

Zasady indywidualizacji terapii w przewlekłej niewydolności serca

prof. dr hab. med. Tomasz Zieliński

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii Instytutu Kardiologii, Warszawa

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 6(183): 64-72

Wstęp

W ciągu ostatnich 20 lat dokonał się ogromny postęp w leczeniu niewydolności serca w zakresie farmakoterapii, elektroterapii i wspomagania krążenia. Wydłużenie czasu przeżycia w populacji ogólnej, w tym pacjentów z chorobami układu krążenia, powoduje wzrost liczby osób z objawami niewydolności serca, której często towarzyszą choroby innych narządów. Dotyczy to zwłaszcza osób w podeszłym wieku, u których współistnienie kilku chorób jest raczej regułą niż wyjątkiem.

Częste występowanie niewydolności serca i wielu chorób współistniejących powoduje, że opiekę nad takimi pacjentami muszą sprawować nie tylko kardiolog, lecz także lekarze różnych innych specjalności, włącznie z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej.

W przypadku pojawienia się u pacjenta objawów niewydolności serca lub ich zaostrzenia jednocześnie z wdrożeniem odpowiedniego leczenia objawowego należy jak najszybciej ustalić etiologię tego zespołu chorobowego, aby rozpocząć także leczenie przyczynowe. Mimo że leczenie przyczynowe jest możliwe tylko u małej części chorych z niewydolnością serca, to ze względu na jego wpływ na ich dalsze losy wymaga rozważenia u wszystkich pacjentów z nowo rozpoznaną lub zaostrzoną niewydolnością serca.

Profilaktyka i leczenie przyczynowe

Priorytetem powinno być zapobieganie rozwojowi niewydolności serca przez optymalne leczenie chorób będących jej przyczyną. Według klasyfikacji ACC/AHA¹ (American College of Cardiology/American Heart Association) występowanie chorób sprzyjających rozwojowi niewydolności serca uznawane jest za jej stadium IA.

Właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, cukrzycy i chorób nerek stanowi profilaktykę pierwotną niewydolności serca.

Stopniowo narastające objawy charakterystyczne dla niewydolności serca, takie jak zmniejszenie tolerancji wysiłku lub duszność wysiłkowa, występują stosunkowo często u osób w podeszłym wieku, niemniej nie zawsze słusznie traktowane są jako

naturalny przebieg starzenia się organizmu. Poza najczęstszymi chorobami prowadzącymi do niewydolności serca, czyli nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, bardzo ważne jest wykluczenie innych jej przyczyn, w szczególności wad serca (tab. 1).

Spośród wad zastawkowych serca największe znaczenie ma umiarkowana lub ciężka niedomykalność mitralna oraz istotne hemodynamicznie zwężenie zastawki aortalnej. W razie ich występowania chorego należy skierować do kardiologa w celu dokładnej oceny wskazań i możliwości leczenia operacyjnego. Obawy przed zabiegiem najczęściej zgłaszają pacjenci w podeszłym wieku. W przypadku objawowego (ból wieńcowy, utrata przytomności, zaburzenia rytmu), istotnego hemodynamicznie zwężenia zastawki aortalnej leczenie farmakologiczne jest jednak nieskuteczne, a rokowanie bez usunięcia zwężenia złe. Ryzyko zgonu okołoperacyjnego związane z izolowaną operacją wady zastawki aortalnej jest dość niskie i w większości ośrodków kardiologicznych nie przekracza 3-4%, natomiast w przypadku izolowanej operacji zastawki mitralnej nieco większe, ale nie wyższe niż 3-9% w razie konieczności wymiany zastawki i nie wyższe niż 3% w razie naprawy zastawki.²

Ryzyko to wzrasta, jeśli konieczne jest jednoczesne wykonanie zabiegów rewaskularyzacyjnych oraz u osób starszych lub z licznymi chorobami współistniejącymi. Dokładniejsze oszacowanie ryzyka operacyjnego jest możliwe na podstawie powszechnie stosowanego wskaźnika EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, <http://www.euroscore.org/calc.html>).

W ostatnich latach u pacjentów z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej, u których ryzyko operacyjne jej wymiany było bardzo duże i których z tego powodu nie kwalifikowano do operacji, można rozważyć przeskórną implantację zastawki aortalnej. Od niedawna zabiegi te wykonywane są w kilku ośrodkach w Polsce.^{3,4} Kandydatami do takiego leczenia są chorzy z objawami z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej, u których ryzyko okołoperacyjne oszacowane na podstawie wskaźnika EuroSCORE wynosi >20%.

W wybranych przypadkach, w szczególności u pacjentów z przemijającymi zaburzeniami kurczliwości wywołanymi nie-

Tabela 1. Czynniki etiologiczne uszkodzenia serca u osób dorosłych

Przyczyna	Występowanie
Nadciśnienie tętnicze	Częste
Choroba wieńcowa	Częste
Zaburzenia endokrynne	Umiarkowanie częste
Wady zastawkowe serca	Umiarkowanie częste
Wady strukturalne serca i dużych naczyń	Dość rzadkie
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	
Pozapalna lub pourazowa	Umiarkowanie częste
Toksyczna (alkohol, substancje toksyczne, leki)	Umiarkowanie częste
Uwarunkowana genetycznie	Dość rzadkie
Po radioterapii (zwykle restrykcyjna)	Rzadkie
Czynniki okołoporodowe	Rzadkie
Kardiomiopatia przerostowa	Rzadkie
Kardiomiopatia tachyarytmiczna	Rzadkie
Kardiomiopatia z niedoborów pokarmowych	Rzadkie
Choroby ogólnoustrojowe	Dość częste

dokrwieniem mięśnia sercowego, leczenie interwencyjne (pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszkońska plastyka tętnic wieńcowych) może doprowadzić do ustąpienia lub zmniejszenia objawów niewydolności serca. U niektórych chorych z objawami niewydolności serca możliwe jest usunięcie tętniaka lub akineetycznego obszaru mięśnia lewej komory z ewentualną plastyką operacyjną zastawki mitralnej.

