

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL

Kalina Niedolaz, Katarzyna Hałas,
Anna Kaźmierczak-Dziuk

Received: 03.10.2011

Accepted: 11.10.2011

Published: 31.10.2011

Postępowanie z chorym po zawale serca

Treatment of patient after myocardial infarction

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Oddział Kardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie. Kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Andrzej Skrobowski, prof. nadzw.
Adres do korespondencji: Kalina Niedolaz, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Oddział Kardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: kniedolaz@wim.mil.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Choroba wieńcowa, czyli choroba niedokrwienności serca na podłożu miażdżycy tętnic wieńcowych, stanowi niezwykle istotny problem kliniczny. Jej bezpośrednim i często nieuchronnym następstwem jest zawał mięśnia serca. Zawał najczęściej jest spowodowany zamknięciem tętnicy wieńcowej w wyniku uszkodzenia blaszki miażdżycowej (jej pęknięcia lub erozji) z następowym wytworzeniem dystalnego zakrzepu i powoduje zniszczenie prawidłowo działającego mięśnia sercowego. Chory po przeżytym zawale mięśnia serca należy do grupy pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc zagrożony jest wystąpieniem kolejnych incydentów, takich jak zawał, udar mózgu i zgon. Prawidłowe postępowanie po przeżytym zawale pozwala na istotną redukcję ryzyka i korzystnie wpływa na rokowanie. Prewencja wtórna po zawale serca obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, czyli modyfikację stylu życia, i leczenie farmakologiczne. Największe znaczenie ma wyeliminowanie czynników ryzyka, tj. zaprzestanie palenia papierosów, prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego i normalizacja poziomu cholesterolu, a także redukcja nadwagi i systematyczna aktywność fizyczna. Świadomość pacjentów i zaangażowanie lekarzy są decydujące dla osiągnięcia korzystnych efektów prewencji wtórnej po zawale serca. Artykuł przedstawia zasady, którym powinien podlegać każdy chory po zawale mięśnia serca, uwzględnia zalecenia dotyczące postępowania nefarmakologicznego, wytyczne dotyczące odpowiedniej farmakoterapii według aktualnych standardów. W pracy uwzględniono również zasady postępowania z chorym po zawale w sytuacjach szczególnych, jakimi są choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Słowa kluczowe: postępowanie po zawale serca, farmakoterapia, profilaktyka wtórna, cukrzyca, inne choroby współistniejące

Summary

Coronary artery disease (CAD) or ischaemic heart disease caused by atherosclerosis is the most common form of cardiovascular disease. CAD leads to acute coronary syndrome which is the clinical syndrome caused by new or growing interruption or occlusion of blood supply to a part of the heart, causing heart cells to die and myocardial infarction. Patient after myocardial infarction is at great cardiovascular risk and has high possibility of next cardiovascular incidents, such as myocardial infarction, stroke or cardiovascular death. Correct treatment of patient after myocardial infarction facilitates cardiovascular risk reduction and improves the prognosis. Secondary prevention after myocardial infarction includes non-pharmacological management – modification of life style – and pharmacological treatment. The most important is elimination of risk factors: smoking cessation, proper control of blood pressure, normalization of cholesterol level, reduction of overweight and regular physical activity. Patient awareness and physician commitment are essential for achieving beneficial effects of secondary prevention after myocardial infarction. This paper describes the recommendations for patient after myocardial infarction as far as non-pharmacologic and pharmacologic treatment according to contemporary guidelines are concerned. There are specific situations, such as concomitant

diseases: hypertension, diabetes, left ventricle dysfunction and heart failure, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease that require modified approach.

Key words: management after myocardial infarction, medical therapy, secondary prevention, diabetes, other concomitant diseases

WSTĘP

Termin *zawał serca* oznacza martwicę mięśnia sercowego w przebiegu jego niedokrwienia. Najczęściej jest spowodowany zamknięciem tętnicy wieńcowej w wyniku uszkodzenia blaszki miażdżycowej (jej pęknięcia lub erozji) z następowym wytworzeniem dystalnego zakrzepu.

Definicja zawału serca może się opierać na charakterystyce klinicznej, elektrokardiograficznej, biochemicznej i anatomopatologicznej. Określenie *zawał serca* ma także implikacje społeczne i psychologiczne, zarówno jako wskaźnik poważnego problemu zdrowotnego, jak i wykładnik rozpowszechnienia chorób w statystykach populacyjnych oraz punkt końcowy oceniany w badaniach klinicznych. Istnieje kilka klasyfikacji zawału serca. Według nowej, powstałej w wyniku współpracy europejskich i amerykańskich towarzystw kardiologicznych, opublikowanej w 2007 roku⁽¹⁾, podziału zawału serca można dokonać według jego manifestacji klinicznej. Na tej podstawie wyróżniono 5 następujących typów choroby:

- **Typ 1:** spontaniczny zawał serca powstały w wyniku niedokrwienia spowodowanego pierwotnym incydem wieńcowym, takim jak erozja blaszki miażdżycowej i/lub jej pęknięcie, rozszczepienie bądź rozwarstwienie;
- **Typ 2:** zawał serca wtórny do niedokrwienia będącego skutkiem zwiększonego zapotrzebowania tlenowego albo ograniczonego zaopatrzenia w tlen, na przykład w wyniku kurczu tętnicy wieńcowej, zatorowości płucnej, niedokrwistości, zaburzeń rytmu serca, hiper- oraz hipotonii;
- **Typ 3:** nagły niespodziewany zgon sercowy w mechanizmie zatrzymania krążenia, często poprzedzony objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego i przypuszczalnie nowym uniesieniem odcinka ST, nowym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (*left bundle branch block*, LBBB) oraz udokumentowaną podczas koronarografii i/lub w badaniu pośmiertnym obecnością świeżego skrzepu w tętnicy wieńcowej, o ile śmierć nastąpiła przed pobraniem próbek krwi do badań lub zanim doszło do wzrostu stężenia biomarkerów we krwi;
- **Typ 4a:** zawał serca związany z pierwotną przezskórną angioplastyką (*percutaneous coronary intervention*, PCI);
- **Typ 4b:** zawał serca związany przyczynowo z zakrzepicą w stencie, udokumentowaną angiograficznie lub w badaniu pośmiertnym;

- **Typ 5:** zawał serca związany z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (*coronary artery bypass graft*, CABG). Niezmiernie istotne znaczenie w praktyce klinicznej ma jednak podział dokonany na podstawie zmian elektrokardiograficznych, gdyż od tej prawidłowej klasyfikacji zależy dalsze postępowanie w fazie ostrej choroby. Wyróżniamy więc zawał serca z uniesieniem odcinka ST (tzw. STEMI – *ST-elevation myocardial infarction*), spowodowany zwykle ustaniem przepływu krwi przez tętnicę wieńcową wskutek jej zamknięcia, oraz zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (tzw. NSTEMI – *non-ST-myocardial infarction*), gdy dochodzi do krytycznego ograniczenia przepływu krwi przez tętnicę wieńcową przejawiającego się wzrostem stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego we krwi⁽²⁾. Choroba wieńcowa ma charakter przewlekły, a chorzy, którzy przeżyli zawał serca, należą do grupy wysokiego ryzyka kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i przedwczesnego zgonu, dlatego bardzo ważne są odpowiednie postępowanie długoterminowe oraz modyfikacja stylu życia.

