

# Leczenie metaboliczne w nowoczesnej farmakoterapii choroby wieńcowej

Marek Chmielewski<sup>1</sup> i Artur Mamcarz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie

## Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym choroba niedokrwienna serca, należą do głównych zdrowotnych problemów współczesnych społeczeństw. Świadczą o tym wskaźniki zapadalności na ostre zespoły wieńcowe oraz wysoka chorobowość w stabilnej chorobie wieńcowej, którą szacuje się w populacji ogólnej krajów europejskich na 20–40 tys. przypadków na każdy milion mieszkańców. Częstość występowania choroby wieńcowej rośnie wraz z wiekiem. I tak, w populacji osób w wieku 65–74 lat osiąga wskaźnik 10–15% wśród kobiet i 10–20% wśród mężczyzn.

Stabilna dławica piersiowa (dusznica bolesna stabilna) z definicji oznacza objawowy, bólowy okres choroby naczyń wieńcowych, której najczęstszą przyczyną jest miażdżycza tętnic wieńcowych. W określeniu jednostki chorobowej znajduje się przymiotnik „bolesna”, co historycznie podkreśla główną cechę choroby — bolesne dławienie w piersiach. Dziś wiemy niezwykle dużo na temat mechanizmów wiodących do niedokrwienia mięśnia sercowego, które są przyczyną owego „bolesnego” dławienia. Wiadomo, że ból jest istotnym objawem ostrzegawczym i pozostaje w bezpośredniej relacji do niedokrwienia miokardium. Nie oznacza to jednak, że relacja ta jest stała i powtarzalna u różnych osób. Wiąże się to z różnym progiem odczuwania bólu, różną wrażliwością na adenozynę (główny mediator reakcji bólowej uwalniany z kardiomiocytów w trakcie ich niedokrwienia) oraz schorzeniami dodatkowymi, które mogą modyfikować przewodzenie

i percepcję bodźca bólowego w obrębie układu nerwowego. Typowym przykładem jest neuropatia metaboliczna w przebiegu cukrzycy, która zwiększa częstość bezbólowego, „niemego” niedokrwienia.

Ból jest końcowym elementem kaskady niedokrwienia miokardium. Wcześniej niż ból pojawiają się zaburzenia kurczliwości i typowe zmiany elektrokardiograficzne.

Obecność bólu świadczy o istotnym niedokrwieniu miokardium, a jego brak nie wyklucza choroby niedokrwiennej serca. W grupie osób z bólową postacią niedokrwienia obserwuje się także odwrotną zależność. Skuteczne leczenie przeciwniedokrwienne, które można oceniać obiektywnie w badaniach dodatkowych, wpływa na zmniejszenie liczby dolegliwości dławicowych.

## Strategia leczenia stabilnej choroby wieńcowej

Leczenie choroby wieńcowej jest zadaniem złożonym. Uwzględnia zapobieganie jej wystąpieniu poprzez skuteczną profilaktykę pierwotną chorób układu sercowo-naczyniowego, ale w przypadku rozpoznania choroby wieńcowej można mówić już tylko o profilaktyce wtórnej — zapobieganiu progresji choroby i jej powikłań.

Celem leczenia stabilnej choroby wieńcowej jest ograniczenie lub wyeliminowanie objawów dławicowych oraz poprawa rokowania rozumiana jako zmniejszenie ryzyka zawału serca oraz zgonu pacjenta. Realizacja tak określonego celu odbywa się poprzez terapeutyczną zmianę stylu życia, farmakoterapię, a w wybranych przypadkach — poprzez leczenie zabiegowe. Terapia w chorobie wieńcowej jest zatem wielokierunkowa, uwzględnia działania bezpośrednio związane z interwencją na naczyniach wieńcowych (angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe), lecz w większości przypadków opiera się na złożonej farmakoterapii. Warto przypomnieć, że leczenie rewaskularyzacyjne

Adres do korespondencji: Dr med. Marek Chmielewski  
Katedra i Klinika Kardiologii II Wydziału Lekarskiego  
Akademia Medyczna w Warszawie  
ul. Kondratowicza 8, 03–242 Warszawa  
e-mail: [amamcarz@amwaw.edu.pl](mailto:amamcarz@amwaw.edu.pl)

Nadesłano: 15.12.2006 r.      Przyjęto do druku: 27.12.2006 r.

w chorobie wieńcowej stanowi wartościowe rozwiązanie dla pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zawału serca oraz tych, których objawy podmiotowe są słabo kontrolowane za pomocą leczenia farmakologicznego, ale wciąż nie jest ono podstawowym elementem terapii w szerokiej populacji „stabilnych” pacjentów.