Bardzo ważnym elementem terapii przyczynowej jest wyleczenie chorób współistniejących, które często powodują zaostrenie dolegliwości u pacjenta z dotychczas stabilnymi objawami niewydolności serca (tab. 2).

Niewydolność serca z obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

Objawy niewydolności serca mogą występować u pacjentów ze zmniejszoną kurczliwością lewej komory (za granicę przyjęto wartość frakcji wyrzutowej 45%) oraz u pacjentów z prawidłową lub nieznacznie obniżoną czynnością skurczową lewej komory, ale z objawami upośledzonej jej relaksacji lub napełniania. Jak wykazano w obserwacjach epidemiologicznych, rokowanie w obu grupach jest podobne i śmiertelność w rocznej obserwacji wynosi odpowiednio 26% v. 22%.⁵ Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową najczęściej towarzyszy takim chorobom, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby nerek, i jest bardziej typowa u osób w podeszłym wieku.

W przeciwieństwie do pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową u chorych z objawami niewydolności z zachowaną frakcją wyrzutową w leczeniu częściej trzeba się kierować doświadczeniem niż szczegółowymi zaleceniami, co wynika z braku jednoznacznych dowodów z badań klinicznych.⁶

W związku z tym większość podanych dalej informacji na temat leczenia odnosi się do pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

Czas włączenia leczenia

Leczenie niewydolności serca powinno być wdrożone jak najwcześniej, tzn. już w okresie bezobjawowej lub skąpoobjawowej dysfunkcji lewej komory. Stosowanie inhibitorów ACE jest standardem w terapii choroby wieńcowej oraz niewydolności serca i powinno być rozpoczęte przy pewnym rozpoznaniu choroby wieńcowej, nawet jeśli objawy niewydolności serca nie występują.

Przed wypisem pacjenta ze szpitala z rozpoznaniem niewydolności serca niezwykle ważne jest rozpoczęcie typowej terapii niewydolności serca, a szczególnie włączenie β -adrenolityków. Wdrożenie tych leków w okresie hospitalizacji powoduje, że w późniejszym okresie są one nadal przyjmowane przez pacjentów bez obaw i ich stosowanie kontynuuje lekarz stale opiekujący się pacjentem w warunkach ambulatoryjnych.

Podstawy leczenia farmakologicznego przewlekłej niewydolności serca

Lekami stosowanymi standardowo u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca są inhibitory ACE albo sartany i β -adrenolityki oraz antagoniści aldosteronu. W przypadku retencji płynów i w bardziej zaawansowanych stadiach niewydolności serca podaje się leki moczopędne. Istnieją silne dowody na to, że takie skojarzone leczenie zmniejsza umieralność, częstość hospitalizacji oraz nasilenie objawów klinicznych.⁷ Lekami wspomagającymi lub stosowanymi przy dodatkowych wskazaniach są statyny, glikozydy nasercowe, leki przeciwzakrzepowe, azotany czy też iwabradyna.

Według wytycznych ESC⁷ (European Society of Cardiology) u pacjentów, u których rozpoczyna się terapię niewydolności serca, najpierw należy włączyć inhibitory ACE lub sartany, a po osiągnięciu ich optymalnej dawki β -adrenolityki. Jak wykazano w badaniu CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III),⁸ kolejność włączania tych leków nie ma istotnego znaczenia, ważne jest natomiast łączne stosowanie obu tych grup leków. Sposób osiągnięcia ich docelowego dawkowania powinien zależeć od profilu hemodynamicznego pacjenta – u chorych z tachykardią, np. z szybką czynnością komór w przebiegu migotania przedsionków, wskazane jest przede wszystkim osiągnięcie efektu terapeutycznego β -adrenolityku.