CHORY PO ZAWALE SERCA – POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

ZAPRZESTANIE PALENIA TYTONIU

W badaniach klinicznych^(3,4) udowodniono zarówno wpływ palenia tytoniu na zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału serca, jak i to, że rzucenie nałogu redukuje śmiertelność w kolejnych latach o co najmniej 30%. Należy zatem namawiać chorych do zaprzestania czynnego palenia (szczególnie korzystnym okresem jest rekonwalescencja bezpośrednio po zawale serca, gdy pacjenci z oczywistych względów nie palą) oraz aktywnie wspierać ich w wytrwaniu w tej decyzji **podczas każdej wizyty kontrolnej**. Ważne jest również unikanie palenia biernego. Leczenie uzależnienia można wspierać nikotynową terapią zastępczą oraz preparatami farmakologicznymi, takimi jak chlorowodorek bupropionu, cytozyna, wardeniklina i leki przeciwdepresyjne. Warto wspomnieć, że plastry z nikotyną są bezpieczne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

DIETA, SUPLEMENTY DIETY I KONTROLA MASY CIAŁA

U pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² i obwodem talii powyżej 102 cm (mężczyźni) i 88 cm (kobiety) wskazana jest

redukcja masy ciała aż do osiągnięcia wartości prawidłowych (BMI=18,6-24,9 kg/m²). Dieta powinna składać:

- ograniczenie całkowitej podaży tłuszczu (do <30% spożytych kalorii);
- niskie spożycie kwasów tłuszczowych nasyconych i transnasyconych (maksymalnie 1/3 dziennego spożycia);
- niskie spożycie soli (przy podwyższonym ciśnieniu tętniczym);
- zwiększoną podaż kwasów tłuszczowych jedno- lub wielonienasyconych.

Zaleca się zwiększenie spożycia warzyw i owoców, pełnoziarnistych płatków zbożowych i chleba, tłustych ryb morskich, chudego mięsa i niskotłuszczowych produktów mlecznych. Akceptowalne jest umiarkowane spożycie alkoholu⁽⁵⁾. Termin *umiarkowane spożycie alkoholu* oznacza przyjmowanie 1-2 jednostek na dobę, przy założeniu, że 1 jednostka to 10 g alkoholu (czystego etanolu). Taką ilość alkoholu zawiera 250 ml piwa, 150 ml wina, 30 ml wódki. Należy jednak podkreślić, że nawet umiarkowane spożycie alkoholi, jeśli jest regularne, prowadzi do kumulacji niekorzystnych efektów działania alkoholu i w konsekwencji zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Dobrze znane są korzyści płynące z regularnej aktywności fizycznej w stabilnej chorobie wieńcowej. Należą tu: redukcja ogólnej śmiertelności z przyczyn sercowych, zmniejszona progresja narastania zmian w tętnicach wieńcowych, zmniejszenie ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz poprawa wytwarzania krążenia obocznego. Nieocenioną korzyścią jest również poprawa wydolności układu sercowo-naczyniowego i samopoczucia chorych, nawet w podeszłym wieku⁽⁶⁾. Zaleca się zatem regularny, **co najmniej 30-minutowy**, wysiłek tlenowy (np. marsz), **o umiarkowanym nasileniu** (65-75% limitu tętna), wykonywany **minimum 5 razy w tygodniu**.

Chorzy mogą rozpocząć powrót do aktywności fizycznej już w 3-4 tygodnie po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego, stopniowo zwiększając intensywność do zalecanej w ciągu 6-8 tygodni⁽⁷⁾.

AKTYWNOŚĆ SEKSUALNA

Wbrew utartym opiniom wartość ciśnienia tętniczego i czynność serca rosną tylko w niewielkim stopniu podczas stosunku płciowego. Nie istnieją tu ściśle określone wytyczne, przyjmuje się jednak, że jeśli chory po zawale serca jest w stanie pokonać dwa poziomy schodów lub przejść 1500 m (co odpowiada wysiłkowi na poziomie 5-6 METS), może bezpiecznie podjąć pełną aktywność seksualną⁽⁸⁾. Przypada to zwykle na okres **4-6 tygodni**

po przebyciu ostrego zespołu wieńcowym. Niemniej jednak współżycie może wywoływać dolegliwości dławicowe. Pomocne bywa wówczas zastosowanie nitrogliceryny przed stosunkiem. Kolejnym problemem są powszechne wśród pacjentów z chorobą wieńcową zaburzenia erekcji, które pojawiają się u 50-75% mężczyzn. Przyczyną tych problemów są między innymi czynniki psychologiczne – strach przed kolejnym zawałem serca, a także stosowane leczenie (szczególnie beta-adrenolityki). Ważną grupą leków u tych chorych są inhibitory fosfodiesterazy, takie jak sildenafil, tadalafil czy verdenafil, które używane w leczeniu zaburzeń erekcji mogą jednocześnie istotnie wydłużać czas trwania wysiłku. Należy jednak pamiętać, że mogą one być bezpiecznie stosowane u mężczyzn z chorobą wieńcową pod warunkiem, że nie łączą się ich z długodziałającymi azotanami. Skojarzenie obu grup leków może powodować znaczne spadki ciśnienia tętniczego i oddechową tachykardię⁽⁹⁾.

PODRÓŻOWANIE

Do kierowania autem można wrócić po upływie **co najmniej 4 tygodni** od zawału serca, zaś podróżowanie samolotem jest dozwolone **około 6 tygodni** po incydencie wieńcowym. U chorych z objawami dławicy piersiowej przy minimalnych wysiłkach fizycznych mogą pojawić się dolegliwości przy ciśnieniu atmosferycznym istniejącym w kabinie samolotu na wysokości ponad 2 tysiące metrów⁽⁷⁾.

CHORY PO ZAWALE SERCA – LECZNIE FARMAKOLOGICZNE

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE I PRZECIWKAKRZEPOWE

Podstawowym lekiem przeciwplytkowym stosowanym obecnie jest kwas acetylosalicylowy (ASA). Działa on w mechanizmie zahamowania wytwarzania tromboksanu A₂ (substancji silnie pobudzającej płytki krwi i kurczącej naczynia) w płytkach krwi poprzez nieodwracalne zablokowanie aktywności cyklooksygenazy-1 (COX-1).

Udowodniono, m.in. w metaanalizie Antithrombotic Trialists' Collaboration⁽¹⁰⁾, około 25-procentową redukcję częstości ponownych zawałów i zgonów u chorych po zawale serca, u których stosowano ASA. W tych próbach klinicznych podawano 75-325 mg kwasu acetylosalicylowego dziennie. Dowiedziono, że niższe dawki są skuteczne, a ich zwiększanie nie redukuje ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwiększając jedynie częstość występowania działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego⁽¹⁰⁾. Nietolerancja pokarmowa, zgłaszana przez 5-40% chorych, jest najczęstszym działaniem niepożądanym ASA,

a częstość krwawień z przewodu pokarmowego wzrasta u osób zażywających większe dawki.

Wobec tego zaleceniem klasy IA jest przyjmowanie ASA w dawce 75 mg/d przez wszystkich chorych po zawale mięśnia sercowego do końca życia.

W przypadku nietolerancji ASA lub obecności przeciwwskazań do jego stosowania (choroba wrzodowa, astma aspirynowa, skaza krwotoczna) zaleca się przyjmowanie pochodnych tienopirydyny: **klopidogrelu w dawce 75 mg na dobę** lub **tiklopidyny w dawce 250 mg 2 razy na dobę** (obecnie tiklopidyna jest znacznie rzadziej stosowana ze względu na liczne groźne działania niepożądane).

W dużych badaniach klinicznych (CHARISMA, CURE) udowodniono, że korzyści płynące ze stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA i klopidogrel) – zmniejszenie ryzyka ponownych incydentów sercowo-naczyniowych – przewyższają związane z nią podwyższone ryzyko krwawień^(11,12).

