

Postępowanie w opornej na leczenie dławicy piersiowej

Aarush Manchanda¹, Ashim Aggarwal², Nupur Aggarwal³, Ozlem Soran⁴

¹Intermountain Valley View Heart Clinic, Cedar City, Utah, Stany Zjednoczone

²Unity Health System, Rochester, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

³Geisinger Medical Center, Danville, Pensylwania, Stany Zjednoczone

⁴University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensylwania, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2011; 18, 4: 343–351

Streszczenie

Pomimo istotnego postępu w metodach rewaskularyzacji oraz farmakoterapii znacząca grupa pacjentów z dławicą piersiową cierpi z powodu utrzymujących się objawów choroby. Celem niniejszej pracy było zdefiniowanie chorych z lekooporną dławicą piersiową (RAP) i przedstawienie obecnie dostępnych metod terapeutycznych, które stosuje się w leczeniu tej choroby.

Lekooporna dławica piersiowa jako jednostka chorobowa została zdefiniowana, a przedmiotem dyskusji są obecnie alternatywne metody leczenia farmakologicznego. W pracy szczegółowo przedstawiono najnowsze możliwości terapeutyczne przydatne w leczeniu pacjentów z RAP. Spośród wielu narzędzi farmakologicznego i nieinwazyjnego leczenia chorych z RAP na uwagę zasługuje ranolazyna. Jest ona nowym lekiem, który w połączeniu z amlodypiną, lekami beta-adrenolitycznymi czy azotanami znajduje zastosowanie w terapii przewlekłej dławicy. Kontrapulsacja zewnętrzna jako inna metoda leczenia nie tylko łagodzi objawy, lecz również w dłuższym okresie poprawia działanie lewej komory serca. Ponadto w randomizowanych badaniach wykazano przydatność neurostymulacji w zmniejszaniu nasilenia dolegliwości dławicowych. Przemięśniowa laserowa rewaskularyzacja serca jest dostępną od dwóch dekad inwazyjną metodą leczenia RAP. Rewaskularyzacja za pomocą fali uderzeniowej, terapia genowa i przezskórna arterializacja żył wieńcowych są wciąż w fazie badań. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 4: 217–226)

Słowa kluczowe: dławica oporna na leczenie, choroba wieńcowa

Wstęp

Oporna na leczenie dławica piersiowa (RAP, *refractory angina pectoris*), definiowana jako dławica niepoddająca się kontroli pomimo zastosowania terapii maksymalnymi dawkami leków oraz standardowej re-

waskularyzacji, pozostaje wciąż istotnym problemem zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i na całym świecie. Mimo ciągłego postępu w terapii pacjentów z RAP wciąż leczy się w sposób niewystarczający.

Szacuje się, że około 6,4 miliona osób w Stanach Zjednoczonych cierpi z powodu objawowej

Adres do korespondencji: Ashim Aggarwal, MD, MRCP, Unity Health System, Rochester, NY 14626, USA, tel.: 585 732 1483, e-mail: ashim14@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Michał Bohdan

Tabela 1. Optymalna terapia na podstawie badania COURAGE

| | |
|--|---|
| 1. Kwas acetylosalicylowy 81 mg/325 mg | 6. Inhibitor ACE/bloker receptora dla angiotensyny |
| 2. Plavix 75 mg w przypadku przeciwwskazań dla kwasu acetylosalicylowego | 7. Intensywne obniżanie stężenia lipoproteiny o niskiej gęstości do wartości 65–80 mg/dl w terapii monolekowej lub w połączeniu leków |
| 3. Długodziałający beta-adrenolityk | 8. Stężenie lipoproteiny o wysokiej gęstości docelowo > 40 mg/dl* |
| 4. Bloker kanałów wapniowych (pochodna dihydropirydynowa) | 9. Stężenie triglicerydów docelowo < 150 mg/dl* |
| 5. Azotany | |

*Osiągane ćwiczeniami fizycznymi, niacyną, fibratami osobno lub w terapii skojarzonej. ACE (*angiotensin converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę

choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*), a u około 400 tysięcy nowych pacjentów rocznie rozpoznaje się tę chorobę [1]. Pomimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego i procedur inwazyjnych, takich jak angioplastyka i pomostowanie aortalno-wieńcowe, szacunkowo u 300–900 tysięcy pacjentów w Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się RAP, a rocznie przybywa 25–75 tysięcy nowych zachorowań [1]. Nawet zwykłe czynności, takie jak: wchodzenie po schodach, przejście przez ulicę czy odkurzanie mebli, stają się niemożliwe do wykonania bez pojawiającego się u chorych i trudnego w leczeniu bólu w klatce piersiowej. Wielu pacjentów jest skazanych na cierpienie z powodu utrzymujących się objawów, przewlekłego ograniczenia aktywności życiowej i przewidywanej skróconej długości życia. Przed ustaleniem rozpoznania RAP należy powtarzać próby optymalizacji terapii i modyfikacji stylu życia (rozpoczęcie programu ćwiczeń i zaprzestanie palenia tytoniu). Ponadto trzeba wykluczyć wszystkie wtórne przyczyny, które mogą wywoływać dolegliwości dławicowe, na przykład niedokrwistość i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze [2].

Wśród obecnie dostępnych metod niefarmakologicznego leczenia pacjentów z RAP należy wymienić: neurostymulację (przezskórną stymulację elektryczną nerwów i stymulację rdzenia kręgowego), kontrapulsację zewnętrzną (EECP, *enhanced external counterpulsation*), rewaskularyzację laserową, terapię genową i nowsze procedury inwazyjne, na przykład przezskórną arterializację żył wieńcowych i przezskórne pomostowanie aortalno-wieńcowe [2].

Jak zoptymalizować leczenie?

