

Grzegorz Gajos

Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

Postępowanie w stabilnej chorobie wieńcowej u chorych ze współistniejącą cukrzycą

Management of stable angina in patients with diabetes

Wstęp

U chorych na cukrzycę obserwuje się 2–4-krotnie zwiększone ryzyko występowania choroby wieńcowej i udaru mózgu w porównaniu z populacją ogólną [1, 2]. Choroba wieńcowa jest najczęstszą przyczyną przedwczesnych zgonów u tych pacjentów [2, 3]. Ocenia się, że choroba wieńcowa występuje u 55% chorych na cukrzycę w porównaniu z 2–4% w populacji ogólnej [3]. Ze względu na tendencję wzrostową w zachorowaniach na cukrzycę (prognozowane do 2025 r. podwojenie liczby chorych na cukrzycę na świecie) będzie się również zwiększać częstość występowania chorób układu krążenia związanych z tym schorzeniem [3, 4]. Dlatego podkreśla się konieczność współpracy kardiologów z diabetologami w celu zapobiegania i właściwego leczenia choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę.

Niekorzystne zmiany stylu życia prowadzące do braku aktywności fizycznej i otyłości są przyczyną narastania problemu cukrzycy i miażdżycy oraz ich współwystępowania. Ogniwami łączącymi cukrzycę i miażdżycę są złożone interakcje hiperglikemii, stresu oksydacyjnego oraz czynników prozapalnych i prozakrzepowych [1, 2]. Istnieje wiele czynników ryzyka wpływających na gorsze rokowanie chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych i współistniejącą cukrzycą (tab. 1) [1, 3]. Powikłania makroangiopatii rozpoznają się już na etapie stwierdzenia dysglikemii,

Tabela 1. Potencjalne czynniki ryzyka związane z cukrzycą

Kliniczne
Starszy wiek
Płeć żeńska
Otyłość
Częste występowanie nadciśnienia tętniczego
Przebyte zawały serca
Częstsze występowanie niewydolności serca (kardiomiopatia cukrzycowa)
Biologiczne
Dysfunkcja śródbłonna
Wzrost aktywności płytek krwi
Wzrost wydzielania tromboksanu A ₂
Aktywacja zapalenia
Wyższe stężenie fibrynogenu, czynnika VII, PAI-1
Obniżona aktywność fibrynolityczna osocza i stężenie antytrombiny III
Rola insuliny i IGF
Angiograficzne
Obwodowy i rozsiany charakter miażdżycy tętnic wieńcowych
Częste zjawisko negatywnej przebudowy ściany naczyń
Przewaga choroby wielonaczyniowej tętnic wieńcowych
Częsta obecność zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej
Słabszy rozwój naczyń krążenia obocznego w sercu
Częste współistnienie skrzeplin ze zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych

PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*) — inhibitor aktywatora plazminogenu 1; IGF (*insulin-like growth factor*) — insulinopodobny czynnik wzrostu

a więc często przed klinicznym rozpoznaniem cukrzycy. Należy podkreślić, że chociaż cukrzyca i miażdżycy stanowią odrębne jednostki chorobowe, zależność pomiędzy glikemią a rozwojem zmian

Adres do korespondencji: dr med. Grzegorz Gajos
Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
e-mail: ggajos@szpitaljp2.krakow.pl
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 1, 13–21
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 29.12.2006 Przyjęto do druku: 22.01.2007

miażdżycowych ma charakter ciągły. U osób, u których stężenie glukozy na czczo wynosi 110 mg/dl, odnotowuje się o 33% zwiększone ryzyko, a u pacjentów, w których stężenie glukozy 2 godziny po posiłku wynosi 140 mg/dl — o 58% zwiększoną częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [2].

Cukrzyca przyspiesza naturalny przebieg miażdżycy we wszystkich obszarach naczyniowych. W badaniach sekcyjnych stwierdzono podobną częstość występowania krytycznych zwężeń w tętnicach wieńcowych zarówno u chorych na cukrzycę bez zawału serca, jak i u osób bez tego schorzenia po zawale serca [2]. W badaniach tych wykazano, że u 80–90% chorych na cukrzycę, niezależnie od obecności wywiadu choroby wieńcowej, występują krytyczne zwężenia w co najmniej 2 lub 3 istotnych tętnicach wieńcowych [2]. Miażdżycę tętnic wieńcowych u chorych na cukrzycę ma zazwyczaj charakter zmian rozlanych, obejmujących długie odcinki naczyń, w przeciwieństwie do znacznie częstszych zmian izolowanych u osób bez tego schorzenia [5, 6]. Obraz angiograficzny u chorych na cukrzycę charakteryzuje się znacznie częstszym występowaniem bardziej nasilonych zmian zwężających światło zarówno w proksymalnych, jak i dystalnych odcinkach naczyń [7]. Znacznie częściej w koronarografii u tych pacjentów stwierdza się również zmiany miażdżycowe z owrzodzeniami oraz obecność skrzeplin.

