Leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Ewa Kucio^{1, 2}

¹ Apteka Szpitala Miejskiego w Siemianowicach Śląskich

² Katedra Podstaw Fizjoterapii, Wydział Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach

Adres do korespondencji: Ewa Kucio, Katedra Podstaw Fizjoterapii, ul. Mikołowska 72B, 44–100 Katowice, e-mail: ewakucio@poczta.fm

Wprowadzenie

W ostatnich latach przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) stała się jednym z poważniejszych problemów zdrowotnych. Mimo że odnosi się sukcesy w różnych etapach postępowania z pacjentami cierpiącymi na choroby serca, to uszkodzenie mięśnia sercowego nadal ma miejsce, a czasami szybko postępuje, dając wyraz kompensacyjnym mechanizmom adaptacyjnym (neurohormonalnym), niekorzystnie wpływającym na jego funkcjonowanie oraz innych układów. Do podstawowych objawów klinicznych HFrEF należą: duszność (początkowo wysiłkowa, a w miarę zaawansowania choroby spoczynkowa), nietolerancja wysiłku fizycznego, męczliwość, obrzęki kończyn dolnych spowodowane retencją wody w ustroju [1].

HFrEF stanowi nie tylko ogromny problem medyczny, ale także społeczny, ponieważ prowadzi do poważnego obniżenia jakości życia, inwalidztwa i izolacji społecznej. Dodatkowo częste występowanie zaostrzenia objawów klinicznych przyczynia się do zwiększenia liczby hospitalizacji, co skutkuje zwiększeniem nakładów finansowych na leczenie pacjentów z HFrEF. Przewiduje się, że w najbliższych dziesięcioleciach obciążenia finansowe związane z HFrEF wzrosną z powodu starzenia się populacji oraz coraz skuteczniejszych metod leczenia przyczyn tej choroby.

Postępowanie w przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory jest wielokierunkowe, dzięki dokładnemu poznaniu mechanizmów (etiologii i patofizjologii) prowadzących do rozwoju HFrEF. Istotę problemu odzwierciedla także fakt, iż HFrEF jest schorzeniem

Pharmacological treatment of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction

Chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) has become one of the most serious health problems. The basic clinical symptoms of HFrEF include: dyspnoea, physical effort intolerance and edema. The pharmacological treatment of HFrEF is multidirectional through a detailed understanding of the mechanisms (etiology and pathophysiology) leading to the development of the disease. The basic goals of the HFrEF pharmacological treatment is to improve the clinical condition, effort tolerance, quality of life, reduce the number of hospitalizations caused by exacerbation of the disease and mortality. The basis for the pharmacological treatment of patients with HFrEF and with left ventricular systolic dysfunction represent three groups of drugs blocking the neurohormonal system (angiotensin converting enzyme inhibitors, cardioselective β -blockers and mineralocorticoid / aldosterone receptor antagonists). These drugs reduce the risk of death and re-hospitalization. In the treatment of HFrEF are also used drugs which are expected to reduce the clinical symptoms observed in patients with HFrEF, which include: diuretics, angiotensin receptor antagonists and neprilysin inhibitors, I_1 channel inhibitors, combination of hydralazine and isosorbide dinitrate, digoxin and other digitalis glycosides.

Keywords: chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, pharmacological treatment.

© Farm Pol, 2019, 75(4): 185–191

ogólnoustrojowym, a więc nie dotyczy tylko serca, lecz jest wykładnikiem odpowiedzi organizmu na upośledzenie jego czynności. Następstwem niewydolności serca są zaburzenia krążenia obwodowego, aktywacja neurohormonalna, cytokin prozapalnych i stresu oksydacyjnego, strukturalne i czynnościowe zaburzenia w mięśniach szkieletowych, płucach, nerkach oraz retencja sodu i wody w organizmie. Nowoczesne leczenie HFrEF polega nie

tylko na leczeniu objawów, jak było to powszechnie stosowane przez wiele lat, lecz na kompleksowym leczeniu przyczyn i następstw dysfunkcji mięśnia sercowego [1].

Podstawowe cele leczenia farmakologicznego pacjentów z HFrEF obejmują poprawę ich stanu klinicznego, tolerancji wysiłkowej i jakości życia, zmniejszenie liczby hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniem choroby i obniżenie śmiertelności.

