

Nadciśnienie tętnicze a rozwój niewydolności serca — możliwości prewencji

Marcin Cwynar, Marzena Dubiel

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Niewydolność serca (HF, *heart failure*), z uwagi na wzrastającą częstość występowania oraz złe rokowanie, jest dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Poprawa skuteczności farmakoterapii i procedur inwazyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca, prowadzące do zwiększenia przeżywalności osób po przebytych zawałach serca, oraz częste współwystępowanie wieloletniego nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, niewydolności nerek i otyłości sprzyjają rozwojowi HF w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Odrębny problem to postępujący przebieg choroby, cechujący się okresowymi zaostrzeniami, z czym wiąże się, wzrastająca w miarę progresji choroby, częstość kolejnych hospitalizacji oraz znaczne koszty — zarówno medyczne, jak i niemedyce.

Najczęstszą przyczyną HF w populacji europejskiej jest choroba niedokrwienności serca (ok. 70%) i współistniejące z nią lub izolowane nadciśnienie tętnicze (ok. 60%). Obserwowany w nadciśnieniu przerost mięśnia lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju HF, a dysfunkcję rozkurczową lewej komory stwierdza się u 26–46% pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, bez towarzyszących objawów HF.

Dlatego właściwie prowadzona terapia hipotensyjna, wczesne rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej i zapobieganie jej progresji do objawowej HF wydają się mieć kluczowe znaczenie w postępowaniu terapeutycznym u chorego na nadciśnienie tętnicze.

Uważa się, że śmiertelność z powodu niewydolności rozkurczowej dorównuje śmiertelności spowodowanej niewydolnością skurczową serca. Co więcej, także wskaźniki rehospitalizacji i powikłań leczenia szpitalnego są podobne w grupie chorych z HF i zachowaną funkcją skurczową lewej komory oraz w grupie chorych z niewydolnością skurczową. Wyniki zakończonych do tej pory badań klinicznych wskazują, że najważniejszym celem skutecznej terapii hipotensyjnej u chorego bez organicznych zmian mięśnia sercowego jest obniżenie ciśnienia mające na celu zapobieganie rozwojowi przerostu lewej komory, natomiast u chorych z przerostem powinno się preferować grupy leków hipotensyjnych (inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, diuretyki oraz antagonistów wapnia) wpływające na jego ograniczenie.

Choroby Serca i Naczyni 2009, 6 (1), 11–18

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, rozkurczowa niewydolność serca, prewencja

WPROWADZENIE

Niewydolność serca (HF, *heart failure*), z uwagi na wzrastającą częstość występowania oraz złe rokowanie,

jest dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Szacuje się, że HF dotyczy aż 15 milionów pacjentów z 51 krajów zrzeszonych w *European Society of Cardiology* (ESC), a częstość bezobjawowej HF jest podobna i równie wysoka [1]. Paradoksalnie, wynika to ze stałego postępu medycyny i obserwowanego w ostatnich latach wydłużenia średniej długości życia. Poprawa skuteczności farmakoterapii i procedur inwazyjnego leczenia choroby niedo-

Adres do korespondencji:

dr med. Marcin Cwynar
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ
ul. Śniadeckich 10, 31–351 Kraków
tel.: 0 12 421 11 93, faks: 0 12 423 10 80
e-mail: marcincw@poczta.onet.pl

krwiennej serca, prowadzące do zwiększenia przeżywalności osób po przebytych zawałach serca, oraz częste współwystępowanie wieloletniego nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, niewydolności nerek i otyłości sprzyjają rozwojowi HF w populacji chorych w podeszłym wieku. Ostatnia dekada XX wieku przyniosła istotne zmiany w postępowaniu w HF — zarówno w zakresie diagnostyki, farmakoterapii, procedur niefarmakologicznych (np. terapia resynchronizacyjna, implantacja kardiowertera-defibrylatora) czy metod inwazyjnych (procedury rewaskularyzacyjne w chorobie wieńcowej), jak i w postępowaniu rehabilitacyjnym, co wiąże się z poprawą rokowania w tej grupie chorych.

