

EXISTUJE EFEKTIVNÍ LÉČBA PACIENTŮ S REFRAKTERNÍ ANGÍNOU?

MUDr. Jana Gandalovičová, prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

II. interní klinika VFN a LF UK, Praha

Refrakterní angína je definována jako přetrvávání anginózních obtíží u pacientů, kde byly vyčerpány dostupné terapeutické metody. Tento stav je svízelnou situací nejen pro pacienta, ale i pro lékaře. Článek shrnuje dosavadní poznatky a možnosti terapie pacientů s refrakterní angínou, uvádí doporučení Evropské kardiologické společnosti ohledně postupů v léčení těchto pacientů. Klíčová slova: refrakterní angína, farmakoterapie, neuromodulace, laserová revaskularizace, angiogeneze.

DOES EFFECTIVE THERAPY EXIST FOR PATIENTS WITH REFRACTORY ANGINA?

Refractory angina is a chronic condition characterized by presence of angina in patients in whom all conventional therapeutic approaches have failed to control their symptoms. This condition is troublesome not only for a patient, but for a physician as well. The article summarizes current knowledge and therapeutic options of patients with refractory angina, introduces recommendations of European Society of Cardiology regarding evaluation and treatment of these patients.

Key words: refractory angina, pharmacotherapy, neuromodulation, laser revascularization, angiogenesis.

Úvod

Stále více pacientů s onemocněním koronárních cév trpí ischemickými příznaky, které nereagují na klasickou farmakologickou léčbu ani na intervenční revaskularizaci. Aby byl pacient označen diagnózou refrakterní anginy (RA), v anglosaské literatuře někdy nazývané end-stage coronary artery disease nebo intractable angina, musí splňovat dvě kritéria. Jeho objektivní známky ischemie vedou k závažným omezujícím příznakům, zároveň jsou vyčerpány všechny dostupné farmakologické a intervenční způsoby léčby, ať cestou perkutánních koronárních intervencí (PCI), tak aortokoronárních by-passových revaskularizací (CABG – coronary artery by pass graft).

Zpráva Společné studijní skupiny Evropské kardiologické společnosti pro léčbu RA (ESC Joint Study Group on the treatment of RA) z r. 2002 (15) definuje refrakterní angínu následovně: „*Refrakterní angína pectoris je chronickým onemocněním charakterizovaným přítomností anginy způsobené koronární insuficiencí při onemocnění koronárních tepen, které nemůže být kontrolováno kombinací farmakoterapie, angioplastiky a CABG. Přítomnost reverzibilní myokardiální ischemie jako příčiny symptomů by měla být klinicky potvrzena. Pojem chronická je míněno trvání více než tři měsíce.*“ Jedná se o jedince, kteří se již většinou podrobili opakovaným PCI nebo chirurgické revaskularizaci v minulosti a zároveň nejsou vhodnými kandidáty pro další výkony z možných následujících příčin:

- nevhodná anatomie, difuzní koronární skleróza
- předcházející jeden nebo více CABG, které vylučují, že by pacienti těžili z další eventuální revaskularizace, nebo které neumožňují další revaskularizaci
- nedostatek materiálu na provedení aortokoronárních by-passů
- snížená funkce levé komory (LK) u pacientů s předěšlým CABG nebo PCI
- jiná onemocnění, která zvyšují perioperační a pooperační morbiditu a mortalitu – chronické renální selhání, závažná plicní onemocnění a jiné.

Pacienti většinou spadají do funkčních kategorií anginy pectoris (AP) III-IV dle Canadian Cardiovascular Society

(CCS). Ischemické projevy se prokazují objektivními metodami, jako jsou zátěžové testy, zobrazovací zátěžové testy nebo vyšetření koronární fyziologie.

