

Postępowanie z pacjentem z chorobą wieńcową w praktyce lekarza rodzinnego

Treatment of patients with coronary artery disease in primary health care

lek. Aleksandra Gąsecka, lek. Mariusz Tomaniak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 15.07.2016, Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, farmakoterapia, podstawowa opieka zdrowotna, wytyczne.

Streszczenie: Choroby układu krążenia są najważniejszą przyczyną zgonów w populacji polskiej. Wśród nich najistotniejsze znaczenie ma choroba wieńcowa. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) jest często pierwszym specjalistą, któremu zgłaszane są zróżnicowane i nie zawsze charakterystyczne objawy choroby wieńcowej. Dokładny wywiad i kompleksowe badanie przedmiotowe, a także pozostające w zakresie lekarza POZ badania laboratoryjne i badanie elektrokardiograficzne pozwalają zidentyfikować chorych wymagających rozszerzonej diagnostyki kardiologicznej. Interwencje poprawiające rokowanie w grupie pacjentów z chorobą wieńcową, w tym modyfikacja stylu życia pacjenta i optymalna farmakoterapia, również w dużej mierze zależą od jakości współpracy pomiędzy lekarzem POZ i pozostającym pod jego opieką pacjentem. Celem niniejszego artykułu jest podsumowanie możliwości diagnostyczno-terapeutycznych u pacjentów z chorobą wieńcową w warunkach POZ.

Keywords: coronary artery disease, pharmacotherapy, primary health care, guidelines.

Abstract: Cardiovascular diseases remain a primary cause of death in Polish population, with coronary artery disease (CAD) being the most significant of them. A general practitioner (GP) is often the first specialist, to whom patients report the diverse and not always characteristic symptoms of CAD. A detailed medical interview in line with complex physical examination, as well as basic laboratory tests and electrocardiography allow to identify the patients who require extended cardiological diagnostics. Interventions that improve long-term outcomes in patients with CAD, including modification of patient's lifestyle and optimal pharmacotherapy, highly depend on the quality of cooperation between GP and his or her patients as well. This article aims to summarize the therapeutic and diagnostic possibilities in patients with CAD in primary health care setting.

Wprowadzenie

Zarówno diagnostyka, jak i leczenie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca stanowią wyzwania w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Szacuje się, że w Polsce chorują na nią około 2 mln osób, stąd lekarz rodzinny w swojej praktyce obejmującej średnio

2500 pacjentów może spodziewać się około 125 chorych na chorobę niedokrwienną serca [1]. Pomimo zmniejszenia śmiertelności z powodu tej choroby w ostatnich dekadach, wciąż pozostaje ona najważniejszą przyczyną przedwczesnych zgonów mężczyzn oraz drugą co do częstości – po nowotworach – przyczyną przedwczesnych zgonów kobiet [2]. Spektrum

pacjentów wymagających stałej opieki lekarza rodzinnego z powodu choroby niedokrwiennej serca sięga od osób całkowicie bezobjawowych, u których podejrzenie choroby wysunięto na podstawie wyników badań przesiewowych, poprzez pacjentów w trakcie diagnostyki kardiologicznej, pacjentów z już ustaloną diagnozą, aż do osób z wywiadem ostrego zespołu wieńcowego, w tym po zabiegach rewaskularyzacji. Heterogenność populacji osób z chorobą niedokrwinną serca i wynikająca z niej różnorodność obrazu klinicznego stawia przed lekarzem rodzinnym ważne zadanie indywidualizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Heterogenny obraz kliniczny

Dominującą przyczyną choroby niedokrwiennej serca, definiowanej jako zespół objawów klinicznych wywołanych dysproporcją pomiędzy zapotrzebowaniem metabolicznym mięśnia sercowego a możliwością jego pokrycia, jest choroba wieńcowa [3]. W tradycyjnym ujęciu związana jest ona z istotnymi zmianami miażdżycowymi w dużych naczyniach niasierdżiowych, definiowanymi jako zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej o $\geq 50\%$ lub innych gałęzi drzewa wieńcowego o $\geq 70\%$, które powodują objawy kliniczne [4]. Warto jednak pamiętać, że u podłoża choroby wieńcowej może również leżeć dysfunkcja naczyń mikrokrążenia (tzw. sercowy zespół X) lub skurcz naczyń wieńcowych (tzn. angina Prinzmetal) [3]. Niejednokrotnie różne mechanizmy patogenetyczne współistnieją u tego samego pacjenta, stąd zarówno próg wystąpienia, jak i stopień nasilenia dolegliwości mogą wykazywać zmienność [3].

Uwalniane podczas epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego metabolity pobudzają zakończenia nerwów bólowych, po-

wodując objawy w postaci przejściowych epizodów dyskomfortu w klatce piersiowej. Typowe dolegliwości dławicowe spełniają trzy następujące kryteria: (1) opisywane są jako uczucie bólu, ucisku, ciężaru lub gnienienia zlokalizowanego w okolicy zamostkowej i trwającego nie dłużej niż 10 minut; (2) powstają pod wpływem wysiłku fizycznego lub innego bodźca stresowego (tj.: zimne powietrze, obfity posiłek, stres emocjonalny); (3) ustępują około 1-3 minuty po przyjęciu azotanu lub w spoczynku [3]. Ból spełniający dwa z powyższych kryteriów określany jest jako nietypowy, natomiast jedno – jako niedławicowy.

Warto zaznaczyć, że zamostkowa lokalizacja bólu dławicowego nie jest cechą specyficzną – dolegliwości wywołane niedokrwieniem mięśnia sercowego mogą być odczuwane także w okolicy nadbrzusza, okolicy międzyopłatkowej, w obrębie szyi lub kończyn górnych [3]. Ustępowanie dolegliwości pod wpływem azotanu nie jest również specyficzne dla niedokrwienia mięśnia sercowego, gdyż można je zaobserwować także w przypadku chorób przetyku (najczęściej po ok. 5-10 minutach) [3]. Pojawiający się w spoczynku ból o typowym charakterze, jednak o powolnej dynamice narastania i ustępowania sugeruje skurcz tętnicy wieńcowej, natomiast dolegliwości występujące po zakończeniu wysiłku fizycznego i utrzymujące się pomimo zastosowania azotanu nasuwają podejrzenie dysfunkcji naczyń mikrokrążenia [3]. Do heterogenności obrazu klinicznego dławicy piersiowej przyczyniają się także jej równoważniki w postaci duszności wysiłkowej, przewlekłego zmęczenia lub nudności i bólów brzucha, a także występowanie całkowicie bezobjawowych epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego, głównie w grupie osób starszych i chorujących na cukrzycę [3].

