

Co nowego w niewydolności serca?

Magdalena Grochowska¹, Władysław Sinkiewicz¹, Wojciech Balak¹,
 Marek Koziński², Wojciech Wróbel¹, Iwona Świątkiewicz², Robert Bujak¹

¹II Katedra i Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²I Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Niewydolność serca należy do chorób o wybitnie złym rokowaniu. Mimo intensywnie wdrażanych działań prewencyjnych częstość występowania niewydolności serca nadal rośnie, podobnie jak zainteresowanie jej tematyką wśród wielu grup badawczych na całym świecie. Optymalne postępowanie w niewydolności serca, zarówno w jej stabilnym stadium, jak i w okresie dekompensacji, jest jednym z najtrudniejszych problemów w codziennej praktyce klinicznej. Przestrzeganie wytycznych ESC, dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, przekłada się na wymierne korzyści kliniczne, jednak istniejące braki w dowodach naukowych sprawiają, że leczenie pacjentów z niewydolnością serca nierzadko pozostaje empiryczne. Na podstawie wyników kilkunastu badań klinicznych minionego roku rozstrzygnięto niektóre problemy w postępowaniu w niewydolności serca, które przedstawiono w niniejszym artykule. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 4: 180–187)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, peptydy natriuretyczne, terapia resynchronizująca, ultrafiltracja

Wstęp

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) należy do chorób o wybitnie złym rokowaniu. Szacuje się, że 5-letnie przeżycie osób z niewydolnością serca jest gorsze niż u osób z chorobą nowotworową [1]. Nadal wzrastająca częstość występowania oraz duża śmiertelność w tej jednostce chorobowej sprawiają, że jest ona podstawowym tematem wielu grup badawczych na całym świecie, a optymalne postępowanie w HF jest jednym z najtrudniejszych problemów w codziennej praktyce klinicznej.

Przestrzeganie opublikowanych w 2008 roku wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC), dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF, przekłada się na wymierne korzyści kliniczne. Ich autorzy zwracają jednak uwagę na istniejące braki w dowodach naukowych, dlatego lekarz często musi podejmować decyzje terapeutyczne niepoparte dużymi badaniami klinicznymi czy zgodną opinią ekspertów [2]. Na podstawie kilkunastu badań klinicznych przeprowadzonych w 2009 roku rozstrzygnięto niektóre problemy w leczeniu HF [3]. Poniżej przedstawiono wybrane z nich.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Władysław Sinkiewicz, Lek. Magdalena Grochowska, II Katedra i Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki Nr 2, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz, tel./faks: (52) 365 56 53, e-mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl

Czy dostosowywanie leczenia niewydolności serca do stężeń peptydu natriuretycznego w osoczu zmniejsza chorobowość i śmiertelność?

W definicji HF koniecznym elementem jest przedstawienie obiektywnych danych wskazujących na istnienie morfologicznych i czynnościowych nieprawidłowości w sercu w spoczynku. Oprócz podstawowego badania echokardiograficznego wykorzystuje się między innymi oznaczenia peptydów natriuretycznych. W rekomendacjach ESC określono stężenia tych biomarkerów, które pozwalają z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać HF.

Wciąż bez odpowiedzi pozostaje pytanie, na ile monitorowanie stężenia biomarkerów może być przydatne w optymalizacji leczenia HF. W badaniu *Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure* (TIME-CHF) porównywano dwa sposoby ambulatoryjnego leczenia chorych z objawami HF i upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) — „tradycyjny”, oparty na dokładnej ocenie klinicznej, i nowy, uzupełniony o regularną ocenę stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), na tej podstawie modyfikowano decyzje terapeutyczne. Nie wykazano istotnych różnic między obydwojema sposobami postępowania w kontekście redukcji ryzyka hospitalizacji w 18-miesięcznej obserwacji (liczba hospitalizacji z powodu HF w grupie kontrolnej NT-proBNP była istotnie większa). Podobnie kształtowała się jakość życia chorych [4].

Podobnych wniosków dostarczyło badanie *Can Pro-Brain Natriuretic Peptide Guided Therapy of Heart Failure Improve Heart Failure Morbidity and Mortality?* (PRIMA). Docelową wartość stężenia NT-proBNP wyznaczono indywidualnie dla każdego pacjenta, kierując się wskazówkami klinicznymi i wyjściowym stężeniem. Obserwacji 2-letniej poddano 345 pacjentów (2/3 w II klasie wg NYHA, 1/5 w III klasie wg NYHA). Aby osiągnąć docelowe indywidualne stężenie, istotnie częściej zwiększano stężenia inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i diuretyków niż w grupie kontrolnej, uzyskując 80-procentową skuteczność po roku terapii. Niestety, założony punkt pierwszorzędowy (liczba przeżytych dni poza szpitalem) był zaledwie nieznacznie krótszy w grupie optymalizacji farmakoterapii z wykorzystaniem NT-proBNP. Nieco korzystniej, chociaż jeszcze nieistotnie statystycznie, przedstawiała się 20-procentowa redukcja śmiertelności (z 33,3 do 26,5%, $p = 0,196$) [5].