Epidemiologie

Odhadovaná roční incidence pacientů s RA je přes 100 000 v USA (18), v Evropě přibližně 30 000–50 000 (3). V důsledku zlepšené terapie počty těchto pacientů paradoxně neustále stoupají. Očekávaná doba dožití se navíc prodlužuje i u velmi nemocných pacientů.

Tradiční farmakoterapie

U většiny pacientů se syndromem AP třídy I–II dle CCS stačí ke kontrole symptomů tradiční antianginózní terapie:

- **β -blokátory** – jsou lékem první volby, snižují spotřebu O_2 snížením srdeční frekvence (SF) a kontraktility, zlepšují koronární průtok prodloužením diastolického plněního času.
- **Blokátory Ca kanálu** – snižují SF a kontraktilitu (fenylalkylaminy, benzothiazepiny), mají vazodilatační účinky na arteriální úrovni včetně koronárních arterií (dihydropyridiny).
- **Nitráty** – mají vazodilatační efekt jak ve venózním, tak v arteriálním řečišti. Působí i mírnou dilatací stenóz. Navíc jsou schopné zmírnit vazokonstrikci způsobenou endoteliální dysfunkcí.
- **Kyselina acetylsalicylová – ASA** – irreverzibilně blokuje cyklooxygenázu-1, tím snižuje produkci proagregačního tromboxanu A_2 . Antiagregačním působením stabilizuje plát a zabraňuje vzniku trombu na něm. Při alergii na ASA je možno použít clopidogrel nebo ticlopidin.
- **Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu – ACEI** – na základě nedávno publikovaných studií byly zařazeny jako antiischemické léky. Studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) popsala 22 % snížení mortality a rekurentních ischemických příhod u pacientů s ICHS s normální systolickou funkcí při terapii ramipilem (27). Podobných výsledků dosáhla i studie EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease).

- **Statiny** – stabilizují plát a mají protizánětlivé účinky (↓CRP). Studie AVERT popsala redukci rekurentních ischemických příhod při užití vysokých dávek atorvastatinu (21).

Tam, kde nestačí farmakoterapie ke kontrole příznaků, je indikována selektivní koronarografie, při vhodné anatomii pak PCI nebo CABG.

Přes tyto terapeutické modalit existují symptomatictí pacienti – tj. pacienti s refrakterní anginou, u kterých tradiční farmakoterapie nestačí kontrolovat symptomy a kteří mají koronarografický nález nevhodný k revaskularizaci.

Co jim lze nabídnout?

Alternativní farmakoterapie

- **Přidání další antiagregační látky**, tj. clopidogrel a ASA. Studie CURE prokázala relativní snížení rekurentních ischemických příhod o 20 % u akutních koronárních syndromů (17). Je však pouhou spekulací tento výsledek extrapolovat na pacienty s RA.
- **Užití nízkomolekulárních heparinů – LMWH** – dvě randomizované placebem kontrolované studie zabývající se přidáním LMWH pacientům se stabilní AP prokázaly příznivý efekt snížením anginózních epizod a lepší tolerancí zátěže. LMWH nebyly studovány u pacientů s RA, proto je na místě opatrnosti v doporučení LMWH k terapii RA.
- **Trombolytika** – byly uskutečněny dvě studie, které ukázaly potenciální prospěch užitím urokinázy u pacientů s RA. Chronické intermitentní podávání urokinázy u pacientů s výchozími vyššími hladinami fibrinogenu vedlo k významnému snížení anginózních příhod po 12 týdnech léčby (12, 25). Limitací těchto studií byla absence kontrolní placebo skupiny.
- **Užití částečných inhibitorů oxidace mastných kyselin** – slibná skupina léků (např. ranolazin), které zasahují do metabolismu myokardu zvýšeným využitím glukózy na rozdíl od méně energeticky výhodné oxidace mastných kyselin. Nedávno dokončená randomizovaná placebem kontrolovaná studie s ranolazinem CARISA s 823 pacienty prokázala po dvou týdnech terapie lepší toleranci zátěže, sníženou četnost bolestí (14). Podobně česká studie TRIKET s trimetazidinem (Preductal) prokázala snížení spotřeby nitroglycerinu o 50 % ve 12 týdnech terapie.
- **Terapie cheláty** – poprvé byla navržena v 50. letech jako možná terapie aterosklerózy (AS) na základě pozorování pacientů se syndromem AP, kteří byli léčeni EDTA pro otravu olovem. Následně u nich došlo k úlevě anginózních obtíží. Hypotéza o prospěšném působení chelátů spočívala ve schopnosti chelátů extrahovat Ca z AS plátů. Tato hypotéza nebyla nikdy vědecky ověřena. Debata o jejich možném účinku nedávno probíhala jak v USA, tak Evropě, kde se objevila četná pracoviště využívající alternativní léčbu.