Diagnostyka choroby wieńcowej w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ)

Dane epidemiologiczne wskazują, że około 25% osób ze stabilną chorobą wieńcową doświadczy ostrego zespołu wieńcowego w ciągu 5 lat [3]. Prawidłowo przeprowadzone postępowanie diagnostyczne w połączeniu ze stratyfikacją ryzyka są kluczowymi elementami pozwalającymi wyodrębnić zarówno pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z rewaskularyzacji, jak również osoby, które dzięki optymalnej farmakoterapii mają szansę uniknąć procedur diagnostyczno-terapeutycznych o charakterze inwazyjnym.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2013 r. dotyczącymi postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej u pacjentów z podejrzeniem przyczyny niedokrwiennej bólu w klatce piersiowej zaleca się zastosowanie prostej reguły, obejmującej następujące dane kliniczne: (1) wiek (u mężczyzn ≥ 55 lat, u kobiet ≥ 65 lat); (2) współistniejącą chorobę naczyniową (chorobę naczyń mózgowych, tętnic szyjnych, tętnic obwodowych); (3) pojawianie się bólu podczas wysiłku fizycznego; (4) niewystępowanie bólu podczas palpacji; (5) przypuszczenie pacjenta, że dolegliwości są pochodzenia sercowego [4]. Występowanie co najmniej trzech z pięciu wymienionych cech pozwala wstępnie potwierdzić diagnozę choroby wieńcowej z czułością rzędu 87%. Prawdopodobieństwo to zwiększają stwierdzone u pacjenta czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak dyslipidemia, nadwaga lub otyłość, mała aktywność fizyczna, nikotynizm i dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób na podłożu miażdżycy, jak

również współistniejące jednostki chorobowe, w tym nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i przewlekła choroba nerek [3,4].

Chociaż w badaniu fizykalnym nie występują specyficzne objawy choroby wieńcowej, w wytycznych podkreśla się konieczność aktywnego poszukiwania symptomów miażdżycy w obrębie innych łożysk naczyniowych pod postacią szmeru nad tętnicami szyjnymi i tętnicami udowymi lub niewyczuwalnego pulsu na tętnicach kończyn dolnych [4]. Istotną w diagnostyce różnicowej jest także ocena występowania objawów związanych m. in. z obecnością wad zastawkowych, kardiomiopatii przerostowej, zaburzeń rytmu serca, niedokrwistości i nadczynności tarczycy, które mogą być alternatywną przyczyną zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości. Ich obecność nie wyklucza jednak współistnienia choroby wieńcowej, może natomiast dodatkowo sprzyjać ujawnieniu się objawów niedokrwienia mięśnia sercowego [4].

Panel badań laboratoryjnych, których wykonanie zaleca się u wszystkich pacjentów diagnozowanych w kierunku choroby wieńcowej obejmuje: morfologię, parametry gospodarki węglowodanowej (glikemię na czczo i wartość hemoglobiny glikowanej [HbA1c], a w przypadku nierozstrzygających wyników dodatkowo doustny test obciążenia glukozą [ang. *oral glucose tolerance test, OGTT*]), ocenę funkcji nerek (stężenie i klirens kreatyniny) oraz profil lipidowy (stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu zawartego we frakcji lipoprotein o niskiej gęstości [ang. *low density lipoproteins, LDL*] i frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości [ang. *high density lipoproteins, HDL*], triglicerydów na czczo) [4]. Wyniki powyższych testów biochemicznych są pomocne w rozpoznaniu cho-

Dane epidemiologiczne wskazują, że ok. 25% osób ze stabilną chorobą wieńcową doświadczy ostrego zespołu wieńcowego w ciągu 5 lat.

rób towarzyszących i w ocenie indywidualnego 10-letniego ryzyka zgonu z powodu incydentu sercowo-naczyniowego w skali SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [5]. Przy podejrzeniu nadczynności tarczycy zaleca się ocenę jej funkcji, a u pacjentów z objawami niewydolności serca można rozważyć pomiar stężenia peptydów natriuretycznych (ang. *brain natriuretic peptide*, BNP i *N-terminal fragment of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) [4]. Ponadto w trybie ambulatoryjnym należy przeprowadzić spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne i badanie echokardiograficzne [4]. Przy podejrzeniu współistniejącej arytmii zaleca się całodobowe monitorowanie rytmu serca metodą Holtera. Powinno się je rozważyć także u pacjentów z dolegliwościami charakterystycznymi dla dławicy naczynioskurczowej [4]. U osób manifestujących objawy choroby układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej, które można rozważyć także u pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca [4]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, można również rozważyć ocenę grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych (ang. *intima-media thickness*, IMT) za pomocą badania dopplerowskiego, jeśli zostanie ono wykonane przez doświadczonego ultrasonografistę [4].

Wszystkie wymienione badania diagnostyczne, z wyjątkiem oceny stężenia peptydów natriuretycznych, echokardiografii, badania holterowskiego i oceny dopplerowskiej IMT, pozostają w zakresie kompetencji lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Wybór optymalnego testu nieinwazyjnego w toku dalszego postępowania diagnostycznego ułatwia ocena tzw. prawdopodobieństwa przed testem (ang.

pre-test probability, PTP). W zależności od charakteru bólu dławicowego, płci i wieku pacjenta można z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć chorobę wieńcową u osób z wartością PTP < 15%, jak również potwierdzić diagnozę u pacjentów z PTP > 85% [4].

