

## Wytyczne farmakoterapii u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową

### *Guidelines on pharmacotherapy in patients with stable angina pectoris*

Lukasz A. Małek, Marcin Grabowski, Krzysztof J. Filipiak, Grzegorz Opolski

#### Streszczenie

W maju br. zostały ogłoszone nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczące postępowania u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową – stabilną chorobą wieńcową, dławicą odmienną oraz sercowym zespołem X. W poniższym artykule zostaną przedstawione najważniejsze zalecenia dotyczące farmakoterapii wymienionych chorób. Farmakoterapia stabilnej choroby wieńcowej koncentruje się na dwóch celach: (a) poprawie rokowania poprzez zapobieganie zawałom serca i zgonom oraz (b) minimalizacji objawów choroby. Pokrótce zostaną także omówione zalecenia ogólne oraz wskazania do rewaskularyzacji.

**Słowa kluczowe:** stabilna dławica piersiowa, farmakoterapia, objawy, rokowanie.

#### Abstract

New guidelines on the management of stable angina pectoris (including syndrome X and vasospastic/variant angina) were announced last May by the European Society of Cardiology. This article comments on current pharmacotherapy guidelines which concentrate on two main aims: (a) pharmacological therapy to improve prognosis and (b) pharmacological treatment of symptoms and ischaemia. General management issues and indications for revascularization are also shortly described.

**Key words:** stable angina pectoris, pharmacotherapy, symptoms, prognosis.

#### Wstęp

Farmakoterapia stabilnej choroby wieńcowej (ang. *coronary artery disease* – CAD) koncentruje się na dwóch celach: (a) poprawie rokowania pacjentów poprzez zapobieganie zawałom mięśnia sercowego i zgonom oraz (b) ograniczeniu lub wyeliminowaniu objawów choroby. W każdym wypadku należy oprócz leczenia dokonać odpowiedniej modyfikacji stylu życia. Poprawę rokowania osiąga się dzięki zmniejszeniu częstości incydentów zakrzepowych oraz występowania niewydolności serca poprzez hamowanie wzrostu blaszek miażdżycowych i ich stabilizację, zmniejszanie stanu zapalnego oraz zapobieganie dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Ograniczenie objawów CAD oraz redukcję cech niedokrwienia (także *niemego* klinicznie) można osiągnąć poprzez stosowanie leków, które zmniejszają dług tlenowy i/lub zwiększają napływ krwi do obszarów niedokrwionych. W uzasadnionych przypadkach, omówionych poniżej, należy dążyć do rewaskularyzacji niedokrwionych obszarów mięśnia sercowego.

Wszystkie zalecenia oparto na ogólnie przyjętej klasyfikacji, dzieląc je na klasy i stopień wiarygodności danych, co przedstawiono w tab. 1. [1].

#### Zalecenia ogólne

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową powinni zrozumieć podłoże swojej choroby oraz nauczyć się opanowywać napady bólu dławicowego poprzez podjękowe przyjmowanie nitrogliceryny (NTG). Należy poinformować pacjentów o potencjalnych działaniach niepożądanych NTG, do których należą bóle głowy lub niedociśnienie, szczególnie przy pierwszych dawkach leku. Zdaniem autorów wytycznych, rozsądne wydaje się przyjmowanie NTG profilaktycznie przed planowanym większym wysiłkiem. Oczywiście, jeśli napad bólu trwa dłużej niż 10–20 min lub nie ustępuje po przyjęciu leku, należy poszukać pomocy medycznej. Duże znaczenie we właściwym leczeniu CAD ma zaprzestanie palenia papierosów oraz nadmiernego spożywania alkoholu, a także zmiana diety, tak aby była zbliżona do diety śródziemnomorskiej.

Tab. 1. Kryteria podziału zaleceń

Klasa zaleceń	
I	dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne
II	dane naukowe i/lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego nie są zgodne
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością
IIb	użyteczność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie
III	dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe
stopień wiarygodności danych	
A	dane pochodzące z kilku badań z randomizacją lub metaanaliz
B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją i/lub dużych badań bez randomizacji
C	uzgodniona opinia ekspertów oparta na wynikach badań naukowych i/lub małe badania, badania retrospektywne lub dane z rejestrów

Zalecane jest spożywanie ryb przynajmniej raz w tygodniu. Z kolei wpływające na obniżenie poziomu trójglicerydów kwasy omega-3 mogą przynieść wymierne korzyści w postaci redukcji ryzyka negatywnych zdarzeń jedynie u pacjentów z grup najwyższego ryzyka. Nie udało się potwierdzić korzystnego wpływu przyjmowania witamin i antyoksydantów, dlatego też u pacjentów z CAD nie są one wskazane. U pacjentów z rozpozną stabilną chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym należy dążyć do uzyskania niższych wartości ciśnienia tętniczego (<130/85 mmHg) niż w populacji osób bez CAD, a w wypadku współwystępowania cukrzycy do wartości <130/80 mmHg. Ważnym czynnikiem poprawiającym rokowanie pacjentów jest odpowiednio kontrolowany wysiłek fizyczny.