Po zhodnocení všech dostupných dat z randomizovaných placebem kontrolovaných studií byly publikovány články prokazující neúčinnost terapie cheláty. Na jejich základě AHA nedoporučuje tuto terapii u pacientů s ICHS (10).

Neuromodulace

Několik metod bylo zkoušeno na začátku 80. let k ulehčení anginózních obtíží přerušením nebo modifikací aferentních nervových drah vedoucích bolestivé podněty. Nejslibnějšími se jeví:

- **Transkutánní elektrická stimulace nervů (TENS – transcutaneous electrical nerve stimulation)** – principem této metody je, že vysokofrekvenční stimulace myelinizovaných vláken A inhibuje impulzy vedené nemyelinizovanými vlákny C a tak snižuje aktivaci centrálních receptorů bolesti. V praxi se dvě elektrody přiloží na hrudník, jedna v dermatomu největší bolesti, druhá v kontralaterálním, a stimuluje se podprahovou intenzitou, tj. intenzitou, která ještě nevyvolává bolest. Dochází k ústupu symptomů a snižuje se spotřeba nitrátů, zlepšuje se tolerance zátěže. Mezi nežádoucí účinky patří iritace kůže a parestézie (5).
- **Stimulace míchy (SCS – spinal cord stimulation)** – se zdá být slibnější metodou. Elektroda se vpraví do epidurálního prostoru v úrovni Th1 a stimulator se umístí subkutánně do levého epigastria. Podobným mechanismem jako TENS dochází k úlevě symptomů. Snižuje se myokardiální spotřeba kyslíku, dochází k redistribuci krevního toku do ischemických oblastí, zřejmě hlavně neurohormonálními mechanismy (11). Bylo provedeno několik randomizovaných studií, např. studie ESBY porovnávala SCS s CABG u 104 pacientů nevhodných k PCI – v šesti měsících sledování byly SCS a CABG ekvivalentní. Lze soudit, že SCS nemá vliv na mortalitu, ale zlepšuje symptomy a kvalitu života těchto pacientů (16).

Asi kolem 2000 pacientů je léčeno SCS globálně, přibližně na 4000 je léčeno TENS. Klinické sledování těchto pacientů ukazuje, že tato léčba asi u 80 % z nich přináší dlouhodobou úlevu od symptomů, redukuje četnost bolestí, zvyšuje fyzickou aktivitu a zlepšuje kvalitu života.

Vedle těchto metod se méně uplatňují **torakální epidurální anestézie** (dobrá úleva symptomů, ale častější komplikace, hlavně infekční), **endoskopická torakální sympatikotomie** (elektrokoagulace levostranných sympatických ganglií, experimentální terapie – 80 pacientů, Švédsko, dr. Strittesky, KAR VFN Karlovo náměstí, má soubor asi 15 pacientů) a **blokáda levého ganglion stellatae** (ablace sympatiku injekcí s lokálním anestetikem, nutno opakovat, levná, studována hlavně v UK).