Dzięki badaniu COURAGE ustalono odpowiednie metody postępowania terapeutycznego. Polega ono na bardziej intensywnym leczeniu w stosunku do typowej terapii przeciwdławicowej [3]. Pacjentów optymalnie prowadzonych powinno się leczyć

przeciwplatekwo kwasem acetylosalicylowym w dawce 81–325 mg dziennie lub 75 mg kłopidogrelu w przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego. W schemacie leczenia powinny się znaleźć: długodziałający beta-adrenolityk, bloker kanału wapniowego i monoazotan izosorbidu, stosowane osobno lub w połączeniu. W przypadku dobrej tolerancji można również zastosować inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub blokery receptora dla angiotensyny. Należy intensywnie obniżać stężenie lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL, *low density protein*) do wartości 60–85 mg/dl, przy użyciu samej statyny lub jej połączenia z ezetimibem. W przypadku osiągnięcia docelowego stężenia LDL należy podjąć próbę zwiększenia stężenia lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) do wartości ponad 40 mg/dl i obniżenia stężenia triglicerydów do wartości poniżej 150 mg/dl. Pomagają w tym ćwiczenia fizyczne, przyjmowanie niacyny o przedłużonym uwalnianiu (witamina B3) lub fibratów stosowanych łącznie lub w samodzielnej terapii (tab. 1).

Nowe środki farmaceutyczne

Ranolazyna jest piperazynową pochodną o działaniu przeciwdławicowym i przeciwniedokrwinnym. Uważa się, że lek ten powoduje zmianę wewnątrzkomórkowego stężenia sodu, co w efekcie, poprzez sodozależne kanały wapniowe, zapobiega wystąpieniu zjawiska przeładowania wapniem. Nadmiar wapnia w komórce jest przyczyną występowania niedokrwienia mięśnia sercowego [4].

Udowodniono, że ranolazyna zmniejsza częstość epizodów dławicowych i poprawia tolerancję wysiłku u pacjentów z CAD stosujących maksymalne dawki amlodypiny, atenololu lub diltiazemu. W przeciwieństwie do tradycyjnych leków przeciwdławicowych, takich jak azotany i leki beta-adrenolityczne, ranolazyna nie wpływa w istotny sposób na częstość akcji serca lub ciśnienie tętnicze,

Tabela 2. Farmakologiczne opcje w terapii dławicy lekoopornej

| Lek | Mechanizm działania | Punkt uchwytu leku | Działania niepożądane | Uwaga |
|-------------------------|--|--|---|---|
| Ranolazyna ^a | Częściowy inhibitor oksydacji kwasów tłuszczowych | Zmienia stężenia Na, co poprzez zależne od Na kanały Ca zapobiega przeładowaniu Ca | Zaparcia, nudności, zawroty głowy, kołatanie serca, obrzęki obwodowe, wydłużenie odstępu QT | Inne leki wydłużające QT, dysfunkcja wątroby |
| Iwabradyna ^b | Zmniejsza zapotrzebowanie na tlen przez obniżanie częstości akcji serca w spoczynku i przy wysiłku | Specyficzny inhibitor prądu I(f) węzła zatokowo-przedsionkowego | Zaburzenia widzenia (wrażenia świetlne), bradykardia, bóle głowy | Wiek > 75 lat, umiarkowanie zaburzona funkcja wątroby, klirens kreatyniny < 15 ml/min |
| Nikorandil ^b | Rozszerza naczynia tętnicze i żyłne, efekt kardioprotekcyjny | Aktywator kanałów K | Bóle i zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy | Hipotensja, połączenie z inhibitorami PDE |
| Allopurinol | Inhibitor oksydazy ksantynowej | Oksydaza ksantynowa | Nudności, biegunka, reakcje z nadwrażliwości, wysypka | Zaburzenia funkcji nerek |

^aZatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA); ^bniezatwierdzone przez FDA, lecz akceptowane w Europie; Ca — wapń; I(f) — nietypowy [dosłownie „zabawny” (*funny*) prąd rozrusznikowy]; K — potas; Na — sód; PDE (*phosphodiesterase*) — fosfodiesteraza

dlatego też może ona się okazać ważnym środkiem terapeutycznym u chorych z dławicą oporną na leczenie maksymalnymi dawkami wymienionych farmaceutyków. Początkowo istniała obawa, że ranolazyna zwiększa (przeciętnie o 2–6 ms) odstęp QT, co mogłoby się wiązać z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca (tab. 2). Wyniki badania MERLIN TIMI 36 rozwiały jednak te obawy [5]. W jednorocznej obserwacji 6560 pacjentów po przebytym zawale serca bez uniesienia odcinka ST nie wykazano istotnych korzyści ze stosowania ranolazyny w zakresie wystąpienia pierwotnych punktów końcowych, takich jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca (MI, *myocardial infarction*) czy nawracająca dławica. Niespodziewanie zaobserwowano jednak korzystne działanie ranolazyny, gdy na podstawie monitorowania holterowskiego przeanalizowano występowanie częstoskurczów nadkomorowych (SVT, *supraventricular tachycardia*) i komorowych (VT, *ventricular tachycardia*). Pacjenci, u których zastosowano ranolazynę, mieli rzadziej zarówno epizody VT z więcej niż 8 pobudzeniami, jak i SVT oraz paazy komorowe trwające co najmniej 3 sekundy w porównaniu z chorymi z grupy nieotrzymującej wymienionego leku. Należy przeprowadzić jednak więcej badań umożliwiających ocenę potencjalnego wpływu antyarytmicznego ranolazyny.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuściła do stosowania ranolazynę w 2002 roku. Wskazaniem do jej podawania jest terapia przewlekłej dławicy

piersiowej, w połączeniu z amlodypiną, beta-adrenolitykami lub azotanami, u pacjentów bez satysfakcjonującej odpowiedzi na inne leki przeciwdławicowe.