Na podstawie wspomnianego wyżej badania CURE ustalono, że optymalny czas leczenia klopidogrelem u chorych po przebytych zawale serca (zarówno STEMI, jak i NSTEMI) wynosi 12 miesięcy, niezależnie od tego, czy pacjent był leczony angioplastyką z implantacją stentu, czy bez niego⁽²⁴⁾. Chorzy, którym wszczepiono stent uwalniający leki, mogą wymagać dłuższego leczenia klopidogrelem z ASA, jednak nie zostało to rozstrzygnięte w żadnym badaniu klinicznym. Przerwanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego zwiększa ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie i wiąże się ze szczególnie niepomyślnym rokowaniem oraz zwiększoną śmiertelnością. Również zaprzestanie stosowania leków przeciwplatekowych po długim czasie od wszczepienia stentów uwalniających leki może narazić chorego na wystąpienie późnej zakrzepicy w stencie⁽¹³⁻¹⁵⁾.

W niektórych przypadkach istnieją wskazania do stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej i leku przeciwzakrzepowego (np. u chorych po implantacji stentu i z migotaniem przedsionków, mechaniczną zastawką, skrzeploną w lewej komorze). Niestety, nie dysponujemy pewnymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa takiego leczenia, jednak wydaje się, że ryzyko z nim związane jest do zaakceptowania przy możliwie krótkim okresie stosowania klopidogrelu i niskim ryzyku krwawienia u danego chorego^(16,17). W terapii przewlekłej tacy

pacjenci mogą być leczeni jedynie doustnym antykoagulantem pod kontrolą wskaźnika INR (*international normalized ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jeśli natomiast są obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zaleca się stosowanie u nich kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-100 mg na dobę w połączeniu z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym.

Warto również zaznaczyć, że nie udowodniono zasadności stosowania heparyny drobnocząsteczkowej jako alternatywy dla podwójnego leczenia przeciwplatekowego.

Zalecenia ESC (European Society of Cardiology, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) dotyczące stosowania leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego⁽²⁰⁾:

- Kwas acetylosalicylowy w dawce 75-100 mg dziennie do końca życia u wszystkich chorych bez objawów uczulenia (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A).
- Klopidogrel w dawce 75 mg dziennie przez 12 miesięcy łącznie z kwasem acetylosalicylowym niezależnie od sposobu leczenia zawału i wszczepionego stentu (IIaC).
- Klopidogrel w dawce 75 mg u wszystkich chorych z przeciwwskazaniami do kwasu acetylosalicylowego (IB).
- Doustny lek przeciwzakrzepowy przy zachowaniu INR między 2-3 u chorych, którzy nie tolerują kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu (IIaB).

Opis klas zaleceń i poziomów wiarygodności przedstawiono w tabelach 1 i 2.

STATYNY

Liczne badania kliniczne jednoznacznie dowiodły, że przewlekłe leczenie statynami poprawia rokowanie i zapobiega nowym incydentom niedokrwienym u osób po przebytych zawale serca – NSTEMI i STEMI – zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, a także u chorych w podeszłym wieku, palących papierosy, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek^(18,19).

W związku z tym leczenie statyną należy rozpocząć u wszystkich chorych bez przeciwwskazań jak najwcześniej w ostrej fazie zawału serca (nawet w pierwszej do-

Klasy zaleceń	Definicja
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonania, że rozpatrywana procedura diagnostyczna czy też sposób leczenia są korzystne, przydatne i skuteczne
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody
Klasa IIb	Dowody nie potwierdzają w sposób wystarczający przydatności/skuteczności metody/opinii
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy

Tabela 1. Klasy zaleceń

Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją chorych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją chorych lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Zgodne opinie ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów

Tabela 2. Poziomy wiarygodności

bie), z uwagi na ich korzystne działanie plejotropowe – stabilizują blaszkę miażdżycową, działają przeciwpalnie oraz poprawiają funkcję śródbłonka. Takie postępowanie powinno być konsekwentnie realizowane w stabilnej fazie choroby, a następnie kontynuowane w prewencji wtórnej.

Docelowe wartości cholesterolu całkowitego, jego frakcji oraz trójglicerydów u chorego po zawale serca są następujące:

- stężenie cholesterolu całkowitego **<175 mg/dl (4,5 mmol/l)**, a jeśli to możliwe, to nawet **<155 mg/dl (4,0 mmol/l)**;
- stężenie frakcji LDL cholesterolu **<100 mg/dl (2,6 mmol/l)**, przy czym należy rozważyć dalsze zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu, by osiągnąć poziom **<70 mg/dl (1,8 mmol/l)**;
- stężenie trójglicerydów (TG) **<150 mg/dl (1,7 mmol/l)**;
- stężenie frakcji HDL cholesterolu **>40 mg/dl (1,0 mmol/l)**.

U chorych, którzy nie tolerują statyn lub mają przeciwwskazania do ich stosowania, należy rozważyć inne formy leczenia hipolipemizującego (fibraty, żywice jonowymiennne, kwas nikotynowy, ezetymib). Nie należy zapominać, że w dążeniu do uzyskania prawidłowej masy ciała i poprawy profilu lipidowego niezbędne są również interwencje dietetyczne^(20,21).

Wybór odpowiedniego preparatu i dawki pozostaje nadal kwestią otwartą. Ostatnie kontrowersje na temat leczenia obniżającego poziom lipidów dotyczą problemu, czy prowadzić leczenie intensywne czy standardowe. W wielu metaanalizach oraz badaniach klinicznych (np. PROVE-IT) wykazano, że w porównaniu z mniej inwazyjnymi strategiami podawania statyn bardziej intensywne schematy jeszcze skuteczniej zmniejszały stężenia frakcji LDL cholesterolu i ryzyko zawału serca oraz udaru. Intensywne schematy leczenia statynami, choć nie miały wpływu na śmiertelność w grupie osób z przewlekłą chorobą wieńcową, to zmniejszyły śmiertelność niezależną od przyczyny u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi^(22,23). Udowodniono zatem, że intensywne leczenie hipolipemizujące poprawia rokowanie kliniczne u chorych po ostrym zespole wieńcowym.

POZOSTAŁE CZYNNIKI HIPOLIPEMIZUJĄCE

Dane na temat korzyści ze stosowania fibratów, kwasu nikotynowego i ezetymibu są skąpe. W badaniu z jednym z fibratów chorzy z dyslipidemią i zawałem serca w wywiadzie odnosili korzyść z leczenia gemfibrozolem,

w tym 24-procentowe zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego, tj. zgonu spowodowanego chorobą wieńcową, zawału niezakończonym zgonem i udaru⁽²⁴⁾.

Połączenie statyny z ezetymibem wywiera silny wpływ redukujący stężenie LDL-C i jest obecnie przedmiotem oceny w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem statyną w szeroko zakrojonym badaniu klinicznym IMPROVE-IT u chorych z OZW (wyniki badania zostaną ogłoszone w 2012 roku).

Badania epidemiologiczne wskazują też, że wysokie stężenie cholesterolu HDL może zapobiegać rozwojowi choroby wieńcowej. Wzrost wyjściowego stężenia HDL-C o 1 mg/dl (0,03 mmol/l) wiąże się z obniżeniem o 6% ryzyka zgonu z powodu incydentów wieńcowych^(25,26). Wykazano, że stosowanie kwasu nikotynowego znacząco zwiększa stężenie frakcji HDL, jednak nie udowodniono jednoznacznie jego korzystnego działania w redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Typowe dawkowanie leków hipolipemizujących przedstawia tabela 3⁽²⁾.