W pierwszej grupie pacjentów zaleca się rezygnację z dalszych badań diagnostycznych w kierunku podłoża niedokrwienego dolegliwości w klatce piersiowej i poszukiwanie ich alternatywnych przyczyn. Wykluczenie choroby wieńcowej nie zwalnia jednak z obowiązku oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego i próby jego modyfikacji [4]. Z kolei u osób z PTP > 85% uważa się, że należy

przejsć do stratyfikacji ryzyka i bezpośrednio ocenić wskazania do rewaskularyzacji, bez uprzedniego wykonywania badań dodatkowych [4]. U osób z pośrednią wartością PTP (15–85%) konieczne jest przeprowadzenie nieinwazyjnych testów diagnostycznych [4]. W przypadku PTP 15–65% można zacząć od testu wysiłkowego, jeśli nieinwazyjne obciążeniowe badania obrazowe są niedostępne. U osób z PTP 15–50% jako alternatywę można rozważyć ocenę wskaźnika uwapnienia naczyń wieńcowych przy użyciu angiografii tomografii komputerowej (angio-TK). Wysoki wskaźnik koreluje z nasileniem miażdżycy, jednak nie ze stopniem zwężeń w tętnicach wieńcowych. Wysoka czułość diagnostyczna tej metody (95–99%) [odsetek wyników dodatnich u osób chorych], przy jej znacznie niższej swoistości (64–83%) [odsetek wyników ujemnych u osób zdrowych] sprawia, że metoda ta pozwala jedynie wykluczyć chorobę wieńcową u osób z jej niskim lub pośrednim prawdopodobieństwem, natomiast wynik dodatni wy-

Przy podejrzeniu współistniejącej arytmii zaleca się całodobowe monitorowanie rytmu serca metodą Holtera.

maga potwierdzenia w toku dalszej diagnostyki. Pacjentów z PTP 66–85% należy skierować na echokardiograficzną lub scyntygraficzną próbę obrazową z obciążeniem indukowanym wysiłkiem lub czynnikiem farmakologicznym (dobutaminą).

Wspomniane w wytycznych techniki rezonansu magnetycznego i pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET) mają ograniczone zastosowanie w diagnostyce choroby wieńcowej ze względu na wysoki koszt i związaną z tym małą dostępność. Propozycję algorytmu diagnostycznego u pacjenta z podejrzeniem choroby wieńcowej w warunkach POZ przedstawiono na ryc. 1.

Wybór dalszego postępowania – jak poprawić rokowanie?

Stratyfikacja ryzyka

Kolejnym krokiem u osób ze stwierdzoną na podstawie profilu klinicznego lub wyników badań nieinwazyjnych chorobą wieńcową jest ocena rokowania długoterminowego [4]. Podstawę do podjęcia decyzji terapeutycznych stanowi nasilenie dolegliwości, indywidualne ryzyko powikłań i preferencje pacjenta.

Nasilenie zgłaszanych dolegliwości dławicowych należy ocenić w 4-stopniowej skali opracowanej przez Kanadyjskie Towarzystwo Chorób Sercowo-Naczyniowych (ang. *Canadian Cardiovascular Society*, CCS), pamiętając przy tym, że pacjenta należy zakwalifikować do klasy wskazującej największe nasilenie występujących u niego objawów, nawet jeśli zdarza się, że w niektórych okolicznościach dolegliwości pojawiają się u niego dopiero przy większych wysiłkach [4].

Wśród niekorzystnych rokowniczo cech klinicznych znajdują się klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (zaawansowany wiek, wysokie stężenie cholesterolu całkowitego

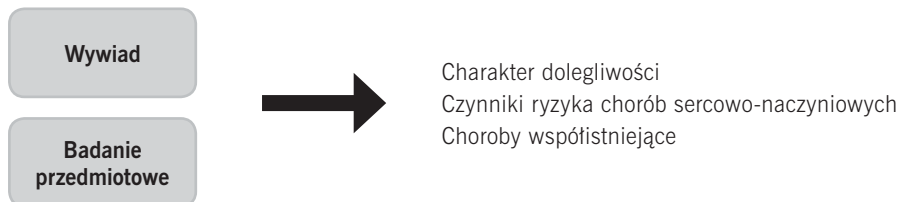
tego utrzymujące się pomimo leczenia hipolipemizującego, aktualny nikotyzm), choroby towarzyszące (miażdżyca w obrębie innych łożysk naczyniowych, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, niewydolność serca i zawał mięśnia serca w wywiadzie) oraz charakter dolegliwości (niedawny początek, klasa CCS ≥ 3 , nasilenie dolegliwości w ostatnim czasie, nieustępowanie pomimo optymalnej farmakoterapii) [4]. Najważniejszym predyktorem przeżycia długoterminowego jest jednak funkcja skurczowa lewej komory, stąd u pacjentów z frakcją wyrzutową (ang. *ejection fraction*, EF) $< 50\%$, mających typowe objawy niedokrwienia należy wykonać koronarografię, pomijając uprzednie badania nieinwazyjne [4]. W grupie pacjentów z EF $> 50\%$ zaleca się kwalifikację pacjenta do grupy wysokiego ($> 3\%$), pośredniego (1-3%) i niskiego ($< 1\%$) ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku na podstawie wyników testu wysiłkowego i nieinwazyjnych badań obrazowych. Algorytm postępowania u pacjenta ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową w warunkach POZ przedstawiono na ryc. 2.

Interwencje niefarmakologiczne

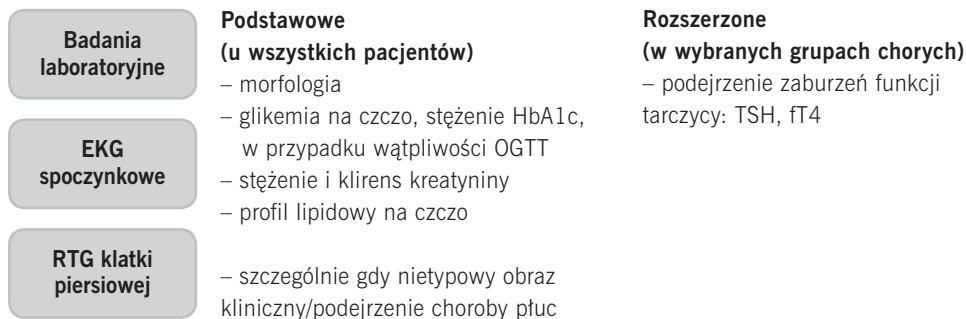
Niezależnie od poziomu ryzyka, leczenie choroby wieńcowej ma na celu poprawę rokowania i zmniejszenie objawów klinicznych [3,4]. Wśród interwencji poprawiających rokowanie znajdują się: (1) modyfikacja stylu życia; (2) optymalna farmakoterapia; (3) rewaskularyzacja u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zgonu ($> 3\%$ w ciągu roku) [4]. Strategię leczenia choroby wieńcowej przedstawiono na ryc. 3.

