

KARDIOLOGIA

Jak zapobiegać remodelingowi w chorobie wieńcowej – aktualny standard i nowe perspektywy

Podczas konferencji Top Medical Trends 2024 prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski z I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przybliżył możliwości zapobiegania występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych, ich spowalniania i odwracania u pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub wręcz z rozpoznąną chorobą wieńcową.

U pacjentów z chorobą wieńcową możliwe są różne scenariusze rozwoju schorzenia. Jeśli po wystąpieniu pierwszych objawów choroby czynniki ryzyka są optymalnie kontrolowane, wprowadzone zostały zmiany w stylu życia, właściwe leczenie w ramach prewencji wtórnej [np. kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA), sartany, inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACEI)] oraz właściwa rewaskularyzacja, rokowania są dobre, a ryzyko zawału serca czy zgonu sercowo-naczyniowego jest mniejsze, nawet po wielu latach od rozpoznania choroby wieńcowej. Największe ryzyko dotyczy tych pacjentów, którzy mieli poczucie zdrowia i nie mieli świadomości choroby wieńcowej aż do momentu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, który następnie przechodzi w przewlekły zespół wieńcowy, obciążony ryzykiem kolejnych incydentów.

Wytyczne wskazują preferowane leki

– Ważne jest, że w zasadzie na każdym etapie tzw. kontinuum sercowo-naczyniowego, czyli sekwencji zdarzeń patofizjologicznych prowadzących do chorób sercowo-naczyniowych, mamy możliwość skutecznej interwencji poprzez zahamowanie nadmiernie zaktywowanego układu renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS) i odwrócenia tego procesu, a przynajmniej spowolnienia niekorzystnej przebudowy zachodzącej w układzie sercowo-naczyniowym. Jest bardzo wiele dowodów na to, że leki hamujące RAAS są korzystne u wszystkich pacjentów „sercowych”, czyli u wszystkich osób z chorobami serca. Ale ta grupa obejmuje różne leki, należące do różnych podgrup. Największa batalia o to, która podgrupa wiedzy prym, toczy się pomiędzy ACEI a sartanami. W przypadku pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową muszą wskazać na preferencję wobec ACEI. Ta preferencja ma podłoże w postaci przesłanek patofizjologicznych i danych z badań klinicznych – zaznaczył prof. Marcin Grabowski [1–3].



Fot. archiwum



prof. Marcin Grabowski:
W przypadku pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową muszą wskazać na preferencję wobec ACEI. Ta preferencja ma podłoże w postaci przesłanek patofizjologicznych i danych z badań klinicznych

Wytyczne towarzystw naukowych mówią nie tylko o tym, którą podgrupę leków należy wybrać dla danych chorych, lecz także którą substancję. Obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego wskazują, że dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową preferowanymi lekami są perindopril, ramipril i zofenopril [4].

Projekt SMILE

Wytyczne te są oparte na mocnych dowodach z badań klinicznych. Potwierdzeniem skuteczności stosowania zofenoprilu u pacjentów ze świeżym zawałem serca są wyniki projektu o akronimie SMILE

proowanego od 1995 r. do 2012 r., w którego skład wchodziły cztery badania kliniczne: SMILE (z udziałem 1556 chorych, w którym porównywano zofenopril vs placebo), SMILE-2 (1024 chorych – zofenopril vs lizynopril), SMILE-3 ISCHAEMIA (349 chorych – zofenopril vs placebo) oraz SMILE-4 (716 chorych – zofenopril vs ramipril). Wyniki tych badań pokazały, że stosowanie ACEI poprawia rokowanie u pacjentów z chorobą wieńcową, włącznie z wydłużeniem życia i korzystnym wpływem na śmiertelność całkowitą [5]. Ponadto ACEI u pacjentów z chorobą wieńcową jest również lekiem przeciwniedokrwinnym, ograniczającym częstość występowania dławicy i bólów wieńcowych, wydłużającym dystans pomiędzy kolejnymi zdarzeniami niedokrwinnymi oraz redukującym częstość konieczności rewaskularyzacji [6]. W ramach projektu SMILE przeprowadzono także badanie porównawcze *head-to-head* (SMILE-4), w którym zestawiono skuteczność zastosowania zofenoprilu w połączeniu z ASA oraz ramiprilu w połączeniu z ASA u chorych ze świeżym zawałem serca i dysfunkcją lewej komory. Wyniki wypadły na korzyść zofenoprilu: w grupie zofenoprilu odnotowano 30-procentową redukcję skumulowanego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (tj. częstości hospitalizacji i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych) w ciągu 1 roku w porównaniu z ramiprelem [7]. Co ciekawe, przedłużona obserwacja wykazała wydłużony korzystny efekt stosowania zofenoprilu [8].

– Co jest takiego szczególnego w częstotliwości zofenoprilu, że lek ten wykazuje tak korzystne działanie? Być może to zasługa dodatkowej grupy sulfhydrylowej (-SH), która odpowiada za działanie antyoksydacyjne – zastanawiał się prof. Marcin Grabowski.

