

Farmakoterapia stabilnej angíny pectoris – aktuálny prehľad

MUDr. Anna Vachulová, PhD., MUDr. Mgr. Zuzana Lovásová, MUDr. Martina Kováčová, MUDr. Kristína Letková
II. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

V článku je stručne zhrnutá liečba stabilnej angíny pectoris. Nevyhnutné miesto v nej má liečba rizikových faktorov aterosklerózy, implementácia zmien životného štýlu. Cieľom medikamentózne liečby je zlepšiť prognózu a minimalizovať symptómy u pacientov. Liečba angíny pectoris by mala byť prispôbena potrebám konkrétneho pacienta a taktiež by mala byť individuálne monitorovaná.

Kľúčové slová: stabilná angína pectoris, prognóza, medikamentózna liečba, terapeutické stratégie.

Pharmacotherapy of stable angina pectoris – current review

The article briefly summarizes the treatment of stable angina pectoris. In the treatment of angina pectoris has the necessary space treatment of risk factors of atherosclerosis, the implementation of lifestyle changes. The aim of drug treatment is to improve prognosis and minimize the symptoms of patients. Treatment of angina pectoris should be tailored to individual patient's needs and should also be individually monitored.

Keywords: stable angina pectoris, prognosis, drug therapy, therapeutic strategies.

Via pract., 2011, 8 (1): 13–17

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou morbidity, mortality a vysokého počtu hospitalizácií v Európe. Angína pectoris (AP) patrí ku kardiologickým ochoreniam, ktorým sa vzhľadom na ich incidenciu a závažnosti venuje veľká pozornosť.

Deskriptívna epidemiológia zohľadňuje ekonomické a politické zmeny na kontinente, ktoré sa udiali za posledných 20 rokov. V Európe existujú výrazné rozdiely v kardiovaskulárnej mortalite medzi jednotlivými krajinami a regiónmi. Kardiovaskulárna mortalita je najvyššia v severovýchodnej Európe a klesá juhozápadným gradientom. Zdá sa, že v krajinách bývalej „východnej Európy“ sú pacienti pred kardiovaskulárnymi ochoreniami menej chránení. Uvedený jav kladie dôraz na primárnu prevenciu, identifikáciu rizikových faktorov a dôslednú liečbu kardiovaskulárnych príhod (1).

Angína pectoris predstavuje i napriek značným pokrokom v liečbe veľký spoločenský problém, najmä z hľadiska mortality, ale i morbidity. Pacienti s angínou pectoris majú priemerne 3-krát vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod oproti pacientom bez AP. Najhoršiu prognózu majú pacienti so súčasnou ischémiou.

Prognóza pacientov so stabilnou AP je pri dobre využitej liečbe relatívne dobrá. Zvýšenú pozornosť pri manažmente liečby venujeme pacientom s pridruženými ochoreniami – arteriálnou hypertenziou, diabetom mellitus, chronickou chorobou obličiek, a so závažnou systolickou dysfunkciou ľavej komory (EF LK

≤ 35 %), ako aj veku nad 75 rokov. Ak napriek nefarmakologickým opatreniam a plne využitej medikamentózne liečbe nie sú u pacienta symptómy dostatočne kontrolované, mal by byť kandidátom na revaskularizáciu myokardu (2).

Ciele medikamentózne liečby AP

Medikamentózna liečba dokáže ovplyvniť prognózu i symptómy AP. Ciele liečby sú jednak v **prevencii infarktu myokardu a smrti** so zameraním na **redukciu incidencie akútnej koronárnej trombotických príhod a vývoja dysfunkcie komôr**. V ovplyvnení procesu aterosklerózy hrá dôležitú úlohu úprava životosprávy, diétne opatrenia a medikamentózna liečba. Dôležitá je liečba pridružených ochorení. Revaskularizácia môže u časti pacientov zlepšiť prognózu, u väčšiny pacientov zlepši symptomatológiu (2, 3).