Zalecenia ESC dotyczące stosowania leków hipolipemizujących⁽²⁰⁾:

- Statyny powinny być stosowane przewlekłe, niezależnie od poziomu cholesterolu, u wszystkich chorych po zawale mięśnia sercowego przy braku przeciwwskazań (IA).
- Statyny należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe, aby osiągnąć stężenie cholesterolu LDL **<2,5 mmol/l (100 mg/dl)**. U chorych wysokiego ryzyka należy dążyć do zmniejszenia stężenia frakcji LDL cholesterolu do **<2,0 mmol/l (80 mg/dl)** (IIaA).
- U osób, które nie tolerują statyn lub mają przeciwwskazania do ich stosowania, należy rozważyć inne leki obniżające stężenie lipidów, tj. fibraty, i suplementację kwasów omega-3, zwłaszcza u tych chorych, u których stężenie TG wynosi **>1,7 mmol/l (150 mg/dl)** i/lub frakcji HDL cholesterolu **<1,0 mmol/l (40 mg/dl)** (IIaB).

LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE

W wielu przeprowadzonych badaniach klinicznych i metaanalizach wykazano, że beta-adrenolityki nie tylko znoszą niedokrwienie mięśnia sercowego, ale też zmniejszają śmiertelność i częstość ponownych zawałów serca o 20-25% u chorych po przebytych zawałach⁽²⁷⁾. Dotyczy to zarówno STEMI, jak i NSTEMI. Z tego powodu są jedną z najważniejszych grup leków stosowanych u tych pacjentów.

Grupa	Dawkowanie
Statyny	
Atorwastatyna	10-80 mg/d
Fluwastatyna	20-80 mg/d
Lowastatyna	20-80 mg/d
Prawastatyna	10-40 mg/d
Simwastatyna	5-80 mg/d
Rozuwastatyna	5-40 mg/d
Inhibitory wchłaniania cholesterolu	
Ezetymid	10 mg/d
Żywiec jonowymienne	
Kolestypol	Początkowo 5 g 1-2×dz., następnie zwiększać dawkę stopniowo o 5 g/d (maks. 30 g/d w dawkach podzielonych)
Cholestyramina	Początkowo 4 g 1-2×dz., następnie zwiększać dawkę o 4 g/d (maks. 24 g/d w dawkach podzielonych)
Kolesewelam	W monoterapii: 1,875 g 2×dz. lub 3,75 g 1×dz. W leczeniu skojarzonym: 2,5-3,75 g/d (maks. 3,75 g/d)
Fibraty	
Bezafibrat	Początkowo 10 mg 3×dz.; dawka podtrzymująca 200 mg 2×dz.
Ciprofibrat	100 mg 1×dz.
Fenofibrat	Początkowo 100 mg 3×dz., dawka podtrzymująca 200 mg/d Postać zmikronizowana „supra”: 160 lub 215 mg/d, dawka podtrzymująca 200 mg/d
Gemfibrozyl	450-600 mg 2×dz. lub 900 mg 1×dz.
Inne	
Kwas nikotynowy	Postać krystaliczna: początkowo 250 mg/d, dawkę zwiększać stopniowo do 1-2 g 1-3×dz. Postać o przedłużonym uwalnianiu: 1-2 g 1×dz.

Tabela 3. Typowe dawkowanie leków hipolipemizujących

Podawanie beta-adrenolityków należy rozpocząć u każdego chorego bez przeciwwskazań i objawów niewydolności serca już w ostrej fazie zawału i kontynuować do końca życia⁽²⁸⁾. Udowodniono również, że szczególną korzyść z ich stosowania odnoszą pacjenci ze stwierdzoną po zawale upośledzoną czynnością lewej komory, bez względu na występowanie objawów niewydolności serca.

Nie ma dowodów na przewagę jednego beta-blokera nad innymi pod względem skuteczności, zaleca się stosowanie preparatów doustnych w dawkach zapewniających spoczynkowy HR=50-60/min⁽²⁹⁾.

Zarówno rodzaj, jak i dawkowanie preparatów są podobne jak w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej.

Typowe dawkowanie leków beta-adrenolitycznych przedstawia tabela 4⁽²⁾.

Według zaleceń ESC⁽²⁰⁾ beta-adrenolityki należy stosować u wszystkich chorych po przebytych zawale mięśnia sercowego z upośledzoną funkcją lewej komory (IA).

INHIBITORY ENZYMU KONWERTUJĄCEGO ANGIOTENSYNĘ (ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS, ACE-I), ANTAGONIŚCI RECEPTORA ANGIOTENSYNY 2 (ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOKERS, ARB)

Powszechnie wiadomo, że działanie ACE-I wykracza daleko poza działanie hipotensyjne. Udowodniono, że inhibitory konwertazy angiotensyny hamują niekorzystną

przebudowę lewej komory, a przede wszystkim zmniejszają śmiertelność u chorych z upośledzoną jej kurczliwością (LVEF≤40%), niezależnie od występowania objawów klinicznych niewydolności serca^(30,31). Szczególną korzyść z ich stosowania odnoszą pacjenci z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek.

Wyniki badań klinicznych wykazały ponadto, że leki z tej grupy wykazują podobne działanie u wszystkich osób z miażdżycą, niezależnie od czynności lewej komory⁽³²⁾. Udowodniono również, że u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i prawidłową frakcją wyrzutową ACE-I zmniejszały liczbę zgonów i udarów mózgu. Do chwili obecnej takie działania udokumentowano w stosunku do ramiprylu i peryndoprylu.

Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny należy rozpocząć, przy braku przeciwwskazań, już w pierwszej dobie hospitalizacji po zawale serca u chorych z upośledzoną czynnością lewej komory, a u pozostałych – w czasie jej trwania^(33,34). Zaleca się przy tym stosowanie preparatów o udowodnionej skuteczności⁽³⁵⁾. Leczenie rozpoczyna się od małej dawki, którą stopniowo zwiększa się zależnie od tolerancji leku przez chorego. W przypadku nietolerancji ACE-I należy zastosować bloker receptora angiotensyny II. Wykazano ponad wszelką wątpliwość, że są one skuteczne u chorych z ostrym zawałem serca i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, jednak w przeciwieństwie do ACE-I nie ma pewnych danych na ich działanie przeciwmiażdżycowe^(36,37). W tabeli 5 przedstawiono typowe dawkowanie ACE-I⁽²⁾.

Lek	Dawkowanie
Acebutolol	200-600 mg 2×/d
Atenolol	50-200 mg 1×/d
Betaksolol	10-20 mg 1×/d
Bisoprolol	10 mg 1×/d
Karwedilol	12,5-25 mg 2×/d
Labetalol	200-600 mg 2×/d
Metoprolol	25-100 mg 2×/d, preparat o przedłużonym uwalnianiu: 25-200 mg 1×/d
Nadolol	40-80 mg 1×/d
Pindolol	2,5-10 mg 2-3×/d
Propranolol	10-80 mg 2-3×/d

Tabela 4. Typowe dawkowanie beta-adrenolityków

Zalecenia ESC dotyczące inhibitorów konwertazy angiotensyny⁽²⁰⁾:

- Inhibitory ACE są wskazane długoterminowo u wszystkich chorych z LVEF \leq 40% oraz u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub CKD, pod warunkiem braku przeciwwskazań (I-A).
- Terapię inhibitorami ACE należy rozważyć u wszystkich pozostałych chorych jako element profilaktyki kolejnych incydentów niedokrwienych (IIa-B). Zaleca się stosowanie leków i dawek o udowodnionej skuteczności (IIa-C).
- Zalecenie ESC dotyczące stosowania antagonistów receptorów angiotensyny II⁽²⁰⁾ – terapię lekiem z grupy ARB należy zastosować u chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE i/lub cierpią na niewydolność serca bądź doznali zawału serca z LVEF $<$ 40% (I-B).