Osobny problem to postępujący przebieg choroby, cechujący się okresowymi zaostrzeniami, z czym wiąże się, wzrastająca w miarę progresji choroby, częstość kolejnych hospitalizacji oraz znaczne koszty — zarówno medyczne, jak i niemedyczne. Odsetek rehospitalizacji z powodu zaostrzenia HF w Europie jest wysoki i kształtuje się, według różnych danych, w zakresie 29–47% wszystkich hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [2]. Zjawisko to odpowiada za stale zwiększające się koszty leczenia chorych z HF i stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. Dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych prognozują zawrotną sumę 37 miliardów dolarów, która ma stanowić bezpośrednie i pośrednie koszty związane z HF w 2009 roku [3].

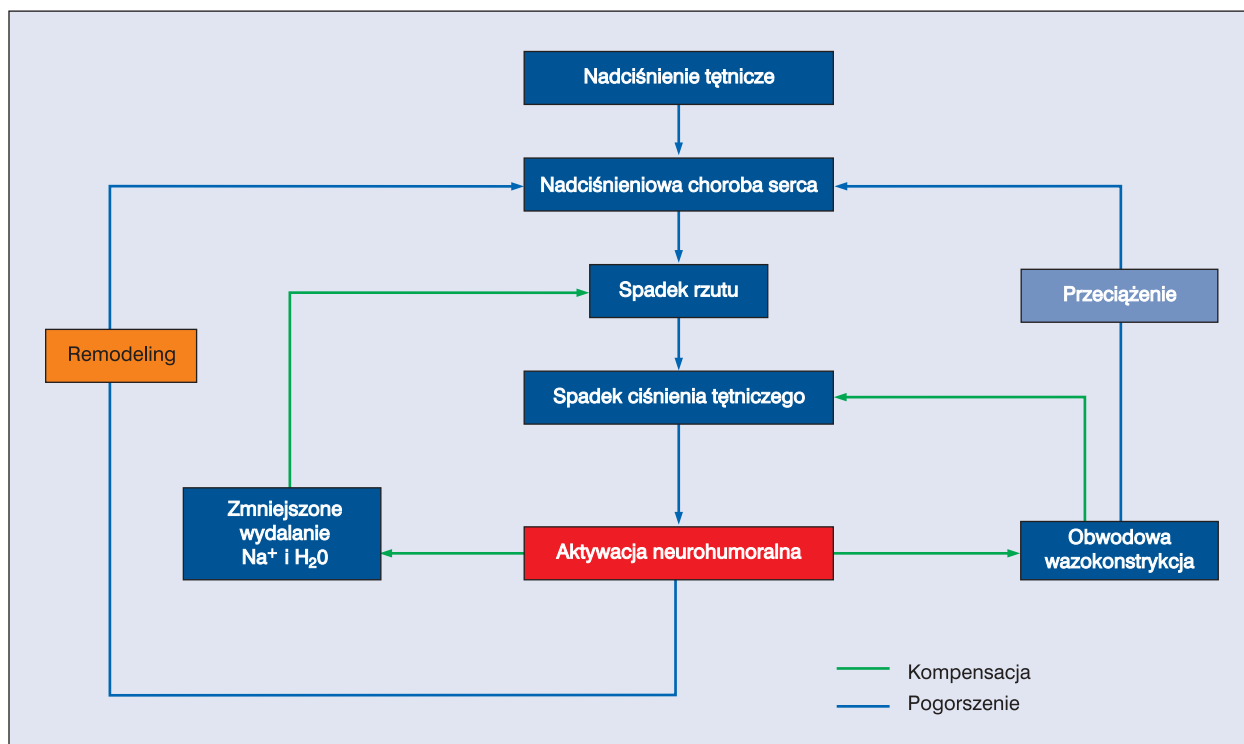
Najczęstszą przyczyną HF w populacji europejskiej jest choroba niedokrwienna serca (ok. 70%) i współistniejące z nią lub izolowane nadciśnienie tętnicze (ok. 60%). W klasyfikacji zaproponowanej przez *American College of Cardiology* i *American Heart Association* wyodrębniono 4 stopnie choroby. Stadium A dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka rozwoju HF, ale bez zmian organicznych serca i bez objawów (np. chorzy z nadciśnieniem tętniczym), stadium B obejmuje grupy pacjentów, u których występują zmiany strukturalne serca, ale nie pojawiły się jeszcze kliniczne objawy niewydolności (np. osoby z nadciśnieniową chorobą serca, czyli z przerostem mięśnia sercowego), stadium C dotyczy chorych z objawową HF, a stadium D — grupy pacjentów z zaawansowanym uszkodzeniem serca i objawami HF w spoczynku mimo odpowiedniej terapii. Uwzględniając fakt, że kolejne stadia tworzą patofizjologiczne kontinuum, należy szczególnie aktywnie skoncentrować się na leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej, w celu ochrony przed rozwojem HF, cechującej się szczególnie złym rokowa-