Pesimizmus týkajúci sa farmakoterapie AP oproti revaskularizačným perkutánnym intervenciám prelomila **štúdia COURAGE**, ktorá randomizovala pacientov so stabilnou AP na intervenčnú a farmakologickú liečbu. Signifikantný rozdiel v mortalite medzi pacientmi so stabilnou AP, v skupine pacientov po perkutánnej intervencii a farmakoterapii sa postupne strácal, po troch rokoch úplne stratil štatistickú významnosť. Prežívanie pacientov sa po 5-ročnom sledovaní nelíšilo. Bol však prítomný podstatný rozdiel v nižšej potrebe revaskularizácie v nasledujúcich rokoch u pacientoch po perkutánnej koronárnej intervencii, o 40 % v porovnaní s pacientmi liečenými farmakologicky (4).

Farmakologická liečba zlepšujúca prognózu

Antitrombotická liečba

Základom **antitrombotickej liečby** je protidoštičková liečba, predovšetkým **kyselinou acetylsalicylovou (ASA)** (v dávke 75 – 150 mg denne), ktorej účinnosť bola dokázaná vo veľkom počte štúdií (5). Tienopyridíny – **klopidogrel** a **tiklopidín** účinkujú ako non kompetitívne antagonisy ADP receptorov, majú podobný antitrombotický účinok ako ASA. Klopidogrel môže byť použitý ako alternatíva ASA u pacientov, ktorí netolerujú ASA, alebo sú alergickí na ASA. Po akútnom koronárnom syndróme (AKS) a pri liečbe pacientov, ktorí podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu s použitím stentu, sa klopidogrel kombinuje s ASA (6).

Aktuálnym klinickým problémom je postup u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu s použitím stentu. Mnoho pacientov na trvalej antikoagulačnej liečbe **warfarínom** má stabilnú angínu pectoris. Uvedená skupina pacientov je nastavená na antikoagulačnú liečbu warfarínom. Pridanie ASA k antikoagulačnej liečbe neredukuje riziko mozgovej príhody alebo vaskulárnych trombotických príhod, ale podstatne zvyšuje krvácajúce príhody. U vybraných pacientov je indikácia na duálnu antitrombotickú liečbu a orálnu antikoagulačnú liečbu (pacient s fibriláciou predsiení po implantácii stentu). Ak má pacient malé riziko krvácania, tripletná liečba (ASA + klopidogrel + warfarín) môže byť podávaná iba

Tabuľka 1. Odporúčania antitrombotickej stratégie u pacientov s fibriláciou predsiení (u ktorých sa vyžaduje antikoagulačná liečba) v strednom až vysokom tromboembolickom riziku po naložení stentu do koronárnej artérie (7).

Riziko krvácania	Klinická situácia	Implantovaný stent	Odporúčania
Nízke alebo stredné, napr. skóre HAS-BLED 0 – 2	elektívna	bare metalový stent	1 mesiac: tripletná liečba AVK (INR 2,0 – 2,5) + aspirín ≤ 100 mg/deň + klopidogrel 75 mg/deň Celoživotne: samotný AVK (INR 2,0 – 3,0)
	elektívna	liekmi potáhaný stent	3 mesiace (olimusová skupina), 6 mesiacov (paklitaxelová skupina): tripletná liečba AVK (INR 2,0 – 2,5) + aspirín ≤ 100 mg/deň + klopidogrel 75 mg/deň Do 12 mesiacov: kombinácia AVK (INR 2,0 – 2,5) + klopidogrel 75 mg/deň (alebo aspirín ≤ 100 mg/deň) Celoživotne: samotný AVK (INR 2,0 – 3,0)
	AKS	bare metalový stent/ liekmi potáhaný stent	6 mesiacov: tripletná liečba AVK (INR 2,0 – 2,5) + aspirín ≤ 100 mg/deň + klopidogrel 75 mg/deň Do 12 mesiacov: kombinácia AVK (INR 2,0 – 2,5) + klopidogrel 75 mg/deň (alebo aspirín ≤ 100 mg/deň) Celoživotne: samotný AVK (INR 2,0 v 3,0)
Vysoké, napr. skóre HAS-BLED ≥ 3	elektívna	bare metalový stent	2 – 4 týždne: tripletná liečba AVK (INR 2,0 – 2,5) + aspirín ≤ 100 mg/deň + klopidogrel 75 mg/deň Celoživotne: samotný AVK (INR 2,0 – 3,0)
	AKS	bare metalový stent	4 týždne: tripletná liečba AVK (INR 2,0 – 2,5) + aspirín ≤ 100 mg/deň + klopidogrel 75 mg/deň Do 12 mesiacov: kombinácia AVK (INR 2,0 – 2,5) + klopidogrel 75 mg/deň (alebo aspirín ≤ 100 mg/deň) Celoživotne: samotný AVK (INR 2,0 – 3,0)