ANTAGONIŚCI WAPNIA

Z przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych wynika, że korzyści ze stosowania antagonistów wapnia po zawale serca są kontrowersyjne^(38,39). Leki te nie zapobiegają ponownemu zawałowi serca ani nie zmniejszają śmiertelności⁽⁴⁰⁾. Ogólnie rzecz biorąc, skutecznie łagodzą objawy, nie ustępując ani nie przewyższając pod tym względem beta-adrenolityków⁽⁴¹⁾.

Stosowanie werapamilu i diltiazemu może być zatem odpowiednie, gdy istnieją przeciwwskazania do sto-

Lek	Dawkowanie
Benazepryl	10-40 mg 1×/d
Chinapryl	10-80 mg 1×/d
Cilazapryl	2,5-5 mg 1×/d
Enalapryl	5-40 mg 1×/d
Lizynopryl	10-40 mg 1×/d
Peryndopryl	5-10 mg 1×/d
Ramipryl	2,5-5 mg 1×/d
Trandolapryl	2-4 mg 1×/d

Tabela 5. Typowe dawkowanie ACE-I

sowania beta-blokerów (szczególnie w obturacyjnych chorobach płuc), ponieważ leki te działają inotropowo, chronotropowo i dromotropowo ujemnie. Należy jednak zachować szczególną ostrożność u chorych z upośledzoną funkcją lewej komory. Podobnego działania nie wykazują pochodne dihydropirydyny, dlatego należy je przepisywać jedynie przy oczywistych wskazaniach, takich jak nadciśnienie tętnicze lub dławica⁽⁴²⁾. Dawkowanie leków z grupy blokerów kanału wapniowego przedstawiono w tabeli 6⁽²⁾.

Zalecenia ESC dotyczące stosowania antagonistów wapnia⁽²⁰⁾:

- Antagoniści wapnia są alternatywą przy przeciwwskazaniu do leczenia beta-adrenolitykami, stosuje się wówczas werapamil i diltiazem. Należy zachować ostrożność u chorych z upośledzoną funkcją lewej komory.
- Pochodne dihydropirydyny należy przepisywać tylko przy oczywistych wskazaniach, takich jak nadciśnienie tętnicze lub dławica.

AZOTANY

Przeprowadzone do tej pory badania oceniające efekt stosowania azotanów na profil ryzyka sercowo-naczyniowego były niewielkie i miały charakter obserwacyjny. Brak jest dużych, randomizowanych badań klinicznych, które by potwierdziły, że przewlekłe ich podawanie chorym po zawale serca zapobiega ponownym incydentom wieńcowym^(43,44), dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania azotanów w profilaktyce wtórnej po zawale serca.

Azotany stosuje się przede wszystkim w celu zmniejszenia dolegliwości dławicowych, a tym samym zwiększenia tolerancji wysiłku fizycznego pacjenta. Zalecane są głównie preparaty długodziałające. W przypadku stosowania leków z tej grupy 2 razy dziennie należy pamiętać o zapewnieniu około 10-godzinnej przerwy między dawkami, aby uniknąć utraty skuteczności leku spowodowanej zjawiskiem tolerancji. Typowe dawkowanie azotanów przedstawia tabela 7⁽²⁾.

ANTAGONIŚCI ALDOSTERONU

W dużym badaniu klinicznym z randomizacją wykazano korzyści ze stosowania antagonistów aldosteronu u chorych po zawale serca z dysfunkcją lewej komory (EF \leq 40%) i niewydolnością serca lub cukrzycą. Są przeciwwskazane przy współistniejącej ciężkiej niewydolności nerek [stężenie kreatyniny $>$ 2,5 mg/dl (221 mmol/l) u mężczyzn i $>$ 2 mg/dl (177 mmol/l) u kobiet], hiperkaliemii (\geq 5,0 mEq/l) oraz w przypadku braku możliwości systematycznego monitorowania stężenia potasu we krwi⁽⁴⁵⁾.

Najczęściej stosowanym antagonistą aldosteronu jest spironolakton. Warto wspomnieć, że u pewnego od-

Lek	Dawkowanie
Pochodne benzodiazepiny	
Diltiazem	30-90 mg 3×dz. 120-480 mg 1×dz. (lub w 2 dawkach podzielnych)
Preparat o natychmiastowym uwalnianiu	
Pochodne fenyloalkiloaminy	
Werapamil	40-160 mg 3×dz. 120-480 mg 1×dz.
Preparat o przedłużonym uwalnianiu	
Pochodne dihydropirydyny	
Amlodypina	5-10 mg 1×dz.
Felodypina	5-10 mg 1×dz.
Nifedypina	20-40 mg 2×dz.
Preparat o przedłużonym uwalnianiu	

Tabela 6. Typowe dawkowanie blokerów kanału wapniowego w dławicy piersiowej

setka chorych podczas przewlekłej terapii tym lekiem rozwija się ginekomastia będąca wynikiem jego wiązania się z receptorami dla progesteronu. Eplerenon, nowy lek z tej grupy, cechuje się 1000 razy mniejszym powinowactwem do receptorów progesteronowych niż spironolakton. Równocześnie w badaniu EPHEBUS wykazano jego skuteczność w redukcji wskaźnika śmiertelności ogólnej oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych po zawale serca⁽⁴⁵⁾. Niestety, częściej stwierdzano też ciężką hiperkaliemię w grupie otrzymującej eplerenon, dlatego niezbędne jest rutynowe monitorowanie stężenia potasu u pacjentów stosujących leki z tej grupy, szczególnie gdy stosuje się inne leki oszczędzające potas.

Zalecenie ESC dotyczące stosowania antagonistów aldosteronu⁽²⁰⁾ – należy je rozważyć u chorych po zawale serca z niską frakcją wyrzutową (LVEF < 40%) i niewydolnością serca lub cukrzycją leczonych ACE-I i beta-adrenolitykami. Przy czym stężenie kreatyniny powinno wynosić < 2,5 mg/dl u mężczyzn i < 2 mg/dl u kobiet, a potasu ≤ 5,0 mmol/l (IB).

NOWE LEKI

W ostatnich latach pojawiły się nowe leki przeciwdławicowe o różnych mechanizmach działania. Iwabradyna, poprzez wybiórcze hamowanie głównego rozrusznikowego prądu jonowego w komórkach węzła zatokowego, działa chronotropowo ujemnie. Z wyników dużych badań z zastosowaniem beta-adrenolityków wiadomo, że istnieje związek między przyspieszoną czynnością pracy serca i gorszym rokowaniem u pacjentów z jego niewydolnością⁽⁴⁶⁾.

Skuteczność iwabradyny była oceniana u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca w badaniu SHIFT. Nie wykazano co prawda istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani śmiertelności ogółem, ale odnotowano istotną statystycznie

redukcję ilości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (PTKardio). Terapia iwabradyną jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów, typowe dawkowanie to 2×7,5 mg na dobę. Podsumowując, autorzy badania zaznaczają, że uzyskane wyniki mają szczególne znaczenie przy dołączeniu iwabradyny do już stosowanej standardowej farmakoterapii niewydolności serca u pacjentów z wysoką częstością pracy serca (> 70 uderzeń/min), którzy nie tolerują dużych dawek beta-adrenolityków⁽⁴⁷⁾.