Metoda oceny angiograficznej tętnic wieńcowych posiada swoje ograniczenia, zwłaszcza u chorych na cukrzycę. Koronarografia daje obraz tylko światła naczyń, bez wglądu w jego ścianę, gdzie toczy się proces miażdżycowy. Kilka lat temu Glagov opisał zjawisko *pozytywnego* „remodelowania” ściany naczyń. Polega on na tym, że w miarę gromadzenia się złogów miażdżycowych w ścianie naczyń średnica całego naczyń powiększa się. Jest to proces adaptacyjny prowadzący do zachowania niezwązonego światła naczyń. Niestety, u chorych na cukrzycę proces ten jest zaburzony. Często w tej chorobie występuje zjawisko *negatywnego* „remodelowania” ściany naczyń. W wyniku tego zjawiska cała tętnica zmniejsza średnicę w miarę postępowania miażdżycy. Równoczesne występowanie „obkurczania się” całego naczyń oraz gromadzenie się złogów miażdżycowych zwężających światło naczyń prowadzi do powstawania znacznie większych zwężeń światła tętnic wieńcowych w cukrzycy, nawet przy obecności względnie mniejszej masy blaszki miażdżycowej [8]. Stąd też u chorych na cukrzycę często obserwuje się koronarograficzny obraz wąskich tętnic wieńcowych z długimi, rozlanymi zwężeniami.

Innym obrazem koronarograficznym typowym dla cukrzycy jest zmniejszone występowanie naczyń krążenia obocznego do krytycznie zwężonych dużych tętnic nasierdziowych [8]. Wiąże się to ze zmniejszonym wytwarzaniem naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i gorszym rokowaniem w razie zamknięcia zwężonego naczyń [8].

W związku z powyższą złożoną historią naturalną rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami przemiany węglowodanów w momencie rozpoznania cukrzycy u około 50% chorych już stwierdza się jej powikłania. Dlatego coraz większą uwagę zwraca się na problem właściwej diagnostyki i leczenia choroby wieńcowej w cukrzycy. W badaniu STENO-2 wykazano, że najskuteczniejszym postępowaniem w zapobieganiu mikro- i makroangiopatii jest równoczesne oddziaływanie na wiele czynników ryzyka [9].

Problemem w leczeniu cukrzycy jest w dalszym ciągu realizacja kryteriów wyrównania cukrzycy. Zgodnie z wynikami badania DINAMIC u chorych na cukrzycę w Polsce średnie stężenie HbA_{1c} wynosi 7,37%, a kryteria wyrównania nadciśnienia tętniczego (< 130/80 mm Hg) są spełnione jedynie u 5,16% pacjentów [10].

Diagnostyka stabilnej choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę

Objawy kliniczne choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę są zasadniczo podobne do stwierdzonych u osób bez tego schorzenia: do najczęstszych należą dławica piersiowa, zawał serca oraz niewydolność serca, przy czym występują one zazwyczaj w młodszym wieku [11]. Ogólnie przyjmuje się, że częstość występowania bezobjawowego niedokrwienia jest większa u chorych na cukrzycę [11]. Dolegliwości stenokardialne występujące u chorych na cukrzycę są często nietypowe i dlatego późno się je rozpoznaje. Zawały serca u tych pacjentów są częściej „nieme” klinicznie niż u osób bez cukrzycy [11]. Odmienności obrazu klinicznego choroby wieńcowej w cukrzycy często doprowadzają do późnego jej rozpoznania. Dlatego rozpoznanie choroby wieńcowej dopiero w momencie wystąpienia objawów jest najczęściej równoznaczne ze stwierdzeniem zaawansowanego stadium rozwoju miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Wyniki leczenia farmakologicznego i zabiegowego późno rozpoznanej choroby wieńcowej w cukrzycy są gorsze niż u pacjentów bez tego schorzenia.

Z tego powodu zwraca się uwagę na konieczność:

- czynnego poszukiwania cukrzycy u chorych z objawową miażdżycą tętnic wieńcowych;
- wczesnej diagnostyki choroby wieńcowej w cukrzycy, również u pacjentów bez objawów.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) diagnostyka nieinwazyjna w kierunku choroby wieńcowej jest konieczna również u wielu chorych na cukrzycę bez objawów, zwłaszcza przy obecności dwóch lub więcej czynników ryzyka miażdżycy, nieprawidłowości w spoczynkowym elektrokardiogramie lub obecności miażdżycy w tętnicach obwodowych [12]. Warto zwrócić uwagę, że zaleca się stałą i systematyczną ocenę czynników ryzyka miażdżycy swoistych dla cukrzycy i od niej niezależnych. Wykonywanie spoczynkowego badania EKG jest wskazane co 6–12 miesięcy [12]. Zgodnie z zaleceniami PTD podstawą diagnostyki nieinwazyjnej choroby wieńcowej jest elektrokardiograficzna próba wysiłkowa [11, 12]. Przy wyniku wybitnie dodatnim (obniżenie ST > 2 mm przy obciążeniu < 5 MET) należy konieczne wykonać koronarografię [12]. W przypadku stwierdzenia mniej nasilonych objawów niedokrwienia w elektrokardiograficznym teście wysiłkowym zaleca się badania obrazowe (scyntygrafia wysiłkowa mięśnia sercowego, echokardiograficzna próba dobutaminowa). Gdy w próbie wysiłkowej nie wykazano niedokrwienia serca, zgodnie z zaleceniami PTD należy objąć obserwacją chorego oraz powtórzyć test wysiłkowy po 1–2 latach [12].

