

Stabilna choroba wieńcowa w podeszłym wieku – farmakoterapia

lek. Piotr Niewiński

prof. dr hab. med. Piotr Ponikowski

prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak

Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Medycyna po Dyplomie 2011;(20);2(179):78-84

Wstęp

Leczenie stabilnej choroby wieńcowej uznaje się za skuteczne, jeśli realizuje dwa główne cele terapeutyczne. Pierwszym z nich jest poprawa rokowania przez redukcję ryzyka zgonu i zawału mięśnia sercowego, drugim – ograniczenie lub eliminacja dolegliwości dławicowych. Cel pierwszy osiąga się przez zmianę stylu życia (racjonalny wysiłek fizyczny, odpowiednia dieta), kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, nadwaga lub otyłość), stosowanie leków o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka zgonu i zawału mięśnia sercowego (leki antyagregacyjne, inhibitory ACE, statyny, β -adrenolityki), a w określonych sytuacjach klinicznych (np. zmiana miażdżycowa w tętnicy odpowiedzialnej za duży obszar unaczynienia) przez wykonanie zabiegu rewaskularyzacyjnego. Drugi cel realizowany jest przez zmianę stylu życia i stosowanie leków przeciwdławicowych (β -adrenolityki, antagoniści wapnia, azotany, tzw. leki metaboliczne i antagonisty kanałów I_f w węźle zatokowym) (ryciny: 1 i 2).¹

Kwas acetylosalicylowy

European Society of Cardiology (ESC) zaleca stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce 75-150 mg/24h u wszystkich pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (klasa zaleceń I, poziom dowodów A).¹ Lekarze często obawiają się, że u pacjentów w podeszłym wieku ASA może spowodować wystąpienie powikłań krwotocznych ze strony układu nerwowego lub pokarmowego. Czy powyższe obawy są uzasadnione?

Z opublikowanej w „British Medical Journal” w 2002 r. metaanalizy 287 badań z zastosowaniem leków antyagregacyjnych jednoznacznie wynika, że przyjmowanie ASA przez pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest korzystne² i skutkuje 33% redukcją występowania ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego niezakończone zgonem). U pacjentów stosujących ASA zaobserwowano wprawdzie dwukrotny wzrost częstości występowania krwawień do przewodu pokarmowego, pozostaje on jednak niewielki w liczbach bezwzględnych, a ryzyko jest akceptowalne, biorąc pod uwagę korzyści ze stosowania leku.³ W badaniu SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), w którym

uczestniczyło 2035 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, w grupie otrzymujących ASA zaobserwowano istotną redukcję powikłań sercowo-naczyniowych (o 34% zmniejszyła się częstość występowania pierwotnego punktu końcowego w postaci zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu sercowego), której nie towarzyszył wzrost istotnych klinicznie krwawień, w tym udarów krwotocznych mózgu.⁴ W innym badaniu ryzyko względne udaru krwotoczного u osób przyjmujących ASA wzrosło o 30%, ale występowanie tego powikłania dotyczyło mniej niż 1 na 1000 chorych stosujących ten lek w dawce ≥ 75 mg na dobę.⁵ U chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych korzystny efekt stosowania ASA polega także na udokumentowanym zmniejszeniu częstości występowania udaru mózgu o etiologii niedokrwiennej.⁶ W badaniu Women's Health Initiative oceniano wpływ ASA na umieralność w grupie 8928 kobiet między 50. a 79. r.ż. ze stabilną chorobą układu krążenia, definiowaną jako występowanie co najmniej jednego z poniższych: przeżyty zawał mięśnia sercowego, przeżyty udar mózgu/incydent przejściowego niedokrwienia mózgu, dławica piersiowa w wywiadzie lub obecnie, przeżyta rewaskularyzacja wieńcowa.⁷ W porównaniu z grupą stosujących placebo w grupie przyjmujących ASA umieralność całkowita była o 14% niższa, a umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25% niższa. Stosowanie ASA w grupie pacjentów ≥ 80 . r.ż. wymaga ostrożności, szczególnie gdy przyjmują oni też niesteroidowe leki przeciwzapalne lub doustne leki przeciwzakrzepowe. U tych pacjentów zalecane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, tj. 75 mg/24h.

Statyny

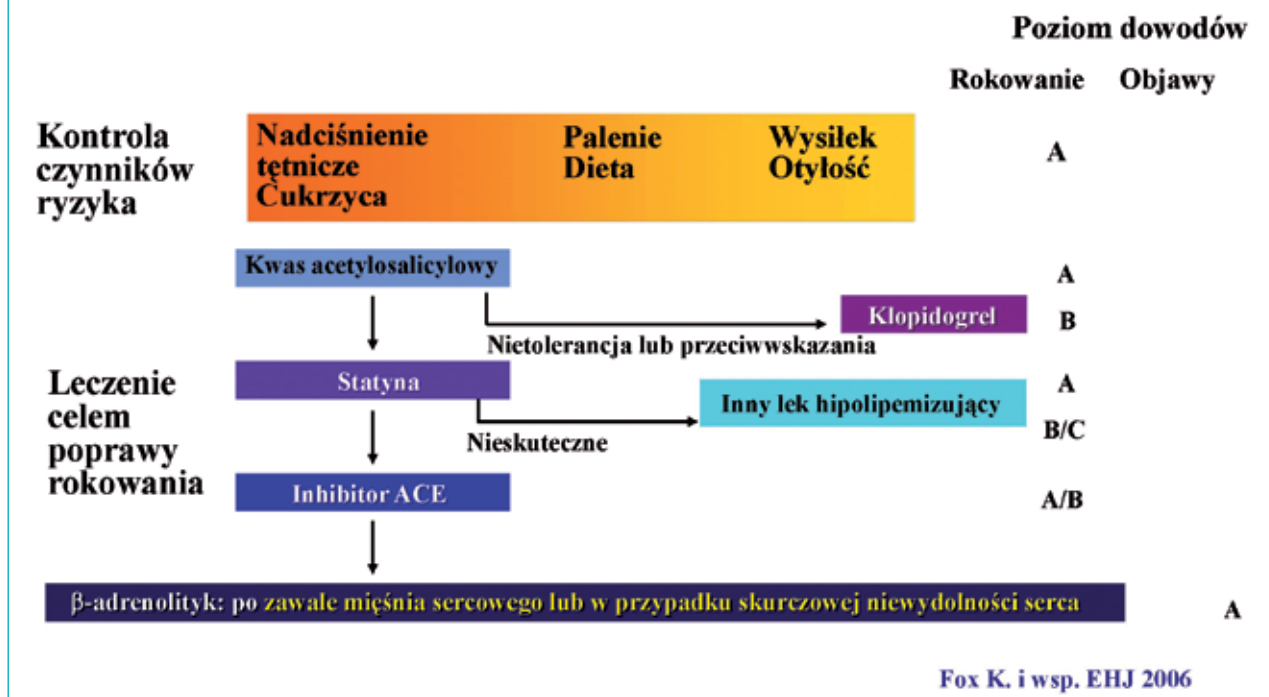
Statyny to jedna z najlepiej przebadanych grup leków. Udowodniono, że są przydatne w prewencji wtórnej i pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych. Niestety, w tych badaniach populacja pacjentów w podeszłym wieku była nieliczna, co nie pozwalało na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Pierwszym badaniem, które potwierdziło w prospektywny sposób korzyści z zastosowania statyny, było badanie SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly), które objęło 893 pacjentów w wieku 65-85 lat ze stabilną chorobą wieńcową, leczonych ambulatoryjnie, z co najmniej 1 epizodem istotnego niedokrwienia odnotowanym w 48-godzinym badaniu holterowskim oraz stężeniem cholesterolu LDL

wynoszącym 100-250 mg/dl. Intensywne leczenie statyną (80 mg atorwastatyny) było w tej grupie korzystniejsze pod względem redukcji umieralności niż leczenie konwencjonalne (40 mg prawastatyny), przy podobnym profilu bezpieczeństwa.⁸ Nie zaobserwowano jednak różnic pod względem redukcji epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego w obserwacji 12-miesięcznej. Rozbieżność ta jest prawdopodobnie skutkiem różnic w patofizjologii epizodu stabilnej dławicy piersiowej i ostrych zespołów wieńcowych. Do występowania przejściowego niedokrwienia miokardium przyczynia się zaburzona funkcja śródbłonna wpływająca negatywnie, tj. naczyniokurcząco, na napięcie mięśniówki tętnic wieńcowych. Natomiast czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu zespołu wieńcowego jest niestabilność blaszek miażdżycowych nasilająca się wraz ze wzrostem stężenia lipidów we krwi. Prawastatyna stosowana w mniejszej dawce działa stabilizująco na śródbłonek, jednak nie zmniejsza stężenia cholesterolu LDL tak skutecznie, jak atorwastatyna w dużej dawce. Badanie SAGE było wyjątkowe nie tylko ze względu na włączenie osób w podeszłym wieku, ale również z uwagi na znaczny, tj. 30% odsetek kobiet. Wykazało, iż kobiety w podeszłym wieku, mimo że są obciążone większym ryzykiem zgonu i zawału mięśnia sercowego niż mężczyźni oraz rzadziej leczone lekami antyagregacyjnymi i statynami, odnoszą podobną korzyść ze stosowania statyn.⁹ Co najważniejsze, statyny zarówno w małej, jak i dużej dawce były dobrze tolerowane, a najczęstsze działania niepożądane stanowiła mialgia, obserwowana u ok. 3% chorych. Nie odnotowano przypadków rhabdomyolizy. Wzrost stężenia enzymów wątrobowych obserwowano u 4,3% leczonych atorwastatyną i u 0,2% leczonych prawastatyną. We wszystkich przypadkach wartości wróciły do normy w badaniu kontrolnym lub po odstawieniu leku.

Wyniki analizy badania TNT (Treating to New Targets) były analogiczne.¹⁰ Ok. 10 tys. chorych (w tym 3809 ≥ 65 . r.ż.) ze stabilną chorobą wieńcową i stężeniem cholesterolu LDL < 130 mg/dl przydzielono losowo do grup leczonych 10 mg lub 80 mg atorwastatyny. Częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie krążenia niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) była istotnie mniejsza w grupie leczonych intensywnie. Odsetek chorych, u których utrzymywały się podwyższone aktywności aminotransferaz (co najmniej 3 razy powyżej górnej granicy normy), wynosił 1,3% u leczonych intensywnie i 0,1% u leczonych konwencjonalnie. Nie stwierdzono utrzymywania się zwiększonej aktywności (co najmniej 10 razy powyżej górnej granicy normy) kinazy kreatynowej. Co ważne, zaburzenia funkcji wątroby u starszych pacjentów były podobne do stwierdzanych u osób młodszych. Warto zauważyć, że stosując statynę w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku, osiągnięto taki sam efekt, jeśli chodzi o redukcję występowania powikłań sercowo-naczyniowych, jak przy stosowaniu dawki mniejszej u osób młodszych. Świadczy to o znacznie podwyższonym ryzyku wyjściowym w populacji osób w podeszłym wieku.

Wyniki prospektywnych badań wskazują, że terapia statynami u pacjentów w podeszłym wieku jest korzystna, jednak w prakty-

Zalecenie European Society of Cardiology Stabilna choroba wieńcowa – zasady leczenia



□ Rycina 1.

ce stosuje się je w tej populacji znacznie rzadziej niż u młodszych pacjentów.¹¹ Obrazuje to pewną zależność, zgodnie z którą im wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe występuje u pacjenta, tym mniejsze jest w praktyce prawdopodobieństwo, że lekarz przepiše mu statynę (*treatment-risk paradox*). Badanie Ko i wsp. obejmujące 396 077 pacjentów ≥ 66 . r.ż. z chorobą układu krążenia lub cukrzycą w wywiadzie ujawniło, że w ramach prewencji wtórnej statyny zaczęto stosować tylko u 19,1% pacjentów. Prawdopodobieństwo przepisania statyny zmniejszało się wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego i wynosiło odpowiednio 37,7%, 26,7% i 23,4% w grupie pacjentów obciążonych niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem. Dodatkowo, u pacjentów > 66 . r.ż. prawdopodobieństwo to zmniejszało się wraz z każdym rokiem życia o 6,4%, co skutkowało 1% wzrostem ryzyka zgonu w obserwacji trzyletniej. Opisany paradoks dotyczył całej badanej populacji, nie tylko najcięższych chorych. Wydaje się, że uzyskane informacje powinny zainteresować lekarzy i uświadomić im, że korzyści ze stosowania statyn u pacjentów w podeszłym wieku przewyższają ewentualne działania niepożądane. Podczas stosowania statyn u pacjentów z tej grupy należy regularnie wykonywać badania enzymatyczne i nie bagatelizować zgłaszanych dolegliwości.

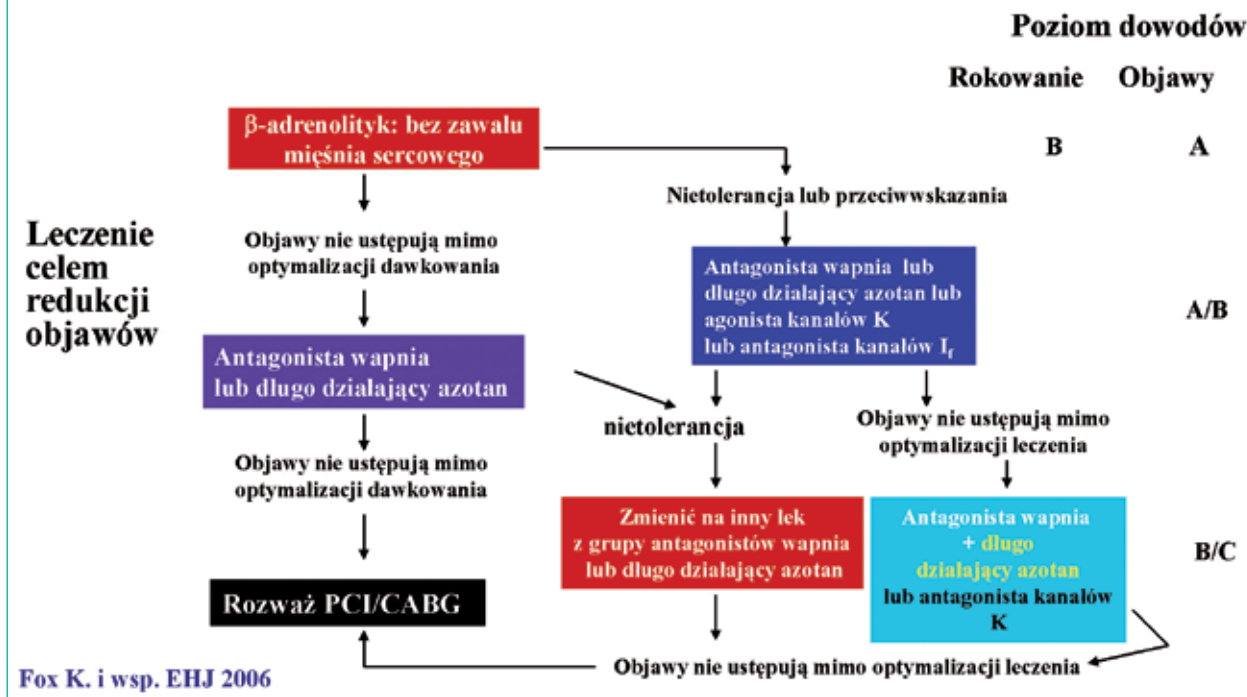
Z ostrożnością powinno się podchodzić do niedawnych doniesień dotyczących związku pomiędzy stosowaniem statyn a rozwojem cukrzycy (większa częstość nowych przypadków cukrzycy w metaanalizie obejmującej ponad 90 tys. pacjentów z 13 badań

klinicznych) czy zmniejszeniem częstości występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (mniejsza częstość przypadków zakrzepicy żylnej w metaanalizie obejmującej prawie milion pacjentów z 10 badań klinicznych).^{12,13}

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową celem terapeutycznym stosowania statyn jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL < 100 mg/dl. Zgodnie z zaleceniami American Heart Association, American College of Cardiology i National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/ACC/NHLBI) z 2002 r. aby zapewnić pacjentom bezpieczeństwo podczas stosowania statyn, należy przed rozpoczęciem terapii: (1) oznaczyć aktywność aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej (AspAT i AlAT), (2) zebrać wywiad dotyczący bólu o charakterze mięśniowym, (3) oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK).¹⁴ Po 12 tygodniach od wdrożenia leczenia powinno się: (1) oznaczyć aktywność AspAT i AlAT (następnie rutynowo raz na rok), (2) zebrać wywiad dotyczący występowania nowych dolegliwości mięśniowych – w razie ich pojawienia się należy oznaczyć aktywność CK (wywiad taki należy zbierać przy każdej wizycie kontrolnej). Podawanie statyny trzeba przerwać, jeśli aktywność kinazy kreatynowej przekracza górną granicę normy 10-krotnie, a aktywność aminotransferaz 3-krotnie. W przypadku niewydolności nerek należy zredukować dawki prawastatyny, lowastatyny, rozuwastatyny oraz symwastatyny. Nie jest to konieczne przy podawaniu atorwastatyny i fluwastatyny.¹⁵

Zalecenie European Society of Cardiology

Stabilna choroba wieńcowa – zasady leczenia



□ Rycina 2.

Inhibitory ACE

W ostatnich trzech dekadach przeprowadzono liczne badania dotyczące działania inhibitorów ACE. Uzyskane dowody pozwalają uznać je za podstawowe leki w prewencji wtórnej chorób układu krążenia. Ich rolę w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku ze stabilną chorobą wieńcową określiło badanie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation),¹⁶ w którym uczestniczyło 2755 pacjentów >70. r.ż. z przewlekłą chorobą wieńcową, po przebytym udarze mózgu, z miażdżycą tętnic obwodowych lub cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Zostali oni przydzieleni do grupy stosujących ramipryl w docelowej dawce 10 mg/24h lub placebo. Po 4,5 roku leczenia w grupie, w której podawano ramipryl, obserwowano zmniejszenie częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i zgon sercowo-naczyniowy) oraz zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zgonu sercowo-naczyniowego i umieralności ocenianych oddzielnie. Względne zmniejszenie częstości występowania powyższych powikłań było podobne do obserwowanego w populacji młodszych pacjentów (<70. r.ż.), podczas gdy redukcja wyrażona w wartościach bezwzględnych była wyraźnie większa u pacjentów starszych. Wyniki tego badania wskazują, że aby uniknąć jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego, należy leczyć ramiprylem 18 chorych w grupie ≥70. r.ż. i aż 33 chorych w grupie osób młodszych. Nie bez znaczenia jest fakt, że rami-

pryl okazał się bezpieczny u pacjentów w podeszłym wieku i był zazwyczaj dobrze tolerowany. Obrzęk naczynioruchowy, hipotonia, niewydolność nerek i hiperkaliemia występowały rzadko, odpowiednio z częstością 0,4%, 2,6%, 1,6% i 0,4%. Co istotne tylko 0,4% pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu tych działań niepożądanych. Autorzy zwrócili uwagę na konieczność stopniowego zwiększania dawki ramiprylu i systematycznej oceny stanu pacjenta, m.in. pod kątem występowania hipotonii ortostatycznej.

W badaniu EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową (przebyty zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja wieńcowa, zwężenie miażdżycowe co najmniej jednej tętnicy wieńcowej ≥70%) lub mężczyzn z typowymi objawami dławicy piersiowej z pozytywnym wynikiem próby obciążeniowej losowo przydzielono do grup, w których przyjmowali perindopryl w dawce 8 mg/24h lub placebo.¹⁷ Po średnio 4,2 roku obserwacji częstość występowania pierwotnego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją, zmniejszyła się o 20%.

Pozytywny wpływ stosowania perindoprylu dotyczył wszystkich grup wiekowych. Ryzyko względne u pacjentów w wieku ≤56, 57-65 i >65 lat zmniejszyło się odpowiednio o 27%, 14% i 18%.

Aktualne wytyczne ESC zalecają rozważenie zastosowania inhibitorów ACE u wszystkich pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B).¹ Wydaje się, że nie ma istotnych przeciwwskazań do stosowania leków z tej grupy u pacjentów w wieku podeszłym. Należy pamiętać, że u starszych pacjentów funkcja nerek jest często upośledzona. Gdy stężenie potasu wynosi $>5,0$ mmol/l, a kreatyniny $>2,5$ mg/dl, wymagana jest ostrożność i monitorowanie parametrów funkcji nerek podczas stosowania inhibitorów ACE. Gdy wartość filtracji kłębuszkowej spada <30 ml/min/1,73 m², inhibitory ACE należy podawać w zmniejszonych o połowę dawkach. Szczególną ostrożność należy zachować, gdy inhibitor ACE stosowany jest łącznie z preparatami potasu, diuretykami oszczędzającymi potas, antagonistami aldosteronu, sartanami lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Leki przeciwdławicowe

β -adrenolityki

β -adrenolityki są podstawową grupą leków przeciwdławicowych stosowanych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Największe korzyści z ich przyjmowania uzyskują pacjenci po zawale mięśnia sercowego z dysfunkcją lewej komory lub z objawami niewydolności serca. W dużych badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennych różnic w rokowaniu u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową leczonych β -adrenolitykami lub antagonistami wapnia, zarówno nifedypiną, jak i werapamilem. W badaniu porównującym β -adrenolityk z placebo również nie wykazano jego korzystnego wpływu na rokowanie długoterminowe.^{18,19} Zgodnie ze stanowiskiem ESC β -adrenolityki stanowią terapię z wyboru u pacjentów wymagających leczenia przeciwdławicowego.¹ Lekami z tej grupy o dobrze udokumentowanej skuteczności przeciwdławicowej są metoprolol, atenolol i bisoprolol. β -adrenolityki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego nie obniżają istotnie jakości życia, natomiast u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową nie przeprowadzono takich analiz.²⁰ Do typowych działań niepożądanych należy zaliczyć: objawową bradykardię, ogólne osłabienie oraz zaostrzenie objawów obturacyjnych chorób płuc – problemy istotnie częściej obserwowane w populacji geriatrycznej, nawet u nieleczonych β -adrenolitykami. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek konieczna może być redukcja dawek bisoprololu (gdy filtracja kłębuszkowa wynosi <50 ml/min/1,73m², dawkę bisoprololu należy zmniejszyć o połowę), atenololu i acebutololu.²¹ Nie jest to konieczne w przypadku metoprololu, propranololu i labetalolu. Zwiększając dawkę leku, należy kierować się częstością akcji serca. Według stanowiska AHA/ACC za docelową powinno się uznać wartość 55-60/min.²² W European Heart Survey wykazano jednak, że nawet po konsultacji kardiologicznej takie wartości osiąga się tylko u 21% pacjentów.²³ Wiadomo, że podwyższona spoczynkowa częstość akcji serca stanowi niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.²⁴ W pracy Diaz i wsp. częstość serca >76 /min w porównaniu z częstością <63 /min była związana z istotnie częstszą hospitalizacją z przyczyn sercowo-naczyniowych, a >82 /min ze zwiększoną umieral-

nością w grupie ok. 25 tys. chorych z podejrzaną lub udokumentowaną chorobą wieńcową kierowanych na koronarografię.²⁴

Antagoniści wapnia

Zgodnie z zaleceniami ESC leki z grupy antagonistów wapnia powinno się stosować w przypadku nietolerancji β -adrenolityków, a także łącznie z β -adrenolitykiem, jeśli terapia samym β -adrenolitykiem nie spowoduje ustąpienia objawów dławicy piersiowej (w tym przypadku stosuje się lek z grupy pochodnych dihydropirydynowych).¹ O skuteczności antagonistów wapnia świadczy stopień kontroli objawów dławicowych.

W badaniu ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine) nifedypina o przedłużonym działaniu podawana pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową nie wpływała na częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon, zawał mięśnia sercowego, nawrót dławicy, upośledzający istotnie funkcjonowanie udar mózgu, niewydolność serca), ale była bezpieczna i zmniejszała ryzyko interwencji wieńcowych.²⁵ W badaniu CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) amlodypina stosowana w dawce 10 mg u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i prawidłowym ciśnieniem tętniczym zmniejszała częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (działania takiego nie wykazywał natomiast enalapryl w dawce 20 mg) oraz, jak wykazało wewnątrzmaczyniowe badanie ultrasonograficzne, zmniejszała dynamikę powstawania blaszki miażdżycowej.²⁶ Co interesujące, w analizie podgrup badania CAMELOT skuteczność amlodypiny ujawniła się tylko u chorych ≥ 65 . r.ż. (względna redukcja ryzyka o 49% w grupie ≥ 65 . r.ż. v. 23% w grupie <65 . r.ż.). Wykazano również działanie przeciwdławicowe antagonistów wapnia.^{27,28} Wśród najczęstszych działań niepożądanych należy wymienić: ból głowy, obrzęki obwodowe, a w przypadku leków niedihydropirydynowych bradykardię i zaporcie. Jeżeli stwierdza się niewydolność nerek, nie jest konieczne redukcowanie dawki antagonistów wapnia.²¹

Azotany

Azotany są jednymi z najczęściej przepisywanych leków. Nitraty krótko działające wykazują szybkie działanie przeciwdławicowe (przez zależny od dawki efekt wazodylatacyjny), mogą jednak prowadzić do hipotonii ortostatycznej, odruchowej tachykardii, a nawet zasłabnięć. Przed ich przepisaniem należy szczegółowo zapoznać pacjenta z zasadami stosowania. Azotany długo działające również działają wyłącznie objawowo. Tolerancja pojawia się dość szybko, należy więc zachowywać przerwy podczas terapii lub stosować preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu.²⁹ U ok. 10% pacjentów azotany nie są skuteczne, a dalsze 10% doświadcza działań niepożądanych zmuszających do przerwania leczenia.³⁰

Zgodnie z wytycznymi ESC każdy pacjent z dławicą piersiową powinien być zaopatrzony w preparat zawierający azotan o szybkim działaniu, natomiast azotany długo działające są wskazane: (1) u pacjentów nietolerujących β -adrenolityków i antagonistów wapnia, (2) w leczeniu skojarzonym (dwu- lub trójlekowym), jeśli terapia β -adrenolitykiem i antagonistą wapnia jest nieskuteczna.

Gdy konieczne jest stosowanie leków z trzech różnych grup, należy rozważyć rewaskularyzację wieńcową. Z drugiej strony dołączenie azotanu (często w połączeniu z lekiem metabolicznym) była jedynym rozwiązaniem u pacjentów, u których z różnych przyczyn rewaskularyzacja wieńcowa nie jest możliwa.¹

W Polsce dostępna jest również molsydomina – wazodylator o działaniu przeciwdławicowym niepowodujący rozwoju tolerancji. Molsydomina skutecznie redukuje objawy niedokrwienia, zwłaszcza gdy stosowana jest w postaci o przedłużonym działaniu, tj. 16 mg raz dziennie lub 8 mg dwa razy dziennie.³¹ Możliwe jest również przyjmowanie molsydominy w przerwach między kolejnymi dawkami azotanów, co ma na celu uniknięcie rozwoju tolerancji przy zachowaniu całodobowego efektu przeciwdławicowego.³²

Inne leki Iwabradyna

Wprowadzenie kolejnego leku o działaniu chronotropowym ujemnym wynika z obserwacji, że szybszy rytm serca wiąże się z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Iwabradyna stanowi interesującą alternatywę dla β -adrenolityków w razie przeciwwskazań do ich stosowania, może też być podawana łącznie, gdy reakcja na β -adrenolityk jest niewystarczająca. W razie nietolerancji β -adrenolityków wytyczne ESC przyznają stosowaniu iwabradyny klasę zaleceń IIa (poziom dowodów B).¹

Iwabradyna (w dawce 2,5-10 mg 2 razy dziennie) przez wybiórcze hamowanie prądu I_p kluczowego w funkcjonowaniu węzła zatokowego, ujawnia wyłącznie działanie chronotropowe ujemne, bez negatywnego wpływu na inne parametry hemodynamiczne. W badaniu ASSOCIATE (Efficacy and Safety of Ivabradine on Top of Atenolol in Stable Angina Pectoris), w którym wzięto udział 889 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, wykazano, że w porównaniu z placebo dołączenie iwabradyny do atenololu (50 mg/24h) istotnie zwiększało wydolność wysiłkową i pozytywnie wpływało na parametry oceniane w badaniu wysiłkowym po 4 miesiącach obserwacji.³³ Połączenie β -adrenolityku z iwabradyną było dobrze tolerowane, tylko 1,1% chorych musiało przerwać leczenie z powodu bradyarytmii. Głównym działaniem niepożądanym były przejściowe zaburzenia widzenia.³³ Iwabradyna nie powinna być stosowana przy współistniejącym migotaniu przedsionków, co nakazuje szczególną ostrożność u chorych w podeszłym wieku, zwłaszcza przy współistnieniu lub podejrzeniu zespołu tachy-brady.

Trymetazydyna

Trymetazydyna to lek metaboliczny, którego działanie związane jest z optymalizacją energetyki komórkowej oraz homeostazy jonowej podczas niedokrwienia. Jej działanie przeciwdławicowe zostało udowodnione dla preparatów konwencjonalnych podawanych 3 razy dziennie w dawce 20 mg oraz dla preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu, które można stosować 2 razy dziennie w dawce 35 mg.³⁴⁻³⁷ Do najczęstszych działań niepożądanych trymetazydyny należą osłabienie i senność. Kölbl i wsp. wykazali skuteczność trymetazydyny w populacji 141 chorych między

65. i 85. r.ż. ze stabilną chorobą wieńcową.³⁸ Odnotowano istotny wzrost tolerancji wysiłku z towarzyszącym zmniejszeniem zużycia krótko działających azotanów oraz poprawą jakości życia. Podkreśla się dobry profil bezpieczeństwa trymetazydyny w omawianej populacji, co ma również związek z brakiem bezpośredniego działania hemodynamicznego leku. Trymetazydyna ma zastosowanie przede wszystkim u chorych z oporną dławicą piersiową, którzy z różnych przyczyn nie mogą być poddani rewaskularyzacji wieńcowej. Lek dołącza się wówczas do pozostałych preparatów o działaniu przeciwdławicowym.

Ranolazyna

Nowym (nie dostępnym w Polsce) lekiem przeciwdławicowym jest ranolazyna – selektywny antagonistą późnego prądu sodowego, który reguluje funkcję kardiomiocytu, wpływając na poziom wewnątrzkomórkowego wapnia. W badaniach CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) i ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) udowodniono, że podawanie ranolazyny dwa razy dziennie w dawce 500-1500 mg poprawia tolerancję wysiłku i zmniejsza częstość epizodów dławicy, bez wpływu na umieralność w obserwacji długoterminowej.^{39,40} W badaniach tych ranolazynę stosowano w połączeniu z atenololem, amlodypiną lub diltiazemem, które podawano w standardowych dawkach. Do najczęstszych działań niepożądanych ranolazyny należą zaparcia, zawroty głowy, nudności i osłabienie mięśniowe. Rich i wsp. przeprowadzili analizę, która wykazała, że u pacjentów ≥ 70 . r.ż. ze stabilną chorobą wieńcową skuteczność przeciwdławicowa ranolazyny była podobna jak u pacjentów młodszych, jednak częściej występowały działania niepożądane (zwłaszcza łagodne).⁴¹

Podsumowanie

U pacjentów w podeszłym wieku w celu poprawy rokowania należy, o ile nie występują przeciwwskazania, stosować łącznie i bezterminowo:

- kwas acetylosalicylowy (klopidogrel jako alternatywa)
- statynę, bez względu na wyjściowe stężenia cholesterolu LDL
- inhibitor ACE w przypadku współistnienia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, dysfunkcji lewej komory po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca (sartan jako alternatywa)
- β -adrenolityk u pacjentów po zawale mięśnia sercowego lub z niewydolnością serca.

Natomiast w celu redukcji lub eliminacji niedokrwienia i poprawy jakości życia należy stosować β -adrenolityk, a w przypadku przeciwwskazań lub braku efektu – antagonistę wapnia lub długo działający azotan. Jeżeli po łącznym zastosowaniu β -adrenolityku z antagonistą wapnia utrzymują się dolegliwości dławicowe, należy zastąpić antagonistę wapnia azotanem o długim działaniu. W razie nietolerancji β -adrenolityku można zastąpić go antagonistą kanału I_f węzła zatokowego. Leki metaboliczne można podawać w sytuacji opornej dławicy piersiowej jako uzupełnienie dotychczasowej terapii lub jako alternatywę, gdy podczas stosowania konwencjonalnych leków przeciwdławicowych występują działania niepożądane. Oczywiście każdy pacjent w chwili poja-

wienia się bólu dławicowego powinien przyjąć krótko działającą nitroglicerynę.

Zasady optymalnej terapii zachowawczej odnoszą się także do pacjentów w podeszłym wieku ze stabilną chorobą wieńcową, mimo braku prospektywnych badań. Ewentualne objawy niepożądane po leczeniu farmakologicznym niwelowane są odległymi korzyściami w postaci redukcji częstości poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Niestety, mimo że ryzyko sercowo-naczyniowe jest u tych chorych najwyższe, nie są oni leczeni optymalnie (*treatment-risk paradox*). Wynika to z inercji terapeutycznej, w której podłoża leży kilka zjawisk:⁴²⁻⁴⁵

- przeświadczenie o złej współpracy pacjenta
- brak zrozumienia dla zasad prewencji sercowo-naczyniowej wobec licznych schorzeń towarzyszących i wielu przyjmowanych leków
- przeświadczenie o niepomysłnym rokowaniu i krótkim spodziewanym czasie przeżycia
- obawa przed częstszym u osób starszych występowaniem działań niepożądanych leków.

Piśmiennictwo:

1. Fox K, Garcia MA, Ardisino 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;27:1341-81.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
4. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B i wsp. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5.
5. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies (Abstract). *Stroke* 2000;31:2869.
6. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA i wsp. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;12:suppl 234S-264S.
7. Berger JS, Brown DL, Burke GL i wsp. Aspirin use, dose, and clinical outcomes in postmenopausal women with stable cardiovascular disease. The Women's Health Initiative Observational Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:78-87.
8. Deedwania P, Stone PH, Merz CNB i wsp. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease. Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700-707.
9. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL i wsp. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113(4):490-8.
10. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM i wsp. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007;147:1-9.
11. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk patients. The treatment-Risk Paradox. *JAMA* 2004; 291:1864-70.
12. Sattar N, Preiss D, Murray HM i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
13. Agarwal V, Bhardwaj A, Tongbram V i wsp. What effect do statins have on the development of venous thromboembolism? A comprehensive meta-analysis of over 900 000 patients. American Thoracic Society (ATC) 2010 International Conference; May 16, 2010; New Orleans, LA. Abstract A1936.
14. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN i wsp. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *J Amer Coll Cardiol*. 2002;40(3):567-72.
15. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med*. 2001;111:390-400.
16. Gianni M, Bosch J, Pogue J i wsp. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007;28:1382-1388.
17. Fox K. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the Europa study). *Lancet* 2003; 362:782-788.
18. 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 (APSYS). *Eur Heart J* 1996;17:76-814.
19. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:104-12.
20. Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:159-68.
21. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007 May 15;75(10):1487-96.
22. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K i wsp. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003;41:159-168.
23. Daly CA, Clemens F, Sendon JLL i wsp. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European Heart Survey Postgrad Med J 2010;86:212-217.
24. Diaz A, Bourassa MG, Guertinhttp://eurheartj.oxfordjournals.org/content/26/10/967.abstract?ikey=cc2f4e9c933e5123ee8ce25c2b2e054fa4564b4e&keytype2=tf_ipsecsha - aff-2 MC i wsp. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26(10): 967-974.
25. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA i wsp. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
26. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P i wsp. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular ischemia in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
27. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR i wsp. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1460-7.
28. Savonitto S, Ardisino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:197-210.
29. Parker JO. Nitrate tolerance. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:S21-S25.
30. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. *Cardiol Clin* 1991;9:73-87.
31. Messin R, Opolski G, Fenves T, i wsp. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005;98:79-89.
32. W. Rudolph J. Dirschinger Clinical comparison of nitrates and sydnonimines. *Eur Heart J* (1991) 12 (suppl E):33-41.
33. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, i wsp. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If(i) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ciąg dalszy na str. 108