niem. Badania, w których analizowano rokowanie, wskazują na podobieństwo zaawansowanej HF do choroby nowotworowej w stadium rozsiewu [4], ponieważ rokowanie w HF wydaje się gorsze niż w większości chorób nowotworowych [5].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE I JEGO WPŁYW NA BUDOWĘ I FUNKCJĘ LEWEJ KOMORY

Nadciśnienie tętnicze, obok choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy i otyłości, uważa się za główną i jedną z najczęstszych chorób leżących u podstaw rozwoju HF [6]. Cechą charakterystyczną nadciśnieniowej choroby serca jest wolna progresja remodelingu serca i naczyń, w której uczestniczą mechanizmy hemodynamiczne i neuroendokrynne, takie jak nadmierna aktywacja osi renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu sympatycznego. Zmiany związane z wpływem nadciśnienia tętniczego na mięsień lewej komory odbywają się na poziomie kardiomiocytów, mikrokrążenia i tkanki śródmiąższowej. Wraz z postępem zmian dochodzi do upośledzenia przepływu w naczyniach mikrokrążenia, przerostu i hiperplazji kardiomiocytów, a także nagromadzenia i przebudowy włóknistej tkanki łącznej. W rezultacie następuje koncentryczny przerost mięśnia sercowego ze zwiększeniem masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) i następową rozstrzenią przedsionków. W zakresie funkcji lewej komory serca obserwuje się dysfunkcję rozkurczową z upośledzoną relaksacją i podatnością lewej komory oraz jej zwiększoną sztywnością (ryc. 1) [7].

W ostatnich latach ukazały się wyniki wielu badań, w których analizowano wpływ podwyższonych wartości skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) na rozwój HF [8]. W badaniu przeprowadzonym w ramach *Framingham Heart Study* wykazano, że w populacji ogólnej to SBP jest lepszym predyktorem incydentów sercowo-naczyniowych (w tym — rozwoju HF) niż DBP [9]. W artykule opublikowanym ostatnio na łamach *Hypertension* Ekundayo i wsp. [10] analizowali wpływ izolowanego nadciśnienia skurczowego (ISH, *isolated systolic hypertension*) na ryzyko rozwoju HF w populacji 5795 osób w podeszłym wieku. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 8,7 roku osoby z ISH, w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia, charakteryzowały się zwiększeniem o 22% ryzyka pojawienia się HF; ryzyko wzrastało o 1% z każdym wzrostem SBP o 1 mm Hg powyżej wartości 140 mm Hg.



Rycina 1. Uproszczony schemat mechanizmu niewydolności serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego

Obserwowany w nadciśnieniu tętniczym przerost mięśnia lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju HF. W przeprowadzonym przez de Simone i wsp. [11] badaniu *Cardiovascular Heart Study* wykazano, że LVM jest czynnikiem ryzyka rozwoju HF niezależnym od przebytego w przeszłości zawału serca, a wzrost LVM o każdy 1 g/m^2 zwiększał ryzyko rozwoju niewydolności o 3%.

Dysfunkcję rozkurczową lewej komory obserwowano u 26–46% pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, bez towarzyszących objawów HF [12]. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem echokardiograficznego doplera tkankowego, w ramach projektu *Losartan Intervention For Endpoint (LIFE)*, stwierdzono, że częstość dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym może wynosić aż 72%. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania wskazywali, że dysfunkcja rozkurczowa w nadciśnieniowej chorobie serca powinna być uważana za wczesny marker funkcjonalnego remodelingu lewej komory, skutkujący rozwojem HF [13]. W 2008 roku Tocci i wsp. [14] przeprowadzili metaanalizę 23 badań klinicznych, obejmujących populację prawie 200 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, uwzględ-