Pierwszym i niezbędnym dla powodzenia procesu leczniczego krokiem jest edukacja i zmiana stylu życia chorego. Czynnikiem, który w największym stopniu redukuje ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów

Krok 1. Wywiad i badanie przedmiotowe



Krok 2. Wstępne badanie diagnostyczne



Krok 3. Ocena prawdopodobieństwa choroby wieńcowej przed testem (PTP)

Wiek (lata)	Typowa dławica		Nietypowa dławica		Dolegliwości niedławicowe	
	M	K	M	K	M	K
30-39	15-65%	15-65%	15-65%	<15%	15-65%	<15%
40-49	66-85%	15-65%	15-65%	<15%	15-65%	<15%
50-59	66-85%	15-65%	15-65%	15-65%	15-65%	<15%
60-69	66-85%	15-65%	15-65%	15-65%	15-65%	15-65%
70-79	>85%	66-85%	66-85%	15-65%	15-65%	15-65%
>80	>85%	66-85%	66-85%	15-65%	15-65%	15-65%

PTP	Zalecenie
< 15%	Wykluczenie choroby wieńcowej
15-65%	Skierowanie do kardiologa
66-85%	Skierowanie do kardiologa
> 85%	Potwierdzenie choroby wieńcowej – skierowanie do kardiologa

Krok 4. Skierowanie do kardiologa

konieczność echokardiograficznej oceny funkcji mięśnia serca	Echokardiografia spoczynkowa
podejrzenie zaburzeń rytmu serca lub dławicy naczynioskurczowej	Holter EKG
podejrzenie niewydolności serca	Oznaczenie BNP i NT-proBNP
PTP \geq 15%	PTP 15-65%: dalsze nieinwazyjne testy diagnostyczne PTP > 85%: ocena wskazań do rewaskularyzacji

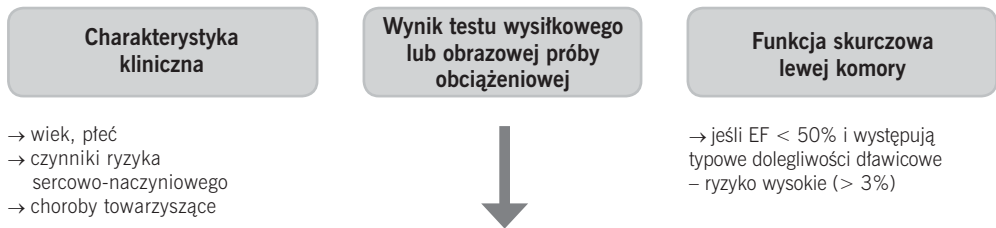
Objaśnienie skrótów: HbA1c – hemoglobina glikowana, OGTT – doustny test obciążenia glukozą, BNP, NT-proBNP – peptydy natriuretyczne.

Rycina 1. Algorytm diagnostyczny przy podejrzeniu choroby wieńcowej w warunkach POZ

Krok 1. Ocena nasilenia dolegliwości w skali Canadian Cardiovascular Society (CCS)

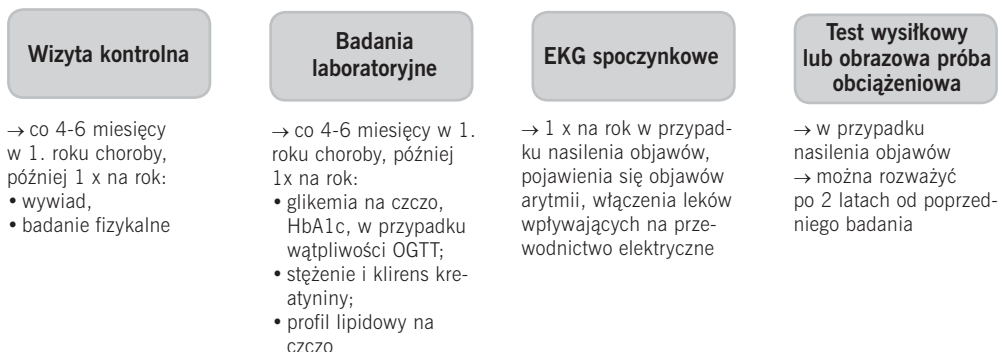
Klasa	Objawy
I	Dolegliwości nie ograniczają codziennej aktywności – występują przy nasilonym lub nagłym wysiłku
II	Nieznaczne ograniczenie aktywności – dolegliwości po przejściu 200 m lub wejściu na 1. piętro.
III	Istotne ograniczenie aktywności – dolegliwości po przejściu 100-200 m lub wejściu poniżej 1. piętra.
IV	Dolegliwości przy najmniejszym wysiłku lub w spoczynku

Krok 2. Stratyfikacja ryzyka



Roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	Zalecenie
małe (< 1%)	Zmiana stylu życia, optymalna farmakoterapia
pośrednie (1-3%)	Zmiana stylu życia, optymalna farmakoterapia, rozważyć koronarografię, opierając się na profilu klinicznym i preferencjach pacjenta
wysokie (> 3%)	Zmiana stylu życia, optymalna farmakoterapia, koronarografia

Krok 3. Monitorowanie



Objaśnienie skrótów: EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, HbA1c – hemoglobina glikowana, OGTT – doustny test obciążenia glukozą.