Vysvetl.: AKS – akútny koronárny syndróm; AVK – antagonistu vitamínu K.

krátkodobu. U pacientov s vysokým rizikom krvácania je orálna antikoagulačná liečba spolu s krátkodobým podávaním klopidogrelu alternatívou. Posledné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC – European Society of Cardiology) a Európskej arytmiologickej spoločnosti (EHRA – European Heart Rhythm Association) z roku 2010 zhrnuli praktický prístup k manažmentu pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu antagonistami vitamínu K tak, ako to uvádza tabuľka 1 (7).

Hypolipidemická liečba

Statíny redukujú riziko aterosklerotických kardiovaskulárnych komplikácií v primárnej i sekundárnej prevencii, zlepšujú prognózu u pacientov s AP aj u vyššieho veku (viac ako 70 rokov), taktiež u pacientov diabetikov s koronárnou chorobou srdca. Na zlepšení prognózy sa podieľa aj ich nelipidový, tzv. pleiotropný účinok (8). **Liečba statínmi u pacientov so stabilnou AP** by mala dosahovať také dávkovanie, o ktorom je dokázané, že znižovalo morbiditu/mortalitu v klinických štúdiách (simvastatín 40 mg, pravastatín 40 mg, atorvastatín 10 mg) (2). Dávkovanie sa riadi hladinou celkového cholesterolu a LDL cholesterolu. Iné hypolipidemiká (napríklad **fibráty, kyselina nikotínová** v liekovej forme s postupným uvoľňovaním) a ich kombinácia so statínmi môžu byť použité u pacientov so závažnou dyslipoproteínóziou. Hypolipidemiká s cieľom zníženia

hladiny celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l a LDL cholesterolu pod hodnotu 2,5 mmol/l sú indikované u všetkých pacientov s dokázanou ischemickou chorobou srdca alebo s prítomnosťou viacerých rizikových faktorov (2).

Betablokáto

Betablokáto znižujú kardiovaskulárnu mortalitu a výskyt reinfarktu až o 30 %, chránia pacientov pred náhlou kardiálnou smrťou (9). Vo väčších i menších klinických štúdiách bol dokázaný priaznivý vplyv betablokátorov na ovplyvnenie symptomatológie u pacientov so stabilnou formou angíny pectoris a považujú sa za prvotínovú antianginóznou liečbu. Existuje dôkaz prognostického prínosu liečby betablokátoami u pacientov s AP, u pacientov po infarkte myokardu alebo so srdcovým zlyhávaním. Betablokáto účinne redukujú ischémiu a symptómy AP. Ich účinok je spôsobený znížením spotreby kyslíka myokardom znížením srdcovej frekvencie a kontrakility aj znížením hodnôt tlaku krvi. Perfúzia ischemickej oblasti sa zlepšuje i predĺžením diastoly komôr a reverzným „coronary steal“. Pacienti s koronárnou chorobou srdca a pokojovou srdcovou frekvenciou pod 70/min majú signifikantne nižšie riziko pre celkovú mortalitu, srdcové zlyhanie, významné koronárne príhody a nefatálny infarkt myokardu. Ako však ukazuje bežná klinická prax, napriek používaniu betablokátorov, má viac ako 50 % pa-