Poszukując ostatecznej odpowiedzi na pytanie o celowość dostosowywania leczenia HF do stężeń peptydów natriuretycznych w osoczu w kontekście redukcji chorobowości i śmiertelności, grupa australijskich badaczy zebrała dane z 8 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia. Metaanalizą w okresie 3–24 miesięcy objęto 1726 pacjentów z HF, z frakcją wyrzutową $< 50\%$. Wykazano znacznie niższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie pacjentów z optymalizacją farmakoterapii z wykorzystaniem stężeń BNP/NT-proBNP w porównaniu z grupą chorych leczonych tradycyjnie ($p = 0,003$). Analizując grupę wiekową, stwierdzono, że w podgrupie pacjentów poniżej 75. roku życia śmiertelność była znacznie niższa w grupie z optymalizacją leczenia z wykorzystaniem peptydów natriuretycznych ($p = 0,005$), ale nie obserwowano tego trendu u osób starszych (> 75 . rż.; $p = 0,70$). Ryzyko hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny i czas życia wolny od hospitalizacji nie różniły się istotnie w porównywanych grupach, niezależnie od wieku (odpowiednio: $p = 0,12$ i $p = 0,58$). Mechanizmem tłumaczącym spadek śmiertelności wśród osób młodszych z grupy optymalizacji farmakoterapii może być większy (około 2-krotnie) odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe dawki ACE i beta-adrenolityków — leków o udowodnionej skuteczności w redukcji śmiertelności w HF (odpowiednio: 21 i 22% v. 11,7 i 12,5%). Wyniki tej metaanalizy nie przyniosły ostatecznej odpowiedzi na zadane w podrozdziale pytanie, jednak pokazała ona wyraźnie, że korzyści kliniczne z terapii z wykorzystaniem stężeń peptydów natriuretycznych wyraźnie zależą od dawki stosowanych leków. Zatem regularne kontrolowanie BNP/NT-proBNP u pacjentów z HF z późniejszą intensyfikacją leczenia farmakologicznego może poprawiać przeżycie [6].

Które środki farmakologiczne zmniejszają chorobowość i umieralność chorych z frakcją wyrzutową wynoszącą 40–50% lub z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory?

Niewydolność serca obejmuje szerokie spektrum kliniczne chorych, wśród których pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFPEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) stanowią grupę coraz liczniejszą. Aby skutecznie diagnozować tych chorych, pod koniec 2009 roku eksperci Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego wydali wspólne zalecenia dotyczące echokardiograficznej oceny

funkcji rozkurczowej lewej komory. Jej ocena powinna stanowić integralną część każdego badania echokardiograficznego [7]. Patofizjologia HFPEF nie jest tak prosta, jak początkowo sądzono. Uaktualnione wytyczne niestety niewiele wnoszą do zrozumienia rozkurczowej HF i jej leczenia. Nadal istnieje zbyt mało danych naukowych, na podstawie których można by opracować zalecenia terapeutyczne dla tych chorych, które by bardziej poprawiały rokowanie i zmniejszały częstość hospitalizacji.

W badaniu *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study* (I-PRESERVE) weryfikowano hipotezę, że zastosowanie irbesartanu, leku z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor antagonist*) o potwierdzonej skuteczności w leczeniu nadciśnienia tętniczego poprawi rokowanie chorych z HFPEF. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej irbesartan (w docelowej dawce 300 mg/d.) i do grupy otrzymującej placebo. Wyniki badania były zaskakujące, gdyż podczas nieco ponad 4-letniej obserwacji irbesartan nie wpłynął w istotny sposób na całkowitą śmiertelność oraz hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy badania). Co więcej, nie wykazano, aby irbesartan zmniejszał ryzyko zgonu i hospitalizacji z powodu HF lub poprawiał jakość życia tych chorych [8].

Trwa badanie *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with Aldosterone Antagonist* (TOP-CAT), zaplanowane podobnie do badania I-PRESERVE, w którym ocenia się skuteczność spironolaktonu w HFPEF. Na wyniki należy poczekać co najmniej do 2011 roku. Do tego czasu leczenie HFPEF wciąż pozostaje poza medycyną opartą na faktach (EBM, *evidence-based medicine*).

Czy terapia resynchronizująca poprawia kliniczne wyniki leczenia chorych z niską frakcją wyrzutową lewej komory, szerokim QRS, lecz łagodnymi objawami?