Trimetazydyna należy do tzw. leków metabolicznych – modyfikujących gospodarkę energetyczną mięśnia sercowego, np. poprzez hamowanie oksydacji kwasów tłuszczowych⁽⁴⁸⁾. Jej wpływ na poprawę objawów niewydolności serca i czynność mięśnia sercowego, a także na rokowanie kliniczne pacjentów był przedmiotem metaanalizy, która ukazała się na łamach pisma „Heart”⁽⁴⁹⁾. Najważniejszym wnioskiem była redukcja śmiertelności całkowitej, a także spowodowanej zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz liczba hospitalizacji wśród chorych przyjmujących trimetazydynę. Okazało się ponadto, iż jej zastosowanie związane było z istotną poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory zarówno u pacjentów z niedokrwinną, jak i pozaniedokrwinną etiologią niewydolności, a także istotną redukcją objętości końcowoskurczowej lewej komory, poprawą w skali niewydolności serca NYHA oraz wydłużeniem czasu trwania wysiłku.

Autorzy badania stwierdzają jednak, że aby potwierdzić skuteczność trimetazydyny w leczeniu niewydolności serca, potrzebne jest przeprowadzenie dużych randomizowanych badań kontrolnych⁽⁴⁹⁾.

W tabeli 8 przedstawiono krótkie podsumowanie wytycznych postępowania farmakologicznego u chorych po zawale serca⁽²⁰⁾.

CHORY PO ZAWALE SERCA – SYTUACJE SZCZEGÓLNE, CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze u chorego po zawale mięśnia serca należy leczyć zgodnie z ogólnymi zasadami, ze szczególnym uwzględnieniem w farmakoterapii leków z grupy beta-blokerów, ACE-I i ARB. Według aktualnych zaleceń^(50,51) postępowanie farmakologiczne należy włączyć u wszystkich chorych po zawale serca z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, można je również rozważyć u chorych z ciśnieniem wysokim prawidłowym (RR 120-129/80-84 mm Hg). U wszystkich pacjentów konieczne jest również intensywne postępowanie niefarmakologiczne zmierzające do normalizacji ciśnienia tętniczego (dieta ubogosodowa, aktywność fizyczna, redukcja masy ciała).

Lek	Droga podania	Dawkowanie
Nitrogliceryna	Aerozol	0,4 mg doraźnie
	Tabletki podjęzykowe	0,5 mg doraźnie
	Plaster przezskórny	0,2-0,8 mg/h
	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	2,5-15 mg 2×dz.
	Tabletki podjęzykowe	5 mg
Diazotan izosorbitolu	Aerozol	1,25 mg doraźnie
	Tabletki podjęzykowe	5-10 mg doraźnie
	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	20-80 mg 1 lub 2×dz.
Monoazotan izosorbitolu	Tabletki	10-40 mg 2×dz.
	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	50-100 mg 1×dz.

Tabela 7. Typowe dawkowanie azotanów

U chorych z nadciśnieniem tętniczym, obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc po zawale serca, z współistniejącym udarem, niewydolnością nerek, cukrzycą celem jest uzyskanie ciśnienia tętniczego <130/80 mm Hg.

CUKRZYCA

Chorzy z cukrzycą należą do grupy wysokiego ryzyka niekorzystnych zdarzeń klinicznych, w tym sercowo-naczyniowych. Częściej występują u nich: otyłość, nadciśnienie tętnicze czy przewlekła choroba nerek, a także takie choroby współistniejące, jak niewydolność serca, udar mózgu i uogólniona miażdżycza. Cukrzyca stanowi niezależny czynnik prognostyczny wyższej śmiertelności w grupie chorych z zawałem serca (jej obecność wiąże się z 2-krotnie większym ryzykiem zgonu w porównaniu z chorymi bez cukrzycy). Przy tym często dolegliwości dławicowe u tych chorych mają nietypowy obraz kliniczny, co utrudnia rozpoznanie. Zrozumiałe jest zatem, że w tym przypadku zalecane jest kompleksowe podejście do profilaktyki zarówno pierwotnej, jak i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Składają się na nią:

I. Modyfikacja stylu życia, odpowiednia dieta – na szczególną uwagę zasługują kwasy omega-3, ist-

nieją bowiem sugestie o ich ochronnym wpływie na powstawanie i progresję miażdżycy oraz choroby niedokrwiennej serca.

II. Ścisła kontrola glikemii osiągnięta poprzez stosowanie leków doustnych i/lub insuliny. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej u chorych z cukrzycą (wg zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego⁽⁵²⁾ dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę w roku 2011) są następujące:

Kryterium ogólne: HbA1c <7%.

Kryteria szczegółowe:

- HbA1c <6,5%:
 - w odniesieniu do cukrzycy typu 1;
 - w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2.
- HbA1c <8,0%:
 - w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą (>20 lat), u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu).

III. Normalizacja ciśnienia tętniczego – celem jest uzyskanie wartości RR <140/90 mm Hg (lub w przypadku dobowej utraty białka z moczem >1 g RR <125/75 mm Hg), zaś u chorych z cukrzycą i nowo rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym bez powikłań narządowych należy podjąć próbę uzyska-

Lek i dawka	Wskazania
ASA 70-100 mg	- U wszystkich chorych bez przeciwwskazań, do końca życia
Klopidogrel 75 mg	- Gdy ASA jest przeciwwskazany lub źle tolerowany, do końca życia - Razem z ASA przez 12 miesięcy po zawale serca
Statyna	- U wszystkich chorych bez przeciwwskazań, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu, docelowe stężenie LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl), a u chorych obciążonych dużym ryzykiem <1,8 mmol/l (70 mg/dl)
ACEI	- Po NSTEMI-ACS u chorych z niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory (LVEF <40%), nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą - Rozważyć u wszystkich pozostałych w ramach profilaktyki kolejnych incydentów niedokrwienych
ARB	- U chorych nietolerujących ACE-I, zwłaszcza z niewydolnością serca i dysfunkcją lewej komory (LVEF <40%)
Beta-bloker	- Po NSTEMI-ACS – u wszystkich chorych bez przeciwwskazań, a przede wszystkim u tych z upośledzoną czynnością lewej komory - Po STEMI – u wszystkich chorych bez przeciwwskazań
Antagonista aldosteronu	- U chorych po zawale serca leczonych beta-blokerem i ACE-I z LVEF <40% i z cukrzycą lub niewydolnością serca, bez istotnej dysfunkcji nerek i hiperkaliemii

Tabela 8. Przewlekłe leczenie farmakologiczne w celu prewencji wtórnej u chorych po zawale serca

nia RR<130/80 mm Hg. Badania kliniczne wskazują, że u ponad 65% chorych konieczne jest zastosowanie co najmniej 2 różnych leków hipotensyjnych, aby osiągnąć cel terapeutyczny. Jako leki pierwszego wyboru u pacjentów po zawale serca należy rozważyć ACE-I oraz beta-adrenolityki.

IV. Leczenie zaburzeń lipidowych – pożądane wartości parametrów lipidowych są takie jak dla wszystkich chorych po przebytych zawale serca. Jeżeli pacjent leczony maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn nie uzyska zalecanych wartości docelowych, alternatywnym celem terapeutycznym jest redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL o 40% w stosunku do wartości wyjściowej.

V. Leczenie farmakologiczne u chorych po przebytych zawale serca takie jak u chorych bez cukrzycy. Przy jego wdrażaniu należy pamiętać o szczególnych korzyściach ze stosowania ACE-I⁽⁵²⁾.