cientov pokojovú frekvenciu nad 70/min. Cieľová frekvencia je medzi 50 – 60/min a betablokáto sú kontraindikované u pacientov s prevodovými poruchami vyššieho stupňa, bronchiálnou astmou, hypotenziou, akútnym srdcovým zlyhaním. Betablokáto sú veľmi rôznorodou skupinou liekov z hľadiska účinkov, preto sa nedajú extrapolovať výsledky štúdií s doposiaľ najviac predpísaným betablokátoatom atenololom na ostatné betablokáto. V súčasnosti sa preferujú iné modernejšie kardioselektívne betablokáto s dlhým biologickým polčasom (bisoprolol, metoprolol sukcinát) v cieľových dávkach (2).

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítory)

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre liečbu chronickej stabilnej angíny pectoris uvádzajú **ACE inhibítory** v triede IA u všetkých pacientov so súčasnou ďalšou indikáciou, ako je artériová hypertenzia, srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory, infarkt myokardu s dysfunkciou ľavej komory, diabetes mellitus. Taktiež sú odporúčané i v sekundárnej prevencii koronárnej choroby srdca v triede IA. Ich efektivita bola preukázaná vo veľkých klinických štúdiách (HOPE, EUROPE). Ramipril a perindopril redukujú riziko kardiovaskulárnej morbidity (2).

Farmakologická liečba zlepšujúca symptómy

Blokátory kalciových kanálov

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti v súčasnosti nepovažujú **blokátory kalciových kanálov** za lieky, ktoré zlepšujú prognózu u pacientov so stabilnou angínou pectoris. Majú významnú úlohu najmä u pacientov s prevažujúcou vazospastickou zložkou dynamickej koronárnej stenózy u variantnej angíny pectoris. Blokátory kalciového kanála, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, môžu zlepšiť prognózu u pacientov po IM, ako to potvrdila štúdia DAVIT II s verapamilom (10). Štúdia CAMELOT, ktorá porovnávala liečbu amlodipínom, enalaprilom a placebom, ukázala redukciiu primárneho ukazovateľa bez vplyvu na kardiovaskulárnu mortalitu alebo infarkt myokardu (11).

Nitráty

Nitráty znižujú nároky myokardu na spotrebu kyslíka znížením preloadu, vedú k vazodilatácii v koronárnom riečisku. Liečba dlhodobu účinkujúcimi nitrátmi znižuje počet

Tabuľka 2. Odporúčania pre farmakologickú liečbu na zlepšenie prognózy u pacientov so stabilnou angínou pectoris (2).

Trieda I

Kyselina acetylsalicylová 75 mg (60 – 160 mg) denne u všetkých pacientov bez kontraindikácie (aktívne gastrointestinálne krvácanie, alergia alebo intolerancia) (úroveň dôkazov A)

Liečba **statínom** u všetkých pacientov s aterosklerotickou chorobou srdca (úroveň dôkazov A)

ACE inhibítory u všetkých pacientov so súčasťou ďalšou indikáciou pre ich podávanie – arteriálna hypertenzia, srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory, infarkt myokardu s dysfunkciou ľavej komory, diabetes mellitus (úroveň dôkazov A)

Betablokátory u pacientov po infarkte myokardu alebo so srdcovým zlyhávaním (úroveň dôkazov A)

Trieda IIa

ACE inhibítory u všetkých pacientov a dokázanou koronárnou chorobou srdca (úroveň dôkazov B)

Klopidogrel u pacientov alergických na kyselinu acetylsalicylovú (úroveň dôkazov B)

Vysoká dávka **statínov** u pacientov s dokázanou koronárnou chorobou a vysokým rizikom (odhadovaná mortalita > 2 % ročne) (úroveň dôkazov B)

Trieda IIb

Liečba **fibrátom** u pacientov s nízkym HDL cholesterolom a vysokými triacylglycerolmi u pacientov s DM alebo s metabolickým syndrómom (úroveň dôkazov B)

Tabuľka 3. Odporúčania pre farmakologickú liečbu na zlepšenie symptómov a/alebo redukciu ischémie u pacientov so stabilnou angínou pectoris (2).