### Zalecenia dotyczące poprawy rokowania

Podstawowymi lekami, które powinni przyjmować wszyscy pacjenci ze stabilną dławicą piersiową bez przeciwwskazań, są kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz statyna (tab. 2.).

Optymalna dawka ASA wynosi 75–150 mg/dobę, gdyż jest ona wystarczająca do pełnego zablokowania zależnej od cyklooksygenazy (COX)-1 syntezy trombosanu. W analizie *post hoc* badania CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*) wykazano, że dawka ASA  $\geq 200$  mg była związana z podwyższonym ryzykiem negatywnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z dawką  $\geq 100$  mg. W innych badaniach udowod-

niono, że każdemu podwojeniu dawki ASA począwszy od 75 mg do 150, a następnie 325 mg, towarzyszy podwojenie częstości ryzyka krwawienia z wrzodu trawiennego. Ważne jest zrozumienie, że korzyści ze stosowania ASA znacznie przewyższają ryzyko związane z leczeniem.

Wytyczne sporo uwagi poświęcają niesteroidowym lekom przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy selektywnych inhibitorów COX-2. W związku z wycofaniem z rynku rofekoksybu (Vioxx) oraz innymi doniesieniami o zwiększonym ryzyku incydentów zakrzepowych podczas stosowania tej grupy leków autorzy wytycznych przestrzegają przed stosowaniem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową preparatów hamujących COX-2 (bez jednoczesnego hamowania COX-1). Ponadto stosowanie samych inhibitorów COX-2 zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego. Lekiem z wyboru powinien być paracetamol. Jeśli konieczne jest stosowanie NLPZ, powinny być one podawane w najmniejszej efektywnej dawce i przez możliwie najkrótszy okres. W każdym wypadku do NLPZ należy dodać małą dawkę ASA w celu osiągnięcia właściwego hamowania funkcji płytek. Diklofenak jest stosunkowo selektywnym inhibitorem COX-2, a zatem słabo hamuje funkcję płytek, ale nie wpływa na działanie przeciwpłytkowe ASA i może być stosowany w skojarzeniu.

Dotychczasowe wyniki badań u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową oraz zakończone już po opublikowaniu wytycznych badanie CHARISMA

Tab. 2. Zalecenia farmakoterapii w celu poprawy rokowania pacjentów

Klasa zaleceń	leczenie przeciwplatek
I	• ASA 75 mg/d u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań (np. czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, alergia na ASA, wywiad nietolerancji leku) (stopień wiarygodności A)
Ila	• kłopidogrel u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy nie tolerują ASA (stopień wiarygodności A)
<b>leczenie hipolipemizujące</b>	
<b>• statyna</b>	
I	– u wszystkich pacjentów z stabilną dławicą piersiową (stopień wiarygodności A)
Ila	– w dużej dawce u pacjentów wysokiego ryzyka zgonu* z powodu chorób sercowo-naczyniowych z udokumentowaną stabilną dławicą piersiową (stopień wiarygodności B)
<b>• fibraty</b>	
Ilb	– u pacjentów z niskim stężeniem cholesterolu HDL i wysokim stężeniem TG, którzy chorują na cukrzycę lub zespół metaboliczny (stopień wiarygodności B)
Ilb	– w skojarzeniu ze statyną u pacjentów wysokiego ryzyka zgonu* z niskim stężeniem cholesterolu HDL i wysokim stężeniem TG (stopień wiarygodności C)
<b>ACE-I</b>	
I	– u pacjentów z współwystępującymi wskazaniami do stosowania ACE-I, takimi jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, bezobjawowa dysfunkcja LV, stan po MI z dysfunkcją LV lub cukrzyca (stopień wiarygodności A)
Ila	– u wszystkich pacjentów objawowych z udokumentowaną stabilną dławicą piersiową (stopień wiarygodności B)
<b>LBA</b>	
I	– u pacjentów po MI lub z niewydolnością serca (stopień wiarygodności B)