DYSFUNKCJA LEWEJ KOMORY I NIWYDOLNOŚĆ SERCA

Niewydolność serca jest zespołem, w którym chory ma objawy kliniczne niewydolności serca, odczuwa duszność w spoczynku lub podczas wysiłku i/lub zmęczenia, ma objawy retencji płynów, takie jak zastój w krążeniu płucnym lub obrzęki wokół kostek, a obiektywne dane wskazują na istnienie nieprawidłowości w budowie i czynności serca w spoczynku. Najczęstszą przyczyną pogorszenia wydolności serca, a w późniejszym czasie pojawienia się objawów jego niewydolności, jest choroba wieńcowa i przebyty zawał serca. Ogólne rokowanie w niewydolności serca jest złe – przeciętnie 50% chorych umiera w ciągu 4 lat od rozpoznania, chociaż niektórzy przeżywają wiele lat. Zrozumiałe jest zatem właściwe podejście do profilaktyki i leczenia tego schorzenia. W leczeniu chorych z pozawałową niewydolnością serca konieczne jest prawidłowe postępowanie nefarmakologiczne obejmujące ogólne zasady redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz dodatkowo: monitorowanie masy ciała, ograniczenie spożycia sodu w diecie, prawidłowy bilans płynów, umiarkowaną aktywność fizyczną dostosowaną do aktualnej wydolności pacjenta, unormowany tryb życia, a także odpowiednia farmakoterapia oraz elektroterapia w razie konieczności.

Zalecenia dotyczące farmakoterapii u chorych z pozawałową niewydolnością serca można podsumować następująco⁽⁵³⁾:

- ACE-I należy stosować u wszystkich chorych z niewydolnością serca i LVEF≤40%, z zachowaną funkcją nerek i prawidłowym stężeniem potasu (skuteczność badań klinicznych udowodniono z enalaprylem, lizynoprylem, kaptoprylem, ramioprylem i trandaloprylem).
- Doustne leki beta-adrenolityczne należy stosować u wszystkich chorych przy braku przeciwwskazań (IA).

- ARB (walsartan) – u wszystkich chorych przy braku przeciwwskazań i gdy nie tolerują ACE-I (IB).
- Antagoniści aldosteronu, gdy LVEF≤40% i występują objawy niewydolności serca lub cukrzyca, a stężenie kreatyniny wynosi <2,5 mg/dl u mężczyzn i <2,0 mg/dl u kobiet przy stężeniu potasu <5,0 mmol/l (IB).

Eksperti ESC w dokumencie z 2010 roku⁽⁵⁴⁾, będącym uaktualnieniem wytycznych ESC z 2008 roku dotyczących stosowania urządzeń u chorych z niewydolnością serca, zalecają wdrożenie terapii resynchronizującej w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności u pacjentów:

- z niewydolnością serca w III/IV klasie czynnościowej według NYHA, z LVEF≤35%, QRS≥120 ms, rytmem zatokowym i podlegających optymalnej farmakoterapii (IA);
- u chorych z niewydolnością serca w II klasie czynnościowej według NYHA, LVEF≤35%, QRS≥150 ms, rytmem zatokowym i optymalną farmakoterpią (IA).

ESC zaleca również profilaktyczne wszczepienie kardiovertera-defibrylatora (ICD) po zawale serca w celu zapobiegania nagłemu zgonowi po zawale serca u chorych:

- po zawale, który miał miejsce co najmniej 40 dni wcześniej, z LVEF≤30% i współistniejącą niewydolnością serca w II lub III klasie według NYHA (IA);
- po zawale, który miał miejsce co najmniej 40 dni wcześniej, z LVEF≤30 do 35% i współistniejącą niewydolnością serca w I klasie według NYHA oraz leczonych optymalnie w sposób zachowawczy (IIaB).

Po zabiegach rewaskularyzacji wszczepienie ICD należy odłożyć o co najmniej 3 miesiące, aby zapewnić sercu odpowiedni czas na poprawę czynności lewej komory.

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK (PCHN)

Przewlekła choroba nerek, dość częsta w populacji ogólnej, wiąże się ze wzrostem śmiertelności ogólnej oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wzrost ten ma charakter wykładniczy w miarę spadku wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*, GFR), a przy wartości GFR<60 ml/min/1,73 m² częstość incydentów sercowo-naczyniowych zwiększa się gwałtownie⁽⁵⁵⁾. Szacuje się, że ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w porównaniu z populacją ogólną rośnie od 1,2 razy przy GFR=45-59 ml/min/1,73m² do 5,9 razy przy GFR<15 ml/min/1,73 m² oraz jest 20-30 razy większe u chorych leczonych dializami⁽²⁾. Ponadto dysfunkcja nerek stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych.

U pacjentów z PChN podstawowymi lekami są inhibitory ACE oraz ARB, które mają udowodnione działanie zmniejszające nasilenie mikroalbuminurii oraz hamują rozwój schyłkowej niewydolności nerek. Należy je jednak stosować pod ścisłą kontrolą stężenia kreatyni-

ny w surowicy, które może wzrosnąć w początkowym okresie leczenia. Zwykle wraca potem do wartości wyjściowych.

Jedynie dla ACE-I i statyn udowodniono zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z dysfunkcją nerek i należy je stosować tak jak u wszystkich pacjentów po przebytych zawale serca⁽⁵⁶⁾. Szczególne zalecenia w przewlekłej chorobie nerek u chorych po zawale serca przedstawia tabela 9.

Zalecenia ESC dotyczące stosowania leków w przewlekłej chorobie nerek⁽²⁰⁾:

- Chorzy z PChN powinni otrzymać takie samo leczenie pierwszego rzutu jak wszyscy pozostali pacjenci, pod warunkiem braku przeciwwskazań (I-B).
- Chorzy z PChN i GFR < 60 ml/min należą do grupy wysokiego ryzyka kolejnych incydentów niedokrwiennych w przyszłości i dlatego zawsze, gdy to możliwe, należy ich poddać inwazyjnym badaniom diagnostycznym i rewaskularyzacji (IIa-B).

PRZEWLEKŁA OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest istotnym problemem klinicznym współczesnego społeczeństwa i krajów uprzemysłowionych, a tym samym stanowi duże wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Równocześnie w 10-30% przypadków współistnieje z niewydolnością serca (w tym także pozawałową), a co szczególnie istotne – może utrudniać prawidłowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne i wpływać na rokowanie u tych chorych i odwrotnie^(57,58). Dotyczy to przede wszystkim stosowania beta-adrenolityków, jednej z podstawowych grup leków u pacjentów po zawale i z niewydolnością serca. Bezpieczeństwo terapii z ich użyciem u chorych z POChP i obturacją oskrzeli nie jest powszechnie akceptowane⁽⁵⁸⁾. Jednakże jak wykazano w metaanalizie Salpetera⁽⁵⁹⁾, podawanie kardioselektywnego beta-blokera u chorych z POChP nie powoduje nasilenia objawów choroby płuc i pogorszenia parametrów spirometrycznych. Warto przy tym podkreślić, że spośród 4 rekomendowanych w niewydolności serca beta-adrenolityków: bisoprololu, bursztynianu metoprololu, nebiwololu i karwedilolu⁽⁶²⁾ jedynie ten

ostatni nie jest kardioselektywny i może nasilać obturację oskrzeli.

Kolejnym problemem jest niekorzystny wpływ preparatów stosowanych w leczeniu samej POChP, przede wszystkim beta2-mimetyków i leków antycholinergicznymi. Istnieją dowody z badań klinicznych, że beta2-mimetyki podawane zarówno doustnie, jak i wziewnie zwiększają ryzyko zgonu i zaostrzeń niewydolności serca u chorych z upośledzoną funkcją lewej komory^(58,60). Doniesienia na temat cholinolityków nie są tak jednoznaczne, ale można przyjąć, że jako leki krótko, a więc gwałtownie, działające nie pozostają bez negatywnego wpływu na układ krążenia^(61,62).