Dzięki ponad 10-letniemu upowszechnianiu zasad nowoczesnego leczenia niewydolności serca większość pacjentów otrzymuje podstawowe leki składające się na kanon leczenia skurczowej niewydolności serca. Problemem pozostaje ich właściwe dawkowanie. W wytycznych europejskich⁷ i amerykańskich¹ wskazano, że w dawkowaniu tych leków nie należy się kierować jedynie złagodzeniem objawów, lecz trzeba też dążyć do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki, która jest tolerowana przez pacjenta. Zalecana indywidualizacja terapii nie powinna usprawiedliwiać obawy przed leczeniem, co jest szczególnie zauważalne w odniesieniu do podawanej dawki β -adrenolityku. Średnia dawka β -adrenolityku stosowana u pacjentów w dużych badaniach klinicznych, których wyniki stały się podstawą zaleceń dotyczących leczenia niewydolności serca, wynosiła dla bursztynianu metoprololu 159 mg/24 h (MERIT HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure),⁹ bizoprololu 8,5 mg/24 h (CIBIS II),¹⁰ a karwedylolu 37,5 mg/24 h (pacjenci z ciężką niewydolnością serca z badania COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival).¹¹ W badaniu SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), w którym wzięły udział osoby w podeszłym wieku (średnia wieku 76 lat), stosowano nebiwolol w średniej dawce 7,7 mg.¹² W Polsce pacjenci ze skurczową niewydolnością serca otrzymują zazwyczaj te leki w znacznie mniejszych dawkach, często bez wyraźnego powodu.¹³ Może to wynikać z nieuzasadnionej obawy przed zwiększaniem dawki leków pacjentom wypisywanym ze szpitala z ustalonym sposobem dawkowania leków oraz z trudności organizacyjnych związanych z zapewnieniem chorym stosunkowo częstych wizyt kontrolnych w okresie zwiększania dawki. W zalecanym schemacie zwiększania dawki β -adrenolityku leczenie rozpoczyna się od minimalnych dawek (bizoprolol 1,25 mg/1 \times 24 h, bursztynian metoprololu 25 mg, karwedylol 2 \times 3,125 mg lub nebiwolol 1 \times 1,25 mg), a następnie w odstępie mniej więcej 2–4-tygodniowym zwiększa się je do dawek docelowych (bizoprolol 10 mg/1 \times 24 h, bursztynian metoprololu 200 mg/1 \times 24 h, karwedylol 25 lub 50 mg/2 \times 24 g i nebiwolol 10 mg/1 \times 24 h).

Wyniki badania SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial)¹⁴ wskazują, że iwabradyna

może być cennym lekiem uzupełniającym u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i rytmem zatokowym >70 /min, szczególnie tych, u których nie można podawać pełnej dawki β -adrenolityku lub u których mimo zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki utrzymuje się tachykardia.

Według aktualnych wytycznych ESC⁷ zastosowanie antagonistów aldosteronu w małych dawkach (spironolakton, eplerenon) jest zalecane u chorych z objawami w III lub IV klasie skali NYHA (New York Heart Association), z frakcją wyrzutową lewej komory $<35\%$, bez hiperkaliemii i istotnej niewydolności nerek (z wyjściowym stężeniem kreatyniny $<2,5$ mg/dl lub bez wzrostu stężenia kreatyniny w czasie leczenia $>3,5$ mg/dl).

Niedawno opublikowane wyniki badania EMPHASIS (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)¹⁵ wykazały, że leczenie eplerenonem zmniejsza umieralność i częstość hospitalizacji chorych w II klasie NYHA. Obserwacja ta zapewne wpłynie wkrótce na wyraźne rozszerzenie wskazań do leczenia eplerenonem chorych ze skurczową niewydolnością serca. W związku z tym należy zwrócić uwagę na konieczność uwzględnienia przeciwwskazań i środków ostrożności związanych z leczeniem antagonistami aldosteronu. Należy pamiętać, że do badania EMPHASIS nie włączano pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym <30 ml/min oraz stężeniem potasu $>5,0$ mEq/l, a stężenie kreatyniny i potasu w surowicy było monitorowane regularnie.

Terapia lekami moczopędnymi, zwłaszcza diuretykami pętlowymi (furosemid, torazemid), pozostaje stałym elementem objawowej terapii niewydolności serca w bardziej zaawansowanych stadiach choroby i przy objawach retencji płynów.

W leczeniu uzupełniającym skurczowej niewydolności serca stosuje się digoksynę w małych dawkach, szczególnie u pacjentów z migotaniem przedsionków, w celu lepszej kontroli częstości rytmu komór.

Mimo argumentów patofizjologicznych przemawiających za korzystnym działaniem statyn w leczeniu niewydolności serca (hamowanie postępu zmian miażdżycowych, efekt pleotropowy) wyniki niedawno ukończonych dużych badań klinicznych nieco rozczarowują. W dwóch badaniach, w których zastosowano rozuwastatynę u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej (CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure)¹⁶ oraz etiologii mieszanej (GISSI HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – Heart Failure trial),¹⁷ nie uzyskano istotnego zmniejszenia umieralności.

Dotychczasowe wyniki kontrolowanych badań klinicznych nie pozwoliły na sformułowanie jednoznacznych zaleceń co do zasad leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi u chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

Zwolnienie przepływu krwi lub jej zastój w połączeniu z uszkodzeniem śródbłonna oraz aktywacja czynników zapalnych stwierdzane w przebiegu niewydolności serca usposabiają do wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Tabela 2. Najważniejsze przyczyny zaostrzeń niewydolności serca

Kardiogenne i naczyniowe	Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze
	Martwica lub niedokrwienie
	Zaburzenia rytmu serca
	Mechaniczne uszkodzenie struktur serca
	Zatorowość płucna
	Przetoki tętniczo-żylne
	Tamponada osierdzia
Infekcyjne	Sepsa
	Zakażenie wirusowe
	Zakażenie bakteryjne (szczególnie układu oddechowego)
	Inne zakażenia
Endokrynne i metaboliczne	Niewydolność nerek
	Nadczynność i niedoczynność tarczycy
	Niedokrwistość
Zależne od pacjenta	Nieregularne przyjmowanie leków
	Błędy dietetyczne
	Nadużywanie alkoholu
Inne	Leczenie operacyjne

W skali CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke) służącej do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych objawy zastoinowej niewydolności serca u chorych z migotaniem przedsionków mają wagę 1 punktu (ryzyko roczne 2,8%).