Leki stosowane w chorobie wieńcowej można podzielić na dwie zasadnicze grupy:

- leki stosowane do kontrolowania objawów niedokrwienia;
- leki poprawiające rokowanie.

Leki poprawiające rokowanie decydują o długości życia pacjentów z dusznicą bolesną stabilną. W grupie tej znajdują się:

- kwas acetylosalicylowy;
- statyny;
- inhibitory konwertazy angiotensyny;
- beta-adrenolityki (u chorych po zawale lub z niewydolnością serca).

Kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 mg dziennie oraz statyna są obowiązkowym elementem terapii wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową. Leki te modyfikują przebieg aterosklerozy. Zmniejszają ryzyko zakrzepu tętniczego (ASA) oraz progresję miażdżycy (statyny). Statyny poprzez stabilizację blaszek miażdżycowych, zaś ASA poprzez zmniejszanie ryzyka zakrzepicy redukują liczbę ostrych incydentów wieńcowych. Z tego względu ASA i statyny powinny być stosowane u wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową, u których nie stwierdza się ewidentnych przeciwwskazań do takiego leczenia. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego rekomendują także stosowanie inhibitorów konwertazy u wszystkich chorych ze stabilną chorobą wieńcową, zwłaszcza tych, u których choroba wieńcowa współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory, stanem po zawale z dysfunkcją lewej komory czy cukrzycą. Wspomniane zalecenia rekomendują stosowanie inhibitorów konwertazy o udokumentowanej skuteczności (perindopryl, ramipryl), w dawkach, które wykazały korzystny efekt w dużych projektach badawczych (EUROPA, HOPE).

Beta-adrenolityki zalecane są w celu poprawy rokowania u chorych po przebytych zawale lub z niewydolnością serca.

Wyłączając beta-adrenolityki, pozostałe leki modyfikujące rokowanie w stabilnej chorobie wieńcowej nie wpływają na objawy podmiotowe. Stosowanie tych leków nie wiąże się ze zmniejszeniem liczby dolegliwości dławicowych, a co za tym idzie, nie poprawia komfortu życia pacjentów. Z tego wzglę-

du równie ważnym elementem farmakoterapii jest racjonalne stosowanie leków przeciwdławicowych i znoszących objawy niedokrwienia. W tej grupie znajdują się hemodynamiczne leki wieńcowe oraz leki usprawniające metabolizm niedokrwionego mięśnia.

### **Farmakoterapia przeciwniedokrwiennej stabilnej choroby wieńcowej**

Leki przeciwdławicowe stanowią niejednorodną grupę, w której znajdują się leki o różnych mechanizmach działania przeciwniedokrwiennego. Tradycyjnie wyróżnia się w niej hemodynamiczne leki wieńcowe oraz tzw. leki metaboliczne.

Stosowanie hemodynamicznych leków wieńcowych wpływa na ciśnienie tętnicze i/lub częstość pracy serca. W tej grupie znajdują się:

- leki beta-adrenolityczne;
- antagoniści kanałów wapniowych;
- azotany.

Leki beta-adrenolityczne, blokując receptory beta-1 w sercu, prowadzą do zmniejszenia częstości pracy serca, zmniejszenia kurczliwości lewej komory, obniżenia ciśnienia tętniczego oraz poprawy perfuzji podwiesrdziowej zależnej od wydłużenia czasu trwania rozkurczu. Mechanizm działania przeciwniedokrwiennego jest głównie związany ze zmniejszeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, wynikającym ze zmniejszenia częstości akcji serca. Poza lokalną redystrybucją przepływu krwi przez warstwę podwiesrdziową w fazie rozkurczu, beta-adrenolityki nie wpływają na podaż tlenu, czyli nie wpływają na przepływ krwi w tętnicach nasierdżiowych. Dodatkowo, o czym wspomniano wcześniej, beta-adrenolityki poprawiają rokowanie osób po przebytych zawale serca i z zastoinową niewydolnością serca.