niając takie niekorzystne zdarzenia, jak rozwój HF, wystąpienie udaru mózgu czy choroby niedokrwiennej serca. Autorzy badania dowiedli, że ryzyko rozwoju HF jest jednym z podstawowych problemów w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym i, pod względem znaczenia, jest porównywalna z ryzykiem udaru mózgu. Grupa szczególnie zagrożona progresją do HF to chorzy w zaawansowanym wieku, osoby rasy czarnej, z cukrzycą i pacjenci z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki powyższego badania wskazują na konieczność intensyfikacji wysiłków zmierzających do poprawy skuteczności terapii hipotensyjnej, ponieważ jest to podstawowy z modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju HF. Podobny wniosek płynie z badania *Valsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD)* [15], którego wyniki opublikowano w 2007 roku. Wykazano w nim, że — niezależnie od rodzaju stosowanych leków hipotensyjnych — obniżenie wartości ciśnienia tętniczego prowadzi do poprawy parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami, że podwyższenie ciśnienia tętniczego, przez wzrost napięcia w ścianie lewej komory, prowadzi do dysfunkcji rozkurczowej. Zatem, właściwie prowadzona terapia hipotensyjna, wczesne rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej i zapobieganie jej progresji do objawowej

HF wydają się mieć kluczowe znaczenie w postępowaniu terapeutycznym u chorego na nadciśnienie tętnicze, ponieważ wraz z rozwojem HF drastycznie pogorsza się zarówno rokowanie, jak i jakość życia.

ROZKURCZOWA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

W najnowszych wytycznych ESC z 2008 roku zdefiniowano rozkurczową niewydolność serca jako stan związany z obecnością klinicznych objawów HF przy obecności dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u chorych z prawidłową wartością frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) (> 50%) i bez rozstrzeni lewej komory [1].

W dotychczasowych badaniach stale poszukuje się czynników, które predysponują do rozwoju HF, czyli progresji ze stanu bezobjawowej dysfunkcji (asymptomatycznego uszkodzenia serca) do pełnoobjawowej choroby. Wśród zidentyfikowanych czynników ryzyka najważniejszym jest nadciśnienie tętnicze, co potwierdzono między innymi w badaniu Lama i wsp. [16], w którym pacjenci z rozkurczową HF charakteryzowali się aż 96-procentowym odsetkiem współwystępowania nadciśnienia. Jednak przyczyny progresji nadciśnieniowej choroby serca do HF są nadal słabo poznane. W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych za przyczynę progresji do HF przyjęto nadmierną aktywację receptorów mineralokortykosteroidowych [17], natomiast w grupie pacjentów z HF wskazano na rolę stresu oksydacyjnego i postępującej dysfunkcji śródbłonna naczyniowego [18]. Aldosteron jest istotnym czynnikiem stymulującym przerost kardiomiocytów i tworzenie kolagenu. Nadmiar aldosteronu powoduje zmiany w strukturze mięśnia sercowego przewyższające te, które są konieczne do kompensacji obciążenia hemodynamicznego związanego z nieprawidłowo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego. Bardzo istotne wydaje się zaburzenie struktury siatki kolagenu, w której osadzone są miocyty i, być może, to właśnie zjawisko jest odpowiedzialne za zaburzenie początkowo funkcji rozkurczowej, a następnie skurczowej. W niedawno opublikowanych wynikach badania klinicznego, przeprowadzonego w grupach osób z rozkurczową HF, w porównaniu z osobami z nadciśnieniowym przerostem lewej komory (LVH, *left ventricle hypertrophy*) bez HF oraz z grupą kontrolną, zidentyfikowano parametry echokardiograficzne, takie jak poszerzenie i upośledzenie kurczliwości lewego przedsionka oraz LVH, których narastanie sugeruje progresję nadciśnieniowej choroby serca do niewydolności [19]. W innym badaniu, w którym

porównywano wymienione powyżej grupy pacjentów, rozkurczowa HF wiązała się ze zmniejszeniem końcowo-rozkurczowej pojemności lewej komory, obniżonym rzutem serca, podwyższonym ciśnieniem końcowo-skurczowym i nasileniem upośledzenia funkcji lewej komory [16]. W badaniu Butlera i wsp. [20] wskazano na istotne czynniki kliniczne służące ocenie ryzyka rozwoju HF w populacji chorych w podeszłym wieku. Czynniki niezależnie wpływającymi na rozwój HF były: wiek, wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca, palenie tytoniu, SBP, częstość rytmu serca, stężenia glukozy, albuminy i kreatyniny oraz przerost mięśnia lewej komory.