Trieda I

Používanie krátkodobého nitroglycerínu pre akútne potlačenie symptómov a situačnú profylaxiu (úroveň dôkazov B)

Otestovať efektívnosť betablokátoru a titrácia do plnej dávky, zabezpečiť 24-hod. antiischemickú ochranu (úroveň dôkazov A)

V prípade intolerancie betablokátoru alebo nedostatočnej účinnosti začať terapiu blokátormi kalciových kanálov (úroveň dôkazov A), dlhodobo pôsobiacim nitrátom (úroveň dôkazov C), nikorandilom (úroveň dôkazov C),

V prípade nedostatočnej monoterapie betablokátorom pridať dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov (úroveň dôkazov B)

Trieda IIa

V prípade intolerancie betablokátorov vyskúšať inhibítory sínusového uzla (úroveň dôkazov B)

Ak je monoterapia blokátormi kalciových kanálov alebo kombinovaná terapia (blokátor kalciových kanálov + betablokátor) nedostatočná, nahraďte BKK dlhodobo účinkujúcim nitrátom alebo nikorandilom. Vyhnúť sa navodeniu nitrátovej tolerancie (úroveň dôkazov C)

Trieda IIb

Metabolická liečba môže byť pridaná do liečby, alebo nasadená ako substitučná liečba v prípade, ak konvenčné lieky nie sú tolerované (úroveň dôkazov C)

ischemických príhod, môže zvýšiť toleranciu záťaže, neovplyvňujú však prognózu. Nitráty sú však stále obľúbené v bežnej klinickej praxi v našich ambulanciách. Krátkodobo účinkujúce nitráty vedú k okamžitému potlačeniu symptómov a používajú sa na situačnú profylaxiu.

Molsidomín

Molsidomín je vazodilatačne pôsobiaca látka, ktorá v príslušných dávkach pôsobí podobne ako nitráty.

Inhibítory sínusového uzla

Prvý **selektívny špecifický inhibítor I_p** ivabradín redukuje frekvenciu srdca so stabilnou AP. Je bezpečný i pre pacientov s AP, ktorí majú frekvenciu srdca zvýšenú len mierne.

Podmienkou užívania ivabradínu je prítomnosť sínusového rytmu. V štúdií BEAUTIFUL bol účinnok ivabradínu sledovaný u pacientov s ischemickou chorobou srdca, ejekčnou frakciou menej ako 40 %. Ivabradín neznížil celkovú mortalitu, znížil však počet hospitalizácií pre fatálny a nefatálny infarkt myokardu a u pacientov s bazálnou srdcovou frekvenciou viac ako 70/min (12).

Metabolicky pôsobiace látky

Metabolicky pôsobiace látky chránia myokard pred ischémiou zvýšením metabolizmu glukózy vo vzťahu k metabolizmu mastných kyselín. Sú výhodné v kombinácii s hemodynamicky aktívnymi liekmi, pretože neovplyvňujú tlak krvi, srdcovú frekvenciu ani prevodové pomery v myokarde. Možno ich použiť u pacientov,

ktorí netolerujú hemodynamicky pôsobiace lieky (betablokáto

Aktivátory draslíkových kanálov

Predstaviteľ aktivátorov draslíkových kanálov **nikorandil** má duálny mechanizmus účinku ako aktivátor draslíkových kanálov s nitrátovou časťou a s účinkom podobným nitrátom. Klinická štúdia IONA dokázala signifikantné zníženie veľkých koronárných príhod u pacientov so stabilnou AP, avšak bez vplyvu na mortalitu alebo nefatálny infarkt myokardu (15).