Rycina 2. Algorytm postępowania u pacjenta ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową

Interwencje nierfarmakologiczne	Edukacja pacjenta Modyfikacja stylu życia Zaprzestanie palenia Zdrowa dieta Codzienna aktywność fizyczna Redukcja masy ciała, jeżeli BMI ≥ 25 kg/m ² Kontrola czynników ryzyka Utrzymanie BP $\geq 140/90$ mmHg Utrzymanie LDL-C < 70 mg/dl Utrzymanie HbA1c $< 7,0\%$ u chorych z cukrzycą	ZALECENIA DIETETYCZNE <ul style="list-style-type: none"> urozmaicona dieta o odpowiedniej wartości kalorycznej zwiększenie spożycia owoców, warzyw, błonnika, produktów pełnoziarnistych i niskotłuszczowych zastąpienie nasyconych kwasów tłuszczowych (KT) jedno- i wielonienasyconymi KT ograniczenie konsumpcji alkoholu ograniczenie spożycia soli przez osoby z nadciśnieniem
Optymalna farmakoterapia	Leki zmniejszające nasilenie objawów 1. rzutu Krótko działające azotany Beta-adrenolityk nDHP CCB (werapamil, diltiazem), jeśli nietolerancja/przeciwskazania do beta-adrenolityku Beta-adrenolityk i DHP CCB (amlodipina) jeśli nasilone objawy dławicowe (CCS > 2) 2. rzutu Długo działające azotany Iwabradyna jeśli rytm zatokowy, HR > 60 /min Ranolazyna Trimetazydyna	Leki poprawiające rokowanie Kwas acetylosalicylowy Statyna Leki blokujące układ RAA u pacjentów ze współistniejącym: <ul style="list-style-type: none"> nadciśnieniem tętniczym cukrzycą przewlekłą chorobą nerek dysfunkcją skurczową lewej komory (EF $\leq 40\%$)
Koronarografia z myślą o rewaskularyzacji	Roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych $> 3\%$ Nasilone objawy dławicowe (CCS > 2) i upośledzona funkcja skurczowa lewej komory (EF $< 50\%$) Postępowanie nierfarmakologiczne i optymalna farmakoterapia nie zapewniają dostatecznej kontroli dolegliwości Pacjent preferuje leczenie inwazyjne	

Rycina 3. Strategie leczenia choroby wieńcowej

Objaśnienie skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała, BP – ciśnienie tętnicze, LDL-C – cholesterol zawarty we frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, HbA1c – stężenie hemoglobiny glikowanej, nDHP CCB – niedihydropirydynowy antagonistą kanału wapniowego, DHP CCB – antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropiryminy, CCS – skala nasilenia dolegliwości dławicowych Canadian Cardiovascular Society, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory.

z chorobą wieńcową jest zaprzestanie palenia tytoniu [6]. Pomocny w ocenie stopnia uzależnienia od nikotyny jest kwestionariusz oceny motywacji pacjenta do rezygnacji z nałogu i kwestionariusz Fagerströma [7], który pozwala zidentyfikować osoby mające wskazania do nikotynowej terapii zastępczej lub farmakoterapii z użyciem bupropionu lub warenikliny [4]. Zalecenia dietetyczne obejmują zastąpienie nasyconych kwasów tłuszczowych jedno- i wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, zwiększenie

spożycia owoców, warzyw, błonnika i produktów niskotłuszczowych oraz ograniczenie konsumpcji alkoholu do 2 standardowych porcji dziennie u mężczyzn i 1 porcji u kobiet (1 porcja = 10 g alkoholu etylowego) [5]. Warto jednak wspomnieć, że dzienne spożycie 1-2 standardowych porcji alkoholu przez mężczyzn i 1 standardowej porcji przez kobiety (szczególnie czerwonego wina) wydaje się mieć korzystne działanie u osób z chorobą wieńcową z uwagi na zawartość polifenoli [8]. Obecnie

nie dysponujemy jednak danymi z randomizowanych badań klinicznych potwierdzającymi ten efekt, stąd w wytycznych nie zaleca się propagowania konsumpcji alkoholu przez chorych na chorobę wieńcową.

Istotną rolę w poprawie rokowania ma także aktywność fizyczna w wymiarze 30-60 min umiarkowanie energicznego wysiłku przez co najmniej 5 dni w tygodniu [4,5]. U wielu osób wprowadzenie w życie tego zalecenia jest trudne do realizacji, stąd warto proponować pacjentom udział w zorganizowanych programach rehabilitacyjnych. Osoby po ostrym zespole wieńcowym, zabiegu angioplastyki lub pomostowania aortalno-wieńcowego mogą być skierowane na indywidualnie zaplanowaną rehabilitację kardiologiczną, opracowaną na podstawie wyniku testu wysiłkowego [5]. Warto również pamiętać o możliwości skierowania pacjentów niezdolnych do pracy z powodu dolegliwości wywołanych chorobą układu krążenia, w tym chorobą wieńcową, na bezpłatną rehabilitację oferowaną przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych w ramach prewencji rentowej [9]. Zmiana sposobu odżywiania i regularny wysiłek fizyczny sprzyjają realizacji kolejnego celu, którym jest redukcja masy ciała do BMI < 25 kg/m² [5]. Udokumentowany pozytywny wpływ na rokowanie długoterminowe ma także roczne szczepienie przeciwko grypie [10].

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca u pacjentów z chorobą wieńcową – indywidualizacja terapii

Pacjenci obciążeni chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym mają zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności serca, choroby naczyń mózgowych i przewlekłej choroby nerek. Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest obniżenie ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure*, SBP) < 140 mmHg i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure*, DBP)

< 90 mmHg, przy czym u pacjentów > 65. roku życia z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia zaleca się utrzymać ciśnienie skurczowe w zakresie 140-150 mmHg [4]. Warto podkreślić konieczność indywidualizacji terapii hipotensyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym powikłanym chorobą wieńcową. Zgodnie z opublikowanymi w czerwcu 2015 r. wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w tej grupie pacjentów zaleca się stosowanie 3 preparatów z grupy inhibitorów ACE – perindoprilu, ramiprilu i zofenoprilu [20]. Wśród beta-adrenolityków preferowane są natomiast leki wazodylatacyjne (karwedilol, nebiwołol) ze względu na korzystny wpływ tych preparatów na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna [20].