Iwabradyna należy do nowej klasy farmaceutyków selektywnie obniżających częstość akcji serca (HR, *heart rate*). Lek ten działa bezpośrednio na węzeł zatokowo-przedsionkowy (SAN, *sinoatrial node*). Iwabradyna w sposób wybiórczy i specyficzny blokuje I(f), prąd rozrusznikowy SAN [6]. Dzięki temu działaniu u zdrowych ochotników HR obniżała się zarówno w spoczynku, jak i przy wysiłku. Borer i wsp. ocenili bezpieczeństwo i skuteczność iwabradyny jako leku przeciwdławicowego i przeciwniedokrwinnego [7]. W podwójnie ślepej próbie liczącej 360 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą podawanie 10 mg iwabradyny 2 razy dziennie powodowało 12-procentowe wydłużenie czasu do pojawienia się 1-milimetrowego obniżenia odcinka ST i zwiększenie o 9,5% tolerancji wysiłku. Ponadto stosowanie tego leku przyczyniło się do 77-procentowej redukcji częstości epizodów dławicowych ($p < 0,001$) [7]. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach były zaburzenia widzenia, które wystąpiły u 14,8% pacjentów (tab. 2). Borer i Henzey [6] wykazali także, że redukcja HR jest najbardziej zaznaczona u osób z wyjściowo największymi wartościami tego parametru. Ta cecha iwabradyny może sprawić, że ryzyko wystąpienia nadmiernej bradykardii u wybranych pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków będzie minimalne.

W 2008 roku na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*) zaprezentowano wyniki badania BEAUTIFUL [8], w którym oceniano iwabradynę jako dodatkowy lek w optymalnej terapii. Do randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania włączono 10 917 osób z CAD i frakcją wyrzutową lewej komory serca mniejszą niż 40%. Pacjenci otrzymywali początkowo 5 mg iwabradyny, a po pewnym czasie dawkę zwiększano do 7,5 mg 2 razy na dobę (n = 5479) albo podawano placebo (n = 5438) jako dodatek do zalecanego w wytycznych typowego leczenia. U większości chorych stosowano beta-adrenolityki (87%). Mimo że nie u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia kwalifikowane jako pierwotny złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje z powodu ostrego MI lub nowo rozpoznanej/zaostrej niewydolności serca), wykazano, że iwabradyna korzystnie działała w podgrupie chorych z HR wynoszącym co najmniej 70 uderzeń na minutę. Efekt ten jest istotny, gdyż częstość akcji serca uważa się za niezależny modyfikowalny czynnik ryzyka u pacjentów z CAD [8].

Obecnie iwabradyna nie jest zatwierdzona przez FDA do stosowania w terapii.

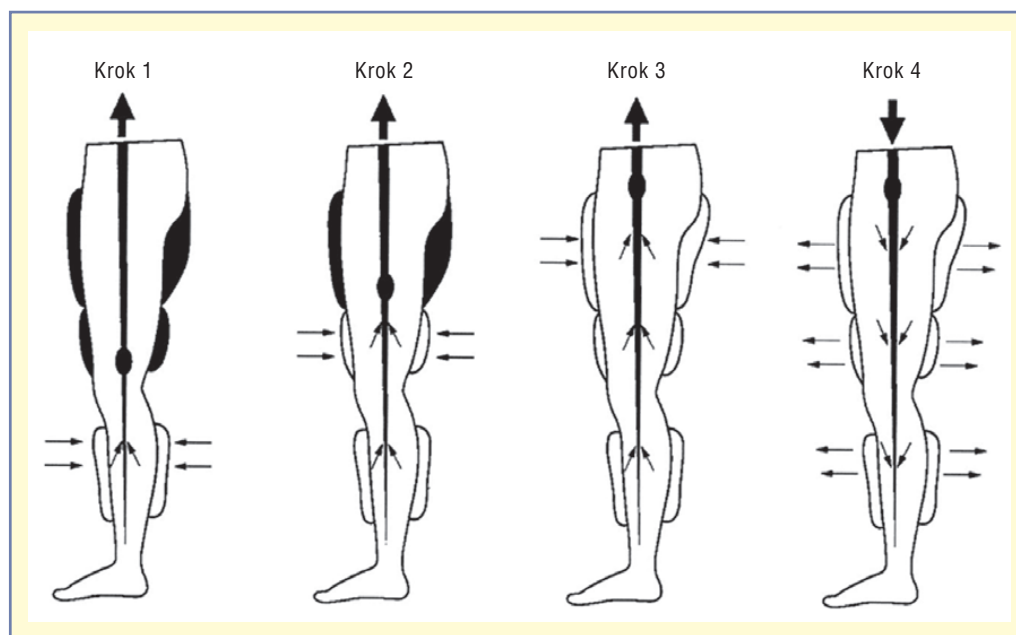
Nikorandil jest estrem nikotynamidu. Cechuje się podobnymi właściwościami wazodylatacyjnymi jak azotany i powoduje aktywację zależnych od ATP kanałów potasowych [9]. Lek ten wywiera w taki sposób wpływ kardioprotekcyjny poprzez efekt hartowania serca (*preconditioning effect*). W kilku mniejszych randomizowanych badaniach wykazano, że nikorandil przyjmowany w dawce 10 lub 20 mg 2-krotnie w ciągu doby powodował wydłużenie czasu do wystąpienia obniżenia odcinka ST i czasu trwania ćwiczeń u pacjentów z przewlekłą dławicą poddawanych testom wysiłkowym [10, 11].

Nikorandil poprawia także perfuzję mięśnia sercowego w spoczynku i podczas wysiłku (tab. 2). W badaniu IONA (*The Impact Of Nicorandil in Angina*) [12] podjęto próbę oceny efektu hartowania serca i możliwego działania kardioprotekcyjnego nikorandilu. Wykazano, że lek ten powodował 17-procentową redukcję ryzyka względnego ($p = 0,014$) wystąpienia złożonego pierwotnego punktu końcowego, na który składały się: zgon, zawał serca niezakończony zgonem i hospitalizacje. W trakcie leczenia dominującymi objawami niepożądanymi były bóle głowy i dolegliwości żołądkowo-jelitowe [12]. Niedawno przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, w którym u chińskich pacjentów ze stabilną dławicą piersiową oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

nikorandilu w porównaniu z długodziałającym azotanem [13]. W badaniu tym 232 chorych losowo podzielono do dwóch grup, z których jedna (n = 115) otrzymywała przez 2 tygodnie nikorandil w dawce 5 mg 3 razy na dobę, a druga (n = 117) monoazotan izosorbidu w dawce 20 mg 2 razy dziennie również przez 2 tygodnie. Zaobserwowano, że nikorandil znacząco zmniejszał liczbę napadów dławicowych i powodował redukcję spożycia nitrogliceryny. Obydwa leki wydłużały całkowity czas wykonywania wysiłku oraz czas do wystąpienia bólu w klatce piersiowej w trakcie testów obciążeniowych. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Profil bezpieczeństwa obu leków był podobny. Zaobserwowano jednak trend w kierunku lepszego łagodzenia objawów dławicowych u pacjentów leczonych nikorandilem. Autorzy stwierdzili, że nikorandil może wykazywać takie samo lub bardziej nasilone działanie przeciwdławicowe niż monoazotan izosorbidu [13].