Zhrnutie

Odporúčania pre farmakologickú liečbu na zlepšenie prognózy u pacientov so stabilnou angínou pectoris uvádza tabuľka 2 (2). **Odporúčania pre farmakologickú liečbu na zlepšenie symptómov a/alebo redukciu ischémie** u pacientov so stabilnou angínou pectoris uvádza tabuľka 3 (2).

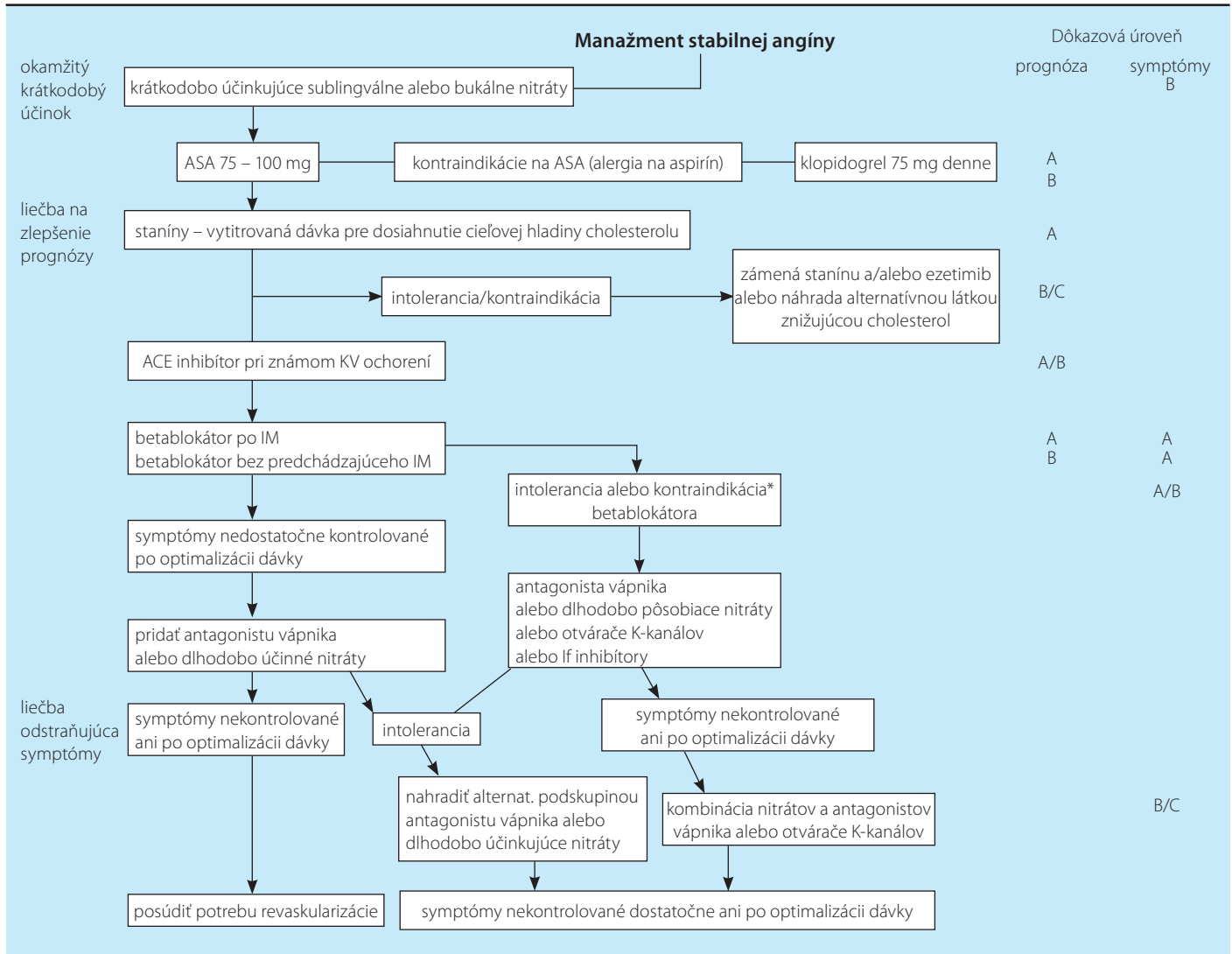
U pacientov s AP je potrebná **iniciálna diagnostika a stratifikácia rizika**. Pri **voľbe farmakoterapie** je odporučená **stratégia** tak, ako ju uvádza **algoritmus** na obrázku 1 (2).