Externí kontrapulzace

Tato metoda se hlavně používá v USA – EECOP – enhanced external counterpulsation. Principem je časovaná postupná inflace a deflace tlakových manžet na dolních končetinách (DK) s cílem zvýšit žilní návrat, snížit after-

load levé komory (LK) a zvýšit diastolický plnicí tlak. Výsledkem je zlepšení koronární perfuze. Používá stejného principu jako intraaortální balonková kontrapulzace. Na začátku systoly se manžety vyfukují, tím se redukuje diastolický TK a snižuje se afterload. Na zvířecích modelech docházelo i k podpoře rozvoje kolaterální cirkulace nejspíše cestou otevření dříve dormantních, tj. nevyužitých cév a angiogenezí.

Technicky EECPP probíhá v jednohodinových sezeních po 4–7 týdnů, která jsou časově náročná a nepohodlná. Dochází k symptomatické úlevě (9).

Laserová revaskularizace – LR

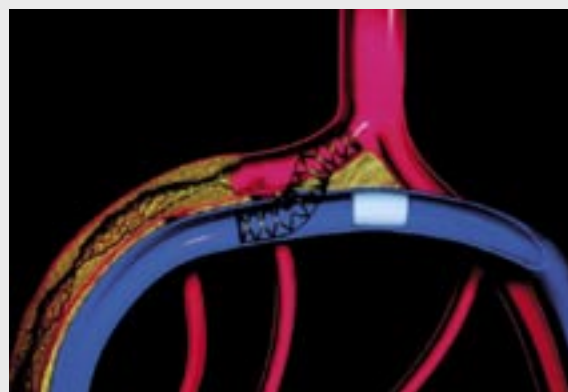
Pomocí laserové revaskularizace se vytvářejí kanály myokardem ve snaze o jeho přímou revaskularizaci (idea vznikla na základě poznání srdeční fyziologie plazů, u kterých neexistuje epikardiální koronární cirkulace, 90 % krevní zásoby jde přímo komorou sítí kanálů). Vývoj LR se datuje do 30. let, první pokusy spadají do 50. let, následuje ústup vzhledem k uvedení CABG. Metoda se vrací v druhé polovině 80. let. Je jedinou metodou schválenou americkou Food and Drug Administration (FDA) k léčbě RA.

- **Transmyokardiální laserová revaskularizace (TMLR)** – spočívá v provedení levostranné laterální torakotomie a za použití vysokoenergetického CO₂ laseru se vytvoří 10–50 transmuralních kanálů. Úspěšná transmyokardiální punkce je intraoperativně ověřována transezofageální echokardiografií objevením se bublin nebo mikroductin v myokardu LK. Epikardiální ústí kanálu se uzavírá spontánně nebo manuální kompresí. Celý výkon trvá cca 2–3 hodiny, není třeba extrakorporálního oběhu ani kardioplegie. V r. 1997 Horvath et al. publikoval výsledky TMLR jako terapie u pacientů s RA v první multicentrové nerandomizované studii, kde bylo popsáno signifikantní zlepšení anginózních symptomů a myokardiální perfuze thaliovou scintigrafií v 12měsíčním sledování (7).

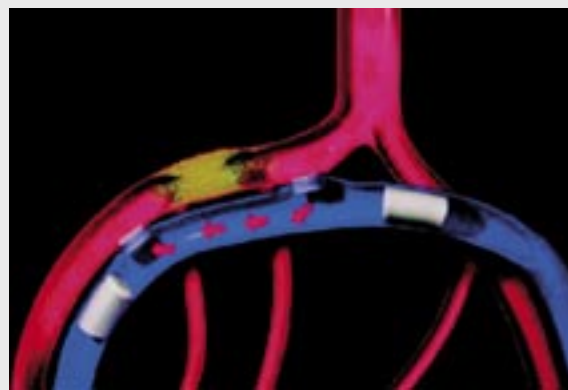
První studie porovnávající TMLR+konvenční farmakoterapii k pouze konvenční farmakoterapii u pacientů třídy AP III–IV byla publikována v r. 1997. Po 12 měsících se zlepšila u pacientů léčených TMLR tolerance zátěže, třída angíny (většinou o dvě třídy). Snížila se nutnost medikace a počet pobytů v nemocnici. Mortalita nebyla ovlivněna. Tyto nálezy byly potvrzeny dalšími studiemi z nedávné doby (ATLANTIC Study) (2, 24).