ASA – kwas acetylosalicylowy, ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny, LBA – beta-adrenolityk, LV – lewa komora serca, MI – zawał mięśnia sercowego, TG – trójglicerydy; \*roczne ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych >2%

(*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance*) nie udowodniły przewagi kłopidogrelu nad kwasem acetylosalicylowym [2]. Dlatego też kłopidogrel pozostaje lekiem z wyboru jedynie u pacjentów nietolerujących ASA. Jedno z opublikowanych niedawno badań wykazało, że dodanie do małej dawki ASA inhibitora pompy protonowej w celu prewencji nawracającego krwawienia z przewodu pokarmowego okazało się lepsze niż przejście na kłopidogrel [3].

Autorzy wytycznych podkreślają, że coraz lepiej poznanym problemem zaczyna być zjawisko oporności na leki przeciwplatekowe, mimo że brak jest jak na razie kryteriów diagnostyki i postępowania związanych z tym zagadnieniem. Być może kolejne lata przyniosą więcej jednoznacznych odpowiedzi [4].

Drugą grupą leków, które powinny być stosowane u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań (także tych z prawidłowym lipidogramem), są statyny, które oprócz działania hipolipemizującego wykazują efekt pleiotropowy (przeciwzapalny, przeciwzakrzepowy itp.) [5]. Są to jedyne leki hipolipemizujące o udowodnionym wpływie na redukcję

śmiertelności (z wyjątkiem nielicznych badań dotyczących kwasów tłuszczowych omega-3). Obowiązujące wytyczne prewencji sugerują dążenie do wartości docelowych cholesterolu całkowitego <175 mg/dl oraz cholesterolu frakcji LDL <96 mg/dl. Dbowe dawki statyn o udokumentowanej skuteczności klinicznej wynoszą odpowiednio 40 mg simwastatyny, 10 mg atorwastatyny i 40 mg prawastatyny. Terapia wysokimi dawkami statyn (atorwastatyna 80 mg) powinna być zarezerwowana jedynie dla pacjentów wysokiego ryzyka negatywnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Alternatywnym rozwiązaniem u osób źle tolerujących statyny, w celu zmniejszenia dawki leku, może być dodanie inhibitora wchłaniania cholesterolu – ezetimibu. U pacjentów z towarzyszącymi wysokimi stężeniami trójglicerydów i niskimi wartościami cholesterolu frakcji HDL można rozważyć stosowanie terapii skojarzonej statyną i fenofibratem jako tym fibratem, który nie wpływa na katabolizm statyn i co za tym idzie, nie zwiększa ryzyka miopatii.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) wykazują wpływ wykraczający poza działanie hipoten-

syjne. Grupy pacjentów z CAD, u których wykazano korzystny wpływ na rokowanie związany z przyjmowaniem ACE-I, obejmują pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem, cukrzycą, niewydolnością serca, bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca oraz po zawale mięśnia sercowego. Nie ma jak dotychczas jednoznacznych danych, które wskazywałyby na to, że ACE-I należy podawać u wszystkich pacjentów z CAD (czyli także u pacjentów bez nadciśnienia i chorób współistniejących).

Najnowsze standardy zmniejszają rolę beta-adrenolityków (LBA) w leczeniu pacjentów ze stabilną CAD. O ile są one bezwzględnie wskazane u pacjentów bez przeciwwskazań w prewencji wtórnej po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów z niewydolnością serca, to nie udało się wykazać, aby ta grupa leków wpływała na rokowanie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (prewencja pierwotna).

Antagoniści wapnia (CCB) mogą być stosowani w celu zmniejszenia częstości rytmu serca u pacjentów, którzy nietolerują beta-adrenolityków.

Autorzy wytycznych odnoszą się również do problemu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Z uwagi na zwiększone ryzyko negatywnych zdarzeń sercowo-naczyniowych podtrzymują oni ko-

nieczność ograniczenia dawek z tendencją do odstawienia HTZ u pacjentek leczonych przewlekle.

### Zalecenia dotyczące leczenia w celu zmniejszenia lub wyeliminowania objawów choroby

Lekami zazwyczaj stosowanymi w celu osiągnięcia powyższego celu są beta-adrenolityki, antagoniści wapnia oraz azotany (tab. 3.).