Antagoniści kanałów wapniowych są niejednorodną grupą leków, której wspólnym mechanizmem działania jest blokowanie kanałów wapniowych typu L. Werapamil i diltiazem wywierają głównie działanie chronotropowo ujemne, czyli zwalniają częstość pracy serca. W tym mechanizmie przypominają w działaniu beta-adrenolityki, choć ich wpływ na redukcję akcji serca jest istotnie mniejszy. Leki z grupy pochodnych dihydropirydyny nie wpływają bezpośrednio na częstość pracy serca. Ich głównym mechanizmem działania jest rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń, a co za tym idzie, spadek ciśnienia systemowego oraz rozszerzenie tętnic wieńcowych. Wszystkie wymienione mechanizmy zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, a dodatkowo poprzez rozszerzenie tętnic wieńcowych zwiększają jego podaż do miokardium.

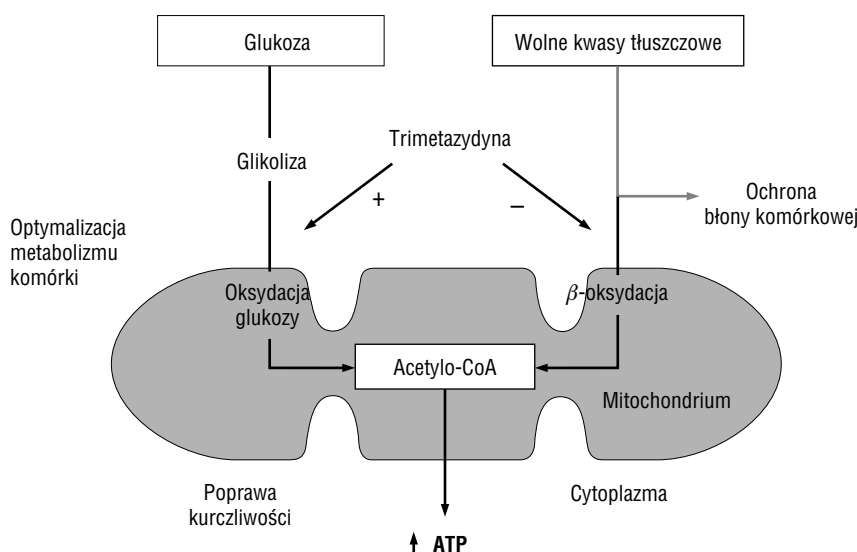
Azotany są najstarszą grupą hemodynamicznych leków wieńcowych. Wspólnym mechanizmem ich działania jest rozszerzenie łożyska naczyniowego poprzez dostarczanie egzogenego tlenu azotu (NO). Tlenek azotu to silna substancja naczyniorozszerzająca produkowana przez zdrowy śródbłonek. Toniczne wydzielanie NO w śródbłonku utrzymuje naczynia w stanie relaksacji. Podawanie azotanów prowadzi do rozszerzenia łożyska naczyń żylnych oraz, w zależności od dawki, naczyń tętniczych. Azotany krótkodziałające (nitrogliceryna i dwuazotan izosorbidu) silnie obniżają ciśnienie tętnicze, zmniejszając przede wszystkim powrót żylny i, co się z tym wiąże, obciążenie wstępne lewej komory. Wpływają także na rozszerzenie tętnic wieńcowych oraz systemowych. Efekt hemodynamiczny azotanów długodziałających jest słabiej wyrażony i ogranicza się w praktyce do efektywnego rozszerzenia układu żylnego, co prowadzi do zmniejszenia powrotu żylnego i redukcji obciążenia wstępnego lewej komory. Zaletą azotanów jest silny efekt przeciwdławicowy, zwłaszcza w leczeniu interwencyjnym preparatami krótkodziałającymi. Wadą jest brak dobrze zaprojektowanych badań klinicznych oceniających stosowanie tych leków oraz ryzyko rozwoju tolerancji na leczenie przewlekłe.

Stosowanie hemodynamicznych leków wieńcowych przynosi największe korzyści wówczas, gdy wyjściowe parametry hemodynamiczne są nieprawidłowe. Stosowanie tych leków w grupie osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego lub z niską spoczynkową częstością rytmu serca może być trudne, zwłaszcza jeśli zachodzi potrzeba stosowania leczenia skojarzonego w zaawansowanej postaci choroby wieńcowej.

### Leki usprawniające metabolizm w chorobie wieńcowej

W grupie leków usprawniających metabolizm znajdują się trimetazydyna (ryc. 1), ranolazyna i L-karnityna — leki oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych. Działanie przeciwniedokrwienne leków metabolicznych nie wiąże się z wpływem na ciśnienie tętnicze oraz częstość rytmu serca. Leki te nie zwiększają podaży tlenu w obszarze niedokrwienia lecz optymalizują jego wykorzystanie. Dobrym przykładem jest trimetazydyna, która poprzez blokadę tiolazy 3 ketoacylo-CoA o długim łańcuchu hamuje beta-oksydację kwasów tłuszczowych, stymulując tym samym utlenianie pirogronianu. Efektem końcowym jest 17-procentowe zmniejszenie zużycia tlenu potrzebnego do wytworzenia cząsteczki ATP oraz zmniejszenie wytwarzania kwasu mlekowego. A zatem, niezależnie od wpływów hemodynamicznych oraz deficytu tlenu zwiększa się ilość energii powstającej w kardiomiocytach.