Nowym, dodatkowym elementem sprzyjającym powstawaniu zakrzepów zarówno w układzie żylnym, jak i jamach serca jest obecność wielu elektrod związanych z implantacją kardiowertera-defibrylatora (ICD – *implantable cardioverter defibrillator*) lub układu resynchronizującego (CRT – *cardiac resynchronization therapy*). Na razie brak szacunków związanego z tym wzrostu ryzyka, ale w praktyce powinno być ono brane pod uwagę przy rozważaniu włączenia leczenia przeciwzakrzepowego.

Wysiłek fizyczny

Metody nefarmakologiczne obejmują przestrzeganie zaleceń dietetycznych, m.in. ograniczenie objętości przyjmowanych płynów do 1,5-2 l/24 h i zmniejszenie spożycia soli kuchennej.

Jednoznacznie wykazano (wytyczne ESC,⁷ klasa IB), że wysiłek fizyczny powinien być stosowany jako forma leczenia. Pacjentom z niewydolnością serca zaleca się regularną, umiarkowaną, codzienną aktywność fizyczną niezależnie od zaawansowania choroby określanego na podstawie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory i klasy NYHA oraz niezależnie od stosowanej farmakoterapii. Wykazano, że podejmowanie wysiłku fizycznego w ramach postępowania leczniczego zmniejsza nasilenie objawów, poprawia tolerancję wysiłku oraz komfort życia chorych.

Zaleca się kontrolowane zwiększanie obciążeń treningowych do 40-70% maksymalnego pułapu tlenowego (VO₂ max). Wysiłek trwający od około 20 do 40 minut powinien być wykonywany 4 do 5 razy w tygodniu. Obecnie coraz częściej stosowane są programy treningowe prowadzone z wykorzystaniem monitorowania telemetrycznego w miejscu zamieszkania pacjenta. U pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem bardzo istotne jest ustalenie maksymalnego limitu częstości akcji serca w trakcie wysiłku poniżej progu interwencji urządzenia, co pozwoli uniknąć jego fałszywych interwencji.

Niektóre choroby współistniejące i ich wpływ na sposób leczenia niewydolności nerek

Objawy niewydolności nerek dość często towarzyszą niewydolności serca i mogą mieć charakter pierwotny lub wtórny. Mogą być spowodowane zmniejszeniem perfuzji nerek lub niepożądanym działaniem stosowanych leków.

Typowym objawem jest zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i retencja potasu. Kontrola parametrów czynności nerek jest jednym z kanońów monitorowania leczenia niewydolności serca. Jeśli chodzi o podstawowe leki stosowane w leczeniu niewydolności serca, w wytycznych ESC⁷ najbardziej szczegółowo określono sposób modyfikowania dawek w zależności od czynności nerek dla inhibitorów ACE. Podobne zmiany dawkowania są konieczne w przypadku leczenia sartanami (tab. 3).

Tabela 3. Schemat modyfikacji dawki u chorych z niewydolnością serca leczonych inhibitorami ACE i ze wzrostem stężenia kreatyniny

Kreatynina w surowicy	Dawka
<3 mg/dl (265 μmol/l) lub wzrost o 50%	Można nie modyfikować*
3-3,5 mg/dl (265-310 μmol/l)	50% dawki*
>3,5 mg/dl (>310 μmol/l)	Przerwać stosowanie*

*Monitorować jonogram i stężenie kreatyniny.
Na podstawie wytycznych ESC z 2008 r.⁷

Antagonistów aldosteronu stosuje się zazwyczaj u chorych z prawidłową lub nieznacznie upośledzoną czynnością nerek, natomiast podawanie ich u pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym <30 ml/min jest zwykle przeciwwskazane. U chorych leczonych spironolaktonem należy odstawić ten lek przy stężeniu kreatyniny w surowicy >3 mg/dl lub stężeniu potasu ≥ 6 mEq/l. Dawkę należy zmniejszyć o mniej więcej 50% już przy stężeniu potasu 5,5 mEq/l lub stężeniu kreatyniny >2,5 mg/dl.

U pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym <30 ml/min należy stosować diuretyki pętlowe; przy upośledzeniu czynności nerek w takim stopniu nieskuteczne stają się diuretyki tiazydowe.

W przypadku niektórych β -adrenolityków, np. bizoprololu, może być konieczna redukcja dawki w niewydolności nerek z przesączaniem kłębuszkowym <20 ml/min, natomiast dawki leków metabolizowanych w wątrobie, np. metoprololu, trzeba zmodyfikować w niewydolności tego narządu.

Przewlekłe choroby płuc

Częstość współistnienia POChP (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) i niewydolności serca jest dość znaczna, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Lainscak ocenia ją na około 17% wśród chorych hospitalizowanych z niewydolnością serca.¹⁸ Wyniki obserwacyjnych badań epidemiologicznych wskazują na istnienie związku między POChP a objawami niewydolności serca. Ostatnio opublikowane wyniki badania Health ABC wskazują, że występowanie zaburzeń wentylacji (obniżenie FVC [forced vital capacity – maksymalnej pojemności życiowej] lub FEV₁ [forced expiratory volume in 1 second – natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej]) nawet bez innych jawnych cech POChP sprzyja rozwojowi cech niewydolności serca.¹⁹

Spośród leków stosowanych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca przy współistnieniu POChP szczególne wątpliwości budziły β -adrenolityki.²⁰ Od dawna istniało przekonanie, nieoparte jednak dowodami z badań klinicznych, o tym, że stosowanie tych leków w POChP jest przeciwwskazane. Wskutek tego z dużych badań klinicznych nad niewydolnością serca wyłączano pacjentów z chorobami oskrzelowo-płucnymi, co w konsekwencji sprzyjało utrwaleniu powyższego przekonania i ostatecznie doprowadziło do nieoptymalnego leczenia pacjentów ze współistnieniem tych dwóch chorób.