Leczenie farmakologiczne pacjentów z HFrEF

W leczeniu farmakologicznym chorych z HFrEF stosuje się obecnie wiele grup leków o różnych mechanizmach działania. Celem ich stosowania jest ograniczenie chorobowości i umieralności. Z uwagi na to, że roczna śmiertelność w HFrEF jest wysoka, w wielu badaniach klinicznych kładziono szczególny nacisk na wydłużenie życia. Jednakże dla wielu chorych, szczególnie tych w wieku podeszłym, możliwość samodzielnego życia, brak nieprzyjemnych objawów i uniknięcie leczenia szpitalnego to cele niejednokrotnie równie ważne jak wydłużenie życia.

Podstawą leczenia farmakologicznego pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory serca stanowią trzy grupy leków blokujących układ neurohormonalny. Leki te niwelują niekorzystne działanie biologiczne pobudzonego układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i adrenergicznego. Zmniejszają ryzyko zgonu i ponownej hospitalizacji. W leczeniu stosuje się także leki mające zmniejszyć objawy kliniczne występujące u pacjentów z HFrEF [1].

Do grupy leków blokujących układ neurohormonalny należą:

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI),
- kardioselektywne leki β -adrenolityczne (β -blokery),
- antagoniści receptora mineralokortykoidowego/aldosteronowego (MRA).

Z kolei do leków zalecanych u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia objawów klinicznych choroby należą:

- leki moczopędne,
- antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny,
- inhibitory kanału I_{Ca} ,
- połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu,
- digoksyna i inne glikozydy naparstnicy.

Należy pamiętać, że wytyczne oparte na badaniach klinicznych dotyczą głównie chorych z upośledzoną funkcją lewej komory i frakcją wyrzutową (EFLV) <35–40% [1].

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)

Podstawowy mechanizm działania ACEI polega na hamowaniu aktywności enzymu przekształcającego decapeptyd angiotensynę I (Ang I) w oktapeptyd angiotensynę II (Ang II), co pociąga za sobą zmniejszenie powstawania tej ostatniej. Ponadto, enzym ten inaktywuje bradykininę, co przy zahamowaniu jego aktywności prowadzi do wzrostu stężenia tej biologicznie czynnej substancji. Obecnie znane efekty działania ACEI są znacznie szersze [2] i zalicza się do nich:

1. wazodylatację naczyń krwionośnych z towarzyszącym spadkiem oporu obwodowego na skutek: zniesienia bezpośredniego działania Ang II, spadku aktywności endoteliny 1 i inhibitora aktywatora plazminogenu, zwiększenia stężenia bradykininy, substancji P, pobudzenia wytwarzania tlenu azotu, prostacykliny i PGE_2 , zmniejszenia stresu oksydacyjnego (głównie poprzez zmniejszenie aktywności dysmutazy ksantynowej i ponadtlenkowej) oraz zmniejszenia uwalniania katecholamin z zakończeń nerwowych i rdzenia nadnerczy oraz spadku wrażliwości postsynaptycznych receptorów adrenergicznych na noradrenalinę i adrenalinę [3];
2. utratę sodu i wody, zatrzymanie potasu na skutek zmniejszenia syntezy aldosteronu, wazopresyny, Ang II oraz zahamowanie aktywności ośrodką pragnienia w OUN;
3. działanie nefroprotektoryjne – poprawa diurezy oraz ochrona kłębuszka nerkowego przed skutkami ciśnienia tętniczego dzięki większemu rozszerzeniu tętnicy odprowadzającej niż doprowadzającej, hamowanie procesów stwardnienia kłębuszków i uszkodzenia podocytów oraz zapobieganie progresji mikroalbuminurii i proteinurii [4];
4. efekty strukturalne, takie jak: hamowanie proliferacji mięśni gładkich, wytwarzania kolagenu przez fibroblasty, zmniejszenie apoptozy kardiomiocytów, regresja przerostu lewej komory, zwiększenie podatności rozkurczowej mięśnia sercowego, zmniejszenie remodelingu serca, niekorzystnej przebudowy naczyń i opóźnienie procesów miażdżycowych [5].

W prowadzonych badaniach wykazano, że ACEI zmniejszają śmiertelność i chorobowość pacjentów z HFrEF i są zalecane u wszystkich objawowych pacjentów, niezależnie od klasy NYHA i frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EFLV) <40%, u których nie stwierdza się przeciwwskazań i braku tolerancji leku [6].