W 2006 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) opracowało nowe zalecenia dotyczące postępowania u chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Podczas Światowego Kongresu Kardiologicznego w Barcelonie w tym samym roku prezentowano również fragmenty przygotowywanych przez ESC i Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) nowych standardów kardiadiabetologicznych. W zaleceniach wskazano na konieczność bardziej szczegółowej diagnostyki choroby wieńcowej, zwłaszcza u chorych na cukrzycę:

- zaleca się wcześniejsze niż dotychczas wykonanie badania echokardiograficznego, zwłaszcza przy występowaniu objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jest to uzasadnione, gdyż u chorych na cukrzycę może częściej występować bezobjawowa dysfunkcja lewej komory. Może to wynikać z częstszego występowania bezobjawowego niedokrwienia prowadzącego do zaburzeń funkcji lewej komory, występowania „niemych” klinicznie zawałów serca oraz rozwoju kardiomiopatii cukrzycowej;
- elektrokardiograficzna próba wysiłkowa jest podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę. Badanie to powinno dotyczyć okresowo **wszystkich** osób z tym schorzeniem po 35 roku życia lub cukrzycą typu 1 trwającą dłużej niż 15 lat;

— chorzy na cukrzycę z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej przy małym obciążeniu wysiłkiem (< 7 METS) należą do grupy pośredniego lub dużego ryzyka choroby wieńcowej według ESC. U takich osób celowe jest rozważenie wskazań do koronarografii. Pacjenci z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej, ale przy dobrej tolerancji wysiłku, należą do grupy pośredniego ryzyka choroby wieńcowej. Istnieją u nich wskazania do na przykład echokardiografii obciążeniowej lub scyntygrafii perfuzyjnej.

Biorąc pod uwagę powyższe uwagi, pod względem klinicznym uzasadniona jest modyfikacja algorytmu diagnostycznego choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę (ryc. 1).

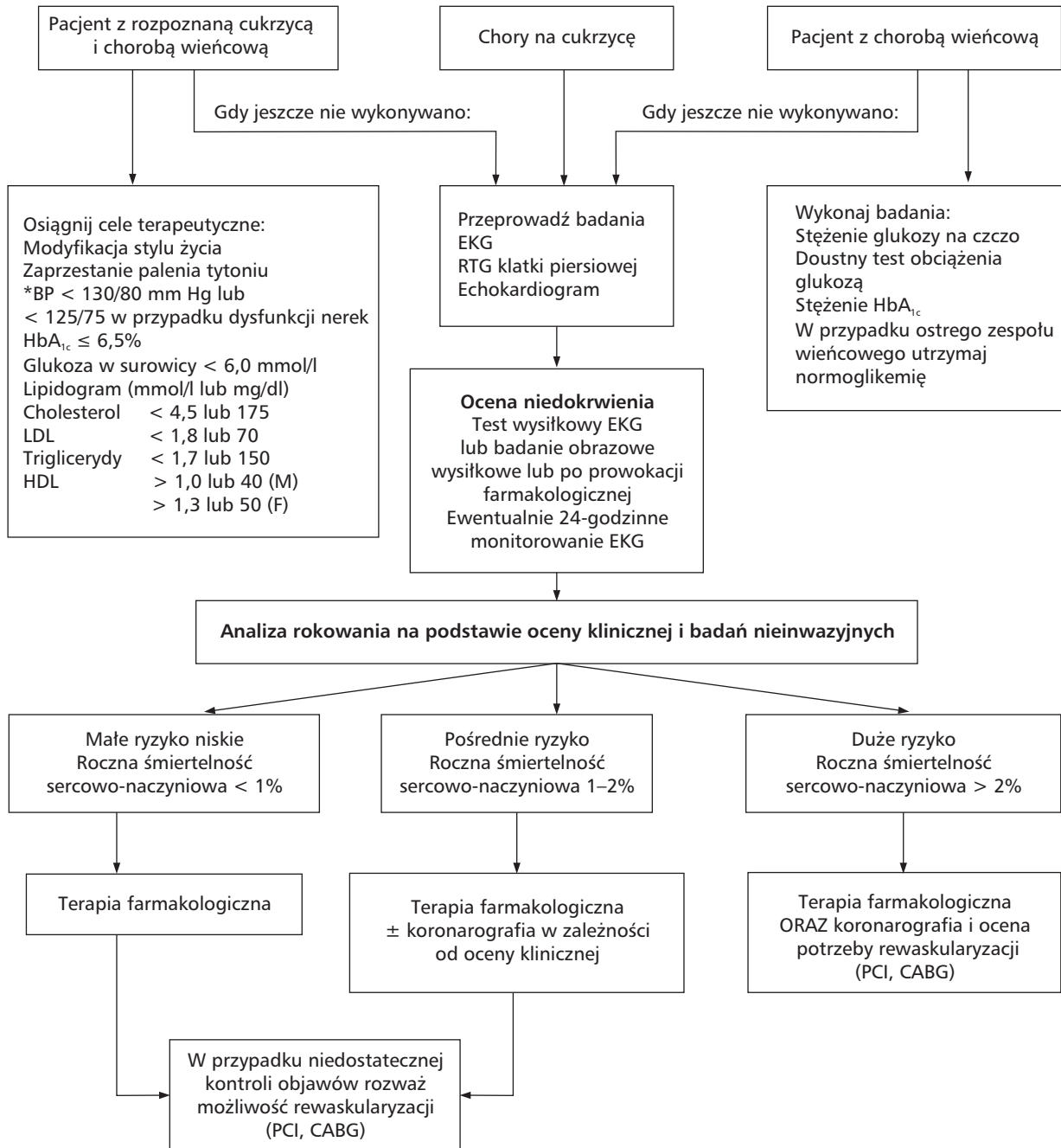
Leczenie stabilnej choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę

Nowe zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej uwzględniają również chorych na cukrzycę [11]. Na rycinie 2 przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u takich pacjentów. Optymalną strategię leczenia chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą wieńcową należy rozpocząć od zapewnienia fizjologicznego stężenia glukozy we krwi oraz odpowiedniej kontroli innych czynników ryzyka, takich jak dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, otyłość oraz palenie tytoniu [12].

Farmakoterapia

Farmakoterapię rozpoczyna się od podania choremu krótkodziałających azotanów pod język w celu natychmiastowego, krótkotrwałego zlikwidowania objawów. Podstawą farmakoterapii choroby wieńcowej są **leki poprawiające rokowanie** [11] przedstawione poniżej (dotyczą chorych na cukrzycę).

Kwas acetylosalicylowy należy stosować u wszystkich pacjentów (75–150 mg). Ostatecznie nie ustalono precyzyjnej dawki kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę w prewencji wtórnej [2]. Badania wskazują, że u osób z chorobą wieńcową i cukrzycą korzyść ze stosowania kwasu acetylosalicylowego jest mniejsza niż u chorych bez cukrzycy [2]. Zwrócono uwagę na nieodwracalne 50-procentowe zmniejszenie okresu półtrwania płytek we krwi powodujące ich zwiększony obrót. Przyczyną tego zjawiska może być nasilona aktywacja krzepnięcia u chorych na cukrzycę. Niektórzy sugerują, że ze względu na to zjawisko dawka kwasu acetylosalicylowego powinna być nieco większa (150–300 mg) [2]. Obecnie jednak trwają szczegółowe badania nad oceną aktywacji płytek i opornością na leczenie przeciwplatek-



Rycina 1. Modyfikacja algorytmu diagnostycznego choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę. BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna angioplastyka wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe

wie u chorych na cukrzycę i chorobę wieńcową, które pomogą ustalić ostateczne rekomendacje.

Leczenie **statyną** należy zalecać wszystkim chorym. Konieczne jest osiągnięcie pożądanego stężenia cholesterolu frakcji LDL. Ponieważ współistnienie cukrzycy i choroby wieńcowej traktuje się jako wskaźnik wolnego ryzyka, pożądanym stężeniem cholesterolu frakcji LDL jest wartość poniżej 70 mg/dl:

— u chorych na cukrzycę i z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz wysokim stężeniem triglicerydów można rozważyć leczenie fibratem. W badaniu *Fenofibrate and Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) wykazano, że u chorych na cukrzycę fenofibrat ma dodatkowy ochronny wpływ na rozwój przewlekłych, mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy (retinopatia cukrzycowa wyma-

- gająca laseroterapii, regresja nefropatii cukrzycowej, zmniejszenie częstości dializoterapii) [13];
- ponieważ chorzy na cukrzycę i chorobę wieńcową należą do grupy dużego ryzyka można, w przypadkach ciężkiej dyslipidemii, stosować leczenie skojarzone z zastosowaniem statyn i fibratów (w stosunku do fenofibratu istnieje największa dokumentacja kliniczna dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa podawania) [11, 13]. To skojarzone leczenie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych i jest ono dozwolone jedynie w grupie chorych z grupy najwyższego ryzyka [11]. Postępowanie to wymaga również szczególnego nadzoru chorego: wywiad w kierunku bólów mięśniowych, okresowa kontrola stężeń fosfokinazy kreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) i transaminaz.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) należy stosować u wszystkich chorych. Współistnienie choroby wieńcowej z cukrzycą jest wskazaniem do zastosowania inhibitorów ACE u wszystkich pacjentów, niezależnie od czynności skurczowej lewej komory i obecności nadciśnienia tętniczego [11]. Zalecenie to wiąże się z wynikami badań *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*; z ramipilem (HOPE) i *EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*; z perindopilem (EUROPA), w których zmniejszenie względnego ryzyka złożonego głównego punktu końcowego wyniosło 20% [11]. Szczególne korzyści z zastosowania inhibitora ACE u chorych z miażdżycą i cukrzycą wykazano w badaniach HOPE i *Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation* (MICRO-HOPE) [14]. Zastosowanie ramiprilu u tych pacjentów zmniejszyło ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej całkowitej aż o 37% ($p = 0,0001$), a śmiertelności całkowitej — o 24% ($p = 0,004$) [14]. W innych badaniach: *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition*; z trandolaprilem (PEACE), *Ischemia Management with Accupro post bypass Graft via Inhibition of coNverting Enzyme*; z chinaprilem (IMAGINE) nie wykazano istotnej redukcji ryzyka w wyniku leczenia z zastosowaniem inhibitorów ACE. Trudno jednak bezpośrednio porównywać wyniki tych prób ze względu na różnice w badanych populacjach i na odmienne punkty końcowe. W standardach postępowania zaleca się, aby dawkę i określony lek dobrać zgodnie z udowodnioną w badaniach klinicznych skutecznością dotyczącą danego wskazania [11].