U chorych na cukrzycę choroba wieńcowa częściej przebiega bezobjawowo, elektrokardiograficzna próba wysiłkowa wykazuje obniżoną czułość diagnostyczną, a rokowanie po rewaskularyzacji jest gorsze. W tej grupie pacjentów, niezależnie od występowania objawów niedokrwienia mięśnia sercowego, powinno się rozważyć wykonanie spoczynkowego badania elektrokardiograficznego [4]. Dodatkowo można rozważyć skierowanie chorego na obciążeniowe badanie obrazowe i angiografię tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej [4]. Tradycyjnie zaleca się kontrolę glikemii pozwalającą osiągnąć stężenie HbA1c < 7.0% [4]. W ostatnim czasie wykazano jednak, że dalsza intensyfikacja leczenia z docelowym stężeniem HbA1c < 6.0% wiąże się z istotną poprawą rokowania w postaci zmniejszenia częstości wystąpienia zawałów mięśnia serca, niestabilnej dławicy piersiowej i potrzeby rewaskularyzacji [21].

Nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Wśród nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wymienia się przewlekłą chorobę nerek (PChN), obturacyjny bezdech senny, choroby przyzębia i czynniki psychospołeczne.

Związek pomiędzy występowaniem PChN a zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych został potwierdzony w metaanalizie obejmującej ponad 552 tys. pacjentów [22]. Wykazano istotny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego już w 1. i 2. stadium PChN, kiedy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) utrzymuje się na poziomie ≥ 60 ml/min. U podłoża tej zależności leży m.in. przewlekły proces zapalny, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w przebiegu PChN, które przyspieszają rozwój miażdżycy i powikłań [23]. W konsekwencji choroby układu krążenia są najważniejszą przyczyną zgonów u pacjentów z PChN, a ich skuteczna prewencja i leczenie stanowią istotny cel terapii w tej grupie chorych.

Natomiast obturacyjny bezdech senny zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, udaru niedokrwienego, niewydolności serca i cukrzycy typu 2, a u osób z już istniejącymi chorobami układu krążenia przyczynia się do ich niepomysłnego przebiegu i zwiększa śmiertelność [24,25]. Diagnostyka w kierunku występowania obturacyjnego bezdechu sennego i jego leczenie jest często niedocenianą interwencją mogącą istotnie poprawić rokowanie pacjenta.

Hipotezę dotyczącą niekorzystnego wpływu chorób przyzębia na układ sercowo-naczyniowy wysunięto na podstawie stwierdzenia bakterii pochodzących z jamy ustnej w obrębie blaszek miażdżycowych [26]. Postuluje się, że u osób z chorobami przyzębia zarówno bezpośrednia infiltracja patogenów z uszkodzonych dziąseł do krwiobiegu, jak również związana

z tym procesem aktywacja układu immunologicznego przyczyniają się do rozwoju miażdżycy. W związku z tym podkreśla się istotną rolę współpracy kardiologiczno-stomatologicznej w skutecznym leczeniu chorób układu krążenia.

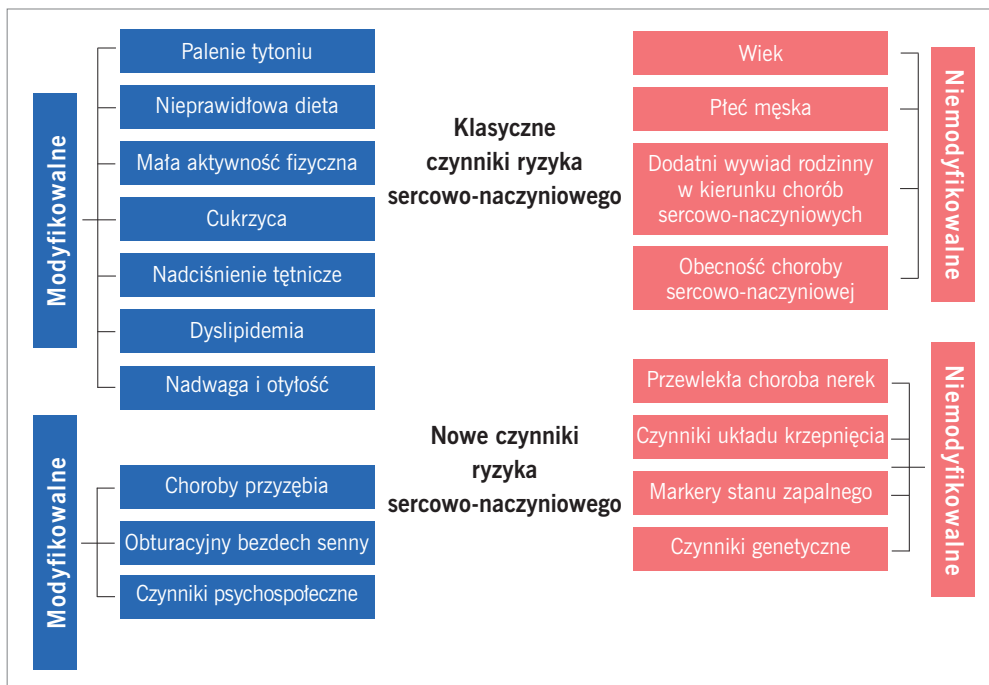
Udowodniono, że czynniki psychospołeczne (niski status socjoekonomiczny, izolacja społeczna, ekspozycja na przewlekły stres i negatywne emocje) również zwiększają ryzyko rozwoju choroby wieńcowej, pogorszają jej przebieg kliniczny i rokowanie [27]. Jest to związane z obniżoną świadomością choroby, zmniejszoną motywacją pacjenta do dbałości o swoje zdrowie i niechęcią do współpracy z lekarzem.

Grupowa terapia behawioralna oraz leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny mogą stanowić skuteczne interwencje poprawiające nie tylko samopoczucie psychiczne pacjenta, ale także zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe [27]. Zestawienie klasycznych i nowych czynników ryzyka sercowo naczyniowego przedstawiono na ryc. 4.

Optymalna farmakoterapia

Postępowanie nefarmakologiczne należy połączyć z wdrożeniem optymalnej farmakoterapii, w ramach której zaleca się stosowanie co najmniej jednego leku zmniejszającego nasilenie objawów i leków poprawiających rokowanie [4]. Każdy chory na chorobę wieńcową powinien do końca życia przyjmować lek przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg 1x dz., a w razie przeciwwskazań lub jego nietolerancji – klopidogrel w dawce 75 mg 1x dz.) [4]. Dodatkowo wszyscy pacjenci powinni otrzymywać przewlekle statynę w dawce utrzymującej stężenie cholesterolu frakcji LDL < 70

Wśród nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wymienia się przewlekłą chorobę nerek (PChN), obturacyjny bezdech senny, choroby przyzębia i czynniki psychospołeczne.



