

Jakie leki są skuteczne u pacjentów z rozkurczową niewydolnością serca?

Micah Crouse, MD; David Flack, DO; J. William Kerns, MD; Larisa Martin, MD; Daniel Pham, MD; Ramashilpa Sudireddy, MD¹

Karen Knight, MSLS²

¹ Virginia Commonwealth University-Shenandoah, Valley Family Practice Residency, Front Royal, Va, USA

² University of Virginia, Health Sciences Library, Charlottesville, USA

Which medications benefit patients with diastolic heart failure?

The Journal of Family Practice 2011;60(2):101-108

Tłum. lek. Łukasz Cedzyński

ODPOWIEDŹ OPARTA NA FAKTACH

Stosowanie inhibitorów ACE (*angiotensin-converting enzyme*), propranololu, statyn, furosemidu i niektórych sartanów przynosi korzyść kliniczną u pacjentów z opisywanej grupy. Leki zmniejszające umieralność osób z rozkurczową niewydolnością serca to inhibitory ACE (siła zaleceń **C**, 1 prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą kontrolną), propranolol (siła zaleceń **B**, 1 badanie kliniczne z randomizacją) oraz statyny (siła zaleceń **C**, 1 prospektywne badanie kohortowe).

Furosemid powoduje poprawę w zakresie podmiotowych objawów niewydolności serca i jakości życia pacjentów (siła zaleceń **C**, 1 badanie kliniczne z randomizacją, dane kohortowe).

W badaniach wykazano różne efekty stosowania różnych sartanów w rozkurczowej niewydolności serca: kandesartan zmniejsza liczbę hospitalizacji (siła zaleceń **B**, 1 duże badanie kontrolne z randomizacją), losartan poprawia wydolność fizyczną i jakość życia (siła zaleceń **B**, 2 małe badania kliniczne z randomizacją), ale irbesartan nie powoduje poprawy w zakresie objawów podmiotowych niewydolności serca ani innych punktów końcowych (siła zaleceń **B**, 1 duże badanie kliniczne z randomizacją).

Podsumowanie dowodów klinicznych

Rozkurczowa niewydolność serca – czyli występowanie typowych objawów przewlekłej niewydolności serca przy zachowanej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF – *left ventricular ejection fraction*)¹ – jest zespołem chorobowym często spotykanym w praktyce klinicznej. Niestety w badaniach dotyczących rozkurczowej niewydolności serca nie stosuje się jednakowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca jako definiującej zachowaną funkcję skurczową. Leki, które są stosowane w rozkurczowej niewydolności serca, to diuretyki, inhibitory ACE, sartany, β -adrenolityki, antagoniści wapnia, digoksyna i statyny.

Inhibitory ACE zmniejszają umieralność

Jedno małe prospektywne badanie przeprowadzone we Francji obejmowało 358 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu pierwszego epizodu niewydolności serca z frakcją wyrzutową $\geq 50\%$. Pacjentów podzielono na dwie grupy na podstawie tego, czy został im przepisany inhibitor ACE (lizynopryl [32,3%], ramipryl [25,6%], peryndopryl [23,8%] lub enalapryl [5,5%]) przy wypisie ze szpitala, czy też nie. Autorzy badania podjęli próbę skorygowania błędu selekcji (*selection bias*) poprzez opracowanie wskaźnika skłonności i porównanie z dobranymi osobami z grupy kontrolnej.

U pacjentów, którym przepisano inhibitory ACE, uzyskano zmniejszenie śmiertelności w ciągu 5 lat o 10% (NNT [*number needed to treat*]=10).²

Wykazano różne efekty stosowania różnych sartanów

Dane dotyczące punktów oceny końcowej związanych ze stosowaniem sartanów nie są jednorodne. Kandesartan był oceniany w badaniu CHARM-Preserved, które obejmowało 3023 uczestników z 618 ośrodków w 26 krajach. Były to osoby z przewlekłą niewydolnością serca, w II do IV klasie czynnościowej NYHA, u których objawy niewydolności utrzymywały się przez co najmniej 4 tygodnie, a LVEF $>40\%$.³ W grupie pacjentów leczonych kandesartanem uzyskano istotne zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca (NNT=30, z uwzględnieniem innych czynników oddziałujących na wynik), ale nie stwierdzono zmian umieralności.