Idea doraźnego stosowania azotanów została już omówiona. Ważną kwestią dotyczącą stosowania azotanów długo działających jest zjawisko tachyfilaksji. Aby go uniknąć, należy zapewnić pacjentowi odpowiedni odstęp między kolejnymi dawkami w ciągu doby (np. w nocy). Zdaniem autorów wytycznych, stosowanie plastrów do przezskórnego podawania NTG powoduje zwiększone ryzyko niedokrwienia z odbicia, jako że przerwanie terapii w celu zapewnienia dobowego okresu wolnego od działania azotanów wiąże się z gwałtownym spadkiem stężenia leku w surowicy krwi po odklejeniu plastra. Udowodniono jednocześnie, że jeśli chodzi o działanie przeciwdławicowe, długo działające azotany nie mają przewagi nad LBA czy CCB.

Tab. 3. Zalecenia farmakoterapii w celu zmniejszania objawów i niedokrwienia

Klasa zaleceń	
• <b>azotany</b>	
I	– krótko działające – w wypadku napadu bólu dławicowego lub jako profilaktyka sytuacyjna (stopień wiarygodności B)
I	– długo działające
I	– w monoterapii w wypadku nietolerancji LBA lub ich małej skuteczności (stopień wiarygodności C)
Ila	– w wypadku nieskuteczności monoterapii CCB lub leczenia skojarzonego CCB plus LBA – w miejsce CCB (stopień wiarygodności C)
• <b>LBA</b>	
I	– zwiększane do dawki maksymalnej na podstawie oceny ich wpływu na zmniejszenie objawów; należy rozważyć ich stosowanie w celu całodobowej ochrony przed niedokrwieniem (stopień wiarygodności A)
• <b>CCB</b>	
I	– w monoterapii w wypadku nietolerancji LBA lub ich małej skuteczności (stopień wiarygodności A)
I	– w skojarzeniu z LBA (CCB – pochodna dihydropirydynowa) (stopień wiarygodności B)
• <b>inhibitor węzła zatokowego (iwabradyna)</b>	
Ila	– w razie nietolerancji LBA (stopień wiarygodności B)
• <b>leki metaboliczne (trimetazydyna)</b>	
IIb	– jako terapia dodatkowa lub w sytuacji, gdy leki konwencjonalne okazują się nieskuteczne (stopień wiarygodności B)

CCB – antagoniści wapnia, LBA – beta-adrenolityki

Beta-adrenolitykami o udokumentowanej skuteczności przeciwdławicowej są metoprolol, atenolol i bisoprolol. W celu osiągnięcia skutecznego działania dawki docelowe powyższych leków powinny wynosić odpowiednio 10 mg/d bisoprololu, 200 mg/d metoprololu o przedłużonym uwalnianiu (metoprolol CR/XL) oraz 100 mg/d atenololu (lub 50 mg 2 razy/d). Lekiem, który został zarejestrowany w Europie jako alternatywa dla osób nietolerujących LBA, jest iwabradyna, działająca poprzez hamowanie prądu  $I_f$  obecnego w komórkach węzła zatokowego.

Efekt przeciwdławicowy antagonistów wapnia jest u większości pacjentów addytywny w stosunku do wpływu LBA. Metaanalizy porównujące wpływ beta-adrenolityków i antagonistów wapnia w stabilnej chorobie wieńcowej wykazują, że LBA skuteczniej zmniejszają częstość napadów dławicy, podczas gdy wpływ na tolerancję wysiłku oraz niedokrwienie jest w wypadku obu klas leków porównywalny. W związku z tym, jeśli pacjent nie przebył wcześniej zawału mięśnia sercowego, decyzję o wyborze leku (LBA lub antagonistę wapnia) należy podejmować na podstawie indywidualnej tolerancji obu leków przez pacjenta, współwystępowania innych chorób oraz ewentualnych interakcji lekowych. Jeśli po rozważeniu powyższych zagadnień, żaden z leków nie wydaje się bardziej wskazany, preferuje się stosowanie beta-adrenolityku jako leku pierwszego rzutu. Należy podkreślić, że przed dodaniem kolejnego leku przeciwdławicowego należy zawsze dążyć do optymalizacji leczenia jednym lekiem, gdyż udowodniono, że stosowanie większej liczby leków wpływających na objawy wykazuje często mniejszą skuteczność od terapii bardziej ograniczonej.