W przeszłości przyjmowano, że rokowanie w skurczowej HF jest gorsze niż w rozkurczowej. Obecnie uważa się, że śmiertelność z powodu niewydolności rozkurczowej dorównuje śmiertelności spowodowanej skurczową HF. Co więcej, również wskaźniki rehospitalizacji i powikłań leczenia szpitalnego są podobne w grupie chorych z HF i zachowaną funkcją skurczową lewej komory oraz w grupie chorych z niewydolnością skurczową [21, 22]. W badaniu obejmującym 799 chorych, hospitalizowanych po raz pierwszy z powodu dekomensacji rozkurczowej HF, wykazano, że 5-letni okres przeżycia tych pacjentów wynosił jedynie 43% [23]. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory wiąże się dodatkowo ze zwiększonym ryzykiem rozwoju skurczowej HF, której wystąpienie nie musi być poprzedzone epizodami niedokrwieniami [24].

TERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I NADCIŚNIENIOWEJ CHOROBY SERCA

W wytycznych ESC nie wskazano jednoznacznie, które leki należy wybrać w terapii nadciśnieniowej choroby serca oraz w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z HF. Celem leczenia jest uzyskanie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, w razie współistnienia cukrzycy lub chorób nerek — poniżej 130/80 mm Hg, a w przypadku współistniejącego białkomoczu (> 1 g/24 h) — poniżej 125/75 mm Hg. Głównymi założeniami terapii i prewencji HF pozostaje optymalizacja czynników ryzyka (m.in. modyfikacja stylu życia) oraz odpowiednio dobrana, zazwyczaj łącząca kilka grup leków, terapia hipotensyjna [1]. W wielu badaniach wykazano, że regresja LVH prowadzi do obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego, wyrażonego zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu HF [25], nagłych zgonów sercowych [26], migotania przedsionków [27] oraz udarów mózgu [28].

Wyniki pierwszych badań klinicznych, dotyczących wpływu leczenia hipotensyjnego na regresję LVH w nad-

ciśnieniu tętniczym, ukazały się w połowie lat 90. ubiegłego wieku. Największą wartość kliniczną mają wyniki dużych prób klinicznych: *The prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement* (PRESERVE) [29], *Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg* (LIVE) [30] oraz *Losartan Intervention for Endpoint Reduction* (LIFE) [31]. W badaniu PRESERVE nie odnotowano różnic między enalaprilem a nifedipiną w regresji LVH [29], wyniki badania LIVE wykazały przewagę indapamidu nad enalaprilem [30], natomiast w badaniu LIFE udowodniono przewagę losartanu nad atenololem [31]. Opublikowana w 2003 roku metaanaliza 80 badań klinicznych dowiodła znaczącej przewagi antagonistów receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blocker*), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów wapnia nad lekami β -adrenolitycznymi ($p < 0,05$) w regresji LVH [32]. Zatem, w terapii hipotensyjnej chorych z przerostem mięśnia lewej komory preferuje się leki, w przypadku których udowodniono wpływ na przerost, czyli: inhibitory ACE, antagonistów wapnia i sartany, a spośród diuretyków podkreśla się korzystne właściwości indapamidu oraz spironolaktonu.

Dotychczas ukazało się niewiele wyników badań dotyczących wpływu leczenia hipotensyjnego na śmiertelność sercowo-naczyniową w przebiegu rozkurczowej HF. Jednym z nich jest *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved study* (CHARM-Preserved study) [33]. Badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (kandesartan w średniej dawce 25 mg/d. vs. placebo), objęło 3023 pacjentów w wieku powyżej 18 lat, w II–IV klasie niewydolności według *New York Heart Association* (NYHA), którzy byli przynajmniej raz w życiu hospitalizowani z powodów kardiologicznych i u których frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) przekraczała 40%. Pierwotnym założeniem badania była ocena wpływu kandesartanu na śmiertelność sercowo-naczyniową i częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. Po średnim okresie 36,6 miesiąca obserwacji wykazano, że kandesartan nie wpływał na obniżenie śmiertelności sercowo-naczyniowej, liczbę zawałów serca, częstość rewaskularyzacji wieńcowych, a korzystny efekt jego stosowania polegał na obniżeniu ryzyka hospitalizacji. Mimo że w badaniu CHARM nie udowodniono korzystnego wpływu leku na zasadnicze punkty końcowe, otworzyło ono drogę do