Efekty działania leków metabolicznych oceniano w badaniach klinicznych. Ranolazyna, lek zarejestrowany do stosowania w stabilnej dławicy pierśsiowej, oceniano w badaniach ERICA oraz CARISA. W badaniu ERICA, w którym wzięło udział 565 pacjentów, wykazano, że 6-tygodniowe leczenie ranolazyną w połączeniu z amlodypiną istotnie zmniejsza liczbę bólów dławicowych oraz potrzebę doraźnego stosowania krótkodziałających azotanów [1]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu CARISA, w którym oprócz oceny wpływu na przebieg kliniczny dławicy analizowano wpływ ranolazyny na parametry testu wysiłkowego. W grupie 823 pacjentów uczestniczących w tym badaniu zaobserwowano



Rycina 1. Mechanizm działania trimetazydyny

istotną poprawę tolerancji wysiłku podczas testu oraz wydłużenie czasu do wystąpienia bólu wieńcowego [2].

Podobne dowody na skuteczność w duszniczy bolesnej stabilnej uzyskano w badaniach przeprowadzonych z użyciem trimetazydyny. Trimetazydyna okazała się równie skuteczna jak beta-adrenolityk (propranolol w dawce  $3 \times 40$  mg/d.) [3]. W innych badaniach dołączenie trimetazydyny do leczenia diltiazemem w dawce  $3 \times 60$  mg/d. wydłużało czas trwania wysiłku do momentu pojawienia się niedokrwienia oraz zmniejszało liczbę epizodów bólowych związanych z niedokrwieniem [4, 5]. W jednym z największych badań przeprowadzonych z użyciem trimetazydyny (badanie TRIMPOL II) porównywano efekt dołączenia trimetazydyny do standardowego leczenia choroby wieńcowej z użyciem 100 mg metoprololu na dobę (tab. 1). W wyniku 12-tygodniowej terapii trimetazydyną uzyskano istotną poprawę tolerancji wysiłku. Wydłużeniu uległ czas do wystąpienia bólu oraz czas do wystąpienia niedokrwienia podczas testu wysiłkowego. Zmniejszeniu uległa tygodniowa liczba bólów dławicowych i konsumpcja krótkodziałających azotanów [6].

Badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem leków metabolicznych potwierdzają ich skuteczność w zwalczaniu objawów duszniczy bolesnej stabilnej zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z hemodynamicznymi lekami wieńcowymi [7].

### Skojarzone leczenie przeciwniedokrwienne w chorobie wieńcowej

Zasady farmakoterapii przeciwniedokrwiennej uzależniają sposób leczenia od stopnia zaawansowania dławicy piersiowej. W tym celu posługujemy się powszechnie akceptowaną klasyfikacją Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*). W najłżejszej postaci dławicy, w klasie I wg CCS, nie ma potrzeby stosowania leków wieńcowych na stałe. Zaleca się jedynie krótkodziałający azotan w celu przery-

wania sporadycznie występujących dolegliwości. Począwszy od klasy II wg CCS, gdy dolegliwości występują przy większych wysiłkach dnia codziennego, rozpoczyna się leczenie systematyczne dławicy, a preferowanym lekiem pierwszego wyboru jest beta-adrenolityk. Wobec nieskuteczności leczenia beta-adrenolitykiem lub innym lekiem wybranym jako pierwszy lek wieńcowy zaleca się dołączenie kolejnego leku. Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej należy zoptymalizować dawkę jednego leku przeciwdławicowego. Zaleca się również zmienianie połączeń dwulekowych przed podjęciem decyzji o leczeniu trzema lekami wieńcowymi.