Istnieje wiele dowodów na to, że stosowanie kardioselektywnych, czyli wybiórczych, β_1 -adrenolityków, takich jak metopro-

lol lub bizoprolol, nie zwiększa zaostrzeń objawów oddechowych ani nie wpływa na parametry wentylacji (FEV₁). Należy jednak pamiętać, że wybiórczość wpływu na receptory β_1 zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki leku.

Dane z Cochrane Review z 2008 r. podsumowujące wyniki około 22 badań klinicznych z randomizacją wskazują, że wybiórcze β_1 -adrenolityki nie zmieniają FEV₁ nawet u chorych z zaawansowaną postacią POChP, a rokowanie pacjentów z niewydolnością serca i POChP leczonych tymi lekami jest lepsze niż tych nieleczonych β -adrenolitykami.²¹

Wyniki niedawno przeprowadzonych badań potwierdzają również, że karwedylol mimo braku β -1 selektywności może być stosowany u większości chorych z POChP.²²

W tym roku opublikowano wyniki badania CIBIS ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly), w którym porównywano tolerancję bizoprololu i karwedylolu w grupie starszych chorych z niewydolnością serca, u których próbowano uzyskać docelową zalecaną dawkę tych leków. Oba leki były tolerowane podobnie, maksymalne docelowe dawki przyjmowało około 25% osób w obu grupach, jednak wśród stosujących bizoprolol częściej występowała bradykardia, w tym bradykardia objawowa, a wśród leczonych karwedylem obserwowano większy spadek FEV₁ oraz częstsze objawy niepożądane ze strony układu oddechowego.²³

Stosowanie β -adrenolityków u chorych z astmą oskrzelową lub stwierdzanym wcześniej nasilonym skurczem oskrzeli w przebiegu terapii lekiem z tej grupy jest przeciwwskazane lub wymaga dużej ostrożności.

U pacjentów z reaktywną obturacją oskrzeli, tachykardią zatokową, u których przy zastosowaniu β -adrenolityków występuje nasilenie objawów, alternatywnym sposobem leczenia może być podanie iwabradyny, wymaga to jednak potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

Indywidualizacja terapii u chorych z niewydolnością serca i POChP nie polega na unikaniu β -adrenolityków, ale na umiejętnym doborze leku z tej grupy oraz maksymalnej tolerowanej jego dawki w skojarzeniu z leczeniem stosowanym w POChP.

Chorzy w wieku podeszłym

Odrębności leczenia pacjentów w wieku podeszłym zostały omówione szczegółowo w osobnym artykule.²⁴ W planowaniu terapii osób w podeszłym wieku, szczególnie w okresie tzw. późnej

Tabela 4. Pacjenci, którzy mogą skorzystać z leczenia resynchronizacją serca

Większe prawdopodobieństwo sukcesu	Mniejsze prawdopodobieństwo sukcesu
LBBB	RBBB
QRS > 150 ms	QRS < 120-150 ms
Rytm zatokowy	Migotanie przedsionków
Zachowana żywotność mięśnia sercowego	Martwica pełnościenna
Pobudzenia wystymulowane >95%	Pobudzenia wystymulowane <95%

LBBB (*left bundle branch block*) – blok lewej odnogi pęczka Hisa; RBBB (*right bundle branch block*) – blok prawej odnogi pęczka Hisa

starości, tj. po 85. r.ż., zdecydowanie należy unikać polipragmatyki, powinno się natomiast dostosować dawki przyjmowanych leków do wagi ciała oraz obniżonej czynności nerek i wątroby, a także zaburzonej regulacji naczyniowej (unikanie hipotensji polekowej lub pionizacyjnej). Zwykle wiąże się to ze znaczącym zmniejszeniem liczby przyjmowanych leków oraz ich dawek.

W tej grupie wiekowej priorytetem powinna być maksymalizacja jakości życia.

Wskazania do elektroterapii

W ostatnich latach nastąpił ogromny rozwój elektroterapii niewydolności serca oraz zakończono badania kliniczne w tym zakresie, co zaowocowało modyfikacją wytycznych ESC w 2010 r.²⁵ W przebiegu niewydolności serca często dochodzi do elektrycznej i mechanicznej asynchronii skurczu. Niewątpliwym postępem w leczeniu tej choroby jest szersze zastosowanie terapii resynchronizującej – uzyskanie właściwej sekwencji pobudzenia elektrycznego oraz skurczu ściany przedniej i tylnobocznej lewej komory, a także sekwencji skurczu przedsionka i komory pozwala na ekonomiczniejszą pracę niewydolnego mięśnia sercowego i u około 60% chorych prowadzi do istotnego zmniejszenia objawów oraz wydłużenia przeżycia. W porównaniu z implantacją tradycyjnego stymulatora serca (VVI [stymulacja komorowa hamowana rytmem komór] lub DDD [stymulacja przedsionkowo-komorowa hamowana odpowiednim rytmem przedsionków lub komór]) założenie układu resynchronizującego jest technicznie trudniejsze, wymaga bowiem kaniulacji zatoki wieńcowej i wstecznie żyły serca położonej w okolicy bocznej ściany lewej komory, co znacznie komplikuje i przedłuża czas zabiegu oraz zwiększa ryzyko powikłań. Według niektórych autorów ryzyko powikłań lub suboptymalnego wyniku zabiegu wynosi od 10 do nawet 30%.^{26,27} Jest to związane również z tym, że do tej formy leczenia kwalifikowani są chorzy z zaawansowaną niewydolnością serca w III klasie NYHA lub chorzy leczeni ambulatoryjnie w IV klasie NYHA, pacjenci z objawami mimo prowadzenia odpowiedniego leczenia farmakologicznego, z frakcją wyrzutową lewej komory <35%, rytmem zatokowym i czasem trwania zespołu QRS > 120 ms. W przypadku chorych w IV klasie NYHA, tzn. z objawami w spoczynku, ich przewidywany czas przeżycia powinien przekraczać rok.