Losartan natomiast w porównaniu z placebo lub hydrochlorotiazidem wydłużał czas wykonywania wysiłku fizycznego i poprawiał jakość życia pacjentów, co zaobserwowano w 2 małych badaniach klinicznych z randomizacją obejmujących łącznie 60 pacjentów.^{4,5}

W badaniu I-PRESERVE irbesartan nie miał wpływu ani na główne, ani drugorzędowe punkty oceny końcowej obejmujące: zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p=0,35$), zgon lub hospitalizację z powodu niewydolności serca lub jakości życia ($p=0,44$).⁶ Niemniej na wynik mogło mieć wpływ skojarzone stosowanie innych leków, ponieważ 39%, 28% i 73% pacjentów w grupie przyjmującej irbesartan oraz 40%, 29% i 73% z grupy placebo otrzymywało odpowiednio inhibitor ACE, spironolakton lub β -adrenolityk.

Tabela. Leczenie pacjentów z niewydolnością serca i prawidłową LVEF: zalecenia ACCF i AHA

Zalecenie	Poziom dowodu
Kontrola skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego	Dobre dowody potwierdzające zalecenie
Kontrola częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków	Opinia ekspertów/ograniczone dowody
Stosowanie diuretyków z powodu zastoiny w krążeniu płucnym i obrzęków obwodowych	Opinia ekspertów/ograniczone dowody
Wykonanie rewaskularyzacji wieńcowej, jeśli niedokrwienie powoduje powikłania	Opinia ekspertów/ograniczone dowody
Przydatna może być kontrola rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków	Opinia ekspertów/ograniczone dowody
Skuteczne mogą być leki o działaniu β -adrenolitycznym, inhibitory ACE, sartany lub antagoniści wapnia	Opinia ekspertów/ograniczone dowody
Nie potwierdzono skuteczności działania glikozydów nasercowych	Opinia ekspertów/ograniczone dowody

ACCF – American College of Cardiology Foundation; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; AHA – American Heart Association; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
Opracowano na podst.: Hunt SA i wsp., J Am Coll Cardiol 2009.¹

Propranolol zmniejsza umieralność, ale brakuje danych dotyczących innych β -adrenolityków

Jedno prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca i LVEF $\geq 40\%$ leczonych inhibitorem ACE i diuretykiem, pokazało, iż propranolol zmniejsza umieralność całkowitą o 35% po roku leczenia (redukcja ryzyka bezwzględnego wyniosła 20%; NNT=5).⁷ Brak jest badań dotyczących klinicznego wpływu innych β -adrenolityków u osób z rozkurczową niewydolnością serca.

Diuretyki stosowane w monoterapii przewyższają leczenie złożone z diuretyków oraz innych leków

W badaniu klinicznym, w którym 150 pacjentów w wieku podeszłym z objawową niewydolnością serca i LVEF $> 45\%$ przydzielono losowo do grupy przyjmującej diuretyk w monoterapii (80% przyjmowało furosemid), diuretyk z irbesartanem lub diu-

Do zapamiętania

- Inhibitory ACE, propranolol oraz statyny zmniejszają umieralność osób z rozkurczową niewydolnością serca.
- Diuretyki podawane w monoterapii poprawiają jakość życia pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol 2009;53:e1-e90.
2. Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, et al. Prognostic impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in diastolic heart failure. Am J Cardiol 2008;101:639-644.
3. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362:777-781.
4. Little WC, Zile MR, Klein A, et al. Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in exertional hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. Am J Cardiol 2006;98:383-385.
5. Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, et al. Losartan improves exercise tolerance in

retyk z ramiprylem, wykazano, iż diuretyki stosowane w monoterapii po 52 tygodniach leczenia poprawiają zarówno wyniki uzyskiwane na skali oceny jakości życia (o 46%), jak i objawy podmiotowe niewydolności serca.⁸ Po dodaniu do takiego leczenia irbesartanu lub ramiprylu nie zaobserwowano dalszej poprawy w zakresie objawów podmiotowych ani innych korzyści.

Stosowanie statyn wiąże się z mniejszą umieralnością

W prospektywnym badaniu kohortowym obserwowano 137 pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową $> 50\%$ średnio przez 21 miesięcy.⁹ Po uwzględnieniu różnic w wyjściowych zmiennych klinicznych obserwowanych pomiędzy grupami leczenia z zastosowaniem statyn (68% pacjentów przyjmowało atorwastatynę) było związane z mniejszą umieralnością (NNT=5).

Niewielka liczba danych wskazuje na sens stosowania digoksyny, antagonistów wapnia lub innych leków rozkurczających naczynia krwionośne u pacjentów z rozkurczową niewydolnością serca.

Zalecenia

Przedstawiona tabela podsumowuje zalecenia American College of Cardiology Foundation oraz American Heart Association.¹

© Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. J Am Coll Cardiol 1999;33:1567-1572.

6. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359:2456-2467.
7. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol 1997;80:207-209.
8. Yip GW, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipiril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2008;94:573-580.
9. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. Circulation 2005;112:357-363.

Komentarz:

dr n. med. Jolanta Petruk-Kowalczyk
Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii,
4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową – HFPEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – jest coraz częściej przedmiotem doniesień dotyczących definicji tego zespołu chorobowego, patomechanizmu powstawania, leczenia oraz rokowania.

Do tej pory nie ma jednoznacznej opinii, czy niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFPEF) i niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF – *heart failure with reduced ejection fraction*) – są odrębnymi zespołami chorobowymi, czy też kolejno po sobie następującymi fenotypami jednego zespołu.^{1,2}

Starzenie się społeczeństwa, wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy jest powodem zwiększenia się liczby chorych z HFPEF. Dodatkowo wykazano, iż także nadwaga powoduje zwiększoną częstość występowania zaburzeń rozkurczu lewej komory. Z tego powodu HFPEF może w najbliższym czasie stać się dominującą postacią niewydolności serca.³

Przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie tego zespołu chorobowego budzą nadal wiele kontrowersji. Tym cenniejsze są prace go dotyczące. Bardzo ważne jest prawidłowe zdefiniowanie HFPEF, gdyż różnice w definicji mogą powodować rozbieżności cytowanych wyników.

Wiedza na temat leczenia HFPEF jest zdecydowanie mniejsza niż wiedza na temat leczenia HFREF i opiera się prawie wyłącznie na zaleceniach grup eksperckich.

Autorzy omawianego artykułu przedstawiają dane dotyczące korzyści leczenia HFPEF z zastosowaniem inhibitorów ACE, sartanów, diuretyków, propranololu i statyn. Wpływ powyższych leków na terapię osób z HFPEF nie został jednak jednoznacznie oceniony.

Podstawowe leki o ugruntowanej pozycji stosowane w leczeniu HFREF, takie jak inhibitory ACE, sartany, β -adrenolityki, antagoniści aldosteronu, diuretyki, nie mają popartej wieloma badaniami pozycji w terapii HFPEF.

W kolejnych badaniach klinicznych (a nie wszystkie z nich cytowano w pracy Crouse'a i wsp.) oceniano skuteczność leczenia HFPEF oraz jego wpływ na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczbę hospitalizacji, częstość rewaskularyzacji wieńcowych i zawałów. Sartany stosowano w następujących badaniach: LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) dotyczącym losartanu, CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Mortality and Morbidity) dotyczącym kandesar-

tanu, VALIDD (VALsartan In Diastolic Dysfunction) dotyczącym walsartanu, I-Preserve i SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol) dotyczących irbesartanu, ACEI/PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) dotyczącym peryndoprylu, HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) dotyczącym ramiprylu i LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) dotyczącym enalaprylu.

Wyniki tych badań wskazują na poprawę wydolności i jakości życia pacjentów z HFPEF (losartan, peryndopryl), zmniejszenie liczby hospitalizacji (kandesartan, peryndopryl), jednak nie pokazują wpływu tych leków na rokowanie.

W pracy przedstawiono korzyści płynące z leczenia HFPEF propranololem, natomiast w kolejnych badaniach: SWEDIC (Swedish Doppler-Echocardiographic Study) dotyczących karwedylolu i SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) dotyczących nebiwololu wykazano korzyści ze zwolnienia akcji serca poprzez wydłużenie czasu rozkurczowego napełniania lewej komory. W badaniu SENIORS stosowanie nebiwololu istotnie redukowało ryzyko wystąpienia zgonu i częstość hospitalizacji zarówno w HFPEF, jak i HFREF.⁴

Wśród leków o prawdopodobnie korzystnym działaniu wymienia się niehydropirydynowe preparaty antagonistów wapnia, które bezpośrednio przez obniżenie stężenia wapnia w cytozolu, poprawiają funkcję rozkurczową.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można stwierdzić, że rola glikozydów nasercowych w terapii HFPEF, w szczególności przy zachowanym rytmie zatokowym (badanie DIG – Digitalis Investigation Group – dotyczące digoksyny), jest kontrowersyjna, dlatego ich stosowanie ogranicza się jedynie do pacjentów z migotaniem przedsionków. Ponieważ rytm inny niż zatokowy w HFPEF może dodatkowo upośledzać napełnianie lewej komory, ważne jest eliminowanie arytmii różnymi metodami.