nowych badań klinicznych w tej grupie chorych. Wpływ inhibitora ACE (perindoprilu w dawce 4 mg/d.) na chorobowość i śmiertelność w grupie osób w podeszłym wieku z rozkurczową HF oceniano w badaniu *Perindopril in Elderly People — Congestive Heart Failure* (PEP-CHF) [34]. Kryteriami włączenia do niego były wiek powyżej 70. roku życia, HF leczona diuretykiem oraz LVEF powyżej 40%. Średni wiek pacjentów zakwalifikowanych do badania wynosił 75 lat; 55% osób stanowiły kobiety, u 79% osób rozpoznano nadciśnienie tętnicze, a u 26% stwierdzono w wywiadzie zawał serca. Punktem końcowym badania były śmiertelność całkowita oraz hospitalizacje z powodu zaostrzenia HF w okresie roku od rozpoczęcia badania. W badaniu nie wykazano istotnego wpływu stosowania perindoprilu na śmiertelność całkowitą oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych, choć — podobnie jak w CHARM-Preserved — zaobserwowano mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. Ponadto, u pacjentów otrzymujących perindopril odnotowano znacznie dłuższy dystans w teście 6-minutowego marszu oraz niższą klasę NYHA. Niedawno zakończyło się kolejne randomizowane badanie kliniczne w grupie chorych z HF i zachowaną funkcją skurczową — *Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function* (I-PRESERVE), w którym również nie wykazano zmniejszenia śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej w grupie stosującej irbesartan (tab. 1) [35].

Podsumowując, wyniki zakończonych dotychczas badań wskazują, że najważniejszym celem skutecznej terapii hipotensyjnej u chorego bez organicznych zmian mięśnia sercowego (stadium A niewydolności serca) jest obniżenie ciśnienia, mające na celu zapobieganie rozwojowi LVH. U chorych z przerostem (stadium B) powinno się preferować grupy leków hipotensyjnych wpływające na jego ograniczenie. W przypadku chorych z HF i zachowaną funkcją skurczową lewej komory wyniki opublikowanych w ostatnich latach badań klinicznych, w których analizowano wpływ różnych klas leków hipotensyjnych (inhibitorów ACE, ARB) na powikłania sercowo-naczyniowe, nie wykazały istotnego wpływu powyższych leków na podstawowe punkty końcowe, choć w 2 badaniach obserwowano zmniejszenie częstości hospitalizacji.

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest postępowanie z osobami w bardzo zaawansowanym wieku. W tej populacji częstość HF z zachowaną funkcją skurczową lewej komory oraz śmiertelność są wyższe niż w młodszych grupach. Rozpoznanie HF jest niekiedy utrudnione ze względu

Tabela 1. Wpływ leczenia hipotensyjnego na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz częstość hospitalizacji u chorych z rozkrczową niewydolnością serca — wyniki dużych badań klinicznych

Badanie	Liczba badanych	Punkty końcowe		
		Śmiertelność sercowo-naczyniowa i częstość hospitalizacji z powodu HF — lek vs. placebo	Śmiertelność sercowo-naczyniowa — lek vs. placebo	Częstość hospitalizacji z powodu HF — lek vs. placebo
CHARM-Preserved Study	3023	333 osoby w grupie leczonej kandesartanem vs. 366 osób w grupie przyjmującej placebo; 95% CI 0,86 (0,74–1,00); p = 0,051	170 osób w grupie leczonej kandesartanem vs. 170 osób w grupie przyjmującej placebo; 95% CI 0,95 (0,76–1,18); p = 0,635	241 osób w grupie leczonej kandesartanem vs. 276 osób w grupie przyjmującej placebo 95% CI 0,84 (0,70–1,00); p = 0,047
PEP-CHF Study	850	100 osób w grupie leczonej peridoprilem vs. 107 osób w grupie przyjmującej placebo; 95% CI 0,86 (0,70–1,21); p = 0,545	38 osób w grupie leczonej peridoprilem vs. 40 osób w grupie przyjmującej placebo; 95% CI 0,98 (0,63–1,53); p = 0,928	34 osoby w grupie leczonej peridoprilem vs. 53 osoby w grupie przyjmującej placebo (w okresie roku); 95% CI 0,63 (0,41–0,97); p = 0,033
I-PRESERVE Study	4128	742 osoby w grupie leczonej irbesartanem vs. 763 osoby w grupie przyjmującej placebo; 95% CI 0,95 (0,86–1,05); p = 0,350	311 osób w grupie leczonej irbesartanem vs. 302 osoby w grupie przyjmującej placebo; 95% CI 1,01 (0,86–1,18); p = 0,920	325 osób w grupie leczonej irbesartanem vs. 336 osób w grupie przyjmującej placebo; 95% CI 0,95 (0,81–1,10); p = 0,500