Terapię należy rozpocząć jak najwcześniej, wkrótce po postawieniu diagnozy i wykluczeniu przeciwwskazań (dawkowanie przedstawia

tabela 1). Dodatkowo ACEI powinny być włączone do terapii u pacjentów po ostrej fazie zawału mięśnia sercowego, gdy występują choćby przemijające objawy podmiotowe i przedmiotowe niewydolności serca. ACEI są również zalecane u osób z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory, w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju HFrEF [1]. Przy włączaniu ACEI należy przestrzegać następujących zasad: leczenie rozpoczyna się od małych dawek w godzinach wieczornych, aby uniknąć hipotensji u osób wrażliwych, dawki należy stopniowo zwiększać do optymalnych, których skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych. Przed rozpoczęciem leczenia należy unikać stosowania nadmiernej diurezy, w trakcie leczenia lub po każdej zmianie dawek leków należy systematycznie kontrolować ciśnienie tętnicze oraz stężenie potasu i kreatyniny we krwi.

Pod szczególną opieką specjalistyczną podczas leczenia ACEI powinni pozostać chorzy z niestaloną ostatecznie etiologią choroby, niskim ciśnieniem tętniczym (<100 mmHg), stężeniem kreatyniny >1.7 mg/dl, niskim stężeniem sodu (<135 mmol/l), niewyrównaną niewydolnością serca.

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych należy poszukać ich przyczyny, która może być łatwa do usunięcia, np. podaż sodu, działanie innych leków rozszerzających naczynia, diuretyków i niesterydowych leków przeciwzapalnych. Dopiero po ich wykluczeniu konieczna jest modyfikacja leczenia ACEI. Należy też pamiętać, że wystąpienie kaszlu nie jest powodem do natychmiastowego odstawienia leku, gdyż może on być wynikiem zaostrzenia HFrEF lub POChP.

Leki β-adrenolityczne (β-bloker)

Leki β-adrenolityczne zostały wprowadzone do leczenia chorób układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa) w latach 60. XX w. Jednakże przez długi czas były uznawane za przeciwwskazane w niewydolności serca, a nawet przestrzegano przed ich stosowaniem u chorych z HFrEF, z uwagi na ich działanie inotropowe ujemne.

Dopiero badania, w których wykazano, że występująca w HFrEF wzmożona aktywacja układu adrenergicznego jest zjawiskiem niekorzystnym powodującym: pobudzenie wydatku energetycznego serca, upośledzenie napęnlania lewej komory, nieprawidłową przebudowę serca i naczyń krwionośnych oraz występujące pod wpływem nadmiernej stymulacji adrenergicznej przyspieszenie czynności serca przyczynia się także do tzw. ujemnego efektu Bowditcha, polegającego na spadku kurczliwości mięśnia sercowego przy wzmożonej częstotliwości jego pracy [7] dały teoretyczną podstawę do stosowania β-blokerów w leczeniu HFrEF [1].

Tabela 1. Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu HFrEF.

Table 1. Drug dosage in the treatment of HFrEF.

	Dawka początkowa [mg]	Dawka docelowa [mg]
Inhibitory konwertazy angiotensyny		
kaptopril	3 × 6,25	3 × 50
enalapril	2 × 2,5	2 × 10–20
lisinopril	2,5–5,0	20–35
ramipril	2,5	10
trandolapril	0,5	4,0
Leki β-adrenolityczne		
bisoprolol	1,25	10
karwedilol	2 × 3,125	2 × 25
metoprolol	12,5–25	200
nebiwolol	1,25	10
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego/aldosteronowego		
eplerenon	25	50
spironol	25	50
Leki moczopędne (diuretyki)		
furosemid	20–40	40–240
torasemid	5–10	10–20
hydrochlorotiazyd	25	12,5–100
indapamid	2,5	2,5–10
metolazon	2,5	2,5–10
amilorid	2,5–5	10–20
triamteren	25–50	10–200
Antagoniści dla receptora angiotensyny		
kadesartan	4–8	32
walsartan	2 × 40	2 × 160
losartan	50	150