Należy również podkreślić korzystne efekty metaboliczne tej grupy leków u pacjentów z choro-

bami układu krążenia. Jedne z pierwszych obserwacji poczyniono w badaniu HOPE [15]. W porównaniu z grupą przyjmującą placebo wśród pacjentów leczonych inhibitorem ACE — ramipilem — stwierdzono o 33% mniej nowych przypadków cukrzycy [15]. W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attacs Trial* (ALLHAT) w grupie chorych leczonych inhibitorem ACE (lisinopril) odnotowano o 30% rzadsze występowanie nowych przypadków cukrzycy niż w grupie stosującej diuretyk tiazydowy (chlortalidon) [16]. W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) u pacjentów leczonych skojarzeniem amlodypiny i perindoprilu nowe przypadki cukrzycy pojawiły się 30% rzadziej niż w grupie przyjmującej atenolol i diuretyk tiazydowy [17]. Dowody na korzystne metaboliczne działanie antagonistów receptora angiotensynowego pochodzą z badań *Losartan Intervention for Endpoint Reduction* (LIFE), *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) oraz *Candesartan in Heart Failure* (CHARM). W badaniu VALUE walsartan w porównaniu z amlodypiną wpłynął na zmniejszenie częstości występowania nowych przypadków cukrzycy o 23% [18]. Leki oddziałujące na układ renina–angiotensyna wpływają na poprawę tkankowej insulinowrażliwości, poprawiają unaczynienie tkanek oraz działają na drogi wewnątrzkomórkowego przesyłania sygnałów [19]. Wydaje się, że ta ostatnia rola jest kluczowym mechanizmem wiążącym układ renina–angiotensyna i metabolizm glukozy. Wiadomo, że wiązanie insuliny ze znajdującym się w błonie komórkowej receptorem aktywuje wiele procesów fosforylacji [19]. Droga ta prowadzi do translokacji transportera glukozy GLUT-4 do sarkolemy, co ułatwia wnikanie glukozy do komórki [19, 20]. Istnieje coraz więcej dowodów, że angiotensyna II może utrudniać przekazywanie sygnału z receptora insulinowego w mięśniach szkieletowych [19, 20]. Wiązanie się angiotensyny II z receptorem komórkowym zwiększa, prawdopodobnie poprzez aktywację oksydazy NADPH, generację wolnych rodników tlenowych [19, 20]. Nasilenie stresu oksydacyjnego z kolei zmniejsza zahamowanie fosforylacji w szlaku kinaza 3-fosfatydyloinozytolu–kinaza białkowa B [20]. Ponadto angiotensyna II może wpływać hamująco na ekspresję genu dla GLUT-4 w mięśniach szkieletowych [19].

Leki β -adrenolityczne powinno się stosować u chorych po zawale serca i z niewydolnością krążenia. Zaleca się stosowanie β -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu w terapii objawowej u chorych z dławicą piersiową, przy braku przeciwwska-

zań. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne u chorych na cukrzycę zaleca stosowanie kardioselektywnych leków β -adrenolitycznych (metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaksolol, nebiwolol) lub wielofunkcyjnych leków β -adrenolitycznych (celiprolol, karwedilol, nebiwolol), które blokują receptor β_1 oraz receptor postsynaptyczny α_1 [12]. U chorych na cukrzycę coraz więcej dowodów przemawia za stosowaniem leków β -adrenolitycznych trzeciej generacji [21]. W badaniu *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI)* porównano efekty metaboliczne stosowania metoprololu i karwedilolu u chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym [21]. Oba leki były równie skuteczne i dobrze tolerowane [21]. Zaledwie po 5 miesiącach leczenia stwierdzono jednak w grupie otrzymującej metoprolol znamienne wzrost o 0,15% stężenia hemoglobiny glikowanej ($p < 0,001$) [21]. W grupie, w której stosowano karwedilol, stężenie hemoglobiny glikowanej nie uległo zmianie [21]. Zmiany te najprawdopodobniej wiązały się ze wzrostem insulino-wrażliwości w grupie pacjentów przyjmujących karwedilol ($-9,1\%$; $p = 0,004$) [21]. Korzystne efekty metaboliczne leków β -adrenolitycznych trzeciej generacji u chorych na cukrzycę najprawdopodobniej wiążą się z ich działaniem naczyniorozszerzającym, poprawiającym przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe i w tym mechanizmie zwiększającą insulino-wrażliwość.