Rycina 4. Klasyczne i nowe czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

mg/dl [4]. Wyniki opublikowanego w czerwcu 2015 r. badania IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) wskazują jednak, że silniejsze niż obecnie zalecane obniżenie stężenia cholesterolu LDL w grupie pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [11]. W przebiegu badania zaobserwowano, że stosowanie ezetimibu w dawce 10 mg 1x dz. w połączeniu z simwastatyną w dawce 40 mg 1x dz. wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka zawału serca i udaru niedokrwienego, w porównaniu z monoterapią simwastatyną w 7-letniej obserwacji, pomimo że średnie stężenie cholesterolu w grupie leczonej simwastatyną wynosiło 69,5 mg/dl.

Wśród innych leków poprawiających rokowanie należy wymienić inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACE-I), któ-

re u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek lub dysfunkcją skurczową lewej komory ($EF \leq 40\%$) zmniejszają śmiertelność całkowitą, częstość występowania zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwienego mózgu, a także częstość wystąpienia niewydolności serca [4]. Efekt ten nie został jednak potwierdzony w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i prawidłową frakcją wyrzutową [13]. Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor antagonists*, ARB) stanowią alternatywę u osób nietolerujących ACE-I, jednak obecnie nie dysponujemy wynikami badań klinicznych dowodzącymi wpływu tych leków na rokowanie długoterminowe. Łączne stosowanie ACE-I (ramiprilu w dawce 10 mg 1x dz.) i ARB (telmisartanu w dawce 80 mg 1x dz.) w grupie osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zwiększało częstość występowania zło-

żonego punktu końcowego (dializy, dwukrotny wzrost osoczowego stężenia kreatyniny i zgonu) w porównaniu z każdym lekiem w monoterapii, stąd takie połączenie terapeutyczne nie powinno być stosowane [14].

Do doraźnego łagodzenia bólu wieńcowego zaleca się krótko działające azotany (nitroglicerynę lub diazotan izosorbidu) w postaci tabletek podjęzykowych lub aerozolu [4]. Można je przyjmować także profilaktycznie przed planowanym wysiłkiem fizycznym, w tym przed stosunkiem seksualnym, przy czym należy poinformować pacjenta o konieczności wezwania pogotowia w przypadku bólu utrzymującego się dłużej niż 5 minut po przyjęciu jednej dawki azotanu [4]. Mężczyzn przyjmujących inhibitory fosfodiesterazy 5 z powodu zaburzeń potencji należy poinstruować o konieczności zachowania 24-godzinnej (w przypadku tadalafilu – 48-godzinnej) przerwy pomiędzy przyjęciem obu leków [4].

W celu zapobiegania epizodom niedokrwienia w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie beta-adrenolityków w maksymalnej tolerowanej dawce lub antagonistów kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*, CCB) z grupy preparatów niedihydropirydynowych (wera-pamil, diltiazem) [4]. Należy pamiętać, aby nie łączyć leków z obu grup ze względu na ryzyko objawowej hipotensji, bradykardii i bloków przewodzenia przedsionkowo-komorowego. U chorych z nasilonymi dolegliwościami dławicowymi (klasa CCS ≥ 3) możliwe jest natomiast jednoczesne stosowanie beta-adrenolityku i CCB z grupy długo działających pochodnych dihydropiryminy (amlodipina, felodipina) [4]. Warto zaznaczyć, że korzyści ze stosowania beta-adrenolityków u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez zawału mięśnia sercowego i współistniejącej niewydolności serca nie są dostatecznie

udokumentowane. Pewien niepokój budzą wyniki rejestru REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) wskazujące, że ich przewlekłe (ponad 3-letnie) stosowanie w grupie chorych poddanych zabiegowi elektrywnej angioplastyki wieńcowej może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowych i zawału serca [14].

Jako lek drugiego wyboru w przypadku przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków, ich nietolerancji lub niedostatecznej kontroli czynności serca przez beta-adrenolityki, u chorych z rytmem zatokowym $> 60/\text{min}$ można zastosować iwabradynę. Ten selektywny inhibitor prądu depolaryzującego w komórkach bodźcotwórczych zwalnia częstość rytmu serca, nie wpływając negatywnie na jego kurczliwość [4]. Wyniki badania SIGNIFY (*Study assessING the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease*) nie wykazały jednak dodatkowej korzyści w postaci poprawy rokowania u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez niewydolności serca w 28-miesięcznej obserwacji. W otrzymującej iwabradynę grupie chorych z dolegliwościami ograniczającymi aktywność fizyczną (klasa CCS ≥ 2) stwierdzono natomiast nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [15].

Kolejną dostępną w Polsce alternatywą u chorych z utrzymującymi się pomimo stosowania beta-adrenolityków i CCB dolegliwościami jest lek hamujący beta-oksydację kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach – ranolazyna. Unikatowy mechanizm działania tego preparatu w postaci blokowania późnych kanałów sodowych w komórkach układu bodźcoprzewodzącego odpowiada za jego korzystne efekty metaboliczne, przy braku wpływu na

Do doraźnego łagodzenia bólu wieńcowego zaleca się krótko działające azotany (nitroglicerynę lub diazotan izosorbidu) w postaci tabletek podjęzykowych lub aerozolu.

parametry hemodynamiczne. W badaniach klinicznych udowodniono, że ranolazyna poprawia tolerancję wysiłku i zmniejsza doraźne zużycie azotanów w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [16,17]. Efekt ten wydaje się być korzystniejszy u pacjentów z wyższym wyjściowym stężeniem HbA1C [16]. Dodatkowe obserwowane u pacjentów z chorobą wieńcową korzystne efekty ranolazyny obejmują poprawę funkcji śródbłonna, zmniejszenie stężenia parametrów stanu zapalnego i zmniejszenie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [18]. Lek ten wydaje się być dobrą alternatywą dla długodziałających azotanów u osób cierpiących na oporną dławicę piersiową, w szczególności w przypadku współistnienia cukrzycy typu 2 i zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory.