Obecnie nikorandil nie jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w terapii.

Allopurinol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej (XO, *xanthine oxidase*), który od wielu lat znajduje zastosowanie w leczeniu dny moczanowej. Hamuje on katalizowane przez XO powstawanie kwasu moczowego z hipoksantyny i ksantyny. Zaproponowano wiele różnych mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwdławicowe allopurinolu. Lek ten poprzez inhibicję XO hamuje powstawanie pochodzących z reakcji XO wolnych rodników tlenowych. Te z kolei mogą się przyczyniać do niedokrwiennego uszkodzenia miokardium poprzez katabolizm ATP w trakcie hipoksji [14–16]. Innymi proponowanymi mechanizmami są: inhibicja peroksydacji kwasów tłuszczowych [17], ekspresja czynników szoku termicznego [18], sensytyzacja wapniowa [19] i wpływ na stan antyoksydacyjny komórki [20]. Randomizowane badanie skuteczności wariantów terapii przeprowadzone przez Nomana i wsp. [21] wykazało możliwość przydatności allopurinolu jako skutecznego leku przeciwdławicowego. Do badania włączono 65 pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową. Chorych losowo podzielono na dwie grupy — jedna otrzymywała placebo, a druga allopurinol w dawce 600 mg dziennie przez 6 tygodni. Zaobserwowano, że duże dawki allopurinolu istotnie wydłużały: czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST, całkowity czas wysiłku oraz czas do pojawienia się dolegliwości dławicowych w trakcie wykonywania standardowych testów obciążeniowych u pacjentów z przewlekłą dławicą stabilną. Może to sugerować, że aktywność endogennej XO przyczynia się



Rycina 1. Trzy pary mankietów pneumatycznych zakłada się na golenie oraz na dolną i górną część ud. Mankiety wypełniają się sekwencyjnie w trakcie rozkurczu w kierunku od dystalnego do proksymalnego. Ucisk łożyska naczyniowego kończyn dolnych zwiększa ciśnienie rozkurczowe oraz przepływ krwi i powrót żylny. Na początku skurczu ciśnienie w mankietach spada. Napętnienie i uwolnienie są sterowane czasowo zgodnie z załamkiem R w trakcie monitorowania elektrokardiograficznego. Wartości ciśnienia zadanego i czas trwania inflacji oraz deflacji można zmienić po przeanalizowaniu kształtu fal ciśnienia i elektrokardiogramu widocznego na ekranie monitora do kontrapulsacji zewnętrznej

w jakiś sposób do wystąpienia indukowanego wysiłkiem fizycznym niedokrwienia mięśnia sercowego. Do głównych działań niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje z nadwrażliwości i wysypki.

Allopurinol nie został zatwierdzony przez FDA do leczenia przeciwdławicowego. W wytycznych zaleca się podawanie różnych leków w celu optymalizacji terapii u chorych z RAP. Strategia ta jest jednak nie zawsze możliwa do zastosowania z powodu wielu interakcji lekowych i występujących działań niepożądanych. W związku z tym badacze wciąż oceniają inne możliwości leczenia nefarmakologicznego.

Postępowanie nefarmakologiczne

Kontrapulsacja zewnętrzna

Procedura kontrapulsacji jest od prawie półwiecza przedmiotem badań. Uważa się ją za bezpieczną, bardzo korzystną, tanią i nieinwazyjną metodę leczenia pacjentów z RAP, u których występuje lub nie występuje dysfunkcja lewej komory/niewydolność serca [2]. Kontrapulsacja zewnętrzna składa się z bramkowanego elektrokardiograficznie nagłe-

go sekwencyjnego ucisku kończyn dolnych w trakcie rozkurczu serca, po którym następuje jednoczesna dekompresja podczas skurczu. Działanie to wywołuje efekt hemodynamiczny podobny do kontrapulsacji wewnątrzortalnej (IABP, *intraaortic balloon pump*). W przeciwieństwie do IABP terapia przy użyciu EECP powoduje zwiększenie powrotu żylnego (ryc. 1). Pełen cykl terapeutyczny składa się z 35 sesji po 1 godzinie dziennie.

Korzyści wynikające z leczenia przy użyciu EECP obejmują: zmniejszenie częstości objawów dławicowych i związanego z tym stosowania azotanów, zwiększenie tolerancji wysiłku, korzystne efekty psychosocjalne i lepszą jakość życia, wydłużenie czasu do wystąpienia indukowanego wysiłkiem obniżenia odcinka ST oraz poprawę w zakresie towarzyszących zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego.

Wyniki ostatnich badań świadczą o tym, że leczenie przy użyciu EECP może poprawiać kontrolę objawów dławicowych i zmniejszać zachorowalność w dłuższej obserwacji poprzez: 1) poprawę funkcjonowania śródbłonna; 2) promocję tworzenia krążenia obocznego; 3) poprawę funkcji skurczowej lewej komory serca; 4) bardziej wydajne zużycie tlenu (VO_2); 5) regresję zmian miażdżycowych