Wnioski z badania *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-CRT* (MADIT-CRT) oraz opublikowanego z początkiem 2009 roku badania *Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction* (REVERSE) można śmiało uznać za rewolucyjne. W badaniu MADIT-CRT objęto leczeniem resynchronizującym (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) pacjentów klas I i II według NYHA, w tym szczególnie pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, z długością trwania zespołu QRS powyżej 130 ms oraz frakcją wyrzutową w granicach 30%. W tej grupie pacjentów zaobserwowano uderzająco zna-

czącą redukcję w częstości hospitalizacji, która zmniejszyła się średnio o 41% w okresie obserwacji trwającym 3–4 lata. Wyniki są imponujące, także dlatego że wszystkich pacjentów wcześniej leczono zgodnie ze standardami. Innym, także wywołującym duże wrażenie wynikiem było zmniejszenie wymiaru sylwetki serca podczas trwania badania, a obserwowano to zjawisko już po roku. Pokazuje to jasno, że leczenie resynchronizujące może zahamować progresję choroby [9].

Ocena korzyści z zastosowania CRT u chorych bez objawów lub z niewielkimi objawami HF, z dysfunkcją lewej komory i oznakami dyssynchronii skurczu była także podstawą badania REVERSE. Roczne wyniki badania potwierdziły korzyść z implantacji CRT z odwróceniem remodelingu lewej komory. W grupie chorych obserwowanych w Europie badanie przedłużono do 2 lat. Wyniki wskazują, że implantacja układu resynchronizującego u chorych bez objawów HF lub z niewielkimi objawami HF, optymalnie leczonych farmakologicznie, poprawia wyniki leczenia oraz wpływa na przebudowę i funkcję lewej komory [10].

Obydwa powyższe badania, zwłaszcza MADIT-CRT, dostarczyły mocnych danych i zachęcają do rozszerzenia wskazań do CRT-D (CRT z funkcją defibrylatora). Profesor Angelo Auricchio — przewodniczący Europejskiego Towarzystwa Rytmu Serca — słusznie zauważył, że w toku ewolucji tego problemu podejmowane działania zmierzają wyraźnie w kierunku prewencji HF. Dalsze analizy badania MADIT-CRT, a także kolejne niezakończone jeszcze badanie *Resynchronization/Defibrillation in Advance Heart Failure Trial* (RAFT) dostarczą danych na temat nowych wskazań do terapii resynchronizującej u chorych z mniej zaawansowaną HF.

Czy przywrócenie rytmu zatokowego zmniejsza chorobowość i umieralność u chorych z niewydolnością serca, migotaniem przedsionków, a także niewydolnością skurczową czy niewydolnością z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory?

Niewydolność serca i migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) są to dwie powiązane wzajemnie jednostki chorobowe. Obecność AF należy do podstawowych czynników pogarszających rokowanie chorych z HF, zwiększając ryzyko śmiertelności ogólnej [11]. Dla lekarza praktyka zajmującego się pacjentem z AF najtrudniejsza jest odpowiedź na pytanie o celowość przywrócenia rytmu zatokowego. Największym badaniem porównującym stra-

tegie kontroli częstości rytmu ze strategią kontroli rodzaju rytmu było badanie *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Study* (AFFIRM). Nie wykazano w nim istotnej różnicy w odniesieniu do śmiertelności między obiema badanymi strategiami. Obserwacja ta stała się podstawą sformułowania aktualnie obowiązujących wytycznych postępowania w AF. Aby jednoznacznie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo strategii kontroli częstości i kontroli rodzaju rytmu u pacjentów z AF i HF, zaprojektowano badanie *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure* (AF-CHF). Na zakończenie okresu obserwacji trwającej średnio około 3 lat stwierdzono, że obie strategie postępowania w podobny sposób wpłynęły na ryzyko zgonu, udaru mózgu i pogorszenia HF. Trudno nie zgodzić się z konkluzją autorów badania, że u chorych z HF i AF kontrola częstotliwości rytmu komór powinna stanowić postępowanie z wyboru. Brak sukcesu strategii kontroli rodzaju rytmu wynika ze słabej skuteczności i istotnych działań niepożądanych aktualnie dostępnych leków antyarytmicznych. Metody inwazyjnej kontroli rytmu mogą przynieść postęp w zmniejszaniu śmiertelności. Obecnie trwa kilkadziesiąt badań klinicznych w grupie chorych z AF i HF, między innymi takich jak: *Catheter Ablation Versus Standard Conventional Treatment in Heart Failure Patients With Atrial Fibrillation* (CASTLE-AF), *Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation* (AMICA), *Treatment of Atrial Fibrillation With Dual defibrillator in Heart Failure Patients* (TRADE HF), *MINimize Right Ventricular Pacing to Prevent Atrial Fibrillation and Heart Failure* (MINERVA), w których ocenia się skuteczność nowych nefarmakologicznych sposobów leczenia AF. Należy pamiętać, że badaniem AF-CHF objęto jedynie pacjentów ze skurczową HF. Nie ma dotychczas danych na temat skuteczności utrzymywania rytmu zatokowego u osób z objawami HF i zachowaną frakcją wyrzutową.

