponad 3/4 chorych otrzymywało łącznie kwas acetylosalicylowy (lub inny lek przeciwplatekarny), statynę, ACEI oraz lek beta-adrenolityczny. Była to więc populacja doskonale leczona. Jednym z podstawowych kryteriów włączenia była spoczynkowa częstotliwość pracy serca na poziomie >60 uderzeń/min. Średni poziom częstotliwości rytmu serca na koniec okresu badania wyniósł 71,3 uderzeń/min.

Wyniki dokonanych obserwacji jednoznacznie wskazują, że częstotliwość pracy serca powinna być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy. Chorzy z częstotliwością akcji serca ≥ 70 uderzeń/min mają zdecydowanie gorsze rokowanie ze względu na istotny wzrost ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego o 34% ($p=0,0041$), hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego o 46% ($p=0,0066$), hospitalizacji z powodu niewydolności ser-

ca o 53% ($p < 0,001$) w porównaniu z populacją z częstotliwością pracy serca na poziomie < 70 uderzeń/min.

Spójność powyższych danych daje bardzo ważny sygnał, że częstotliwość akcji serca powinna być rozpatrywana na równi z innymi uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego jako cel terapeutyczny w grupie osób ze stabilną chorobą wieńcową przy wyborze optymalnej terapii.

Warto również przytoczyć najważniejsze wyniki interwencji farmakologicznej za pomocą iwabradyny w podgrupie chorych z częstotliwością pracy serca ≥ 70 uderzeń/min – populacji o potwierdzonym wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Główny złożony punkt końcowy zdefiniowany jako redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu zawału serca oraz hospitalizacji z powodu rozwoju lub pogorszenia niewydolności serca nie osiągnął znamienności statystycznej. Stwierdzono jednak istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego (w tym zakończonego zgonem) o 36% ($p < 0,001$), z powodu ostrego zespołu wieńcowego o 22% ($p < 0,023$) oraz ryzyka rewaskularyzacji o 30% ($p < 0,016$).

Podsumowując, badanie RECENT pokazuje, jak bardzo jeszcze możemy poprawić leczenie stabilnej choroby wieńcowej w Polsce, wykorzystując najnowsze możliwości optymalizacji terapii farmakologicznej. Natomiast wyniki badania BEAUTIFUL jednoznacznie potwierdzają wcześniejsze obserwacje oparte na retrospektywnych analizach, wskazując na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z szybszą pracą serca. Zwracają również uwagę na zupełnie nowe możliwości skutecznej terapii przeciwdławicowej i przeciwniedokrwiennej za pomocą iwabradyny, która jednocześnie w sposób celowany koryguje ten bardzo ważny parametr ryzyka, redukując ryzyko zawału serca i konieczność rewaskularyzacji wśród chorych z częstotliwością pracy serca ≥ 70 uderzeń/min [11]. A przecież w badaniu RECENT, tak jak w wielu innych analizowanych populacjach osób ze stabilną chorobą wieńcową, przynajmniej co drugi chory ma częstotliwość akcji serca przekraczającą 70 uderzeń/min.

Piśmiennictwo

1. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, et al. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Result of the multicentre RECENT study. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 642-9.
2. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. 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: 1341-81.
3. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-60.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1376.
5. Fox KM, 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: 782-7.
6. Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, et al. Role of increases in heart rate determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1092-8.
7. Parker JD, Testa MA, Jimenez AH, et al. Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease. Importance of physical activity and increased cardiac demand. *Circulation* 1994; 89: 604-14.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
9. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
10. Fox K, Ford I, Steg PG. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
11. Fox K, Ford I, Steg PG. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.