Dla pacjentów w II klasie NYHA optymalnie leczonych farmakologicznie wartością progową, na podstawie której można

ich zakwalifikować do wszczęcia stymulatora resynchronizującego z funkcją defibrylatora (CRT-D – *cardiac resynchronization therapy for defibrillators*), jest czas trwania elektrycznej aktywacji komór QRS > 150 ms. W tej grupie chorych leczenie zmniejsza chorobowość, ale nie wykazano jego skuteczności w zakresie zmniejszenia umieralności.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że u pacjentów z niewydolnością serca standardowa stymulacja prawej komory może nasilać objawy niewydolności serca poprzez powodowanie asynchronii skurczu. W tej grupie należy unikać stymulacji prawokomorowej. W przypadku chorego z niewydolnością serca i w III lub IV klasie NYHA oraz wskazaniami do stałej stymulacji serca z czasem trwania zespołu QRS > 120 ms istnieją wskazania do wszczęcia stymulatora resynchronizującego. Przy czasie trwania zespołu QRS < 120 ms należy również rozważyć implantację układu dwuelektrodowego nawet u chorych w II klasie NYHA, aby uzyskać synchroniczny skurcz obu komór.

Uznany od wielu lat wskazaniem do implantacji układu defibrylującego jest przebyte zatrzymanie krążenia w przebiegu migotania komór lub w przebiegu częstoskurczu komorowego (tzw. prewencja wtórna). Do zabiegu kwalifikuje się chorych po dokładnej ocenie klinicznej i wykluczeniu odwracalnych przyczyn zatrzymania krążenia.

Na podstawie wyników badań klinicznych prowadzonych w ostatnich 10 latach rozszerzono te wskazania również na pacjentów bez przebytego epizodu zatrzymania krążenia (prewencja pierwotna), z niewydolnością serca w II lub III klasie NYHA mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, z frakcją wyrzutową lewej komory ≤ 35%, u których przeżycie w dobrym stanie ogólnym szacuje się na ponad rok (tab. 4).

Ponieważ wskazania do implantacji układu resynchronizującego są zbliżone do wskazań dla implantacji kardiowertera-defibrylatora, najczęściej wszczepiane są stymulatory resynchronizujące z funkcją defibrylatora (CRT-D), a rzadziej wyłącznie z funkcją resynchronizującą (CRT-P – *cardiac resynchronization therapy for pacemakers*).

Tak szeroko określone wskazania do elektroterapii w niewydolności serca stwarzają duże wyzwanie ekonomiczne i logistyczne, jeśli uwzględnić, jak liczna grupa osób ma wskazania do prewencji pierwotnej. Przy ustalaniu wskazań do elektroterapii

należy bardzo szczegółowo rozważyć, jaki typ urządzenia i stymulacji zastosować u danego chorego, ponieważ zmiana typu układu (np. wymiana defibrylatora na układ resynchronizujący z defibrylatorem) jest zabiegiem trudniejszym technicznie, obciążonym zwiększonym ryzykiem powikłań, a ponadto generuje dodatkowe koszty.

Niewątpliwie wprowadzenie implantowanych kardiowertków-defibrylatorów oraz terapii resynchronizującej jest ogromnym postępem w zakresie leczenia zaawansowanej niewydolności serca. Stale wzrastająca liczba pacjentów z niewydolnością serca leczonych za pomocą elektroterapii rodzi jednak wiele nowych problemów diagnostycznych i terapeutycznych. Właściwe ustawienie parametrów resynchronizacji, do czego w wielu ośrodkach wykorzystuje się badanie echokardiograficzne, stwarza szansę na maksymalizację korzyści wynikających z tej metody, a właściwe ustawienie progu detekcji kardiowertera dla danego chorego pozwala na uzyskanie kompromisu pomiędzy wychwyceniem częstoskurczów komorowych wymagających interwencji urządzenia a uniknięciem fałszywych wyładowań defibrylatora spowodowanych np. przyspieszonym rytmem komór w trakcie wysiłku fizycznego lub napadu migotania przedsionków.

Rozszerzone wskazania do implantacji układów resynchronizujących i defibrylatorów (szczególnie w prewencji pierwotnej) powodują, że czas przeżycia pacjentów jest coraz częściej dłuższy niż czas prawidłowego funkcjonowania urządzenia. W przypadku dysfunkcji elektrody defibrylującej wiąże się to zazwyczaj z trudnym technicznie zabiegiem, który jest wykonywany w wybranych ośrodkach elektrofizjologicznych i może wymagać współpracy kardiochirurga.