Tabela 3. Lista badań

| Autorzy (odniesienie) | Rok | N | Długość obserwacji | Ustąpienie objawów dławicowych (%) | Zużycie azotanów (częstość) | Wydolność wysiłkowa (%) | Scyntygrafia talowa SPECT |
|---|------|------|--------------------|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Różne badania oceniające EECP u pacjentów z dławicą lekooporną | | | | | | | |
| Lawson i wsp. [23] | 1996 | 50 | 35 tygodni* | ↓ (100%) | ↓ | NB | ↑ (80%) |
| Arora i wsp. [24] | 1999 | 139 | 35 tygodni* | ↓ | ↓ | ↑ | NB |
| Barsness i wsp. [25] | 2001 | 978 | 35 tygodni* | ↓ (81%) | ↓ | NB | ↑ (83%) |
| Fitzgerald i wsp. [26] | 2003 | 4454 | 35 tygodni* | ↓ | ↓ | NB | NB |
| Soran i wsp. [27] | 2006 | 363 | 35 tygodni* | ↓ (72%) | ↓ (52%) | NB | NB |
| Randomizowane badania oceniające stymulację rdzenia kręgowego u pacjentów z dławicą lekooporną | | | | | | | |
| Mannheimer i wsp. [38] | 1998 | 104 | NB | ↓ | ↓ | NB | NB |
| Hautvast i wsp. [39] | 1998 | 25 | NB | ↓ (41%) | ↓ (48%) | ↑ (19%) | NB |
| Greco i wsp. [40] | 1999 | 517 | NB | NB | NB | NB | NB |
| Di Pede i wsp. [41] | 2003 | 104 | NB | ↓ (73%) | NB | NB | NB |
| Opublikowane badania na temat laserowej rewaskularyzacji u pacjentów z dławicą lekooporną | | | | | | | |
| Schofield i wsp. [43] | 1999 | 79 | 12 tygodni | ↓ ** | ↓ | Bez zmian | NB |
| Allen i wsp. [44] | 1999 | 178 | 120 dni | ↓ ** | ↓ | ↑ | Bez zmian |
| Burkhoff i wsp. [45] | 1999 | 79 | 12 tygodni | ↓ ** | ↓ | ↑ | Bez zmian |

*35-tygodniowa sesja terapeutyczna; **ze związaniem z tym zwiększeniem punktacji w kwestionariuszu oceny jakości życia (QOL, *quality of life*); SPECT (*single photon emission computed tomography*) — tomografia emisyjna pojedynczych fotonów; EECP (*enhanced external counterpulsation*) — zewnętrzna kontrapulsacja; ↑ — wzrost; ↓ — spadek; NB — niebadane

i 6) wywieranie podobnego wpływu na krążenie jak przy treningu fizycznym obwodowych partii ciała [22]. W wielu badaniach klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich 20 lat wykazano, że terapia EECP jest bezpieczna dla pacjentów z RAP. Ponadto odpowiedź kliniczna po EECP wynosi przeciętnie 70–80% (tab. 3 [23–27]); odsetek ten utrzymuje się do 5 lat [28]. Jest to terapia nie tylko bezpieczna dla pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca, ale również poprawia jakość życia i wydolność fizyczną oraz w dłuższej obserwacji funkcjonowanie lewej komory serca [27, 29, 30]. Objawy niepożądane obejmowały: dolegliwości bólowe kończyn dolnych i talii, otarcia skóry, wybroczyny i podbiegnięcia krwawe u pacjentów stosujących pochodne kumaryny z niekontrolowaną wartością międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *International Normalized Ratio*), parestezje i zaostżenia niewydolności serca u chorych z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca.

Metoda EECP jest procedurą zatwierdzoną do leczenia przez FDA. W wytycznych ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) umieszczono ją w klasie zaleceń IIB do stosowania u chorych z RAP. Od 2002 roku zgromadzono jednak wiele danych przemawiających za umieszczeniem EECP w klasie zaleceń IIa. Kwestia ta może być przedmiotem dyskusji podczas tworzenia nowych wytycznych ACC/AHA.

Techniki neurostymulacyjne

Przezsłonna stymulacja elektryczna nerwów (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) może zmniejszać objawy w przewlekłej dławicy odpornej na leczenie. Terapia TENS wiąże się ze stosowaniem prądu o niskim napięciu, który jest podawany przez elektrody przytwierdzone do miejsca bólu w klatce piersiowej. Procedura ta odbywa się głównie w mechanizmie teorii bramkowania bólu. Stymulacja włókien nerwowych aferentnych o dużej średnicy powoduje zablokowanie impulsów z włókien nerwowych o małej średnicy do istoty galaretowatej rdzenia kręgowego [31]. Inną popularną teorią tłumaczącą mechanizm działania TENS o niskiej częstotliwości jest aktywacja szlaków endogennych opioidów. Co ciekawe, efekt działania TENS o niskiej częstotliwości (w przeciwieństwie do wysokiej) jest odwracalny po podaniu naloksonu (antagonisty opioidów) [32]. Zaproponowano także inne mechanizmy wyjaśniające działanie TENS, na przykład zwiększenie stężenia endorfin we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym [33]. Sanderson [34] wykazał istotne zmniejszenie objawów oraz konieczności stosowania nitrogliceryny u 14 pacjentów z RAP. W badaniu tym obserwowano wydłużenie czasu trwania wysiłku fizycznego ze średnio 414 ms do 478 ms i znaczącą redukcję całkowitego obniżenia odcinka ST w trakcie maksymalnego wysiłku i przy kontrolowanym limicie tętna: 90% częstości akcji serca.

Mannheimer i wsp. [35] w swoim badaniu ocenili efekty działania TENS na systemowe i wieńcowe parametry hemodynamiczne oraz metabolizm mięśnia sercowego w dławicy indukowanej stymulacją zatoki wieńcowej. U pacjentów z objawami dławicowymi wywołanymi stymulacją zatoki wieńcowej po zastosowaniu TENS zaobserwowano zwiększoną tolerancję na stymulację (142 ± 23 w porównaniu z 124 ± 20 tolerowanych uderzeń na minutę; $p < 0,001$), lepszy metabolizm mleczanów ($2 \pm \pm 36\%$ w porównaniu z $-18 \pm 43\%$; $p < 0,01$) i mniej zaznaczone obniżenia odcinka ST ($2,3 \pm 1,1$ mm w porównaniu z $2,9 \pm 2,6$ mm; $p < 0,05$) [35]. Korzyści ze stosowania TENS wynikają z faktu, że jest to metoda wymagająca biernego udziału chorego, nieinwazyjna i niezależniająca oraz nie powoduje żadnych potencjalnie szkodliwych działań niepożądanych.