Stosując leczenie skojarzone przy udziale różnych leków hemodynamicznych, spodziewamy się zwykle efektu addycyjnego, czyli sumowania efektów terapeutycznych dwóch lub więcej leków, które będzie prowadzić do zmniejszenia objawów duszniczy bolesnej. Wyniki uzyskane w badaniach klinicznych zaprojektowanych w celu oceny leczenia skojarzonego lekami hemodynamicznymi są jednak rozbieżne. W badaniu TIBET, jednej z największych prób oceniających leczenie skojarzone dwoma lekami wieńcowymi, porównywano leczenie atenololem w dawce 50 mg/d. lub nifedypiną SR w dawce 20 mg/d. z leczeniem skojarzonym dwoma wymienionymi lekami. Nie obserwowano wpływu terapii skojarzonej na parametry testu wysiłkowego, obiektywnie oceniające skuteczność leczenia. Wnioskiem z badania było stwierdzenie, że brak jest obiektywnych dowodów na to, aby kojarzenie dwóch leków wieńcowych o różnych mechanizmach działania poprawiało ukrwienie mięśnia sercowego [8]. We wcześniejszych badaniach tej samej grupy autorów (*CESSAR Study*) do wyjściowego leczenia atenololem dołączano jako drugi lek amlodypinę lub diltiazem. W trakcie 11-tygodniowej obserwacji stwierdzono wprawdzie wpływ leczenia skojarzonego na zmniejszenie liczby dolegliwości dławicowych oraz konsumpcję krótkodziałających azotanów, ale podobnie jak w badaniu TIBET nie wykazano wpływu terapii skojarzonej na parametry testu wysiłkowego [9].

**Tabela 1.** Główne wyniki badania TRIMPOL II z zastosowaniem trimetazydyny w duszniczy stabilnej

	Metoprolol + trimetazydyna	Metoprolol + placebo	p
Całkowity czas marszu [s]	485 ± 122	457 ± 133	0,05
Obciążenie [METS]	9,7 ± 2,2	9,0 ± 2,5	0,01
Czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm [s]	427 ± 133	381 ± 147	< 0,01
Czas do bólu [s]	465 ± 123	423 ± 149	< 0,01
Średnia liczba bólów (tygodnie)	2,1 ± 2,4	3,3 ± 4,2	<0,01
Średnie zużycie NTG (tygodnie)	1,5 ± 1,9	2,3 ± 3,9	0,02
Podwójny produkt (HR × SBP)	20116 ± 5092	19377 ± 4245	NS

Wnioskiem w innych badaniach, oceniających leczenie atenololem w skojarzeniu z nifedypiną SR lub monoazotanem, jest stwierdzenie, że łączenie 2 lub 3 leków wieńcowych nie jest bardziej skuteczne niż maksymalna beta-blokada, a większość pacjentów z dusznicą bolesną stabilną prawdopodobnie przyjmuje zbyt wiele leków wieńcowych (ryc. 2) [10].

Korzystne wyniki uzyskano w badaniu IMAGE, w którym stosowano metoprolol w dawce 200 mg/d. lub nifedypinę SR w dawce 40 mg/d. w porównaniu z leczeniem skojarzonym. W grupie pacjentów poddanych terapii dwoma lekami obserwowano zmniejszenie liczby objawów dławicowych oraz obiektywną poprawę parametrów testu wysiłkowego [11]. Analiza poszczególnych przypadków wykazała jednak, że statystyczna poprawa obserwowana po dołączeniu kolejnego leku nie zależała od wszystkich pacjentów — nie obserwowano typowego efektu addycyjnego u wszystkich chorych. Rzeczywisty efekt kolejnego leku występował tylko u pacjentów niepodatnych lub słabo podatnych na dotychczas stosowany lek. U pozostałych osób efekt dołączenia kolejnego leku był słaby lub wcale nie występował.

Wyniki prezentowanych badań sugerują, że łączenie hemodynamicznych leków wieńcowych w większości przypadków sprowadza się do poszukiwania jednego skutecznego leku i nie jest związane z synergią działania kolejnych dołączanych preparatów.

### Skojarzone leczenie przeciwniedokrwienne z zastosowaniem leków metabolicznych

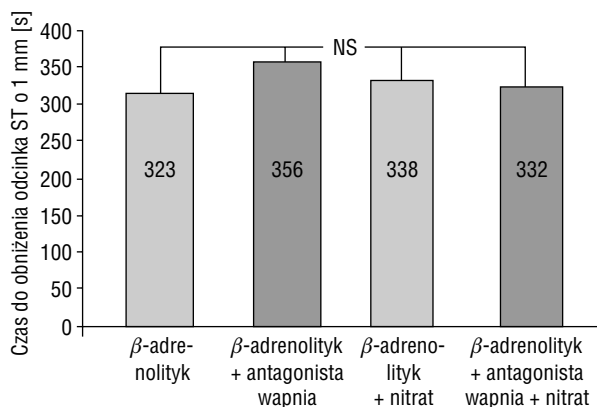
Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem metabolicznych leków wieńcowych pozwalają na ocenę leczenia skojarzonego z hemodynamicznym lekiem wieńcowym. Prezentowane wcześniej rezultaty badań z zastosowaniem ranolazyny i trimetazydyny wskazują na korzystny efekt dodania tych