Dla lekarza stale opiekującego się chorym z układem resynchronizującym bardzo ważne jest kontrolowanie rytmu serca z zastosowaniem właściwej farmakoterapii, aby maksymalnie zwiększyć liczbę pobudzeń wystymulowanych. Tylko wtedy można uzyskać właściwy efekt resynchronizacji. Niezwykle istotna jest też znajomość ustawienia progów detekcji kardiowertera, np. przy planowaniu obciążeń wysiłkiem fizycznym (diagnostyczny test wysiłkowy, programy treningu fizycznego). W procesie kwalifikacji pacjenta do tej formy leczenia należy bardzo starannie wyjaśnić mu korzyści i potencjalne problemy z nią związane w dłuższej perspektywie czasowej oraz uwzględnić jego preferencje.

Ciężka niewydolność serca

Jeżeli nie ma możliwości leczenia przyczynowego, niewydolność serca postępuje i w różnym czasie rozwija się jej postać ciężka, w przypadku której ambulatoryjne leczenie farmakologiczne okazuje się niewystarczające. Chorzy w tym okresie wymagają częstych hospitalizacji i intensywnego leczenia dożylnego. Niepełna skuteczność farmakoterapii jest wskazaniem do próby leczenia elektroterapią i w wybranych przypadkach oceny wskazań oraz przeciwwskazań do przeszczepienia serca lub zastosowania wspomaganie krążenia.

W przypadku trudnych do leczenia obrzęków, szczególnie z towarzyszącą hiponatremią, można rozważyć ultrafiltrację lub zastosowanie dializ otrzewnowych.^{28,29}

Po wyczerpaniu innych możliwości leczenia choroby często wymagają intensywnej opieki paliatywnej.

Przeszczepienie serca i wspomaganie krążenia

Przeszczepienie serca jest uznaną, jednak ze względu na bardzo małą liczbę możliwych do pozyskania narządów w praktyce rzadko stosowaną formą leczenia. Od kilku lat liczba przeszczepień serca w Polsce nie przekracza 100 rocznie. W celu rozważenia możliwości wykonania przeszczepienia do ośrodków zajmujących się tą formą leczenia powinni być kierowani pacjenci w wieku <65 lat z ciężką, niepoddającą się leczeniu niewydolnością serca, bez możliwości leczenia przyczynowego, z przewidywanym czasem przeżycia nieprzekraczającym jednego roku, jednak bez przeciwwskazań do tego zabiegu (np. bez nieodwracalnego zaawansowanego nadciśnienia płucnego, ciężkiego uszkodzenia nerek, wątroby lub innych narządów, czynnych zakażeń, choroby nowotworowej w okresie ostatnich 5 lat).³⁰

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w zakresie mechanicznego wspomaganie krążenia. Uzyskano małe, bardzo sprawne implantowane urządzenia wspomagające lewą komorę. Równocześnie wykazano, że systemy o przepływie ciągłym przy długotrwałym leczeniu są bardziej niezawodne i powodują mniej zdarzeń niepożądanych niż urządzenia o przepływie pulsacyjnym.³¹ W związku z tym w uzupełniających zaleceniach ESC z 2010 r.²⁵ umieszczono wskazanie (klasa IIb) do zastosowania wspomaganie lewokomorowego jako terapii docelowej, aby zmniejszyć umieralność u chorych z zaawansowaną ciężką niewydolnością serca, z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 25\%$ i maksymalnym zużyciem tlenu w badaniu ergospirometrycznym < 14 ml/kg/min. Niestety, koszt takiego leczenia jest ciągle bardzo wysoki, co znacznie ogranicza jego dostępność i możliwość szerszego zastosowania.

W Polsce stosuje się systemy krótko- i średnioterminowego wspomaganie lewo- lub obukomorowego oparte na pulsacyjnym polskim mechanicznym systemie wspomaganie serca, głównie u chorych z szybko postępującą niewydolnością serca w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego jako terapię pomostową do polepszenia stanu zdrowia lub przeszczepienia serca oraz u chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia serca jako terapię pomostową do czasu operacji.

Warto zauważyć, że w ciągu ostatniego roku po raz pierwszy w dwóch ośrodkach w Polsce (Zabrze, Warszawa) u czterech pacjentów z sukcesem implantowano w pełni przenośne systemy wspomaganie lewej komory jako pomost do przeszczepienia serca.

Wydaje się, że dalszy rozwój zminiaturyzowanych i wydajnych systemów mechanicznego wspomaganie serca pozwoli na zmniejszenie ich ceny, zwiększy ich dostępność i otworzy nowe szanse leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością serca.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