CHARM — Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; PEP-CHF — Perindopril in Elderly People — Congestive Heart Failure; I-PRESERVE — Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function; HF (heart failure) — niewydolność serca; CI (confidence interval) — przedział ufności

du na występowanie atypowych oraz niespecyficznych objawów, takich jak: wyniszczenie, splątanie, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia zachowania, upadki, które mogą niekiedy dominować w obrazie klinicznym. Co więcej, współczesna *evidence-based medicine* ciągle nie dostarcza klarownych wytycznych dotyczących leczenia HF w tej szczególnej grupie chorych. Dane pochodzące z badań przeprowadzonych w przeszłości wskazywały na korzystny wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na zmniejszenie ryzyka udaru mózgu przy równoczesnym niekorzystnym zwiększeniu ryzyka zgonu [36]. Wyniki badania *HYpertension in a Very Elderly Trial* (HYVET) [37], opublikowane w ubiegłym roku, wskazują jednak na korzyści wynikające z leczenia indapamidem w połączeniu z peridoprilem, zarówno w postaci obniżenia śmiertelności całkowitej, jak i zmniejszenia ryzyka rozwoju HF o 64%. Postępowanie z chorymi z najstarszej grupy wiekowej wymaga zatem indywidualizacji i uwzględnienia jakości życia, jako jednego z podstawowych celów terapeutycznych.

CIŚNIENIE TĘTNICZE A ŚMIERTELNOŚĆ W GRUPIE CHORYCH Z OBJAWOWĄ SKURCZOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

Przedstawione wyżej rozważania dotyczą znaczenia nadciśnienia tętniczego w rozwoju nadciśnieniowej choroby serca i bezobjawowej dysfunkcji serca oraz progresji

do objawowej HF z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Odrębny problem stanowią wysokie wartości ciśnienia u chorych z już rozwiniętą objawową, głównie skurczową HF, u których hipotonia stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu. Uważa się, że wysokie wartości ciśnienia tętniczego to udokumentowany, niezależny kardiologiczny czynnik ryzyka, natomiast ich związek z rokowaniem w grupie chorych z HF może być odmienny. Wyniki wcześniejszych badań wskazywały, że zależność między ciśnieniem tętniczym a śmiertelnością w grupie chorych z HF może mieć charakter krzywej J.

Raphael i wsp. [38] opracowali metaanalizę 10 badań obejmujących populację ponad 8000 chorych z HF. Analiza wykazała, że wyższe wartości ciśnienia tętniczego stanowiły czynnik o korzystnym znaczeniu rokowniczym. Autorzy badania udowodnili zmniejszenie śmiertelności o 13% związane ze wzrostem ciśnienia o 10 mm Hg. Opisany związek nie zależał od etiologii HF oraz leczenia inhibitorami ACE i β -adrenolitykami. Patrząc na wyniki powyższej metaanalizy, należy podkreślić, że średnia LVEF wynosiła 28,3%, co oznacza, że analizie poddano chorych ze skurczową HF. W tej populacji niskie wartości ciśnienia tętniczego wskazują najpewniej chorych z bardzo niskim rzutem serca, a więc z grupy bardzo wysokiego ryzyka zgonu. Nadmierne obniżanie ciśnienia u takich pacjentów może znacznie zwiększać ryzyko zgonu.