leków do monoterapii beta-adrenolitykiem lub antagonistą kanałów wapniowych. Spodziewany efekt łącznego stosowania trimetazydyny z antagonistą kanałów wapniowych — diltiazemem okazał się większy niż leczenie skojarzone antagonistą kanałów wapniowych i beta-adrenolitykiem. Dołączenie trimetazydyny do leczenia diltiazemem powodowało wydłużenie czasu do wystąpienia niedokrwienia w teście wysiłkowym o 88% [5], w porównaniu z cytowanym już badaniem TIBET, w którym stosując atenolol z nifedypiną SR, obserwowano 52-procentowe wydłużenie czasu do niedokrwienia. Dołączenie trimetazydyny do leczenia antagonistą kanałów wapniowych lub beta-adrenolitykiem zmniejsza liczbę dolegliwości dławicowych o ponad 60% [5, 12]. Jest to blisko 2-krotnie więcej niż uzyskano w badaniach oceniających terapię skojarzoną antagonistą kanałów wapniowych i beta-adrenolitykiem.

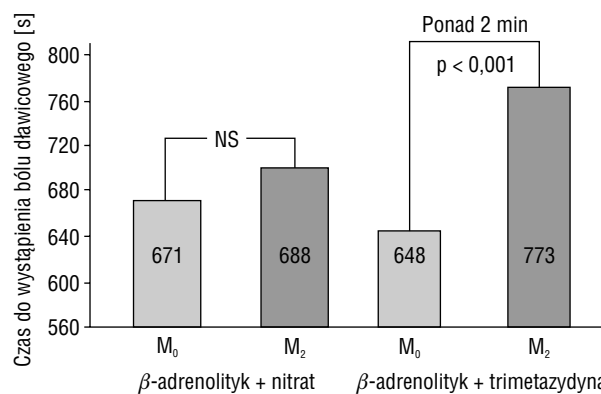
W jednym z projektów badawczych porównywano także skuteczność przeciwniedokrwienne i przeciwdławicową trimetazydyny z długodziałającym nitratem. Dołączenie trimetazydyny do leczenia beta-adrenolitykiem okazało się skuteczniejsze w zakresie zarówno obiektywnych, jak i subiektywnych parametrów niedokrwienia od często stosowanego skojarzenia leku beta-adrenolitycznego z nitratem (ryc. 3).

Odmienne mechanizmy działania hemodynamicznych i metabolicznych leków wieńcowych pozwalają na uzyskanie addycyjnego efektu terapii. Efekt działania leków metabolicznych jest niezależny od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca, które mogą stanowić istotne ograniczenie łączenia hemodynamicznych leków wieńcowych.

Leki metaboliczne znalazły swoje miejsce w aktualnych standardach postępowania w dusznicę bolesnej stabilnej [13]. Są one zalecane w leczeniu skojarzonym z hemodynamicznymi lekami wieńcowymi.



**Rycina 2.** Brak efektu sumującego przy skojarzeniu leków hemodynamicznych [10]



**Rycina 3.** Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z długodziałającym nitratem [12]

Można nimi także zastępować leki hemodynamiczne w przypadku ich nietolerancji (klasa zaleceń IIb, stopień wiarygodności B).

### Piśmiennictwo

1. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. i wsp. MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1375–1382.
2. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.C. i wsp. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. 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.
3. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. i wsp. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 279–288.
4. Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Group of South of France Investigators. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 12B–16B.
5. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353–357.
6. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. i wsp. 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.
7. Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron. Artery Dis.* 2003; 14: 171–179.
8. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I., Ford I., Dargie H.J.; and on behalf of the TIBET study group The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 96–103.
9. Knight C.J., Fox K.M. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 133–136.
10. Akhars F., Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate In combination with atenolol In stable angina. *Lancet* 1991; 338: 1036–1039.
11. Savonitto S., Ardissio D., Egstrup K. i wsp. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris: Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 311–316.
12. Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimopoulos K i wsp. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin. Drug Invest.* 1997; 13: 8–14.
13. ESC Guidelines on the Management of Stable Angina Pectoris. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.