Rewaskularyzacja

Chorzy wyjściowo obciążeni dużym ryzykiem zgonu w ciągu roku ($> 3\%$) powinni zostać skierowani na badanie angiograficzne tętnic wieńcowych z myślą o rewaskularyzacji, która w tej grupie pacjentów nie tylko zmniejsza objawy, ale też poprawia rokowanie [4]. Do tej grupy należą też chorzy z nasiloną dławicą piersiową ($CCS \geq 3$) i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory ($EF < 50\%$) [19]. U osób z grupy pośredniego ryzyka zgonu (1-3%) zabieg rewaskularyzacyjny można rozważyć, jeśli postępowanie niefarmakologiczne i optymalna farmakoterapia nie zapewniają satysfakcjonującej kontroli dolegliwości lub jeśli pacjent preferuje leczenie inwazyjne [4].

Współpraca długoterminowa – jak podnieść jej efektywność?

Po stwierdzeniu choroby wieńcowej kontynuacja współpracy pomiędzy pacjentem a leka-

rzem POZ jest szczególnie istotna. W pierwszym roku po postawieniu rozpoznania chory powinien odwiedzać lekarza rodzinnego co 4-6 miesięcy w celu uaktualnienia wywiadu, przeprowadzenia badania fizykalnego i rutynowych badań laboratoryjnych, których wyniki umożliwią ustawiczną ocenę potencjalnych wskazań do rewaskularyzacji [4]. Dodatkowo, u każdego pacjenta z chorobą wieńcową należy raz w roku wykonać spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne, które zaleca się również w przypadku nasilenia objawów, pojawienia się objawów arytmii lub włączenia leków modyfikujących przewodnictwo elektryczne w mięśniu sercowym [4]. Nasilenie objawów jest wskazaniem do skierowania pacjenta na test wysiłkowy lub obrazową próbę obciążeniową. Badania te można rozważyć również co 2 lata u pacjentów będących w stabilnej fazie choroby [4]. Badania niezbędne do skutecznego monitorowania przebiegu choroby wieńcowej w warunkach POZ przedstawiono na ryc. 2.

Niejednokrotnie ograniczenia czasowe utrudniają edukację pacjenta, co istotnie zmniejsza stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich i pogarsza jakość opieki. Istotną pomocą umożliwiającą pacjentowi zrozumienie istoty jego choroby jest prowadzony przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne internetowy portal edukacyjny dla pacjentów po zawale [28]. Również twórcy aplikacji na urządzenia mobilne oferują coraz większy wybór produktów, które pomagają pacjentowi zmienić tryb życia, monitorować przebieg choroby i zapoznać się z możliwościami jej leczenia [29].

Obecnie trwają intensywne badania mające na celu identyfikację nowych osoczowych biomarkerów, których stężenia korelowałyby z nasileniem stanu zapalnego i stopniem dysfunkcji śródbłonna, a także ze stopniem aktywacji płytek krwi [30]. Warto również wspomnieć, że dostępne obecnie testy do oceny stężenia tropon-

nin sercowych metodami o wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity troponin T*, hs-TnT) nie tylko zwiększają czułość diagnostyczną u pacjentów z ostrym zawałem serca, ale pozwalają na ilościową ocenę uszkodzenia kardiomiocytów także w przebiegu stabilnej choroby wieńcowej. W tej grupie chorych wykazano istotny związek między stężeniem hs-TnT a zaawansowaniem choroby niedokrwiennej i liczbą zwężonych naczyń [31]. Nie ma jednak dostatecznych dowodów naukowych potwierdzających niezależną wartość prognostyczną oznaczeń hs-TnT u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, stąd nie zaleca się jej rutynowego oznaczania u osób bez objawów ostrego niedokrwienia [4]. Dynamiczny rozwój technik wykorzystywanych do oznaczeń klasycznych i nowych biomarkerów pozwala mieć nadzieję, że w przyszłości dokładna i nieinwazyjna ocena indywidualnego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i rokowania dotkniętych nimi pacjentów będzie standardowym elementem ułatwiającym podejmowanie decyzji diagnostyczno-terapeutycznych także w warunkach ambulatoryjnych [32].

Podsumowanie

Leczenie choroby wieńcowej często niestusznie uznawane jest za domenę kardiologów. Tymczasem do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego u pacjentów z chorobą wieńcową niezbędna jest ścisła współpraca pomiędzy kardiologiem, lekarzem POZ oraz samym pacjentem. Taka interdyscyplinarna strategia z jednej strony zapewnia dostępność do badań specjalistycznych, z drugiej natomiast pozwala zachować ciągłość i wszechstronność opieki nad chorym na chorobę wieńcową. Efektem współpracy pomiędzy kardiologiem a lekarzem POZ jest nie tylko poprawa jakości życia pacjenta, ale także wpływ obu specjalistów na rokowanie długoterminowe. © P

Piśmiennictwo:

1. <http://www.mz.gov.pl/>
2. Główny Urząd Statystyczny, Roczniki statystyczne, Rocznik Demograficzny 2015, Warszawa, ss. 346-347.
3. Kośmicki M. Choroba wieńcowa w praktyce lekarza ogólnego. Podstawowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Poznań: Termedia, 2010, s.1
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2949-3003.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635-1701.
6. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1): CD003041.
7. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991; 86: 1119-1127.
8. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89: 382-393.
9. <http://www.zus.pl/>
10. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350-1358.
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-2397.
12. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-588.
13. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
14. Ozasa N, Morimoto T, Bao B, et al. beta-blocker use in patients after percutaneous coronary interventions: one size fits all? Worse outcomes in patients without myocardial infarction or heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168:774-779.
15. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1091-1099.
16. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 42-48.
17. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007; 297: 1775-1783.
18. Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol*. 2015; 181: 376-81.
19. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332:262-267.
20. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Nadciśnienie tętnicze w Praktyce. 2015; 1: 1-70.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Corresponding author:
lek. Mariusz Tomaniak
mariusz.tomaniak@interia.pl