Podsumowując, u chorych po zawale serca z współistniejącą POChP:

- Należy stosować jedynie **beta-adrenolityki kardioselektywne** spośród rekomendowanych w niewydolności serca, tj. **bisoprolol, bursztynian metoprololu lub nebiwolol**.
- Pozostałe grupy leków stosowanych w prewencji wtórnej zawału serca należy stosować zgodnie z zaleceniami ogólnymi.
- Konieczne jest ściśle monitorowanie leczenia POChP, aby nie dopuszczać do licznych okresów zaostrzeń, a tym samym do eskalacji częstości i dawek leków z grupy beta2-mimetyków i antycholinergicznymi – zaleca się stosowanie ich w najmniejszych możliwych dawkach, preferowanie drogi wziewnej podania oraz preparaty o przedłużonym działaniu.

PODSUMOWANIE

Chory po przebytych zawale mięśnia serca należy do grupy pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc zagrożony jest wystąpieniem kolejnych incydentów, takich jak zawał serca, udar mózgu i zgon. Prawidłowe postępowanie po przebytych zawale pozwala na istotną redukcję ryzyka i korzystnie wpływa na rokowanie. Konieczna jest odpowiednia modyfikacja stylu życia i właściwa farmakoterapia według aktualnych standardów, z uwzględnieniem indywidualnej charakterystyki pacjenta. W pracy z chorym po zawale serca należy również zwrócić uwagę na obecność chorób współistnie-

Simvastatyna	Niewielkie wydalanie przez nerki. U chorych z ciężką niewydolnością nerek ($C_{cr} < 30$ ml/min) ostrożnie, w dawkach > 10 mg
Ramipryl	Modyfikacja dawki niezbędna, gdy $C_{cr} < 30$ ml/min (wstępna dawka 1,25 mg dziennie), nie wolno przekraczać 5 mg dziennie
Losartan	Zalecany w leczeniu nadciśnienia lub niewydolności nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią – 50-100 mg dziennie. Wskazane regularne monitorowanie stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi
Klopidogrel	Brak informacji na temat stosowania u chorych z niewydolnością nerek
Atenolol	Zaleca się zmniejszenie dawki o połowę u chorych z $C_{cr} = 15-35$ ml/min (50 mg/dzień). Jednej czwartej dawki należy (25 mg/dzień) wymagają chorzy z $C_{cr} < 15$ ml/min

Tabela 9. Zalecenia szczególne farmakoterapii w przewlekłej chorobie nerek

jących, z których najbardziej istotne znaczenie kliniczne mają: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca, przewlekła choroba nerek i przewlekła obturacyjna choroba płuc.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. i wsp.: Universal definition of myocardial infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 2525-2538; *Circulation*, 2007; 116: 2634-2653; *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50: 2173-2195.
- Budaj A., Beręsewicz A., Undas A. i wsp.: Choroba niedokrwienne serca. W: Szczeklik A. (red.): *Choroby Wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Wyd. 2, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 157-205.*
- Rosengren A., Wallentin L., Simoons M. i wsp.: Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart* 2005; 91: 1141-1147.
- Aberg A., Bergstrand R., Johansson S. i wsp.: Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br. Heart J.* 1983; 49: 416-422.
- Adres: http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/uklad-krwionosny/9-przykazan-dla-zawaowca_35903.html.
- Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. i wsp.: Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2004; 116: 682-692.
- Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. i wsp.: *AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2130-2139.
- Tardif G.S.: Sexual activity after a myocardial infarction. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1989; 70: 763-766.
- Haczyński J., Gil R.: Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 u pacjentów przyjmujących azotany. *Seksuologia Polska* 2003; 1: 73-78.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. i wsp.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1706-1717.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. i wsp.: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494-502.
- Ong A.T., Hoyer A., Aoki J. i wsp.: Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 947-953.
- Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. i wsp.: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
- McFadden E.P., Stabile E., Regar E. i wsp.: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
- Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A. i wsp.: Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 726-732.
- Rubboli A., Milandri M., Castelvetti C., Cosmi B.: Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101-106.
- Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425-1435.
- Rapezzi C., Biagini E., Branzi A.: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 277-278.
- Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. i wsp.: *AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute.* *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
- Silber S., Albertsson P., Avilés F.F. i wsp.: Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804-847.
- Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. i wsp.: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20-28.
- Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410-418.
- Gordon D.J., Knoke J., Probstfield J.L. i wsp.: High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986; 74: 1217-1225.
- Miller N.E., Thelle D.S., Forde O.H., Mjos O.D.: The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977; 1: 965-968.
- Freemantle N., Cleland J., Young P. i wsp.: Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. i wsp.: Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1341-1362.
- Budaj A., Undas A., Pasiński T. i wsp.: Choroba niedokrwienne serca. W: Szczeklik A., Tendera M. (red.): *Kardiologia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 346-351.*
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
- Torp-Pedersen C., Køber L.: Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation.* *Lancet* 1999; 354: 9-12.
- 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.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico: GISSI-3. Effects of lisinopril and

- transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
34. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-2212.
 35. Fox K., Ferrari R., Yusuf S., Borer J.S.: Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and 'preserved' left ventricular function? *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2154-2157.
 36. Dickstein K., Kjekshus J.: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet* 2002; 360: 752-760.
 37. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp.: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893-1906.
 38. Smith N.L., Reiber G.E., Psaty B.M. i wsp.: Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol* 1998; 32: 1305-1311.
 39. Gibson R.S., Young P.M., Boden W.E. i wsp.: Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 203-209.
 40. Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D.: Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187-1192.
 41. Parodi O., Simonetti I., Michelassi C. i wsp.: Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 899-906.
 42. Yusuf S., Held P., Furberg C.: Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1295-1297.
 43. Kaplan K., Davison R., Parker M. i wsp.: Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am. J. Cardiol.* 1983; 51: 694-698.
 44. Roubin G.S., Harris P.J., Eckhardt I. i wsp.: Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust. N. Z. J. Med.* 1982; 12: 598-602.
 45. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309-1321.
 46. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. i wsp.: Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 784-794.
 47. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. i wsp.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
 48. Taegtmeyer H.: Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation* 2004, 110: 894-896.
 49. Gao D., Ning N., Niu X. i wsp.: Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278-286.
 50. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp.: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105-1187.
 51. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp.: Journal of Hypertension: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121-2158.
 52. Czech A., Cypryk K., Czupryniak L. i wsp.: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2011; tom 12, supl. A.
 53. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388-2442.
 54. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. i wsp.: 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2677-2687.
 55. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. i wsp.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296-1305.
 56. Coca S.G., Krumholz H.M., Garg A.X., Parikh C.R.: Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296: 1377-1384.
 57. Dahlström U.: Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 309-316.
 58. Kałużna-Oleksy M., Straburzyńska-Migaj E.: Chory z niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. *Kardiologia Polska* 2011; 10: 52-59.
 59. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. i wsp.: Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir. Med.* 2003; 97: 1094-1101.
 60. Hirono O., Kubota I., Minamihaba O. i wsp.: Left ventricular diastolic dysfunction in patient with bronchial asthma with long-term oral beta2-adrenoceptor agonists. *Am. Heart J.* 2001; 142: E11.
 61. Singh S., Loke Y.K., Furberg C.: Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439-1450.
 62. Decramer M., Celli B., Kesten S. i wsp.: Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178.