Prowadzone w ostatnich latach liczne badania kliniczne wykazały, że przewlekłe stosowanie kardioselektywnych antagonistów receptorów β-adrenergicznych u chorych z HFrEF prowadzi do poprawy wydolności fizycznej, jakości życia i klasy NYHA oraz przyczynia się do zmniejszenia częstości hospitalizacji i śmiertelności [8]. Efekty korzystnego działania β-blokerów zależą od oddziaływania na mięsień sercowy, układ naczyniowy i innych działań obwodowych. Stosowanie kardioselektywnych β-adrenolityków u chorych z HFrEF przyczynia się do zahamowania lub/i odwrócenia niekorzystnej przebudowy serca. W efekcie obserwuje się zmniejszenie wymiarów lewej komory i poprawę jej kurczliwości. β-adrenolityki zwalniając częstość akcji serca przyczyniają się do poprawy jego funkcji rozkurczowej i obniżenia zapotrzebowania na tlen. Spada również stężenie noradrenaliny we krwi i następuje zwiększenie gęstości receptorów β₁ i β₂-adrenergicznych w błonie komórkowej kardiomiocytów. Ponadto, leki te obniżają stężenie reniny, angiotensyny oraz

hormonów natriuretycznych (ANP, BNP) we krwi. β -adrenolityki III generacji (karwedilol, nebiwolol) dodatkowo rozszerzają naczynia obwodowe, dzięki czemu maleje obciążenie następne serca.

Obecnie, według zaleceń ESC [1], kardioselektywne leki β -adrenolityczne należy stosować:

- u wszystkich chorych z objawami HFrEF (NYHA klasa II – IV) i z dysfunkcją lewej komory (EF lewej komory <40%), chyba że są przeciwwskazane lub źle tolerowane,
- u bezobjawowych i objawowych chorych z dysfunkcją lewej komory po przebytych zawale serca,
- z powodu istnienia różnic w działaniu leków β -adrenolitycznych zaleca się stosowanie kardioselektywnych β -blokerów takich jak: bisoprolol, metoprolol o przedłużonym działaniu, karwedilol i nebiwolol (dawkovanie **tabela 1**).

Ze względu na uzupełniający/komplementarny mechanizm działania β -blokerów i ACEI oraz brak dowodów potwierdzających przewagę rozpoczęcia leczenia PNS przez stosowanie β -blokerów, przed włączeniem ACEI ustalono możliwość jednoczesnego rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem obu grup leków w jak najkrótszym czasie od ustalenia rozpoznania przewlekłej niewydolności serca z niską frakcją wyrzutową [9].

Przeciwwskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych u chorych z HFrEF są ograniczone do pacjentów z astmą oskrzelową i ciężkimi chorobami oskrzeli oraz objawową bradykardią i hipotonią. Podczas podawania β -blokerów należy pamiętać, że leczenie rozpoczyna się u chorych będących w stabilnym stanie klinicznym, ponieważ w początkowym okresie może dochodzić do przemijającego nasilenia objawów HFrEF.

Stosowanie β -adrenolityków może się wiązać także z występowaniem działań niepożądanych [10], takich jak: nadmierne zwolnienie akcji serca, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, upośledzenie przepływu tkankowego (zblednięcie rąk, objaw Raynauda), maskowanie objawów hipoglikemii u chorych na cukrzycę, zaburzenia lipidogramu, osłabienie libido lub/i impotencja. Należy również pamiętać, że nagłe odstawienie β -blokerów przy przewlekłym ich zażywaniu może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego, nasilenia arytmii, dławicy piersiowej i objawów HFrEF.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego/aldosteronowego (MRA)

Aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) należy do głównych mechanizmów występujących w HFrEF i biorących udział w jej progresji, przyczyniając się do retencji sodu i wody w ustroju, patologicznej przebudowy mięśnia

sercowego i postępującej dysfunkcji serca. Stwierdzenie wysokich stężeń aldosteronu we krwi u chorych z HFrEF jest złym wskaźnikiem rokowniczym [11]. Hamowanie RAA za pomocą inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, będące podstawą leczenia HFrEF, nie zapewnia trwałej i skutecznej normalizacji wydzielania aldosteronu. W związku z tym pojawiły się koncepcje stosowania bezpośredniej blokady receptora aldosteronu w leczeniu HFrEF.