Metoda TENS nie została zatwierdzona przez FDA do leczenia RAP.

Stymulacja rdzeniowa (SCS, *spinal cord stimulation*) jest inną metodą neurostymulacji. Uważa się, że SCS blokuje przewodzenie bólu poprzez stymulację sznurów tylnych. Powoduje to zahamowanie przepływu pobudzeń w drodze rdzeniowo-wzgórzowej, którą przenoszony jest ból [36, 37]. W badaniach klinicznych oceniano zastosowanie SCS w terapii RAP (tab. 3 [38–41]). W systematycznym przeglądzie Taylora i wsp. [42] przeanalizowano 7 randomizowanych badań oceniających 270 pacjentów. Zaobserwowano w nich, że SCS było skuteczną i bezpieczną procedurą leczniczą u osób z RAP w porównaniu z pomostowaniem aortalno-wieńcowym i przezskórną laserową rewaskularyzacją mięśnia sercowego (PTMLR, *percutaneous transmyocardial laser revascularization*). Wśród potencjalnych korzyści należy wymienić łatwość stosowania i możliwość przenoszenia urządzenia, co umożliwi pacjentom podjęcie obowiązków w domu i w pracy. Głównym działaniem niepożądanym SCS było ryzyko wystąpienia krwiaka nadtwardówkowego i infekcji, które zaobserwowano u około 1% chorych. Ponadto SCS może niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie rozruszników i implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów przez zablokowanie funkcji rozrusznika. Ryzyko to można zmniejszyć, programując obydwie urządzenia na stymulację w trybie bipolarnym, ustawienie częstotliwości stymulatora na 20 Hz i wykonywanie programowania SCS w warunkach ciągłego monitorowania parametrów sercowych.

Stymulacja rdzeniowa nie jest zatwierdzona przez FDA do leczenia RAP, lecz w wytycznych ACC/AHA umieszczono ją w klasie zaleceń IIb w leczeniu dławicy opornej.

Metody rewaskularyzacji laserowej

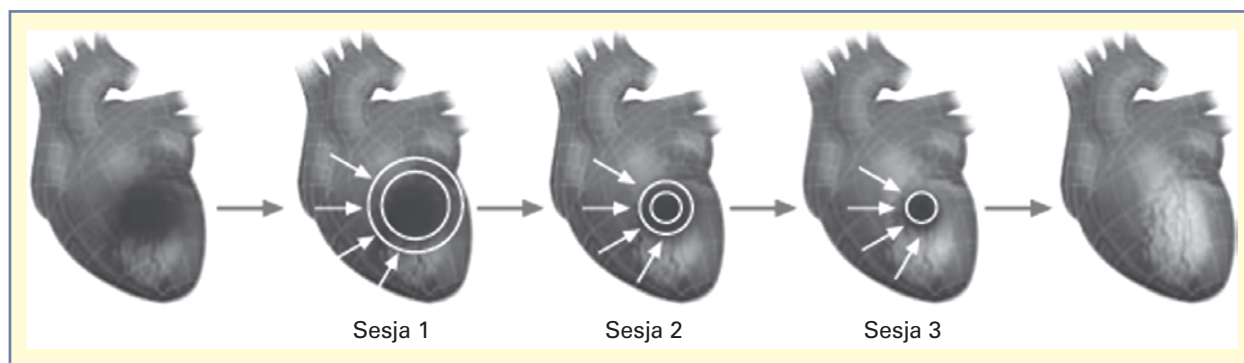
Przezięśniowa rewaskularyzacja laserowa (TMR/TMLR, *transmyocardial laser revascularization*) jest znaną od dwóch dekad, nowoczesną metodą leczenia inwazyjnego u chorych z RAP [43]. W procedurze tej, przy użyciu lasera CO₂ o wysokiej energii, dochodzi do powstania 20–40 pełnościennych kanałów w obrębie mięśnia sercowego. Krótkotrwały ręczny ucisk powierzchni nasierdziejowej umożliwia zamknięcie wylotu kanałów. Początkowo uważano, że w procedurze tej główną rolę odgrywa bezpośrednia perfuzja miokardium krwią pochodzącą z lewej komory serca, która przepływała poprzez wytworzone kanały (podobnie jak w krążeniu gadów). Na podstawie obserwacji wczesnego zamykania tych kanałów i wyników badań histopatologicznych, w których nie uwidoczono połączenia między kanałami nasierdziejowymi a ubytkiem we wsierdziu, stwierdzono, że powyższa teoria jest błędna. Obecnie uważa się, że laser może stymulować angiogenezę i powodować zniszczenie włókien nerwowych w sercu, co wpływa na uśmierzenie bólu dławicowego. W licznych randomizowanych badaniach chirurgicznych oceniano bezpieczeństwo i skuteczność TMLR u pacjentów z RAP (tab. 3 [43–45]).

Procedura ta okazała się korzystna u 80% osób w obserwacji krótkoterminowej. Nie przeprowadzono jednak wystarczającej liczby badań, w których oceniano by skuteczność i uwolnienie od dolegliwości dławicowych w obserwacji odległej. Początkowo badano przydatność TMR jako terapii wyłącznej u chorych z RAP, jednak obecnie stosuje się go głównie w połączeniu z pomostowaniem aortalno-wieńcowym.

Metoda TMR nie jest zaaprobowana przez FDA do leczenia RAP, lecz procedurę tę umieszczono w wytycznych ACC/AHA w klasie zaleceń IIa w terapii dławicy lekoopornej.

Przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Procedurę TMR wykonuje się obecnie przezskórnie w sposób mniej inwazyjny. Zabieg ten określono jako PTMLR. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu PACIFIC (*Potential Angina Class Improvement From Intramyocardial Channels*) Oesterle i wsp. [46] porównali PTMLR dodaną do typowej terapii i tylko standardowe leczenie u 221 pacjentów z RAP w III lub IV stopniu według klasyfikacji CCS (*Canadian Cardiovascular Society*). Po 12 miesiącach w grupie PTMLR zaobserwowano znaczącą poprawę: tolerancji wysiłku, dolegliwości dławicowych i jakości życia. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic między grupami w zakresie



Rycina 2. Strategia lecznicza: podczas każdej sesji fale uderzeniowe są dostarczane do granicy obszaru niedokrwienia (dzięki uprzejmości Gil Hakim, Medispec Ltd.)

całkowitej śmiertelności. W podobnym badaniu Whitlow i wsp. [47] porównali PTMLR dodane do typowego leczenia i tylko standardową terapię u 330 pacjentów z RAP w II, III lub IV stopniu według klasyfikacji CCS. Po 12 miesiącach stwierdzono poprawę w skalach oceniających dolegliwości dławicowe, tolerancję wysiłku i jakość życia. Podobnie jak w poprzednim badaniu, w obserwacji jednorocznej nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu między dwoma grupami. Wyniki badania DIRECT (*DMR In Regeneration of Endomyocardial Channels Trial*) przeprowadzonego przez Leon [48] ostudziły początkowy entuzjazm związany z laserową rewaskularyzacją serca. Do randomizowanego badania prospektywnego włączono 298 pacjentów i podzielono ich losowo do jednego z 3 ramion projektu: placebo procedury PTMLR, niskiej dawki PTMLR (10–15 wytworzonych kanałów) lub wysokiej dawki PTMLR (20–25 wytworzonych kanałów). Wyniki były bardzo podobne we wszystkich ramionach badania i świadczyły o wystąpieniu dużego efektu placebo [48]. Przeszkorną laserową rewaskularyzację mięśnia sercowego, choć popularną w latach 90. XX wieku, postrzega się w sposób coraz mniej entuzjastyczny, głównie z powodu wspomnianego efektu placebo.

Najnowsze metody poddawane obecnie badaniom

Rewaskularyzacja serca za pomocą fali uderzeniowej (ESMR, *extracorporeal shockwave myocardial revascularization*) polega na stosowaniu fal uderzeniowych (SW, *shockwaves*) o niskiej intensywności (1/10 dawki stosowanej w litotrypsji), które dostarcza się do niedokrwionego miokardium. Fale uderzeniowe wytwarza się w specjalnym generatorze i podaje w formie skupionej wiązki za pomocą aplikatora. Procedurę tę wykonuje się pod

kontrolą echokardiograficzną. W celu uniknięcia wystąpienia arytmii podawanie fal uderzeniowych jest zsynchronizowane z załamkiem R pacjenta. Na początku u chorego wykonuje się wysiłkową scyntyografię perfuzyjną serca metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single photon emission computed tomography*) w celu określenia obszarów niedokrwienia. Następnie te same obszary lokalizuje się przy użyciu ultrasonografii, a w miejsce niedokrwienia podaje się fale uderzeniowe (ryc. 2). W celu osiągnięcia optymalizacji terapii wymagane jest przeprowadzenie kilku zabiegów.

Wykazano, że w wyniku użycia SW powstają naprężenia na błonach komórkowych i zachodzi nieenzymatyczna synteza tlenu azotu z L-argininy i nadtlenku wodoru [49]. U świń terapia z zastosowaniem SW powodowała zwiększenie stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i jego receptora Flt-1 w komórkach endotelium *in vitro* oraz VEGF w niedokrwionym miokardium *in vivo* [50]. Czynniki te są niezbędne w procesie inicjacji waskulogenezy i/lub angiogenezy. W małym badaniu Fukumoto i wsp. [51] zaprezentowali zastosowanie SW u 9 pacjentów. Terapia z użyciem SW spowodowała zmniejszenie nasilenia objawów, poprawę w klasyfikacji CCS i zmniejszenie zużycia nitrogliceryny. Leczenie to poprawiło także perfuzję mięśnia sercowego, jak oceniono w wysiłkowej scyntygrafii talowej po podaniu dipirydamolu. Ponadto nastąpiło zmniejszenie częstości i ciężkości napadów dławicowych. Poprawiały się także tolerancja wysiłku i jakość życia [51]. W razie konieczności zabiegi z użyciem SW można powtarzać w celu leczenia pacjentów. Na modelu zwierzęcym Uwatoku i wsp. [52] zaprezentowali zahamowanie pozawałowej przebudowy lewej komory i brak działań niepożądanych po leczeniu z zastosowaniem SW. Procedu-

rę tę wciąż poddaje się ocenie. Konieczne jest wykonanie większej liczby badań, zwłaszcza prospektywnych i randomizowanych, w celu określenia efektów leczenia SW u pacjentów z RAP.

Leczenie SW nie zostało wciąż zatwierdzone przez FDA do terapii chorych z RAP.

Wnioski

Wraz ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu CAD i starzeniem się populacji liczba pacjentów diagnozowanych z powodu RAP będzie wzrastać. Problem ten już wzbudził uwagę epidemiologów, a także zainteresowanie wśród badaczy i naukowców, którzy rozpoczęli poszukiwania nowych terapii. Wobec obecnych dowodów ranolazyna i kontr pulsacja zewnętrzna stają się coraz powszechniej akceptowanymi metodami leczenia alternatywnego u chorych z RAP.

Wielodyscyplinarne podejście w opiece nad pacjentami przyniesie lepszą kontrolę objawów dławicowych i jakości życia. Bardzo potrzebni są badacze i lekarze, którzy potrafiliby połączyć te nowe alternatywne formy leczenia w celu osiągnięcia celów terapeutycznych u pacjentów z RAP.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów dotyczącego tej pracy.