Pomocne w farmakoterapii stabilnej choroby wieńcowej są **leki podawane w celu ustąpienia objawów i/lub zmniejszenia niedokrwienia serca** [11], takie jak:

- leki **β -adrenolityczne** jako leki pierwszego rzutu;
- w razie nietolerancji leków β -adrenolitycznych lub słabej skuteczności leczenia: **antagoniści wapnia** lub **długodziałające azotany**. U osób nietolerujących terapii lekami β -adrenolitycznymi lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania zaleca się próbę leczenia z wykorzystaniem nowej grupy leków — **inhibitorów węzła zatokowego** (iwabradyna);
- jeśli monoterapia lekiem β -adrenolitycznym nie jest wystarczająca, należy włączyć antagonistę wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny;
- **leki metaboliczne** (trimetazydyna) można dołączyć do dotychczasowej terapii lub użyć jako zamiennik, przy złej tolerancji dotychczas stosowanego leczenia. Leki te mają dobrą dokumentację kliniczną skuteczności przeciwdławicowej, również u chorych na cukrzycę [22, 23].

Dodatkowe możliwości kojarzenia leków „objawowych” przedstawiono na rycinie 2.

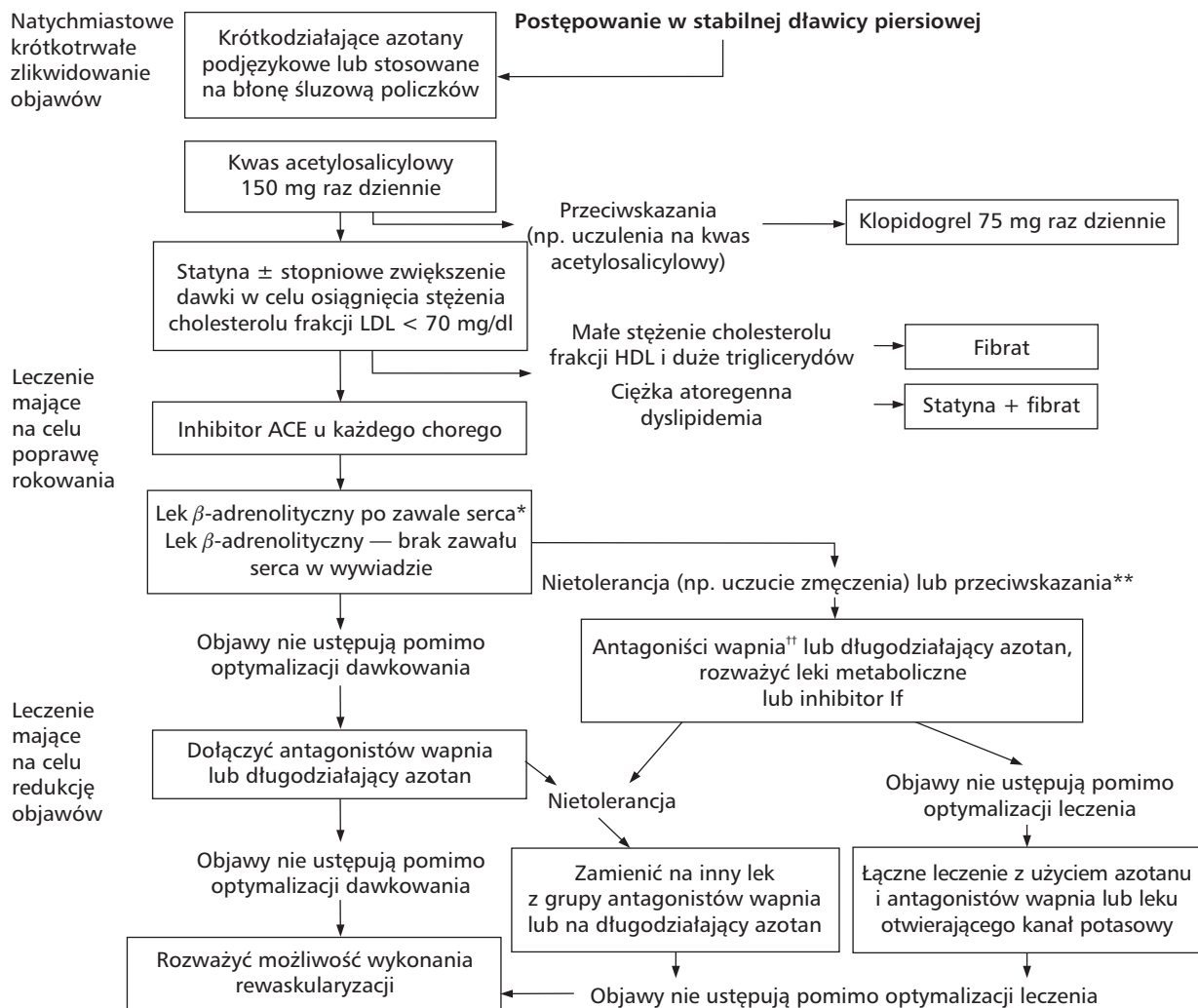
Leczenie zabiegowe

Ze względu na znaczne zaawansowanie choroby wieńcowej u pacjentów z cukrzycą często jest konieczne wykonanie zabiegowej **rewaskularyzacji mięśnia sercowego**. Chorzy ze stabilną chorobą wieńcową i cukrzycą kwalifikowani do zabiegu rewaskularyzacji należą do grupy większego ryzyka niż osoby bez współistniejącej cukrzycy. Znamienne częściej stwierdza się u nich większe zaawansowanie procesu miażdżycowego cechujące się większą liczbą zajętych tętnic wieńcowych i ich segmentów oraz obecnością miażdżycy w tętnicach obwodowych i szyjnych [24]. Chorzy na cukrzycę są też częściej obciążeni dysfunkcją lewej komory i niewydolnością nerek [24].

Rola i metoda rewaskularyzacji mięśnia sercowego u osób z chorobą wieńcową i cukrzycą nie jest dostatecznie wyjaśniona [24]. Problem u chorych ze współistniejącą cukrzycą stanowi zarówno większa częstość restenoz po zabiegu przeszłokrojnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), jak i szybsza progresja miażdżycy w innych niż leczonych inwazyjnie naczyniach [3, 25]. W metaanalizie wykonanej przez Gilberta i wsp. wykazano, że częstość restenozy po implantacji stentów wewnątrzwieńcowych u chorych na cukrzycę wynosi 36,7%, podczas gdy u osób bez tego schorzenia — 25,9% [25]. Dużym postępowaniem w leczeniu przeszłokrojnym choroby wieńcowej, zwłaszcza u chorych na cukrzycę, są stenty powlekane lekami cytotatycznymi, które zmniejszają częstość występowania restenozy u tych pacjentów do 6,4–17,6% [26]. Występowanie cukrzycy wiąże się także z gorszym rokowaniem u chorych poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) [27].