Prowadzone badania wykazały, że antagoniści receptora aldosteronu (spironolakton, eplerenon) hamują w nerkach (kanalik dalszy i cewka zbiorcza) zależną od aldosteronu wymianę jonów Na^+ na K^+ i tym samym zmniejszają reabsorpcję jonów sodowych. Działanie to przeciwdziała retencji wody i może powodować hiperkaliemię. Spironolakton posiada także słabe działanie diuretyczne i natriuretyczne. Ponadto, antagoniści receptora aldosteronu hamują remodeling mięśnia sercowego i ściany naczyń. Obniżają ciśnienie tętnicze krwi, zmniejszając tym samym obciążenie następne serca. Z kolei eplerenon wykazuje działanie przeciwzapalne, co skutkuje obniżeniem stężeń czynnika martwicy nowotworów (TNF) we krwi [12]. Ponadto, antagoniści receptora mineralokortykoidowego blokują receptory innych hormonów steroidowych (kortykosteroidy, androgeny) i przyczyniają się do zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji z powodu HFrEF [13].

Według zaleceń ESC [1] antagonistów mineralokortykoidowego stosuje się:

- u chorych w zaawansowanej fazie HFrEF (III, IV klasa NYHA) leczonych ACEI, diuretykami, β -adrenolitykami, ewentualnie z digoksyną,
- u chorych z HFrEF po przebytych zawale serca, z dysfunkcją skurczową lewej komory i objawami przedmiotowymi lub z cukrzycą jako uzupełnienie leczenia ACEI i β -blokerów (dawkovanie: **tabela 1**).

Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidowego u pacjentów z HFrEF według zaleceń ESC [1] są: istotna dysfunkcja nerek (stężenie kreatyniny w krwi >2.5 mg/dl, zaś u chorych leczonych tą grupą leków stężenie kreatyniny >3.5 mg/dl wymaga odstawienia leku), hiperkaliemia (stężenie K^+ >5 mmol/l) i nadwrażliwość na lek. Leków tych nie należy również stosować w pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, w ciąży i okresie karmienia piersią.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego mogą powodować hiperkaliemię, hiponatremię, kwasicę metaboliczną i pogorszenie czynności nerek. Na powikłania te szczególnie narażeni są chorzy z cukrzycą oraz osoby w starszym wieku. Spironolakton powoduje także u mężczyzn ginekomastię, bóle piersi, obniżenie libido i impotencję.

Leki zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia objawów klinicznych

Leki moczopędne (diuretyki)

Leki moczopędne należą do najdłużej stosowanych leków w terapii HFrEF, których głównym celem jest zmniejszenie objawów zastoinowych (obrzęków obwodowych i przesieków do jam ciała: opłucnej, otrzewnej i osierdza). W prowadzonych dotychczas badaniach nie wykazano wpływu diuretyków na przebieg naturalny HFrEF, tj. śmiertelność i chorobowość. Natomiast metaanaliza Cochrane [14] wykazała, że leki moczopędne pętlowe i tiazydowe mogą zmniejszać ryzyko zgonu i pogorszenia niewydolności serca nie tylko w porównaniu z *placebo*. Ponadto diuretyki poprawiają tolerancję wysiłkową. Leki te u pacjentów chorujących na HFrEF powodują szybkie ustąpienie duszności i poprawę wydolności fizycznej u chorych z objawami retencji wody i sodu w ustroju, pod postacią zastoinu w krążeniu płucnym lub obrzękami obwodowymi.

Obecnie na podstawie miejsca działania w obrębie nefronu, struktury chemicznej i działania klinicznego wyróżnia się następujące grupy leków moczopędnych:

- diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid),
- diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne (hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid),
- leki moczopędne oszczędzające potas (amilorid, triamteren).

Mechanizm działania leków moczopędnych, niezależnie od punktu działania w obrębie nefronu, polega na hamowaniu zwrotnego wchłaniania jonów sodu, prowadząc do zwiększonego ich wydalania i tym samym wody z ustroju. Diuretyki pętlowe posiadają również bezpośrednie działanie rozkurczające naczynia żyłne [15]. Wskutek tego działania leki moczopędne zmniejszają objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinu żylnego w krążeniu płucnym i systemowym. Są także doniesienia, że torasemid u chorych z HFrEF zmniejsza włóknienie mięśnia sercowego [16], zaś diuretyki pętlowe i indapamid powodują rozszerzenie naczyń. Należy jednak pamiętać, że pod wpływem leków moczopędnych dochodzi do odruchowego wzrostu aktywności układu RAA i adrenergicznego [1].