- 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, 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. *Circulation* 2009;119:e391-479.
- Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine 2008.
- Zembala M, Wilczek K, Przybylski R, et al. POL-TAVI First Polish report on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) of Edwards-Sapien prosthesis in the first 19 high risk patients with severe aortic stenosis and comorbidities. *Kardiologia Pol* 2009;67:936-940.
- Chodor P, Wilczek K, Przybylski R, et al. Immediate and 6-month outcomes of transapical and transfemoral Edwards-Sapien prosthesis implantation in patients with aortic stenosis. *Kardiologia Pol* 2010;68:1124-1131.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355(3):260-269.
- Korewicki J, Zielinski T. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, czy naprawdę inna niewydolność. *Medycyna i Pasje* 2009;1:10-18.
- European Society of Cardiology, Heart Failure Association of the ESC (HFA), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. 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 J Heart Fail* 2008;10:933-989.
- Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
- Anonymous A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90:1765-1773.
- Packer M, Fowler MB, Roeder EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
- Rywik TM, Zielinski T, Piotrowski W, et al. Heart failure patients from hospital settings in Poland: population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiol J* 2008;15:169-180.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
- Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
- Lainscak M, Hodosek LM, Dungen HD, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:309-313.
- Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Psaty BM, et al. Lung Function and Risk for Heart Failure Among Older Adults: The Health ABC Study. *Am J Med* 2011;24:334-341.
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171-180.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective β -blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005(4):CD003566.
- Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between β -blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-1787.
- Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011, doi:10.1093/eurjhf/hfr020.
- Nessler J, Skrzypek A. Przewlekła niewydolność serca u osób w podeszłym wieku – aktualny problem medyczny. *PAMW* 2008;118:1-8.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 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 J Heart Fail* 2010;12:1143-1153.
- Lewicka-Nowak E, Zieliński M, Dąbrowska-Kugacka A, et al. Problemy i niepowodzenia związane ze stosowaniem stymulacji dwukomorowej u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca. *Folia Cardiologica* 2005;12(5):343-353.
- Zieliński M, Maciąg A, Kowalik I. Przeżywalność dla elektrody lewokomorowej – techniki zabiegowe i bezpośrednia skuteczność wszczęcia układów resynchronizujących w ostatnim roku doświadczeń ośrodka. *Kardiologia Pol* 2010;68(8):903-909.
- Kazory A, Ejaz AA, Ross EA. Ultrafiltration for heart failure: how fast should we move? *Am Heart J* 2009;157:205-207.
- Krishnan A, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in congestive heart failure. *Adv Perit Dial* 2007;23:82-89.
- Zieliński T, Sobieszkańska-Matek M. Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepu serca. *Medycyna po Dyplomie, Postępy w Kardiologii* 2010:36-40.
- Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-2251.
- Burton G.. A three year prospective randomized urodynamic study comparing open and laparoscopic colposuspension. *Neurourol Urodyn* 1997;16:353-354.
- Murless B. The injection treatment of stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1938;45:67-73.
- Monga A, Stanton S. Urodynamics: prediction outcome and analysis of mechanism of cure of stress incontinence by periurethral collagen. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:158-162.
- Khullar V, Cardozo L, Abbott D, et al. GAX collagen in the treatment of urinary incontinence in elderly women: a two year follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:96-99.
- Jarvis G. Surgery for genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:371-374.
- Paraiso M, Walters M, Karram M, al. Laparoscopic Burch colposuspension versus Tension-Free-Vaginal Tape: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:1249-1258.
- Nilsson J, Kuuva N, Falconer C, et al. Long term results of tension free vaginal tape (TVT) procedure for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2001;12:55-58.
- Mundy A. Artificial urinary sphincters. *Br J Urol* 1991;67:225-229.
- Stanton SL. Surgical management of urethral sphincter incompetence. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:46-357.
- Mainprize T, Drutz H. The Marshall-Marchetti-Krantz procedure: A critical review. *Obstet Gynecol Surv* 1998;43:724-729.

Piśmiennictwo ze str 80:

- Yokoyama T, Fujita O, Nishiguchi J, et al. Extracorporeal magnetic innervation treatment for urinary incontinence. *Int J Urol* 2004;11:602-606.
- Sampsel C. Behavioral intervention: the first-line treatment for women with urinary incontinence. *Curr Urol Rep* 2003;4:356-361.
- Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004;93:303-310.
- Cardozo L, Lisek M, Millard R i wsp. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004;172:1919-1924.
- Radziszewski P, Baranowski W, Nowak-Markowitz E i wsp. Wytężenie Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym. *Ginekologia Polska* 2010;10:789-793.
- Bymaster F, Drehsfeld-Ahmad L, Threlkeld P, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptors subtypes and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol* 2001;25:871-880.
- Lapitan M, Cody JD, Grant A. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD0092912.
- Moehrer B, Carey M, Wilson D. Laparoscopic colposuspension: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:230-235.
- Burton G.. A three year prospective randomized urodynamic study comparing open and laparoscopic colposuspension. *Neurourol Urodyn* 1997;16:353-354.
- Murless B. The injection treatment of stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1938;45:67-73.
- Monga A, Stanton S. Urodynamics: prediction outcome and analysis of mechanism of cure of stress incontinence by periurethral collagen. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:158-162.
- Khullar V, Cardozo L, Abbott D, et al. GAX collagen in the treatment of urinary incontinence in elderly women: a two year follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:96-99.
- Jarvis G. Surgery for genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:371-374.
- Paraiso M, Walters M, Karram M, al. Laparoscopic Burch colposuspension versus Tension-Free-Vaginal Tape: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:1249-1258.
- Nilsson J, Kuuva N, Falconer C, et al. Long term results of tension free vaginal tape (TVT) procedure for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2001;12:55-58.
- Mundy A. Artificial urinary sphincters. *Br J Urol* 1991;67:225-229.
- Stanton SL. Surgical management of urethral sphincter incompetence. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:46-357.
- Mainprize T, Drutz H. The Marshall-Marchetti-Krantz procedure: A critical review. *Obstet Gynecol Surv* 1998;43:724-729.