Leczenie objawowe zespołów wieńcowych

U pacjentów ze stabilnymi i przewlekłymi zespołami wieńcowymi duże znaczenie ma leczenie objawowe. Scenariusze kliniczne

tego leczenia i wybór leku przeciwdławicowego zależą przede wszystkim od tego, jakie pacjent ma tętno w momencie oceny. Warto pamiętać, że przyspieszona akcja serca (czyli spoczynkowa wartość powyżej 80 uderzeń na minutę) jest nie tylko czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, lecz także celem terapeutycznym samym w sobie, bo wiemy, że skuteczne zwolnienie akcji serca u pacjenta z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym poprawia jego rokowanie [9]. Znajduje to odzwierciedlenie w wytycznych, które rekomendują wybieranie u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i tachykardią lub zwiększoną częstością rytmu serca leku z grupy β -adrenolityków, z preferencją β -adrenolityków wazodylatacyjnych i wybitnie kardioselektywnych. Lekiem spełniającym oba te kryteria jest nebiwolol, wykazujący dodatkowe właściwości naczyniorozszerzające [10]. Podwójne działanie farmakologiczne nebiwololu jest spowodowane tym, że jest to racemat dwóch enancjomerów: SRRR nebiwololu (d-nebiwolol) i RSSS nebiwololu (l-nebiwolol) [11]. Na dużą skuteczność tego leku zwracały uwagę już wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* – ESH/ESC) dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego z 2007 r. W wytycznych ESH/ESC z 2013 r. podkreślono, że nebiwolol nie pogarsza tolerancji glukozy w porównaniu z placebo oraz w połączeniu z hydrochlorotiazylem, co może być obserwowane w przypadku innych β -adrenolityków.

Wpływ na ciśnienie centralne

– W ostatnich latach szukamy takich leków wśród β -adrenolityków, które obniżają nie tylko ciśnienie obwodowe, lecz także ciśnienie centralne w aortalie. U pacjenta może bowiem występować istotna różnica między wartościami ciśnienia tętniczego w aortalie wstępującej a ciśnieniem mierzonym na ramieniu, na którym najczęściej dokonuje



Fot. iStockphoto



prof. Marcin Grabowski: *Istotne jest działanie leku zarówno na ciśnienie obwodowe, jak i ciśnienie centralne – i takiego działania możemy się spodziewać po nebiwololu*

się rutynowego pomiaru. Różnica między wartością ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna w aortalie wstępującej a ich wartościami w tętnicach obwodowych może wynosić nawet dwadzieścia kilka milimetrów słupa rtęci. Dlatego tak istotne jest działanie leku zarówno na ciśnienie obwodowe, jak i ciśnienie centralne – i takiego działania możemy się spodziewać po nebiwololu – przekonywał ekspert.

Leczenie przedłużone po ostrym zespole wieńcowym

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczeniem ratującym życie jest angioplastyka wieńcowa. Trzeba sobie jednak zdawać sprawę, że zabieg ten wiąże się z „dewastacją” w obrębie naczyń wieńcowych: zmiażdżeniem śródbłonka i odsłonięciem blaszki miażdżycowej. Dlatego warto się zastanowić, czy u wybranych pacjentów nie należy wydłużyć podwójnego leczenia przeciwpłytkowego.

– U pacjentów po przebytych zawałach należy przeprowadzić ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiniowych. Duże ryzyko

definiuje się jako rozszaną CAD wielonaczyniową z ≥ 1 z wymienionych: cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, nawracający MI, PAD albo CKD z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m². U pacjentów spełniających te kryteria należy rozważyć stosowanie podwójnego leczenia przeciwpłytkowego jako terapii długoterminowej – mówił prof. Marcin Grabowski.

Personalizacja leczenia przeciwdławicowego

Jak pokazują badania, nawet do 30 proc. pacjentów po skutecznej pełnej rewaskularyzacji w ciągu roku od przeszło-różnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary interventions* – PCI) doświadcza epizodów dławicy, co znacząco pogarsza jakość ich życia. Niemal 1/3 chorych już po miesiącu od zakończonego sukcesem zabiegu PCI ma nieprawidłowy wynik testu wysiłkowego mimo potwierdzenia restenozy w stenocie jedynie u 8 proc. pacjentów i braku istotnych chorób współistniejących [12, 13]. Dlatego tak ważna jest indywidualizacja leczenia przeciwdławicowego u tych chorych i dodawanie do standardowej terapii leków drugiego rzutu. Takim nowym lekiem objawowym – przeciwdławicowym i przeciwniedokrwinnym – jest ranolazyna. To substancja działająca na poziomie komórkowym, w zakresie napływu jonów wapnia, mająca nie tylko udowodnione w badaniach klinicznych działanie przeciwdławicowe, lecz także wykazująca potencjalny efekt przeciwaritmiczny [14].

Maria Kowalska



Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego wskazują, że dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową preferowanymi lekami są perindopril, ramipril i zofenopril

Piśmiennictwo

1. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ i wsp. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1757-1764.
2. Epstein BJ, Gums JG. Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors: prevention of death and myocardial infarction in high-risk populations. *Ann Pharmacotherapy* 2005; 39: 470-480.
3. Messerli FH, Weber MA, Brunner HR. Angiotensin II receptor inhibition. A new therapeutic principle. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1957-1965.
4. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019; 5(1): 1-86.
5. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Affiliations expandThe effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N Engl J Med* 1995; 332(2): 80-85.
6. Borghi C, Ambrosioni E. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153(3): 445.e7-445.e14.
7. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S i wsp. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; 35(7): 416-423.
8. Borghi C, Omboni S, Reggardo G i wsp. Cardioprotective role of zofenopril in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual data analysis of four randomised, double-blind, controlled, prospective studies. *BMJ Open Heart* 2015; 2: e000220.
9. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H i wsp. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1197-1205.
10. Grodziski T, Januszewicz A, Opolski G (red.). Lekki beta-adrenolityczny w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Via Medica, Gdańsk* 2004.
11. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(16): 1491-1499.
12. Gaglia MA, Torguson R, Lipinski MJ i wsp. Frequency of angina pectoris after percutaneous coronary intervention and the effect of metallic stent type. *Am J Cardiol* 2016; 117: 526-531.
13. Huqi A, Morrone D, Guarini G i wsp. Stress testing after complete and successful coronary revascularization. *Can J Cardiol* 2016; 32(8): 986.e23-986.e29.
14. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E i wsp. 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.