Celem stosowania leków moczopędnych jest uzyskanie stanu euwolemii przy stosowaniu minimalnych dawek. Dawkowanie diuretyków modyfikuje się w trakcie leczenia w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. U wybranych chorych będących w stanie euwolemii lub hipowolemii stosowanie leków moczopędnych może być czasowo wstrzymane. Pacjenci powinni być przeszkoleni w zakresie samodzielnego modyfikowania dawek leków, w zależności od występujących objawów

zastoinu, poprzez codzienne wykonywanie pomiarów masy ciała. Dawkowanie diuretyków zamieszczono w **tabeli 1**.

Antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitorów neprilizyny

Antagoniści receptora angiotensyny (ARB) są grupą leków oddziałującą na występujące w HFrEF zaburzenia neurohormonalne. Podstawowym mechanizmem działania ARB jest blokada receptora dla angiotensyny II (AT_1). Efektem tej blokady jest obniżenie obciążenia następczego i wstępnego, zmniejszenie oporu obwodowego z jednoczesnym zachowaniem pojemności minutowej serca i przepływu krwi w ważnych narządach (serce, nerki). Kolejnym efektem ARB jest ujemne działanie inotropowe i chronotropowe na mięsień sercowy, czego rezultatem jest rozkurcz kardiomiocytów i działanie antyarytmogenne. Pod wpływem ARB dochodzi do spadku wydzielania aldosteronu i wazopresyny oraz wzrostu stężeń reniny i angiotensyny II we krwi. Wskutek blokady receptorów AT_1 w OUN przez ARB dochodzi do zmniejszenia aktywności układu adrenergicznego oraz zmniejszenia pragnienia. Ponadto, pod wpływem długotrwałej blokady receptorów AT_1 obserwuje się zmniejszenie miejscowego działania endoteliny, noradrenaliny, czynników wzrostu i onkogenów oraz zwiększenie stężenia prostaglandyn i tlenku azotu, posiadających działanie wazodylatacyjne. Do korzystnych działań ARB u chorych z HFrEF zalicza się regresję remodelingu lewej komory i ściany naczyń krwionośnych, zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zaostrzeń HFrEF i redukcję śmiertelności z powodu progresji HFrEF. Udowodniono także działanie nefroprotektoryjne tej grupy leków u chorych na cukrzycę [10, 17].

Według wytycznych ESC [1] stosowanie antagonistów receptora angiotensyny zaleca się u chorych z HFrEF i EF lewej komory <40%, u których utrzymują się objawy pomimo optymalnego leczenia ACEI, β -adrenolitykiem i którzy nie zażywają antagonisty receptora aldosteronu. Leki z grupy ARB zaleca się także jako alternatywę u chorych nie tolerujących ACEI. Terapia skojarzona ACEI i ARB jest wskazana w przypadku utrzymywania się objawów HFrEF mimo stosowania jednego leku. Dawkowanie sartanów przedstawia **tabela 1**.

Podczas przewlekłego stosowania ARB wskazana jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego, czynności nerek i stężenia elektrolitów we krwi. W razie pogorszenia czynności nerek, konieczne jest przerwanie terapii ARB. Podczas stosowania ARB powinno się także, w miarę możliwości, unikać stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych. Nie zaleca się stosowania ARB u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu pierwotnego

hiperaldosteronizmu. Z kolei u pacjentów z HFrEF i towarzyszącą cukrzycą istnieje ryzyko wystąpienia hiperkalemii. ARB są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży (działanie teratogenne na płód) i karmiących piersią.

Do najczęstszych działań niepożądanych ARB należą: bóle i zawroty głowy, przemijające o łagodnym charakterze osłabienie. W połączeniu ARB z lekami moczopędnymi częściej dochodzi do hipotonii. W rzadkich przypadkach po podaniu sartanów obserwowano: upośledzenie czynności nerek, uszkodzenie wątroby, zmiany skórne, zaburzenia smaku, uogólnione bóle mięśniowe, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, bóle brzucha).