Nezastupiteľná je včasná identifikácia a diagnostika pacientov s AP, najmä u pacientov s nárastom rizika mortality v dôsledku akcelerovanej progresie ochorenia. **V liečbe AP** má nevyhnutné miesto liečba rizikových faktorov aterosklerózy, implementácia zmien životného štýlu. U vysoko rizikových pacientov, t.j. u pacientov s predchádzajúcou kardiovaskulárnou príhodou alebo u pacientov s diabetes mellitus zahŕňa:

- dôslednú kontrolu hodnôt krvného tlaku (< 130/80 mmHg) pokiaľ je to možné;
- celkový cholesterol < 4,5 mmol/l, ak je to možné < 4,0 mmol/l;
- LDL cholesterol < 2,5 mmol/l, ak je to možné < 2,0 mmol/l;
- glykémia nalačno < 6,0 mmol/l;
- HbA1c < 6,5 %, ak je to možné (16).

Pacientov s AP je potrebné liečiť s využitím odporúčaných liekov. Je však potrebné pacientom predpisovať **skutočné odporúčané dávky liekov** a nepodliehať terapeutickému alibizmu s výrazným poddávkovaním účinných látok. Liečba AP by mala byť prispôbená

Obrázok 1. Algoritmus liečby stabilnej angíny pectoris.



potrebám konkrétneho pacienta a taktiež by mala byť **individuálne monitorovaná**. Dávkovanie jedného liečiva je treba optimalizovať skôr, ako sa pridá ďalšie liečivo, a tak sa vyhnúť nevhodnej a škodlivej polypragmázii.

Literatúra

1. Panico S, Mattiello A. Epidemiology of cardiovascular diseases in women in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 6: 379–385.
 2. Fox K, Garcia MA, Parma DA et al. 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.
 3. Filipová S, Hatala R, Dukát A et al. Komentár expertnej skupiny Slovenskej kardiologickej spoločnosti k Súhrnu odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment stabilnej angíny pectoris. *Cardiol* 2007; 2: 104–108.
 4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 15: 1503–1516.
 5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for pre-

vention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
 6. Hricák V. a expertná skupina Slovenskej kardiologickej spoločnosti. Aktualizované odporúčania pre používanie clopidogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, stabilnou angínou pectoris a pri sekundárnej prevencii aterosklerotických príhod. *Cardiol* 2009; 18: 87–90.
 7. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)† Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
 8. Yusuf S. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 patients. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 9. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. *Treatments following myocardial infarction. JAMA* 1988; 260: 2088–2093.
 10. The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 779–785.
 11. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.

12. Fox K, Ford I, Steg PG et al. BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.
 13. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomised, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Dis* 2003; 14: 171–179.
 14. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375–1382.
 15. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–1275.
 16. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European Guidelines on CVD Prevention in clinical practice. *EJCPR* 2007; 14 (suppl 2): S1–S113.

MUDr. Anna Vachulová, PhD.
 II. interná klinika LF UK a UNB
 Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
 annavachulova@yahoo.com



Viac informácií nájdete na

www.solen.sk