Přesto řada odborníků zůstává opatrná nad výsledky těchto studií, hlavně nad faktem, že chybí objektivní důkazy zlepšení (snížení mortality, zlepšení ejekční frakce LK, myokardiální perfuze). Placebo efekt zoufalých nemocných s RA není jistě zanedbatelný.

Obrázek 1. Princip PICVA



Obrázek 2. Princip PICAB



- **Perkutánní transmyokardiální laserová revaskularizace (PTMLR)** – je metodou, která používá stejný princip, ale méně invazivní katetrizační přístup. Výsledky jsou zatím předběžné, ale podobají se výsledkům TMLR, tj. zlepšení tolerance zátěže, třídy AP dle CCS..., neovlivnění mortality, např. randomizovaná studie PACIFIC publikovaná v r. 2000 (20). Počáteční entuziasmus byl trochu ztlumen výsledky nedávné studie DIRECT. Jednalo se o randomizovanou placebem kontrolovanou prospektivní studii 298 pacientů, která je rozdělila do tří ramen: placebo, PTMLR, low dose PTMLR (vytvořených 10–15 kanálů), high dose PTMLR (20–25 kanálů). Nikdo z pacientů nevěděl, jakou intervenci absolvoval. Po šesti měsících byla studie předčasně zastavena, protože všechny tři skupiny vykazovaly stejné parametry – zlepšení tolerance zátěže na stejné úrovni, zlepšení o dvě třídy CCS atp. (9). V současné době je mechanismus zlepšení symptomů nejasný, pouze placebo efekt? Je nutný další výzkum. Globálně je metodou TMLR léčeno na 8 000 pacientů, PTMLR na 2 000 pacientů, hlavně v USA.

Léčebná angiogeneze

Angiogeneze představuje komplexní proces tvorby nových cévních struktur. Pojmem **angiogeneze** v užším slova smyslu rozumíme formaci nových kapilár z preexistujících, zvyšuje se tak jejich denzita. **Arteriogeneze** spočívá v rozšíření a rozvětvení již preexistujících arteriol do malých muskulárních arterií, tím zmohutnění kolaterálního řečiště (1). V léčebné angiogenezi jsou používány dvě základní metody:

a) Aplikace růstových faktorů vytvořených rekombinantní technologií

Používá se především rekombinantní VEGF – vascular endothelial growth factor, a rekombinantní FGF – fibroblast GF. Po experimentálních studiích byly použity zpočátku u nemocných s kritickou ischemií tepen dolních končetin. Brzy následovala aplikace pacientům s RA, a to intrakoronárně, intravenózně a intramyokardiálně. Schumacher et al. jako první aplikoval rekombinantní FGF 20 pacientům s nemocí tří tepen intramyokardiálně blízko anastomózy mamární arterie s ramus interventricularis anterior (LIMA-RIA). Po 12 týdnech byli pacienti vyšetřeni angiograficky, byla následně prokázána formace kapilár v místě injekce (26). V další studii Hendel et al. použili VEGF intrakoronárně u 14 pacientů a zkoumali vliv na myokardiální perfuzi po 30 a 60 dnech od aplikace. S použitím vyšší dávky VEGF došlo ke zlepšení perfuze myokardu (6).

b) Genová terapie

Terapeutický genový přenos spočívá v transferu DNA do somatických buněk pomocí vektoru, kterým může být plazmid nebo častěji adenovirus. Hostitelská buňka pak po určitou dobu produkuje příslušný protein. Nejčastěji se používá v případě RA DNA kódující VEGF a v poslední době také FGF.