Zgodnie z zaproponowanym przez autorów wytycznych algorytmem postępowania, u pacjentów, u których objawy choroby nie dają się kontrolować mimo optymalizacji terapii lekowej, trzeba rozważyć wskazania do rewaskularyzacji. Należy podkreślić, że postępowanie inwazyjne lub kardiochirurgiczne u pacjentów leczonych optymalnie farmakologicznie z minimalnie objawową dławicą (w klasie I wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego – CCS) nawet wobec obecności choroby trójnaczyńowej i obiektywnych cech dużego niedokrwienia znajduje się jedynie w klasie zaleceń IIB, czyli o stosunkowo słabo udokumentowanej skuteczności. Dużym problemem pozostaje kwestia restenozy po leczeniu inwazyjnym. Jednocześnie brak jest jednoznacznych danych, które potwierdzałyby, że przezskórne zabiegi na tętnicach wieńcowych mają przewagę nad optymalną terapią zachowawczą lub nad postępowaniem chirurgicznym w tej grupie pa-

cjentów ze stabilną CAD. Pomostowanie aortalno-wieńcowe jest wskazane u osób ze zwężeniem dużych naczyń wieńcowych (pnia lewej tętnicy wieńcowej, proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej), z chorobą wielonaczyniową, a szczególnie w wypadku upośledzenia funkcji lewej komory.

## Szczególne postacie stabilnych zespołów wieńcowych

### *Sercowy zespół X*

Leczenie zespołu X powinno opierać się na zwalczaniu objawów za pomocą długo działających azotanów (klasa I). W razie dalszego utrzymywania się dolegliwości można dodać beta-adrenolityk lub antagonistę wapnia (klasa I). Należy jednocześnie leczyć choroby wpływające na dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, takie jak nadciśnienie czy hiperlipidemia. Najlepszymi lekami w tej sytuacji wydają się ACE-I oraz statyny, które jednocześnie ograniczają występowanie indukowanego wysiłkiem niedokrwienia (klasa I). W wypadku utrzymującego się bólu można rozważyć zastosowanie aminofiliny lub imipraminy (klasa IIB).

### *Dławica odmienna (Prinzmetal)*

Podstawowe znaczenie ma wyeliminowanie wywołujących ją czynników, takich jak palenie papierosów. Farmakoterapia tej grupy pacjentów opiera się na azotanach i antagonistach wapnia. Należy dążyć do stosowania wysokich dawek antagonistów wapnia (480 mg/d werapamilu, 260 mg/d diltiazemu, do 120 mg/d nifedypiny), gdyż jest to grupa leków, która najskuteczniej ogranicza występowanie objawów choroby. Mimo tego całkowite zniesienie objawów udaje się osiągnąć u mniej niż połowy chorych. Pozostali wymagają skojarzonego leczenia azotanami lub drugim lekiem z grupy antagonistów wapnia. W wypadku ustąpienia objawów i ich nienawracania można rozważyć odstawienie leczenia po upływie 6–12 mies.

## Podsumowanie

Celowana farmakoterapia stabilnej dławicy pierśsiowej powinna obejmować stosowanie krótko działających azotanów w celu zmniejszenia objawów choroby. Po wykluczeniu przeciwwskazań oraz przy braku nietolerancji wszyscy pacjenci powinni otrzymać kwas acetylosalicylowy (75–150 mg/d) oraz statynę. W celu osiągnięcia efektu przeciwdławicowego można stosować beta-adrenolityki, długo działające azotany lub antagonistów wapnia – w ra-

zie potrzeby w skojarzeniu. Inhibitory konwertazy angiotensyny należy podawać chorym z dysfunkcją lewej komory serca, nadciśnieniem tętniczym, po zawale serca lub z cukrzycą. Ich włączenie należy również rozważyć u innych pacjentów wysokiego ryzyka. Obecne wytyczne znacznie umniejszają rolę LBA w farmakoterapii CAD, ograniczając jej zastosowanie do wybranych grup chorych (po zawale lub z niewydolnością serca). Dużym problemem w skutecznym leczeniu stabilnej dławicy piersiowej jest wciąż zbyt niski procent przepisywania podstawowych leków, jakimi są kwas acetylosalicylowy i statyny, przez lekarzy rodzinnych.

#### Piśmiennictwo

1. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. [www.escardio.org](http://www.escardio.org).
2. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
3. Chan FK, Ching JY, Wong VW, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazol to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
4. Małek ŁA, Filipiak KJ. Leki przeciwplatekcyjne – aktualne wytyczne i rekomendacje, problemy terapii przeciwplatekcyjnej 2005. *Terapia* 2005; 9: 7-16.
5. Małek ŁA, Śpiewak M, Filipiak KJ. Plejotropowe działanie leków hipolipemizujących 2006. *Pol Przegl Kardiol* 2006; 8: 125-9.

*lek. Łukasz A. Małek  
dr med. Marcin Grabowski  
dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak  
prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Akademii Medycznej w Warszawie  
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski*