

Stabilná angína pectoris – prečo je užitočná modulácia srdcovej frekvencie a ako pristupujeme k liečbe pacienta

JÁN MURÍN

Bratislava, Slovenská republika

MURÍN J. **Stabilná angína pectoris – prečo je užitočná modulácia srdcovej frekvencie a ako pristupujeme k liečbe pacienta.** *Cardiol* 2006;15(4):204–213.

Prevalencia angíny pectoris je podľa Európskej kardiologickej spoločnosti od 2 – 5 % (muži 45 – 54-roční) do 11 – 20 % (muži 65 – 74-roční), od 0,5 – 1 % (ženy 45 – 54-ročné) do 10 – 14 % (ženy 65 – 74-ročné), pričom v poslednej dekáde badať jej posun do vyšších vekových skupín. V dôsledku predlžovania veku občanov v Európe výskyt angíny pectoris globálne narastá (1981 – 1982: 8,1 % a 1991 – 1992: 13 %, najmä u osôb > 75 rokov z 31,9 % na 57,3 %). Toto ochorenie ovplyvňuje najmä kvalitu života a podľa štúdie RITA intenzita anginózných ťažkostí ovplyvňuje denné aktivity až u polovice pacientov a často zapríčiňuje predčasnú invalidizáciu. Ovplyvňuje však aj morbiditu a mortalitu.

Autor rozoberá klinické problémy u pacientov s angínou pectoris, kam patria nedostatočnosť medikamentózneho liečby, perzistencia anginózných ťažkostí po revaskularizácii, nemožnosť revaskularizácie u niektorých pacientov, ako aj nedobrá tolerancia farmakologickej liečby u iných pacientov. Sústreďuje sa predovšetkým na liečebné prístupy, ktoré zlepšujú prognózu pacienta (antiagregačná liečba, betablokátory, statíny, ACE inhibítory) a prístupy zlepšujúce kvalitu života (kalciové blokátory, nitráty, nikorandil, trimetazidín a nový liek ivabradín – selektívny modulátor srdcovej frekvencie blokovaním pacemakerového I₁ prúdu). Nemožno zabúdať na rehabilitačnú liečbu.

Pri prevencii progresie ischemickej choroby srdca treba zavčas diagnostikovať a primerane liečiť pacientov s angínou pectoris. Takýmto osobám zlepšujeme nielen ich prognózu, ale aj kvalitu života.

Kľúčové slová: stabilná angína pectoris – myokardiálna ischemia – srdcová frekvencia – ACE inhibítory – betablokátory – ivabradín – statíny

MURÍN J. **Stable angina pectoris – why is modulation of the heart rate so useful, and in which way we approach the patient's treatment.** *Cardiol* 2006;15(4):204–213.

The prevalence of angina pectoris, according to the European Society of Cardiology, is from 2 – 5% (men, 45 – 54 years-old) to 11 – 20% (men, 65 – 74 years-old) and from 0,5 – 1% (women, 45 – 54 years-old) to 10 – 14% (women, 65 – 74 years-old). During the last decade there has been a shift of these patients to a higher age group. As a result of the increased age of Europeans there is a global increase of prevalence of stable angina pectoris (1981 – 1982: 8,1% and 1991 – 1992: 13%, mainly in persons over 75 years, from 31,9% to 57,3%). This illness influences mainly the quality of the patient's life. According to the RITA study in almost half of these patients the intensity of angina attacks influences daily activities and brings patients to a premature invalidity. It also influences morbidity and mortality.

The author analyses the clinical problems in patients with stable angina pectoris: lack of satisfactory pharmacological treatment, persistence of angina symptoms after revascularization, impossible revascularization in some patients, and also the poor tolerance of pharmacological treatment in others. He focuses attention mainly on treatment strategies influencing the prognosis of the patient (antithrombotic treatment, betablockers, statins, ACE inhibitors) and the quality of life (calcium channel blockers, nitrates, nicorandil, trimetazidine and the new drug ivabradine, a selective modulator of heart rate due to the blocking of pacemaker I₁ current). Rehabilitation treatment should not be forgotten, either.

It is useful for the prevention of progression of ischemic heart disease to diagnose it and to start early the treatment of angina pectoris. In this way we may improve the patient's prognosis and quality of life.

Key words: Stable angina pectoris – Myocardial ischemia – Heart rate – ACE inhibitors – Betablockers – Ivabradine – Statins

Mnohí pacienti, najmä s predlžujúcim sa vekom v Európe, Severnej Amerike, ale aj inde vo svete a aj u nás, trpia prejavmi ischemie myokardu (obvykle pri telesnej či psychickej námahe) alebo majú „tichú“, t. j. asymptomatickú ischemiu (ischemiu bez bolesti), ako je to často u diabetikov či starších pacientov s nízkou pohybovou aktivitou. Potrebujú klinické vyšetrenie s analýzou príčiny ischemie, ale súčasne i (ne)medikamentózne lieč-

bu zameranú na tri patogenetické činitele vzniku ischemie myokardu: a) potlačenie pôsobenia rizikových faktorov (niektoré, napríklad artériová hypertenzia, zvyšujú spotrebu kyslíka v myokarde, iné, napríklad hypercholesterolémia, spôsobujú progresiu koronárnej aterosklerózy, b) prevenciu/liečbu (atero)trombózy v koronárnom riečisku a na c) vlastnú liečbu ischemie myokardu, ktorá vychádza z „nepomeru“ medzi potrebou/dodávkou kyslíka do myokardu (u rozličných osôb je tento nepomer vyjadrený rôzne). Sem patria koronárne vazodilatanciá (nitráty, kalciové blokátory), ale najmä betablokátory (prípadne verapamil), pretože svojím bradykardizujúcim pôsobením významne ovplyvňujú záťaž myokardu a spot-

Z I. internej kliniky FN Bratislava, pracovisko Staré mesto

D redakcie prišlo dňa 5. decembra 2005; prijaté dňa 15. mája 2006

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika FN Bratislava, Pracovisko Staré mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: murin@faneba.sk

rebu kyslíka v ňom. Možnosti liečebného prístupu ešte dopĺňa v indikovaných prípadoch intervenčná a chirurgická liečba.

Vo vyspelých štátoch sa podstatná časť kardiovaskulárnej morbidita/mortality viaže na ischemickú chorobu srdca (ICHS), t. j. významne ju ovplyvňuje nielen prítomnosť, ale i rozsah a intenzita ischemie myokardu. V reálnej praxi sa stretávame s rozličnými prejavmi ICHS u pacientov – niektorí trpia asymptomatickou ischemiou, iní námahovou (stabilnou) angínou pektoris (SAP), ďalší formami akútными (náhla srdcová smrť, nestabilná angína pektoris, NAP a akútny infarkt myokardu), iní chronickými s viac či menej vyznačenými anginóznymi symptómami (chronické srdcové zlyhávanie, chronická fibrilácia predsiení, často v ich kombinácii).

Srdcová frekvencia a ischemia myokardu

Populačné štúdie preukázali, že akcelerovaná pokojová srdcová frekvencia sa spája so zvýšenou celkovou aj kardiovaskulárnou mortalitou (1 – 4). Tachykardia nie je len indikátorom zvýšenej mortality, ale nárastom morbidita zhoršuje prognózu pacienta. Zvýšená srdcová frekvencia u pacientov s ICHS nielenže indukuje ischemiu myokardu, ale predisponuje pacienta aj k ruptúre koronárnych plakov, čím spúšťa akútne koronárne príhody (5).

Vplyv akcelerácie srdcovej frekvencie na vývoj aterosklerózy je známy aj z animálnych experimentov. Bee-re a spol. (6) analyzovali veľkosť koronárnych aterosklerotických lézií a úroveň maximálnej koronárnej stenózy u opíc, ktoré krmili aterogénnou diétou: oproti „neoperovanej“ skupine mali zvieratá s abláciou sínusového uzla (nižšia frekvencia srdca) omnoho nižšiu intenzitu spomínaných aterosklerotických lézií.

V skupine mladých pacientov s prekonaním akútneho infarktu myokardu boli koronárne lézie významne rozsiahlejšie práve u osôb s vysokou srdcovou frekvenciou (7). V štúdiu SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (8) sa preukázala asociácia medzi srdcovou frekvenciou a pokročilou aterosklerotických lézií v karotických artériách. Akcelerovaná ateroskleróza, významne podporovaná zvýšením srdcovej frekvencie, má pôvod v pôsobení dvoch činiteľov: a) mechanického (zvýšený vaskulárny „wall stress“ a ním spôsobená endotelová dysfunkcia s väčšou permeabilitou endotelu pre sérové lipidy) a b) metabolického (tachykardia sprevádza zvýšený tonus sympatika so sprievodnými metabolickými abnormalitami: dyslipidémiou a hyperglykémiou).

Viaceré klinické štúdie preukázali, že vyššia srdcová frekvencia sa spája so zvýšenou pravdepodobnosťou vzni-

ku náhlej srdcovej smrti (9, 10). Pacienti s tachykardiou sú náchylnejší k vzniku malígnych ventrikulárnych arytmií, lebo trpia ťažšou ischemiou myokardu. Aj v prítomnosti akútneho koronárneho syndrómu je srdcová frekvencia užitočným prognostickým faktorom (jej hodnota u pacienta s akútnym infarktom myokardu pri prijatí koreluje s krátkodobou i dlhodobou mortalitou; tachykardia tiež prispieva k nárastu veľkosti infarktového ložiska v ľavej komore) (11 – 13).

Epidemiológia SAP

Prevalencia angíny pektoris nie je dostatočne známa a väčšina dostupných údajov je zo starých štúdií. V odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (14) sa uvádza: Prevalencia 2 – 5 % (muži 45 – 54-roční) a 11 – 20 % (muži 65 – 74-roční), 0,5 – 1 % (ženy 45 – 54-ročné) a 10 – 14 % (ženy 65 – 74-ročné).

V súčasnosti sa výskyt ochorenia posúva do vyšších vekových skupín v dôsledku zlepšenia globálnej kardiovaskulárnej prevencie, rozšírenia revaskularizačných postupov a zlepšenia prognózy (prežívania) pacientov po akútnych koronárnych príhodách. Vzhľadom na predlžovanie veku občanov v Európe a snáď i na Slovensku narastá a bude narastať výskyt (prevalencia) pacientov so stabilnou angínou pektoris. Analýza výskytu ochorenia u mužov v Anglicku a Walese (15) preukázala 60 % zvýšenie prevalence ochorenia (1981 – 1982: 8,1 %, 1991 – 1992: 13 %), najmä u osôb > 75 rokov (31,9 % a 57,3 %).

Ochorenie ovplyvňuje najmä kvalitu života. Podľa štúdie RITA (Randomized Intervention Treatment of Angina) (16) až u polovice pacientov intenzita anginózných ťažkostí významne ovplyvňovala denné aktivity postihnutých a často zapríčinila invalidizáciu. Podľa Framinghamských údajov asi polovica pacientov po prekonaní akútneho infarktu myokardu trpí reziduálnou angínou pektoris. Ovplyvňuje však (najmä vo vyšších vekových skupinách) aj morbiditu a mortalitu (17, 18).

Klinické problémy pri liečbe stabilnej angíny pektoris

V rutinej klinickej praxi u pacientov so SAP sa pomerne často stretávame s určitými problémami, a práve tieto sú i dôvodom hľadania ďalších liečebných možností.

Nedostatočnosť medikamentózneho liečenia. Nie je zriedkavé, že pacienti so stabilnou angínou pektoris sú rezistentní na antianginóznou liečbu. Uvažujeme vtedy o revaskularizácii pacienta, ak sa už predtým tejto liečebnej

modalite nepodrobil. V štúdiu RITA-2 (randomizovaná klinická štúdia, ktorá porovnáva konzervatívnu antiischemickú liečbu s revaskularizačnou liečbou pomocou PKI) sa preukázalo, že viac ako tretina pacientov s antianginóznou liečbou vyžadovala neskôr zásah, t. j. revaskularizáciu koronárnou angioplastikou (PKI) (19). Refraktérna angína pectoris sa častejšie vyskytuje u starších osôb. Dve štúdie preukázali u osôb > 80-ročných jej prítomnosť u asi polovice pacientov (vyžadovali revaskularizáciu napriek súčasnej liečbe dvoma antianginóznymi liekmi) (17, 18). Liečebný prístup k týmto refraktérnym pacientom je zložitý, a často „experimentálny“: Siahame po externej kontrapulzácii, laserovej myokardiálnej revaskularizácii, koronárnej angiogénnej liečbe, využívame neuromodulačné techniky (transkutánnu elektrickú stimuláciu nervu, stimuláciu miechy) a prípadne hrudnú epidurálnu anestéziu.

Perzistencia angíny pectoris napriek revaskularizácii. Koronárna revaskularizácia nie vždy odstráni ischemiu myokardu a jej prejavy. Aj po revaskularizácii je mnohokrát potrebná antianginózna liečba. Avšak vo väčšine prípadov je perzistencia ischemie myokardu po revaskularizácii asymptomatická („tichá“) (20). Zaujímavé v tomto smere sú aj údaje Dynamického registra NHLBI (USA) (21) (analyzovali v ňom v roku 1997 až 1 755 za sebou idúcich pacientov po PKI, pričom 26 % osôb trpelo angínou pectoris v období šiestich týždňov pred revaskularizáciou): a) Použitie antianginóznej liečby jeden rok po revaskularizácii: dlhoúčinkujúce nitráty (28 % osôb spolu, s predchádzajúcou angínou pectoris 48 % osôb, bez anginózných ťažkostí 21 % osôb), kalciové blokátory (30 % osôb spolu, s predchádzajúcou angínou pectoris 37 % osôb, bez nej 27 % osôb) a betablokátory (61 % osôb spolu, s predchádzajúcou angínou pectoris 64 % osôb, bez angíny pectoris 60 % osôb; v prípade betablokátorov mnohým pacientom indikovali túto liečbu kvôli prekonanému infarktu myokardu v minulosti). b) Asi tretina pacientov vyžadovala aspoň jeden antianginózny liek, hoci pacienti boli úspešne revaskularizovaní. V inej štúdiu s hodnotením myokardiálnej perfúzie po koronárnej revaskularizácii v období pol roka od PKI až 19 % pacientov trpelo anginóznymi prejavmi a až u 32 % pacientov sa vyskytla ischemia myokardu na perfúznom zobrazení (20). Aj „tichá“ ischemia myokardu negatívne ovplyvňuje prognózu, avšak symptomatická ischemia myokardu významnejšie (až 52 % výskyt kardiovaskulárnych príhod) (22).

Nemožná koronárna revaskularizácia. Dnes sa i pacienti s ICHS dožívajú vysokého veku. Často ich potom stretávame s akútnymi koronárnymi príhodami, s potrebou koronárnej revaskularizácie, aj s prejavmi následne

vzniknutej stabilnej angíny pectoris. Angína pectoris tiež často perzistuje po revaskularizácii. Mnohí pacienti s anginóznymi prejavmi nie sú vhodní pre revaskularizáciu (23) a švédske skúsenosti u osôb s ťažkou angínou pectoris v rokoch 1994 – 1995 preukázali, že asi 6 – 9 % pacientov odmietol operovať chirurg či invazívny kardiológ.

Farmakologická liečba angíny pectoris je zle tolerovaná. Takmer všetky antianginózne lieky majú časté a niekedy intenzívne nežiaduce účinky (väčšinou pochádzajú z ich hemodynamického účinku). Niekedy aj mierne nežiaduce účinky (bolesť hlavy u nitrátov, opuchy dolných končatín u kalciových blokátorov) sú príčinou prerušenia liečby. V prípade kombinovanej antianginóznej liečby máme niekedy ešte väčší problém s nežiaducimi účinkami (častejšie býva hypotenzia, opuchy nôh, negatívna inotropia, pokles srdcovej frekvencie). Postihnutými bývajú skôr staršie osoby, a často potom treba siahnuť po revaskularizačnej liečbe (24).

Iným problémom pacientov so SAP je prítomnosť srdcového zlyhávania či ľavokomorovej dysfunkcie u starších pacientov. Prognóza týchto pacientov je horšia ako prognóza osôb bez srdcového zlyhávania. Pri výbere liekov zvykneme mať i obmedzenia pre anginózne ťažkosti, napríklad v prípade akútneho srdcového zlyhávania treba niekedy upraviť (znižiť ich dávku, zriedkavejšie ich vysadiť) liečbu betablokátormi. Nezriedka je k dispozícii iba nitrát, popri ostatnej základnej liečbe (ACE inhibítor, antiagregačná liečba, statín, prípadne liečba komorbidít).

Liečebný prístup

Keďže rozsah a intenzita myokardiálnej ischemie majú priamy vzťah k prognóze pacientov, predpokladáme, že antiischemické látky zlepšia prognózu týchto pacientov. Doteraz len málo klinických (a najmä placebo kontrolovaných) štúdií preukázalo benefit pri redukcii „veľkých klinických príhod (mortalita, infarkt myokardu)“ u osôb so SAP výlučne liečbou antiischemickými látkami (25). Takéto štúdie preto potrebujeme najmä u starších a vysokorizikových pacientov. Príkladom je štúdia TIME (the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease) (24).

Jestvujú dôkazy o tom, že doterajšie osvedčené preukázané liečebné možnosti u pacientov so SAP v rutínnej praxi dostatočne nevyužívame. Ide o využívanie antiagregačnej (obvykle aspirín), betablokátorovej, statínovej liečby a o používanie ACE inhibítorov. U osôb s akútnymi koronárnymi syndrómami nevyužívanie práve uvedenej

liečby zvyšuje mortalitu (22). V oblasti akútnych koronárnych príhod sa v súčasnosti situácia zásadne zlepšila, avšak nie je to tak v oblasti liečby SAP. Nedávny EURO-HEART Survey o liečbe stabilnej angíny pectoris (ktorého sme sa zúčastnili v rokoch 2003 – 2004) preukázal používanie aspirínu u 78 % osôb, statínov u 48 % osôb, betablokátorov u 67 %, ale ACE inhibítorov len u 37 % pacientov. Takmer u polovice pacientov s prvou diagnózou SAP sa vykonala revaskularizácia, pričom jej indikácia nevychádzala z hodnotenia symptómov či prognostického rizikového skóre, ale skôr korelovala s dostupnosťou angiografických pracovísk (26).

Cieľom liečby pacientov so SAP je zlepšiť ich prognózu (predĺžiť život prevenciou úmrtia a výskytu infarktu myokardu) a kvalitu života (liečbou/prevenciou symptómov z dôvodu myokardiálnej ischemie) (27, 28).

Liečebné prístupy so zlepšením prognózy

Máme k dispozícii štyri liekové skupiny (z nich len betablokátor majú aj priamy antiischemický vplyv):

a) *Antiagreganciá*. Sú účinné pri prevencii kardiovaskulárnych príhod a mortality pri všetkých formách ICHS (akútny infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris, stabilná angína pectoris). Metaanalýza štúdií s antiagreganciami preukázala absolútnu redukciu rizika vaskulárnych príhod (22 per 1 000 liečených) v priebehu obdobia dvoch rokov liečby u pacientov so stabilnou angínou pectoris (29). Preto sa pri liečbe pacientov s ICHS (vrátane pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris) rutinne odporúča kyselina acetylsalicylová (obvykle v dávke 100 mg denne) a pri jej intolerancii sú to tienopyridíny (najmä klopidogrel v dávke 75 mg denne).

Kontraindikáciou kyseliny acetylsalicylovej je alergia (relatívne vzácna) a vredová choroba (najmä vo floridnej fáze). Vtedy je vhodné použiť klopidogrel. K nežiaducim účinkom kyseliny acetylsalicylovej patrí exacerbácia vredových lézií v oblasti gastroduodena s krvácaním, najmä u starších osôb. V súčasnosti sa veľa diskutuje aj o fenoméne „aspirínovej rezistencie“ (osoba, ktorá užíva kyselinu acetylsalicylovú, je postihnutá kardiovaskulárnou ischemickou príhodou) a praktickým východiskom je prechod na liečbu klopidogrelom, prípadne na kombináciu kyseliny acetylsalicylovej s klopidogrelom.

b) *Betablokátor*. Sú kľúčovými prostriedkami antiischemickej liečby u pacientov s chronickou (námahovou) stabilnou angínou pectoris. Pri variantnej angíne pectoris, ktorá sa vzťahuje k spazmu koronárnej artérie,

sú neúčinné, dokonca môžu prispieť k exacerbácii symptómov. Tieto stavy sú však v klinickej praxi relatívne zriedkavé. Betablokátor sú schopné kontrolovať anginózne symptómy, zabezpečujú však aj prevenciu rekurencie epizód instabilnej angíny pectoris a reinfarktov (najmä u osôb s prekonaným infarktom myokardu) (30). Zabezpečujú u týchto pacientov prevenciu/liečbu ventrikulárnych arytmií a náhlejšej srdcovej smrti. Redukujú aj mortalitu u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Táto kombinácia účinkov je významná pri liečbe pacientov so SAP. Nemáme však k dispozícii štúdiu, ktorá by jasne preukázala benefit betablokátorov pri prevencii vzniku infarktu myokardu/náhlej kardiálnej smrti u osôb s chronickou stabilnou angínou pectoris bez prekonaného infarktu myokardu.

Betablokátor môžu redukovať perfúziu viacerých orgánov/tkanív, a to kombináciou účinku tak beta-2 receptorovej blokady (potlačenie vazodilatácie), ako aj alfa-adrenergickou (neblokovanou) stimuláciou s následnou vazokonstrikciou. Našťastie komplikácie sa v reálnej praxi nevyskytujú často a sú mierne, najmä u pacientov s periférnym arteriálnym ochorením (dolné končatiny).

V praxi používame dva typy betablokátorov: a) neselektívne (propranolol, metipranolol), ďalšie, menej používané, blokujú oba typy receptorov (beta-1, beta-2) a nepriaznivo ovplyvňujú bronchodilatáciu, vazodilatáciu a metabolizmus glukózy a b) selektívne (bisoprolol, metoprolol, atenolol, nebivolol a ďalšie), ktoré blokujú „len“ beta-1 receptory. Pri vysokej dávke betablokátorov kardioselektivita zaniká.

Niektoré betablokátor zabezpečujú aj vazodilatáciu (karvedilol, bucindolol) a sú užitočné pri vazospastickej angíne pectoris, či pri periférnom arteriálnom ochorení dolných končatín.

Dávkovanie betablokátorov závisí od symptomatológie pacienta a snažíme sa dosiahnuť frekvenciu srdcovej činnosti asi 55 – 60/min. V klinickej praxi si lekár „obľúbi“ obvykle „svoj“ betablokátor a vie ho dobre používať. Liečba je individualizovaná.

Väčšinu nežiaducich účinkov vyvoláva efekt týchto liekov: sínusová bradykardia, sínusové zastavenie srdca, átrioventrikulárny blok, pokles kontraktility ľavej komory, bronchokonstrikcia, únava, mentálna depresia, sexuálna dysfunkcia, intenzifikácia inzulínovej hypoglykémie. U pacientov so súčasne prítomným srdcovým zlyhávaním postupujeme od nízkych dávok asi v týždňovom intervale nahor. Vyhneme sa náhlemu prerušeniu liečby, aby sme neprovokovali nárast ischemickej aktivity.

c) *Hypolipidemická liečba (statíny)*. Jestvuje dostatok dôkazov pre redukciu kardiovaskulárnych príhod liečbou statínmi u osôb s hypercholesterolémiou. HPS štúdia (Heart Protection Study) (31) preukázala redukcii celkovej mortality (simvastatín, 40 mg denne) u osôb s vysokým rizikom vzniku kardiovaskulárnych príhod a redukcii kardiovaskulárnych príhod (o 25 %) u osôb s ICHS. Nedávno publikovaná TNT štúdia (Treating to New Targets) (32) preukázala, že u pacientov so stabilnou angínou pectoris prináša intenzívna hypolipidemická liečba atorvastatínom [pokles LDL cholesterolu (LDL-CH) na hodnotu 1,96 mmol/l] významný klinický benefit v porovnaní so štandardnou hypolipidemickou liečbou (hodnota LDL-CH asi 2,6 mmol/l). Veľké kardiovaskulárne príhody klesli v priebehu 4,9 roka z 10,9 % na 8,7 % (o 2,2 % absolútne a o 22 % relatívne) (32).

Účinky statínov na koronárnu obštrukciu sú mierne v porovnaní s veľkým priaznivým ovplyvnením výskytu kardiovaskulárnych príhod. Vysvetľuje sa to priaznivým vplyvom na endotelovú dysfunkciu. Statíny priaznivo ovplyvňujú aj hodnotu CRP v sére, znižujú trombogenicitu a priaznivo ovplyvňujú zápalové komponenty aterómového plaku (znižujú jeho náchylnosť na ruptúru). Obvykle sú to lieky bezpečné. Ojedinele sa stretávame s hepatotoxicitou a rabdomyolýzou (preto je vhodné po nasadení liečby a pri zvyšovaní dávky kontrolovať hepatálne testy a CPK). Z nedávnych čias máme i možnosť posilniť hypolipidemickú liečbu (pokles sérového LDL-CH statínovou liečbou nielen zvýšením dávky, kde je nebezpečenstvo zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov) pridaním ezetimibu (látka, ktorá selektívne inhibuje v čreve reabsorpciu cholesterolu). U diabetikov a u osôb s metabolickým syndrómom (prítomná aterogénna dyslipidémia, t. j. zvýšenie sérových triacylglycerolov, malých denzných LDL-CH častíc a pokles HDL cholesterolu (HDL-CH), treba siahnuť po fibrátoch, prípadne ich pridať k liečbe statínmi. Patria tiež k bezpečným liekom. Hypolipidemickú liečbu (statínmi) treba viac využívať u pacientov s koronárnou chorobou srdca, vrátane osôb so SAP.

d) *ACE inhibítory*. Už dávno sa preukázal benefit pri liečbe hypertenzie aj srdcového zlyhávania. Štúdia HOPE (33) (ramipril, 10 mg denne) dokázala ich benefit (9 297 pacientov) u pacientov s vysokým rizikom kvôli vzniku kardiovaskulárnych príhod (vek \geq 55 rokov, prítomné vaskulárne ochorenie alebo diabetes plus jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, osoby pritom boli bez prítomnosti ľavokomorovej dysfunkcie či srdcového zlyhávania): pokles celkovej mortality

bol o 16 % (z 12,2 % na 10,4 %, rozdiel významný), pokles prejavov primárneho cieľa (kardiovaskulárna mortalita – infarkt myokardu – náhla cieva mozgová príhoda) zo 17,8 % (placebové rameno) na 14,0 % (ramiprilové rameno) (rozdiel významný). Tento benefit teda nepochádzal z liečby hypertenzie ani srdcového zlyhávania. Štúdia EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) (34) testovala schopnosť perindoprilu pri dávke 8 mg denne redukovať kardiovaskulárnu mortalitu, výskyt nefatálneho infarktu myokardu a srdcového zastavenia (spolu to bol primárny cieľ) u pacientov so stabilnou formou angíny pectoris (bez prítomnosti nekontrolovanej hypertenzie a bez srdcového zlyhávania) pri ostatnej štandardnej liečbe. Štúdia trvala 4,2 rokov a preukázala benefit perindoprilu oproti placebo (štandardná liečba pacienta s ICHS): a) Pokles primárneho cieľa z úrovne 9,9 % (placebo) na úroveň 8,0 % (perindopril) bol štatisticky významný. b) Pokles prejavov sekundárneho cieľa (celková mortalita – nefatálny infarkt myokardu – nestabilná angína pectoris – srdcové zastavenie) z úrovne 17,1 % (placebo) na úroveň 14,8 % (perindopril) bol tiež významný. c) Pokles výskytu nefatálneho infarktu myokardu bol o 22 % (významný) a pokles hospitalizácií pre srdcové zlyhanie o 39 % (významný). Obe tieto štúdie (ale i viaceré ďalšie) preukázali zjavný benefit ACE inhibície u pacientov s vaskulárnym ochorením bez prítomnosti ľavokomorovej dysfunkcie.

Väčšina pacientov nemá nežiaduce účinky liečby, s výnimkou suchého dráždivého kašľa (10 – 15 % osôb), ktorý u niektorých osôb nie je príčinou prerušenia liečby. Zriedkavo sa vyskytuje kožný rash, strata chuti a leukopénia. Výnimočný je angioneurotický edém, ktorý je kontraindikáciou ich ďalšieho podávania. Kontraindikáciou podávania je tiež stenóza renálnej artérie. Pri výbere ACE inhibítora u osoby so SAP použijeme obvykle ramipril, perindopril a trandolapril, kde máme k dispozícii výsledky klinických štúdií.

Liečebné prístupy so zlepšením kvality života

K dispozícii máme viaceré látky (skupiny látok) na kontrolu/prevenciu myokardiálnej ischémie u osôb s ICHS. Obvykle tieto látky pokladáme za rovnocenné pri ovplyvnení anginózných ťažkostí (pokles počtu anginózných záchvatov či spotreby nitroglycerínu) alebo pri ovplyvnení úrovne myokardiálnej ischémie (trvanie záťaže pri ergometrickom teste). Avšak pri väčšine tých-

to látok nemáme k dispozícii údaje o redukcii morbidity/mortality pri stabilnej forme angíny pectoris (malé štúdie, problémom je tiež veľmi nízky výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod u tejto „nízkorizikovej skupiny“ pacientov):

a) *Kalciové blokátory.* Sú veľmi účinné pri redukcii angínóznych záchvatov pri vazospastickej angíne pectoris. U osôb s chronickou stabilnou angínou pectoris ovplyvňujú angínózne symptómy podobne ako betablokátory (27). Americké odporúčania (27) na liečbu pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris neodporúčajú krátkoúčinkujúce dihydropyridínové kalciové blokátory na liečbu (zvýšené riziko nežiaducich kardiovaskulárnych príhod), ale odporúčajú dlhoúčinkujúce preparáty (dihydropyridíny) a nondihydropyridíny (verapamil, diltiazem) v tejto indikácii (dihydropyridíny sa môžu kombinovať aj s betablokátormi v prípade neúčinnosti monoterapie týmito látkami). Nedávno publikovali veľkú štúdiu ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) (35), takmer 8 000 pacientov s ICHS, porovnanie liečby nifedipínom a placebom pri rovnakej ostatnej liečbe, takmer päťročné priemerné sledovanie výskytu mortality, akútneho infarktu myokardu, refraktérnej angíny pectoris, vzniku srdcového zlyhávania, NCPM a potreby periférnej revaskularizácie, ktorá nepreukázala pokles mortality ani pokles ostatných (už spomínaných) kardiovaskulárnych príhod nifedipínom GITS.

Nifedipín je bezpečným a užitočným liekom na ovplyvnenie angínóznych symptómov, ale neovplyvňuje prognózu týchto pacientov (stabilná forma angíny pectoris, ICHS). Amlodipín (a v zahraničí felodipín) sú najčastejšie používané dihydropyridíny v tejto indikácii a môžu sa použiť aj u osôb s prejavmi srdcového zlyhávania. K nežiaducim účinkom patria bolesti hlavy, závrate, palpácie, hypotenzia a perimaleolárne edémy (efekt z vazodilatácie), zriedkavé sú gastrointestinálne prejavy (nauzea, zvracanie a podobne). Pri verapamile sa berie do úvahy ešte bradykardia a významná negatívna inotropia, taktiež zápcha.

V ostatných rokoch sa pri liečbe SAP významne uplatnili kombinačné preparáty. V štúdiu INVEST (verapamil 180 mg a trandolapril 2 mg (bola táto kombinácia u hypertonikov s ICHS práve rovnako účinná ako kombinovaná liečba atenolol 100 mg/hydrochlozotiazid 25 mg pri redukcii mortality, výskytu infarktov a NCPM (36).

ASCOT-LLA (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) štúdia (37) porovnávala dve antihypertenzívne liečebné stratégie [amlodipín (5 – 10 mg) + pe-

rindopril (4 – 8 mg) vs atenolol (50 – 100 mg) + tiazid (1,25 – 2,5 mg)] pri prevencii ischemických kardiálnych príhod u > 19 000 hypertonikov vo veku 40 – 79 rokov s minimálne tromi ďalšími kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi bez anamnézy prítomnosti ICHS. Okrem toho pomocou tzv. dva-krát-dva faktoriálneho designu táto štúdia zahrnula aj dvojitoslepú randomizáciu pacientov na liečbu atorvastatínom versus placebom a sledovala i vplyv tejto liečby v priebehu plánovaného päťročného obdobia. Primárnym cieľom „antihypertenzívnej časti“ štúdie bolo posúdiť vplyv liečby (v oboch ramenách) na výskyt spoločného endpointu (nefatálny infarkt myokardu plus fatálna koronárna príhoda), druhotné ciele: celková mortalita, kardiovaskulárna mortalita, (ne)fatálna NCPM, (ne)fatálne srdcové zlyhávania a medzi terciárnymi cieľmi bolo ovplyvnenie výskytu „tichých“ infarktov, nestabilnej i stabilnej angíny pectoris, život ohrožujúcich arytmií, vývoj diabetu a renálnej insuficiencie. Štúdiu ukončili predčasne po 5,5 roka (medián trvania): menej prípadov (o 10 %) spoločného endpointu sa vyskytlo v ramene liečby amlodipínom (n = 429) než v atenololovom ramene (n = 474), ale rozdiel štatisticky nevýznamný, celková mortalita bola o 11 % nižšia (významne), kardiovaskulárna mortalita bola o 24 % (významne), (ne)fatálna NCPM o 23 % (významne), celková mortalita o 11 % (významne), všetky koronárne príhody boli o 16 % (významne), nestabilná angína pectoris bola o 32 % (významne) (ale stabilná angína pectoris ovplyvnená nebola), výskyt nového diabetu bol o 30 % a vývoj renálnej insuficiencie o 15 % (významne) nižší v amlodipínovom ramene. Pritom úprava krvného tlaku bola v oboch liečebných ramenách rovnaká. Kombinácia amlodipín + perindopril prináša pri liečbe hypertonikov ďalší prídavný benefit (navyše prispieva k úprave krvného tlaku). Primárnym cieľom „hypolipidemickej časti“ štúdie bolo ovplyvnenie výskytu spoločného endpointu (nefatálny infarkt myokardu, fatálna forma ICHS) u hypertonikov s celkovým cholesterolom < 6,5 mmol/l, druhotným cieľom aj ovplyvnenie celkovej mortality, kardiovaskulárnej mortality, (ne)fatálnej NCPM, (ne)fatálneho srdcového zlyhávania, všetkých koronárnych príhod, všetkých kardiovaskulárnych príhod. Toto rameno štúdie predčasne ukončili po 3,3 rokoch, pretože výskyt primárneho endpointu bol významne o 36 % nižší v ramene liečby atorvastatínom (benefit sa však preukázal už v priebehu prvého roku liečby). Výskyt (ne)fatálnej NCPM bol o 27 % (významne) nižší, výskyt všetkých kardiovaskulárnych príhod o 21 % (významne) nižší, výskyt všetkých koronárnych príhod o 29 % (významne) nižší, výskyt (ne)fatálnych príhod ICHS o 38 % (významne) nižší a výskyt SAP bol až o 41 % (významne) nižší v atorvasta-

tínovom ramene. Rozdiel v poklese celkového cholesterolu bol 1,3 mmol po roku a 1,1 mmol/l po troch rokoch (priemerne) medzi podskupinou pacientov v atorvastatínovom a placebovom ramene. Aditívna liečba rizikových hypertonikov atorvastatínom významne ovplyvňuje výskyt kardiovaskulárnych príhod, efekt liečby nastupuje rýchlo, t. j. už v priebehu roka a liečba bola bezpečná.

b) *Nitráty a molzidomín*. Sú účinné pre priaznivé ovplyvnenie anginóznych symptómov (hlavné a užitočné je používanie sublingválneho nitroglycerínu). Transdermálne použitie a orálne dlhoučinkujúce nitráty sú užitočné aj pri prevencii rekurencie anginóznych záchvatov. Nie je k dispozícii štúdia o benefite nitrátov/molzidomíne pri chronickej stabilnej forme angíny pectoris (ICHS) v potlačení mortality a morbidity. Sú to predovšetkým venodilatátory, ktoré redukovávajú ventrikulárny preload, myokardiálne napätie v stene (wall tension) a spotrebu kyslíka v myokarde. Poznáme niekoľko typov preparátov: 1. nitroglycerín (sublingválna tableta, najmä spray) na akútne zvládnutie anginózneho záchvatu, ale je aj v perorálnych tabletách s pomalým uvoľňovaním, 2. izosorbid dinitrát a 3. izosorbid mononitrát. Tendenciou je používať posledne menovaný preto, že na túto formu sa predchádzajúce dva typy musia metabolicky transformovať. K nežiaducim účinkom patria bolesť hlavy, flushing, hypotenzia. Aby sme pri dlhodobej liečbe zabezpečili jej efekt, volíme liečbu s voľným intervalom 10 – 12 hodín denne (vysvetľuje sa to resyntézou SH skupín v bunkách hladkého svalstva, potrebných na zabezpečenie účinku). Treba však upozorniť, že pri kombinácii nitrátov so sildenafilom (Viagra) môže nastať závažná a prolongovaná hypotenzia (niekedy život ohrozujúca). Pacient má o tom vedieť. Všeobecne je na Slovensku zreteľnou skutočnosťou nadmerné užívanie nitrátov.

c) *Nikorandil* (aktivátor káliového kanála, hemodynamický vplyv podobný nitrátom). Účinný je pri liečbe pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris. Má aj iné kardioprotektívne účinky, napríklad tzv. preconditioning effect. Štúdia IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) (38) preukázala v priemernom období 1,6 roka sledovania u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris redukcii kardiovaskulárnych príhod (úmrtie na ICHS, výskyt nefatálnych infarctov myokardu, hospitalizácie pre stenokardie): výskyt príhod 15,5 % v placebovom ramene vs 13,1 % v nikorandilovom ramene (rozdiel významný).

d) *Látky ovplyvňujúce metabolizmus (trimetazidín, ranolazín)*. Trimetazidín je prvým KAT (3-ketoacyl koenzým a thiolázový) inhibítorom. Ide o parciálny inhi-

bítor oxidácie mastných kyselín v myocytoch s presunom myokardiálneho metabolizmu k oxidácii menej náročnej na potrebu kyslíka. Viaceré dvojitoslepe randomizované štúdie (39 – 42) preukázali, že liečba trimetazidínom zlepšuje námahovú kapacitu a anginózne symptómy [je rovnocenný s užívaním propranololu (43) alebo nifedipínu (44) a je aditívnym liekom s diltiazemom (45) alebo metoprololom (46)]. S ranolazínom (zatiaľ je pre rutinnú prax nedostupným preparátom) bola publikovaná štúdia CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina), kde ranolazín (oproti placebo) významne zlepšil symptómy (47, 48). U nás nie je dostupný. Doposiaľ neboli publikované štúdie (ale prebiehajú), ktoré by u tejto skupiny pacientov priaznivo ovplyvnili výskyt kardiovaskulárnej mortality, alebo výskyt infarktu myokardu.

e) *Ivabradín* selektívne redukuje srdcovú frekvenciu blokovaním srdcového pacemakerového „funny“ („zvláštneho“) prúdu (tzv. I_f prúdu, t. j. hyperpolarizáciou aktivovaného elektrického prúdu). Bunky sinoatriálneho uzla sú generátorom (primárnym udávačom, pacemakerom) elektrickej aktivity srdca, a to v tzv. fáze 4-dia-stolickej depolarizácie, kedy vzniká spontánny akčný potenciál. Jeden z elektrických prúdov (alebo kanálov), ktorý generuje uvedenú fázu 4-dia-stolickej depolarizácie v sínusovom uzle, je I_f prúd (kanál). Aktivuje ho hyperpolarizácia a sprostredkováva presun iónov Na^+ (v začiatku fázy 4) a K^+ (v neskoršej fáze 4). Modulácia I_f kanála je hlavným mechanizmom, ktorým beta-adrenergne a cholínerné neurotransmitery regulujú srdcový rytmus pri fyziologických podmienkach (catecholamíny I_f kanál otvárajú a cholínerné látky ho zatvárajú) (49). Inhibícia I_f kanálu vedie ku kontrole len samotného srdcového rytmu (pokles frekvencie), bez nežiaducich dôsledkov na silu kontrakcie srdca, periférnu cirkuláciu, bronchiálny tonus, črevnú aktivitu (posun črevného obsahu) a metabolizmus glukózy a triglyceridov (na rozdiel od betablokátorov a kalciových blokátorov). Avšak môžeme očakávať určité nežiaduce vplyvy: symptomatickú bradykardiu, ventrikulárne extrasystoly, prípadne i supresiu náhradného rytmu. Môžeme mať aj extrakardiálne účinky I_f inhibície, ako sú vizuálne poruchy (fotopsia, porucha videnia, stroboskopické účinky) (50). Súvisí to asi s blokovaním „podobných“ kanálov (ako I_f kanály) v retine.

Z fyziologického hľadiska redukcia srdcovej frekvencie má znížiť charakter intenzity i výskyt prejavov angíny pectoris minimálne dvoma mechanizmami: prvým je po-

kles potreby kyslíka na pokles frekvencie srdca a druhým je predĺženie trvania diastolického intervalu s predĺžením času myokardiálnej perfúzie myokardu. Otázkou klinického významu zostáva, do akej miery je účinok betablokátorov pri ovplyvnení angíny pectoris sprostredkovaný poklesom samotnej srdcovej frekvencie a do akej miery negatívne inotropným a hypotenzívnym vplyvom. Odpoveď poskytne len priame porovnanie antianginózneho účinku ivabradínu a betablokátorov. Dnes odporúčané dávky sú dvakrát 5 mg denne so zvýšením na dvakrát 7,5 mg, prípadne 10 mg denne (podľa srdcovej frekvencie, ktorá nemá klesnúť pod 50 – 55/min).

Rehabilitačná liečba

Je potrebná a užitočná. Dobre dopĺňa predchádzajúce medikamentózne prístupy. Vhodná je i pre pacientov s kontraindikáciami k revaskularizácii (je doplnkom revaskularizácie po jej vykonaní). Mechanizmy benefitu: a) postupná redukcia srdcovej frekvencie a mierna redukcia úrovne krvného tlaku, b) redukcia produktu „frekvencia krát systolický krvný tlak“, c) zlepšenie endotelovej funkcie a d) zvýšenie počtu cirkulujúcich progenitórnych buniek (51, 52). Účinnosť rehabilitácie (dokonca v porovnaní s angioplastikou, jednoročné obdobie) potvrdila nedávna klinická štúdia (pokles rehospitalizácií a opakovaných revaskularizácií) (53). U nás sa v rutinnej praxi nedostatočne využíva. Sem možno súčasne pridať i ďalšie prístupy „sekundárnej“ prevencie: odstránenie fajčenia, diétny režim (prevencia/liečba: nadhmotnosti, obezity).

Záver

Treba pripomenúť najmä dve skutočnosti. 1. Stabilná forma angíny pectoris je relatívne častá u pacientov v rutinnej klinickej praxi. Pomerne častá je aj po revaskularizačnej liečbe a aj u pacientov pri dnešnej „štandardnej“ antiischemickej liečbe (nitráty, betablokátoary, kalciové blokátory, ...). Tieto liečebné prístupy vôbec neovplyvnili prognózu (pokles kardiovaskulárnych príhod) týchto pacientov. 2. Užitočné prístupy k liečbe týchto pacientov: indentifikácia/liečba precipitujúcich faktorov (anémia, nekontrolovaná hypertenzia, tachyarytmie, nezvládnuté srdcové zlyhávanie, ...), nastolenie zmien životného štýlu u pacienta (diéta, telesná aktivita, fajčenie, obezita), začatie antianginózneho liečby s dávkovaním podľa odpovede pacienta (obvykle betablokátor, prípadne pridanie ďalšej látky: nitráty, kalciový blokátor –

zohľadňujeme pri výbere prítomnosť komorbidít), sekundárna (farmakologická) prevencia: aspirín – betablokátor – statín, ACE inhibítor, ďalej edukácia pacienta o potrebe sublingválneho nitroglycerínu (dostupnosť a liečebné/preventívne podanie), pravidelná kontrola pacienta (zhodnotiť potrebu revaskularizácie, ak je indikovaná), zhodnotenie potreby koronárnej angiografie (mladý pacient, ťažšia symptomatológia, neúčinnosť antianginózneho liečby), rehabilitačná liečba (spôsob tréningu telesnej aktivity), (re)edukácia pacienta (zvyší sa lieková compliance, poklesne výskyt psychologických problémov, napríklad depresie, zlepší sa kvalita života) a tiež edukácia pacienta pri zhoršení stavu, výskyte komplikácií (napríklad pri vzniku infarktu myokardu: treba ho poznať a primerane naň reagovať).

Pretože na Slovensku plnohodnotne nevyužívame revaskularizačné prístupy k ICHS (tradícia, menej invazívnych centier, menej výkonov v týchto centrách), je užitočné uplatniť vždy nefarmakologický prístup (zmena životného štýlu, rehabilitácia) a farmakologický (overený evidenciou, t. j. výsledkami klinických štúdií a bezpečnosťou tejto liečby). Klinický výskum prebieha ďalej a očakávame nové liečebné možnosti a výsledky štúdií, ktoré ovplyvňujú nielen symptómy, ale i morbiditu/mortalitu. Nevyhnutne treba už uvažovať o ovplyvnení ICHS na „jej“ samom začiatku, pri svojom vzniku. Preto možno očakávať zlepšenie prognózy týchto pacientov.

Literatúra

1. Dyer AR, Persky V, Stamler J. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736–749.
2. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991;121:172–177.
3. Kannel WB, Kannel C, Paffenberger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–1494.
4. Mensink GBM, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997;18:1404–1410.
5. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
6. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226:180–182.
7. Perski A, Hamstein A, Lindvall K, et al. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988;116:1369–1373.

8. Sutton-Tyrrell K, Alcon HG, Wolfson SK Jr, et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 1993;24:355–361.
9. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, et al. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49–55.
10. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1996;156:505–509.
11. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. the SPRINT Study Group. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1197–1205.
12. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547–533.
13. Zuanetti G, Hernandez-Bernal F, Rossi A, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction: the GISSI experience. *Eur Heart J* 1999;1(Suppl. 1):H52–H57.
14. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394–413.
15. Royal College of General Practitioners, the Office of Population Censuses and Surveys, and the Department of Health. Morbidity Statistics from General Practice, Fourth National Study, 1991 – 1992. London: Her Majesty's Stationery Office 1995:195.
16. Pocock S, Henderson R, Seed P, et al. Quality, of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation* 1996;94:135–142.
17. The TIME investigators. Trial of invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951–957.
18. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003;289:1117–1123.
19. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.
20. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:33–40.
21. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2002;144:826–833.
22. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, et al. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:745–749.
23. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. 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.
24. Pfisterer M. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213–1218.
25. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, et al. Prognosis of patients with stable angina pectoris on antianginal drug therapy. *Am J Cardiol* 1996;77:6D–15D.
26. Daly CA, Clemens D, Lopez-Sendon JL, et al. on behalf of the Euro Heart Survey investigators. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005;26:1011–1022.
27. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology; American Heart Association 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 Task Force on Practice Guidelines (Committee on The Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2002;107:149–158.
28. Fridrich V, Bada V, Dúbrava J, et al. Odporúčania pre manažment stabilnej anginy pektoris. *Cardiol* 2003;12:281–311.
29. 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.
30. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–371.
31. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo –controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. 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.
34. Fox KM. 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.
35. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857.
36. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, et al. A calcium antagonist versus a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.

-
37. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
 38. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
 39. Sellier P, Harpey C, Corona P, et al. Acute effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;(Suppl. 4):820–821.
 40. Sellier P. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(Suppl. 4):822–823.
 41. Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind versus placebo study (in French). *Presse Med* 1986;15:1775–1778.
 42. Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina. A double-blind versus placebo controlled study (in French). *Presse Med* 1986;15:1779–1782.
 43. Detry JM, Leclercq PJ. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995;76:8B–11B.
 44. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(Suppl. 4):853–859.
 45. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997;78:353–357.
 46. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J* 2001;22:2267–2274.
 47. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375–1382.
 48. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309–316.
 49. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (“funny”) current. *Pharmacol Ther* 2005;107:59–79.
 50. Frishman WH, Pepine CJ, Weiss RJ, et al. Addition of zatebradine, a direct sinus node inhibitor, provides no greater exercise tolerance benefit in patients with angina taking extended-release nifedipine: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The zatebradine Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:305–312.
 51. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454–460.
 52. Adams V, Lenk K, Linke A, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:684–690.
 53. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.