Obecnie dostępna jest nowa grupa leków wpływających na układ RAA i układ obojętnych endopeptydaz (inhibitory neprilizyny; ANR). LCZ696 to pierwszy lek z tej grupy zawierający walsartan i sakubitryl (inhibitor neprilizyny). Poprzez hamowanie neprilizyny dochodzi do zmniejszenia rozkładu bradykinin i endogennych peptydów natriuretycznych typu A (ANP) i B (BNP), które nasilają diurezę, natriurezę, poprawiają relaksację mięśnia sercowego oraz hamują remodeling. ANP i BNP hamują również układ RAA [18,19].

Inhibitory kanału I_f

Do tej grupy leków należy iwabradyna, która zmniejsza częstość akcji serca (HR) poprzez hamowanie kanałów I_f w węźle zatokowym, i z tego powodu powinna być stosowana jedynie u pacjentów z rytmem zatokowym. Iwabradyna zmniejsza częstość śmiertelności i hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca u pacjentów z objawową HFrEF oraz LVEF <35%, z rytmem zatokowym i HR >70 uderzeń na minutę, którzy byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 1–2 miesięcy oraz otrzymywali β-blokery (w maksymalnie tolerowanych dawkach), ACEI lub ARB oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego w dawkach, których skuteczność udokumentowano w badaniach klinicznych [20]. European Medicines Agency (EMA) zarejestrowała iwabradynę w Europie do stosowania u pacjentów z HFrEF, LVEF <35%, rytmem zatokowym i spoczynkową HR >75 uderzeń na minutę, ponieważ dla tej podgrupy chorych wykazano poprawę przeżywalności [21] na podstawie retrospektywnej analizy podgrup, przeprowadzonej na zlecenie EMA.

Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu

Leki z tej grupy stosuje się u chorych z objawową HFrEF z EFLV <40% jako alternatywę w razie nietolerancji ACEI i ARB, lub u chorych z utrzymującymi się objawami pomimo leczenia ACEI,

β-adrenolitykiem, ARB lub antagonistą aldosteronu. Leczenie tych chorych lekami z tej grupy prowadzi do zmniejszenia śmiertelności, częstości ponownych hospitalizacji oraz poprawy czynności komór i wydolności fizycznej. Korzystne działanie tej grupy leków polega na rozszerzeniu łóżka naczyniowego i zmniejszeniu całkowitego oporu naczyniowego, który u chorych z HFrEF jest zwiększony wskutek nadmiernej aktywacji neurohormonalnej [1].

Digoksyna i inne glikozydy naparstnicy

Glikozydy nasercowe są najdłużej stosowanymi lekami w leczeniu HFrEF. Leki z tej grupy charakteryzuje unikalne działanie polegające na połączeniu działania zwiększającego siłę skurczu mięśnia sercowego ze zwolnieniem częstości skurczów serca. Fakt ten sprawia, że mimo bardzo wąskiego marginesu terapeutycznego i tym samym możliwych do wystąpienia groźnych skutków przedawkowania oraz licznych interakcji z innymi lekami, glikozydy naparstnicy są nadal stosowane na świecie. Najczęściej stosowanym preparatem z tej grupy jest digoksyna [22].

Podstawowym mechanizmem działania tej grupy leków jest zahamowanie aktywności pompy sodowo-potasowej w błonie cytoplazmatycznej kardiomiocytów, wskutek czego zwiększa się stężenie jonów wapnia w komórce, co wpływa na szybkość i zakres skracania się sarkomerów. Należy jednak podkreślić fakt, iż działanie digoksyny jest wypadkową efektu hemodynamicznego i hamowania występującej w HFrEF nadmiernej aktywacji neurohormonalnej. Działanie hemodynamiczne polega na zwiększeniu siły skurczu i pojemności minutowej serca, zmniejszeniu objawów zastoiny, ciśnienia i objętości późnorozkurczowej komór serca oraz ciśnienia w płucnym łożysku naczyniowym. Z kolei do korzystnych mechanizmów hamujących wzmożoną aktywność neurohormonalną należą: poprawa wrażliwości baroreceptorów, bezpośredni wpływ na układ nerwowy (stymulacja układu cholinergicznego poprzez nerw błędny, hamowanie aktywności adrenergicznej i wydzielania reniny). Działanie to powoduje zwolnienie rytmu zatokowego i przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym.