První v r. 1996 Isner et al. publikoval důkaz efektivnosti vaskulární angiogeneze u pacienta s ischemickou končetinou intraarteriálním genovým transferem VEGF plazmidu. Použitím balonu potaženého plazmidem do *a. poplitea* angiograficky potvrdil nárůst kolaterál v oblasti kolene ve čtyřech týdnech po aplikaci. Další studie následovaly s použitím i i. m. s podobným efektem (8).

V r. 1998 Losordo et al. uveřejnil první randomizovanou studii s přenosem plazmidu VEGF intramyokardiálně u pěti pacientů s RA. Pomocí SPECT byla prokázána redukce ischemie v jednom i ve dvou měsících (13).

Přes tyto slibné výsledky pokračovala diskuze o nejvhodnějším vektoru. Plazmidy totiž představují relativně neefektivní přenos genového materiálu. Jsou nedosta-

tečně vychytávány většinou buněk a nejsou chráněny proti buněčným obranným mechanismům.

Proto nedávno uveřejněné studie používají jako vektoru adenoviru, díky kterému je možné dosáhnout větší produkce kódujícího proteinu, tj. nejčastěji VEGF, je zde ale jisté nebezpečí vektorem indukované cytotoxicity a zánětlivých reakcí.

V r. 1999 Rosengart et al. provedl adenovirální VEGF transfer u 21 pacientů přímo intramyokardiálně. Po 30 dnech při selektivní koronarografii (SKG) a SPECTu myokardu došlo ke zlepšení kinetiky stěny a prokrvení postižených oblastí (23).

Pochybnosti o eventuálním placebovém efektu vedly k designování první randomizované, zaslepené, placebem kontrolované studie **AGENT (Adenovirus GENE Therapy trial)**, jejíž výsledky byly prezentovány v r. 2001. Zahrnula 79 pacientů, 60 z nich dostalo intrakoronárně rekombinantní adenovirus FGF, 19 placebo. Léčebná skupina měla signifikantní zlepšení v toleranci zátěže s porovnáním placebové skupiny, která ale také prokázala zlepšení (4).

V listopadu 2002 na zasedání American Heart Association byly zveřejněny ještě nepublikované výsledky studie REVASC, které opět podpořily příznivý efekt genové terapie. V studii bylo zahrnuto 67 pacientů s RA, kteří nebyli vhodnými kandidáty ke konvenčním způsobům revaskularizace. Byli randomizováni buď k optimální farmakoterapii, nebo přímé myokardiální injekci VEGF cestou minitorakotomie. Primárním end pointem bylo sledování časového intervalu do objevení se 1 mm ST depresí při zátěži ve třech, resp. šesti měsících. Ve třech měsících nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl, ale v šesti měsících u pacientů léčných pomocí genového transferu došlo k prodloužení tolerance zátěže cca o jednu minutu. Další sledované parametry (zlepšení funkční třídy AP, celkové trvání zátěže) se signifikantně také vylepšily. U čtyř pacientů došlo k závažným srdečním komplikacím souvisejícím s operačním výkonem, dva z nich v jejích důsledku zemřeli. Autoři jsou přesvědčeni, že dalším směrem k prevenci takto závažných komplikací je použití katetrizačního přístupu pro transfer genového materiálu (22).

Již teď je jasné, že genová terapie představuje velmi slibný směr, zbývá ještě najít co nejvhodnější vektor umožňující vysokou efektivnost při co nejmenší toxicitě a co nejlepší cestu aplikace (i. v. vs intrakoronární, perkutánní vs chirurgická – minitorakotomie). Během genové terapie může dojít k přechodnému vzestupu CRP, proteinurii a trombocytopenii. Příliš velká dávka virového vektoru však může vést k vážným následkům až úmrtí, hlavně u imunokompromitovaných jedinců.