Stosowanie diuretyków jest uzasadnione zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i obniżeniem objętości rozkurczowej oraz ciśnienia w lewej komorze serca. Szczególnie podkreśla się korzystne właściwości indapamidu i spironolaktonu.⁵ Wydaje się, że konieczne są dalsze badania nad stosowaniem leczenia skojarzonego (diuretyku z inhibitorem ACE lub sartanem), gdyż przedstawione w artykule korzyści z monoterapii diuretykiem wymagają dalszej obserwacji. Różnicą w porównaniu z HFREF jest fakt, że długotrwałe stosowanie diuretyków w HFPEF często nie jest konieczne, a nawet niewskazane, a także to, że chorzy wymagają stosowania mniejszych dawek tych leków.

Pierwszą grupą leków o udokumentowanym korzystnym wpływie na przeżycie stosowanych w HFPEF są statyny,⁶ co nie zawsze wykazywano podczas terapii statynami w HFREF

(np. badanie CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). W badaniu tym, w populacji pacjentów w starszym wieku z objawami niewydolności skurczowej, nie wykazano istotnej redukcji umieralności podczas leczenia rozuwastatiną podczas trzyletniej obserwacji.⁷ Stosowanie tej grupy leków w niewydolności serca wymaga dalszych badań.

Nowe perspektywy w leczeniu HFPEF na podłożu nadciśnienia tętniczego stwarzają inhibitory reniny. Obecnie rozpoczęło się badanie nad stosowaniem aliskirenu (300 mg/24 h v. placebo), mające na celu ocenę wpływu leku na tolerancję wysiłku u starszych pacjentów (powyżej 55 lat) z HFPEF (Effects of Aliskiren on Patient with Heart Failure and a Normal Ejection Fraction).

Szczególnie starannie należy leczyć grupę istotnie zagrożoną progresją do HFPEF, obejmującą chorych w podeszłym wieku, osoby rasy czarnej, z cukrzycą i pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Na podstawie metaanalizy 23 badań klinicznych obejmujących prawie 200 tys. pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, przeprowadzonej w 2008 r. przez Tociego i wsp., wiadomo, że istnieje konieczność poprawy skuteczności terapii hipotensyjnej, ponieważ jest to modyfikowalny czynnik ryzyka rozwoju HFPEF.⁸ Podobne wnioski płyną z badania VALIDD, niezależnie od grupy stosowanych leków hipotensyjnych.⁹ Natomiast metaanaliza 80 badań klinicznych z 2003 r. wykazała przewagę sartanów, inhibitorów ACE oraz antagonistów wapnia nad lekami β -adrenolitycznymi w regresji przerostu lewej komory.¹⁰

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology) ustalają zasady leczenia HFPEF.¹¹ W celu zwolnienia akcji serca i wydłużenia okresu rozkurczu zaleca się stosowanie β -adrenolityków lub niedihydropirydynowych antagonistów wapnia. W celu kontroli ciśnienia tętniczego, zahamowania przerostu lewej komory i poprawy relaksacji mięśnia sercowego zaleca się stosowanie inhibitorów ACE, a w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji – sartanów. Natomiast w przypadku retencji płynów ostrożnie podaje się diuretyki. Aktualizacja wytycznych ACC i AHA z 2009 nie zmienia tego schematu postępowania.¹² W wytycznych ESC nie wskazano jednoznacznie, które leki wybrać do leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych z HFPEF.¹¹

Szczególniej uwagi wymaga grupa pacjentów w podeszłym wieku, dla których współczesna medycyna oparta na faktach

nie dostarczyła jeszcze jasnych wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego. Wyniki badania HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) wykazały istotne klinicznie korzyści ze stosowania indapamidu o przedłużonym uwalnianiu z lub bez peryndoprylu w wieku 80 lat lub więcej.¹³

Zaplanowanie badań klinicznych w grupie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową jest trudne ze względu na zaawansowany wiek i liczne schorzenia współistniejące.

Leczenie HFPEF zgodnie z wytycznymi AHA i ACC powinno polegać na leczeniu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, utrzymaniu rytmu zatokowego, prawidłowej kontroli rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków, zmniejszeniu ciśnienia żylnego i niedokrwienia mięśnia sercowego.¹²

Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne z randomizacją u pacjentów z HFPEF nad zastosowaniem leków, które poprawią rokowanie odległe w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo:

1. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:905-918.
2. Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2009;73:404-410.
3. Russa C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1368-1374.
4. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. SENIORS investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27:562-568.
5. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-1475.
6. Fukuda H, Sane D, Brucks S, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. A preliminary report. *Circulation* 2005;112:300-303.
7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios U, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
8. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008;26:1477-1486.
9. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2007;269:2079-2087.
10. Kingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46.
11. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
12. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. ACC/AHA guidelines for diagnosis and management of heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
13. Backett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.