W przeszłości digoksyna była pierwszym lekiem stosowanym w leczeniu HFrEF. Obecnie nastąpiło ograniczenie jej stosowania z powodu często występujących działań niepożądanych oraz wprowadzenia nowych grup leków (ACEI, ARB, β-adrenolityki, antagoniści aldosteronu). Wskazaniem do leczenia digoksyną jest migotanie przedsionków z częstością rytmu komór >80 uderzeń/min w spoczynku i >110–120 uderzeń/min podczas niewielkiego stopnia wysiłku. W tych przypadkach zaleca się połączenie digoksyny z β-adrenolitykiem, przy

czym u pacjentów ze zdekompensowaną HFrEF można rozważyć jej stosowanie jako leku pierwszego rzutu [1]. Leczenie digoksyną nie wpływa na umieralność, ale przyczynia się do zmniejszenia hospitalizacji z powodu zaostrzenia HFrEF [23].

otrzymano: 2019.04.09 · zaakceptowano: 2019.04.24

Piśmiennictwo

- Ponikowski P., Voors A., Anker S., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J., Pieske B., Riley J., Rosano G., Ruilope L., Ruschitzka F., Rutten F., van der Meer P.: Wytężenie ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016, 74(10): 1037–1147. DOI: 10.5603/KP.2016.0141.
- Kowal J., Gierak G., Grzęda M., Banasiak W.: Inhibitory konwertazy angiotensyny [W] *Przewlekła niewydolność serca*. Red. Podolec P., Jankowska E., Ponikowski P., Banasiak W.: *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2009: 337–356.
- Brown N., Vaughan E.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411–1420.
- Keane W., Shapiro B.: Renal protective effects of angiotensin-converting inhibition. *Am J Cardiol*. 1990, 65: 491–553.
- Opolski G., Filipiak K.J.: *Leki hamujące układ renina-angiotensyna aldosteron*. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2000.
- Garg R., Yusuf S.: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*, 1995, 273: 1450–1456.
- Ouwkerk W., Voors A.A., Zwinderman A.H.: Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*, 2014, 2: 429–436.
- Fonarow C., Abraham W.T., Albert N.M., Stough W.G., Mihai G.: Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2007, 153: 82.e1–11.
- Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B., Erdmann E., Follath F., Krum H., Ponikowski P., Skene A., van de Ven L., Verkenne P., Lechat P.: 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.
- Legate P., Paul R.K.: Neurohumoral activation in heart failure and the implications for treatment. *The British Journal of Cardiology* 2016, 23 (suppl 1): 5–8.
- Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J.L., Wilhelmsen.: Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990, 82: 1730–1736.
- Satoh M., Ishikawa Y., Minami Y., Akatsu T., Nakamura M.: Eplerenone inhibits tumour necrosis factor alpha shedding process by tumor necrosis factor alpha converting enzyme in monocytes from patients with congestive heart failure. *Heart* 2006, 92: 979–980.
- Zannad F., McMurray V., Krum H., van Veldhuisen D., Swedberg D., Shi H., Vincent M.B., Pocock S., Pitt B.: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011, 364: 11–21.
- Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.: Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2: CD003838.
- Lal S., Murtagh J.G., Pollock A.M., Fletcher E., Binnion P.F.: Acute haemodynamic effects of furosemide in patients with normal and raised left atrial pressures. *Br Heart J*. 1969, 31: 711–717.
- López B., González A., Beaumont J., Querjeta R., Larman M., Díez J.: Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torsemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007, 50: 859–867.
- Sopolińska E., Gierak G.: Antagoniści receptora angiotensyny [W] *Przewlekła niewydolność serca*. Red. Podolec P., Jankowska E.A., Ponikowski P., Banasiak W.: *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2009: 345–356.
- King J.B., Bress A.P., Reese A.D., Munger M.A.: Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015, 35: 823–837.
- Mangiafico S., Costello-Boerrigter L.C., Andersen I.A., Cataliotti A., Burnett J.C.: Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013, 34: 886–893.
- Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010, 376: 875–885.
- Böhm M., Borer J., Ford I. et al.: Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013, 102: 11–22.
- Giec L.: *Glikozydy nasercowe* [W] *Farmakoterapia chorób układu sercowo-naczyniowego* (wydanie IV). Red. Giec L., Herman Z.S. PZWL, Warszawa 1998: 17–37.
- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997, 336: 525–533.