PODSUMOWANIE

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najistotniejszych chorób prowadzących do rozwoju HF. Znaczenie nadciśnienia tętniczego i LVH jest szczególnie istotne w rozwoju bezobjawowej dysfunkcji serca i w końcu — pełnoobjawowej niewydolności, w tym niewydolności z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Skuteczna interwencja hipotensyjna ma istotne, korzystne znaczenie w opisanym powyżej ciągu zdarzeń patofizjologicznych. Jeżeli uwzględnimy, że rokowanie w HF z zachowaną funkcją skurczową jest podobne do rokowania w niewydolności skurczowej oraz na rosnącą skalę zjawiska wobec starzenia się populacji i coraz dłuższego przeżycia w jednostkach chorobowych kiedyś śmiertelnych, konieczne staje się prowadzenie skutecznej terapii hipotensyjnej także w aspekcie obniżenia ryzyka rozwoju HF. Sporym ogra-

niczeniem klinicznym jest ciągle brak lub bardzo mała liczba badań obejmujących populację chorych z HF i zachowaną funkcją skurczową lewej komory. W większości badań klinicznych, które są podstawą wiedzy w zakresie terapii chorych z HF, jako kryterium włączenia do badania uwzględniano obniżoną EF. Inhibitor ACE i sartany, diuretyki i antagoniści wapnia wpływają na ograniczenie LVH, który ma istotne znaczenie w patofizjologii rozwoju niewydolności serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych są ciągle niewystarczające, by sformułować konkretne zalecenia dla tej grupy chorych. Co więcej, zaplanowanie badań klinicznych w grupie pacjentów z HF i zachowaną funkcją skurczową jest trudne ze względu na zaawansowany wiek pacjentów i liczne schorzenia współistniejące, w tym niewydolność nerek [39].

PIŚMIENNICTWO

- 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.
- Dahlström K. Heart failure clinics: organization development and experiences. *Curr. Opin. Cardiol.* 2001; 16: 174–179.
- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. i wsp. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e1–e161.
- Jessup M., Brozena S. Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2007–2018.
- Stewart S., McIntyre K., Hole D.J., Capewell S., McMurray J.J. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 315–322.
- Kenchaiah S., Narula J., Vasan R.S. Risk factors for heart failure. *Med. Clin. North Am.* 2004; 88: 1145–1172.
- Lips D.J., de Windt L.J., van Kraaij D.J., Doevendans P.A. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 883–896.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 355: 765–774.
- Haider A.W., Larson M.G., Franklin S.S., Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 10–16.
- Ekundayo O.J., Allman R.M., Sanders P.W. i wsp. Isolated systolic hypertension and incident heart failure in older adults: a propensity-matched study. *Hypertension* 2009; 53: 458–465.
- De Simone G., Gottdiener J.S., Chinali M., Maurer M.S. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health study. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 741–747.
- Zanchetti A., Cuspidi C., Comarella L. i wsp. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 2158–2167.
- Gerds E., Bjornstad H., Toft S. i wsp. Impact of diastolic Doppler indices on exercise capacity in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (a LIFE substudy). *J. Hypertens.* 2002; 20: 1223–1229.
- Tocci G., Sciarretta S., Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1477–1486.
- Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A. i wsp. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 269: 2079–2087.
- Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J. i wsp. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007; 115: 1982–1990.
- Shapiro B.P., Owan T.E., Mohammed S. i wsp. Mineralocorticoid signaling in transition to heart failure with normal ejection fraction. *Hypertension* 2008; 51: 289–295.
- Heitzer T., Baldus S., von Kodolitsch Y. i wsp. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1174–1179.
- Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B. i wsp. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus non-failing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 189–207.
- Butler J., Kalogeropoulos A., Georgiopoulos V. i wsp. Incident heart failure prediction in the elderly. The Health ABC Heart Failure Score. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1: 125–133.
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. i wsp. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 251–259.
- Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. i wsp. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 260–269.
- Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H. i wsp. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 339–347.
- Wang M., Yip G., Yu C.M. i wsp. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 272–277.
- Okin P.M., Devereux R.B., Harris K.E. i wsp. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 311–319.
- Wachtell K., Okin P.M., Olson M.H. i wsp. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007; 116: 700–705.

27. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B. i wsp. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242–1248.
28. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 493–499.
29. Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N. i wsp. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41–46.
30. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. i wsp. 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.
31. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
32. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. i wsp. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41–46.
33. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
34. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. i wsp. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2338–2345.
35. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. i wsp. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2456–2467.
36. Gaşowski J., Grodzicki T. Systolic swing of the pendulum. Relation between hypertension and heart failure revisited. *Hypertension* 2009; 53: 452–453.
37. Backett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
38. Raphael C.E., Whinnett Z.I., Davies J.E. i wsp. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95: 56–62.
39. Sanderson J.E. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007; 93: 155–158.