Również wyrównanie cukrzycy ma bardzo istotny wpływ na wyniki odległe zabiegów rewaskularyzacyjnych. Corpus i wsp. wykazali, że przedzabiegowa optymalna kontrola cukrzycy określana stężeniem hemoglobiny glikowanej $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ wiąże się z lepszymi wynikami odległymi angioplastyki wieńcowej w cukrzycy [28]. Wyniki angioplastyki u pacjentów spełniających to kryterium okazały się podobne do odnotowanych u osób bez cukrzycy [28]. Briguori i wsp. wykazali, że u chorych ze stężeniem $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ oraz stężeniem cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl odnotowano rokowanie odległe jest znamienne lepsze niż u pacjentów z suboptymalnym lub złym wyrównaniem cukrzycy [29].

Nadal trwają badania i dyskusje w celu ustalenia, czy chorzy na cukrzycę odnoszą podobną korzyść z rewaskularyzacji wieńcowej jak osoby bez tego



Rycina 2. Algorytm postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej u chorych na cukrzycę (wg Kardiologia Polska 2006; 64: 857, w modyfikacji własnej); *wskazany lek kardioselektywny lub karwedilol; **względne przeciwwskazania: astma, objawowa choroba naczyń obwodowych i blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę

schorzenia, oraz która z metod rewaskularyzacji jest preferowana: CABG czy PCI [24]. Wyniki takich badań randomizowanych, jak *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)* wskazują na strategię leczenia operacyjnego choroby wieńcowej jako preferowaną [27, 30]. Istnieje jednak wiele innych doniesień świadczących, że jednoznaczne rozstrzygnięcie problemu leczenia zabiegowego choroby wieńcowej nie jest obecnie możliwe [3, 27, 29, 30]. Wynika to zwłaszcza z wprowadzenia do leczenia stentów powlekanych i optymalnej farmakoterapii (terapia przeciwplatekowa, optymalne wyrównanie cukrzycy i innych czynników ryzyka miażdżycy) [13, 27]. Dane z aktualnie prowadzonych rejestrów wskazują, że przeszskórna angioplastyka wieńcowa jest coraz powszechniej stosowaną metodą rewaskulary-

zacji serca u chorych na cukrzycę [4, 24, 25, 31, 32]. W rejestrze przygotowanym przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne *Euro-Heart Survey on Coronary Revascularization* metodę leczenia PCI wybrano u 48% pacjentów, a CABG — u 26% chorych na cukrzycę i z istotnymi zmianami miażdżycowymi stwierdzanymi w koronarografii [24]. O wyborze postępowania wieńcowego decydowało duże zaangażowanie miażdżycy w tętnicach wieńcowych [24]. Współistnienie cukrzycy nie miało znaczenia w wyborze zabiegowej metody leczenia choroby wieńcowej [24]. W rocznej obserwacji w tym rejestrze u chorych na cukrzycę odnotowano podobne rokowanie jak u osób bez tego schorzenia [24]. Na częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wpływało głównie zaawansowanie