Perkutánní in situ koronární venózní arterializace (PICVA)

Principem této metody je přesměrování proudu tepenné krve z uzavřené postižené tepny do sousední koronární žíly. Tím se žíla arterializuje a zajišťuje retrogradní perfuzi v ischemické oblasti. První použití této metody se datuje do 40. let. K oživení došlo zcela nedávno.

V r. 2001 publikoval Oesterle et al. (19) první úspěšnou PICVA u 53letého diabetického muže s RA, CCS IV. Technicky tento postup vyžaduje zobrazení uzavřené tepny a odpovídající velké žíly. Jehla se pod UZ kontrolou zave-

de proximálně nad uzávěr v tepně a odtud do sousední žíly, pak se mezi ně umístí konektor podobný stentu a proximálně do žíly zátka. Tím je zabezpečena retrogradní perfuze (obrázek 1). Zmíněný pacient neměl anginózní příznaky déle než jeden rok, SPECT prokázal zlepšenou perfuzi.

Další podobnou metodou je *perkutánní in situ koronární arteriální by-pass (PICAB)*. Při něm se arteriální proud přesměruje z postižené tepny do sousední žíly a zase zpět do tepny pod lézí. Tato technika vyžaduje vytvoření dvou AV píštělí nad a pod lézí a zablokování žíly distálně i proximálně (obrázek 2).

V současné době se tyto metody stále považují za experimentální, skýtají však obrovský potenciál hlavně u pacientů s poměry nevhodnými k tradičním revaskularizačním výkonům.

Transplantace srdce

Je finální možností pro pacienty s RA, u kterých i experimentální terapie selhává.

Závěr

Jak pro pacienta, tak pro lékaře je refrakterní angína frustrujícím stavem. Skupina těchto pacientů se v důsledku zlepšené péče farmakologické a intervenční neustále zvětšuje. Než je pacient označen diagnózou RA, měla by být maximalizována jeho farmakoterapie a znovu posouzen koronarografický nálezn. Až potom by se mělo přikročit k využití zmíněných léčebných metod, z nichž některé jsou stále považovány za experimentální.

Studijní skupina Evropské kardiologické společnosti pro léčbu RA navrhuje tři terapeutické alternativy:

- transkutánní elektrickou stimulaci nervů, stimulaci míchy
- blokádu levého ganglion stellatae
- torakální epidurální anestezii, endoskopickou torakální sympatiktomií, event. laserovou revaskularizaci.

Další výzkum v této oblasti neustále probíhá a jistě v budoucnosti přinese odpovědi na dosud neobjasněné problémy.

Literatura

1. Aschermann M. Biorevaskularizace – naděje pro 21. století? Cor Vasa 1999; 41: 480–482.
2. Burkhoff D, Schmidt S, et al. The Angina Treatments- Lasers And Normal Therapies In Comparison Investigators (ATLANTIC). Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. Lancet 1999; 354: 885–890.
3. Eliasson T, et al. Treatment guidelines for refractory angina pectoris now available. Therapeutic method varying between behavior therapy and heart transplantation. Lakartidningen 2001; 98: 5170–5174.
4. Grines CL, Watkins MW, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) Trial in Patients With Stable Angina Pectoris. Circulation 2002; 105: 1291.
5. Hautvast RWM, Brouwer J, et al. Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris: a prospective ambulatory electrocardiographic study. Clin Cardiol 1998; 21: 33–38.
6. Hendel RC, Henry TD, et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. Circulation 2000; 101: 118–121.
7. Horvath KA, Cohn LH, et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization as sole therapy for end-stage coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 645–654.
8. Isner JM, Pieczek A, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of ph VEGF 165 in patient with ischemic limb. Lancet 1996; 348: 370–374.
9. Kim MC, Kini A, Shara SK. Refractory angina pectoris. Mechanism and therapeutic options. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 923–934.
10. Knudson ML, Wyse DG, et al. Chelation therapy for ischemic heart disease: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287: 481–486.
11. Latif OA, Nedelkovic SS, et al. Spinal cord stimulation for chronic intractable angina pectoris: a unified theory on its mechanism. Clin Cardiol 2001; 24: 533–541.
12. Leschke M, Schoebel FC, et al. Long-term intermittent urokinase therapy in patients with end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris: a randomised dose-response trial. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 575–584.
13. Losordo DW, Vale PR, et al. Gene therapy for myocardial injection of ph VEGF 165 as a sole therapy for myocardial ischemia. Circulation 1998; 98: 2800–2804.
14. Louis AA, Manolopoulos IR, et al. Clinical trials update: The Heart Protection Study, IONA, CARISA, ANRICHD, ACUTE, ALIVE, MADIT II and RE-MATCH. Eur J Heart Fail 2002; 4: 111–116.