Piśmiennictwo

- Soran O. Treatment options for refractory angina pectoris: enhanced external counterpulsation therapy. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2009; 11: 54–60.
- Manchanda A., Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: Step beyond medical management for patients with angina and heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1523–1531.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–1516.
- Fraser H., Belardinelli L., Wang L., Light P.E., McVeigh J.J., Clanachan A.S. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2006; 41: 1031–1038.
- Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. i wsp.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. 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.
- Borer J.S., Heuzey J.Y. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. *Am. J. Ther.* 2008; 15: 461–473.
- Borer J.S., Fox K., Jaillon P., Lerebours G.; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–823.
- Ferrari R., Ford I., Fox K., Steg P.G., Tendera M.; Beautiful Study Group. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: baseline characteristics of the study population. *Cardiology* 2008; 110: 271–282.
- Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60: 955–974.
- Rafferty E.B., Lahiri A., Hughes L.O., Rose E.L. A double-blind comparison of a beta-blocker and a potassium channel opener in exercise induced angina. *Eur. Heart J.* 1993; 14 (supl. B): 35–39.
- Di Somma S., Liguori V., Petitto M. i wsp. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 7: 119–123.
- 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.
- Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X. i wsp. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ. J.* 2007; 71: 826–833.
- Guan W., Osanai T., Kamada T. i wsp. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 699–705.
- Johnson W.D., Kayser K.L., Brenowitz J.B., Saedi S.F. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am. Heart J.* 1991; 121: 20–24.
- Kaliakin I.E., Mit'kin A.F. Effects of allopurinol on uric acid metabolism and lipid peroxidation in ischemic heart disease patients with stable angina. *Kardiologia* 1993; 33: 15–17.
- Coghlan J.G., Flitter W.D., Clutton S.M. i wsp. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107: 248–256.
- Nishizawa J., Nakai A., Matsuda K., Komeda M., Ban T., Nagata K. Reactive oxygen species play an important role in the activation of heat shock factor 1 in ischemic-reperfused heart. *Circulation* 1999; 99: 934–941.
- Perez N.G., Gao W.D., Marban E. Novel myofilament Ca²⁺-sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ. Res.* 1998; 83: 423–430.
- Qayumi A.K., Godin D.V., Jamieson W.R., Ko K.M., Poostizadeh A. Correlation of red cell antioxidant status and heart-lung function in swine pretreated with allopurinol (a model of heart-lung transplantation). *Transplantation* 1993; 56: 37–43.
- Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375: 2161–2167.
- Bonetti P.O., Barsness G.W., Keelan P.C. i wsp. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1761–1768.
- Lawson W.E., Hui J.C., Zheng Z.S. i wsp. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996; 87: 271–275.

24. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. i wsp. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1833–1840.
25. Barsness G., Feldman A.M., Holmes D.R., Jr., Holubkov R., Kelsey S.F., Kennard E.D.; International EECP Patient Registry Investigators. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin. Cardiol.* 2001; 24: 435–442.
26. Fitzgerald C.P., Lawson W.E., Hui J.C., Kennard E.D.; IEPR Investigators. Enhanced external counterpulsation as initial revascularization treatment for angina refractory to medical therapy. *Cardiology* 2003; 100: 129–135.
27. Soran O., Kennard E.D., Kfoury A.G., Kelsey S.F.; IEPR Investigators. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from the International EECP Patient Registry). *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 17–20.
28. Lawson W.E., Hui J.C., Kennard E.D., Kelsey S.F., Michaels A.D., Soran O.; International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry Investigators. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin. Cardiol.* 2006; 29: 69–73.
29. Soran O., De Lame P.A., Fleishman B., Grossman W., Feldman A.M. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multi-center feasibility study. *Congest. Heart Fail.* 2002; 8: 204–208.
30. Soran O., Kennard E.D., Kelsey S.F., Holubkov R., Strobeck J., Feldman A.M. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Congest. Heart Fail.* 2002; 8: 297–302.
31. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–979.
32. Sjolund B.H., Eriksson M.B. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res.* 1979; 173: 295–301.
33. Hughes G.S., Jr., Lichstein P.R., Whitlock D., Harker C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys. Ther.* 1984; 64: 1062–1066.
34. Sanderson J.E. Electrical neurostimulators for pain relief in angina. *Br. Heart J.* 1990; 63: 141–143.
35. Mannheimer C., Carlsson C.A., Emanuelsson H., Vedin A., Waagstein F., Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985; 71: 308–316.
36. Mannheimer C., Eliasson T., Andersson B. i wsp. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993; 307: 477–480.
37. Hautvast R.W., Blanksma P.K., DeJongste M.J. i wsp. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 462–467.
38. Mannheimer C., Eliasson T., Augustinsson L.E. i wsp. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: The ESBY study. *Circulation* 1998; 97: 1157–1163.
39. Hautvast R.W., Brouwer J., DeJongste M.J., Lie K.I. Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris: a prospective ambulatory electrocardiographic study. *Clin. Cardiol.* 1998; 21: 33–38.
40. Greco S., Auriti A., Fiume D. i wsp. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow-up. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 26–32.
41. Di Pede F., Lanza G.A., Zuin G. i wsp.; Investigators of the Prospective Italian Registry of SCS for Angina Pectoris. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 951–955.
42. Taylor R.S., De Vries J., Buchser E., DeJongste M.J. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2009; 9: 13.
43. Schofield P.M., Sharples L.D., Caine N. i wsp. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519–524.
44. Allen K.B., Dowling R.D., Fudge T.L. i wsp. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1029–1036.
45. Burkhoff D., Schmidt S., Schulman S.P. i wsp. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. ATLANTIC Investigators. *Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison.* *Lancet* 1999; 354: 885–890.
46. Oesterle S.N., Sanborn T.A., Ali N. i wsp. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: The PACIFIC randomised trial. Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels. *Lancet* 2000; 356: 1705–1710.
47. Whitlow P.L., DeMaio S.J., Perin E.C. i wsp. One-year results of percutaneous myocardial revascularization for refractory angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1342–1346.
48. Leon M. DIRECT trial: late breaking trials. Presented at: Transcatheter Therapeutics, October 20, 2000, Washington 2000.
49. Gotte G., Amelio E., Russo S., Marlinghaus E., Musci G., Suzuki H. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett.* 2002; 520: 153–155.
50. Nishida T., Shimokawa H., Oi K. i wsp. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004; 110: 3055–3061.
51. Fukumoto Y., Ito A., Uwatoku T. i wsp. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2006; 17: 63–70.
52. Uwatoku T., Ito K., Abe K. i wsp. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron. Artery Dis.* 2007; 18: 397–404.