choroby wieńcowej, a nie obecność cukrzycy czy też rodzaj wykonanej rewaskularyzacji [24]. Zatem w obecnej praktyce klinicznej cukrzyca ma coraz mniejsze znaczenie jako czynnik pogarszający rokowanie u osób z chorobą wieńcową leczonych zabiegową rewaskularyzacją serca [24, 25]. Ponadto obserwacje te świadczą, że PCI jest obecnie skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zabiegowego pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą [24, 25]. Bardziej jednoznaczne odpowiedzi przyniosą aktualnie prowadzone randomizowane badania kliniczne u chorych na cukrzycę — *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2D (BARI 2D)*, *Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)*, *Coronary Artery Revascularization in Diabetes (CARDia)* i *SYnergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery (SYNTAX)*.

Podsumowanie

Aktualne zalecenia zawierają cztery zasadnicze strategie leczenia stabilnej choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę: powszechne zastosowanie statyn (intensywna terapia i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl), powszechne zastosowanie inhibitorów ACE (bezwzględnie u wszystkich chorych na cukrzycę), powszechne zastosowanie metod przezskórnej rewaskularyzacji tętnic wieńcowych oraz wprowadzenie nowego leku wieńcowego — iwabradyny. U chorych na cukrzycę należy zwrócić szczególną uwagę na wyrównanie glikemii i ograniczenie innych czynników ryzyka miażdżycy oraz wczesną diagnostykę choroby wieńcowej.

PIŚMIENNICTWO

- Przewłocki T.: Przebieg choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę. W: Tender M., Kawecka-Jaszcz K., Czarna D. (red.). *Cukrzyca i serce*. Via Medica, Gdańsk 2004.
- Friedewald V.E., Leiter L.A., McGuire D.K., Nesto R.W., Roberts W.C.: The Editor's roundtable: diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 842–856.
- Hammoud T., Tanguay J.F., Bourassa M.G.: Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 355–365.
- Wilson S.R., Vakili B.A., Sherman W. i wsp.: Effect of diabetes on long-term mortality following contemporary percutaneous coronary intervention: analysis of 4,284 cases. *Diabetes Care* 2004; 27: 1137–1142.
- Fox C.S., Sullivan L., D'Agostino R.B.: The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 704–708.
- Waller B.F., Palumbo P.J., Lie J.T., Roberts W.C.: Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am. J. Med.* 1980; 69: 498–506.
- Barzilay J.I., Kronmal R.A., Bittner V. i wsp.: Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > 65 years (report from the coronary artery surgery study [CASS] registry). *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 334–339.
- Marso S.P. (red.): *The Handbook of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. Remedica Publishing Ltd., Londyn-Chicago 2003.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N. i wsp.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
- Sieradzki J., Kasperska-Czyżyk T., Grzeszczak W. oraz Zespół Badaczy DINAMIC: Wyniki ogólnopolskie badania DINAMIC 2 (II). *Diabetologia Praktyczna* 2003; 4: 103–110.
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp.: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2006, 7; (supl. A): A1–A44.
- Klupa T., Małecki M.: Badanie FIELD: interwencja hipolipemizująca zmniejsza ryzyko makroangiopatii i mikroangiopatii w cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7: 1–6.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
- Stump C.S., Hamilton M.T., Sowers J.R.: Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 796–806.
- Sowers J.R.: Insulin resistance and hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286: H1597–H1602.
- Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp.: Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
- Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. i wsp.: The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1999; 13: 217–222.
- Marazzi G., Wajngarten M., Vitale C. i wsp.: Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2006 Nov 27; [Epub ahead of print].
- Breeman A., Bertrand M.E., Ottervanger J.P. i wsp.: Diabetes does not influence treatment decisions regarding revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 2003–2011.

25. Gilbert J., Raboud J., Zinman B.: Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 2004; 27: 990–994.
26. Bryniarski L., Dragan J.: Zastosowanie stentów pokrywanych lekami u chorych na cukrzycę. W: Tender M., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D. (red.). *Cukrzyca i serce*. Via Medica, Gdańsk 2004.
27. Barsness G.W., Peterson E.D., Ohman E.M. i wsp.: Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997; 96 : 2551–2556.
28. Corpus R.A., George P.B., House J.A. i wsp.: Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 8–14.
29. Briguori C., Condorelli G., Airolidi F. i wsp.: Impact of glycaemic and lipid control on outcome after percutaneous coronary interventions in diabetic patients. *Heart* 2004; 90: 1481–1482.
30. Loutfi M., Mulvihill N.T., Boccalatte M. i wsp.: Impact of restenosis and disease progression on clinical outcome after multi-vessel stenting in diabetic patients. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2003; 58: 451–454.
31. Abizaid A., Kornowski R., Mintz G.S. i wsp.: The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 584–589.
32. Przewłocki T., Pieniazek P., Ryniewicz W. i wsp.: Long-term outcome of coronary balloon angioplasty in diabetic patients. *Int. J. Cardiol.* 2000; 76: 7–16.