15. Mannheimer C, Camici P, et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002; 3: 355-370.
16. Mannheimer C, Eliasson T, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998; 37: 1157-1163.
17. Mitka M. Results of the CURE trial for acute coronary syndrome. *JAMA* 2001; 285: 1828-1829.
18. Mukherjee D, Bhatt D, et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis: how many patients might be eligible? *Am J Cardiol* 1999; 84: 598-600.
19. Oesterle SN, Reifart N, et al. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheter based coronary artery bypass. *Circulation* 2001; 103: 2539-2543.
20. Oesterle SN, Sanborn TA, et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularization for severe angina: the Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels (PACIFIC) randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1705-1710.
21. Pitt B, Waters D, et al. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
22. REVACS shows positive results for gene therapy on CAD patients in a randomized trial. *HeartWire News*; Nov 20, 2002. www.theheart.org
23. Rosengart TK, Lee LY, et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 468-474.
24. Shofield PM, Sharples LD, et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519-524.
25. Schoebel FC, Leschke M, et al. Chronic intermittent urokinase therapy in patients with end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris: a pilot study. *Clin Cardiol* 1996; 19: 115-120.
26. Schumacher B, Pecher P, et al. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 645-650.
27. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramapril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.

INTERVENČNÍ A AKUTNÍ KARDIOLOGIE

VELKÁ SOUTĚŽ O ÚČAST NA ZAHRANIČNÍM LÉKAŘSKÉM SEMINÁŘI

Podmínky účasti v soutěži: Jedinou podmínkou je objednávka předplatného časopisu *Intervenční a akutní kardiologie* na rok 2004. Stávající předplatitelé jsou do slosování zařazeni automaticky. Ročník 2003 je díky přispění farmaceutických firem distribuován zdarma (pozn.: dostáváte-li tento časopis pravidelně, nemusí to znamenat, že jej máte objednaný).

O co soutěžíme? Vydavatelství Solen pořádá každoročně několik zahraničních lékařských seminářů, jak zimních, tak i letních (letos v létě jedeme do Řecka na ostrov Kos a na Kypr, v zimě jezdíme lyžovat nejčastěji do Rakouských Alp, ale i do jiných atraktivních oblastí). Výherce bude mít možnost vybrat si jakýkoliv zahraniční seminář z aktuální nabídky vydavatelství Solen. Informace o těchto seminářích (chystaných i proběhlých) naleznete na www.solen.cz. Nejaktuálnější nabídky seminářů najdete vždy v našem časopise.

Uzávěrka přihlášek: 15. 10. 2003

Výsledky slosování budou zveřejněny v letošním čtvrtém čísle časopisu *Intervenční a akutní kardiologie*.

Časopis vychází 4x ročně.
Cena za jedno číslo pro ČR je 48 Kč, pro SR 120 Sk.

Časopis můžete objednat:
ČR: faxem 582 396 099, telefonem 582 397 408, poštou – SOLEN, s. r. o., Radošovec 672, 798 52 Konice,
e-mailem: greplova@solen.cz nebo na www.solen.cz

2004
www.solen.cz

objednávka