Podsumowując, przy zastosowaniu dostępnych obecnie metod leczenia obie strategie postępowania u chorych z AF i HF się równoważą. Są chorzy, którzy bardziej korzystają z samej kontroli częstości rytmu, oraz tacy, którzy wymagają przywrócenia rytmu zatokowego. Ta druga opcja wydaje się postępowaniem korzystniejszym dla pacjentów z dysfunkcją rozkurczową, dla których utrzymanie synchronii przedsionkowo-komorowej z punktu widzenia hemodynamiki jest szczególnie cenne [12].

Czy nefroprotektoryjne leczenie współistniejącej niewydolności nerek u osób z niewydolnością serca zmniejsza chorobowość i śmiertelność?

Zwyczajowe stosowanie diuretyków pętlowych w dużych dawkach może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz prawdopodobnie wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności u chorych z ciężką, zdekompensowaną HF. Z drugiej strony przewlekła choroba nerek i HF to dwie choroby postępujące, które często współistnieją i wzajemnie nasilają swój przebieg. Ochronę układu sercowo-naczyniowego i ochronę przed pogorszeniem czynności nerek należy traktować jako jedność. Działania zmierzające do zahamowania postępu upośledzenia filtracji nerkowej mają kluczowe znaczenie w poprawie rokowania pacjentów z HF. Badacze kliniczni stale poszukują nowych, skutecznych leków nefroprotektoryjnych.

Wciąż przybywa informacji na temat antagonistów receptora adenozynowego A1. Receptory te, zlokalizowane w obrębie nerek w tętnicze doprowadzającej i cewce proksymalnej, pośredniczą w skurczu naczyń, wpływają na filtrację kłębuszkową i zwiększają reabsorpcję sodu w cewkach proksymalnych. Ich zablokowanie zwiększa diurezę i natriurezę, przy czym jednocześnie ma potencjalne działanie nefroprotektoryjne. W ubiegłym roku opublikowano wyniki pilotowej fazy aktualnie toczącego się badania *Placebo-Controlled Randomised Study of the selective A1 adenosine antagonist KW-3902 for patients hospitalised with acute HF and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and renal function* (PROTECT). W grupie 301 chorych ze zdekompensowaną HF i upośledzoną czynnością nerek leczenie rolofiliną przez pierwsze 72 godziny, w porównaniu z placebo, skuteczniej zmniejszało nasilenie duszności, rzadziej prowadziło do dysfunkcji nerek i pogorszenia HF. Obserwowano także tendencję w kierunku mniejszego ryzyka zgonu i hospitalizacji (zwłaszcza w grupie otrzymującej rolofilinę w dawce 30 mg/d.) [13].

W badaniu *The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* (EVEREST) oceniano efekty podawanego doustnie tolvaptanu (wybiórczego antagonisty receptora V2 dla wazopresyny) u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF, z objawami retencji wody i zmniejszoną LVEF (< 40%). U chorych z HF tol-

waptan przyczyniał się do zwiększenia diurezy dobowej i redukcji masy ciała, chociaż nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność i chorobowość w obserwacji długoterminowej. Odnotowano także większą częstość nagłych zgonów w grupie otrzymującej ten lek. Trudno zatem spodziewać się, aby badanie EVEREST stało się podstawą do szerokiego stosowania tolvaptanu w leczeniu zdekompensowanej HF [14].

Leczenie operacyjne w niewydolności serca?

Stale poszukuje się nowych metod leczenia operacyjnego u tych pacjentów z HF, którzy mają znacznie poszerzoną jamę lewej komory.

Celem badania *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH) (*Hypothesis 2*) była weryfikacja korzyści wynikającej z rekonstrukcji chirurgicznej lewej komory wykonanej łącznie z wszczepieniem pomostów naczyniowych (CABG, *coronary artery bypass graft*). Do badania włączono osoby z chorobą wieńcową wymagającą wykonania pomostowania aortalno-wieńcowego przy współistnieniu LVEF < 35%. Uczestników randomizowano do grupy leczonej wyłącznie CABG oraz do grupy leczonej dodatkowo chirurgiczną rekonstrukcją lewej komory. Czas obserwacji wynosił 48 miesięcy. W grupie z dodatkową chirurgiczną rekonstrukcją lewej komory doszło do istotnie większej redukcji objętości końcowoskurczowej w przeliczeniu na m² powierzchni ciała. W obu grupach zaobserwowano taką samą poprawę tolerancji wysiłku. Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego badania, jakim były zgon z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych. Okazuje się, że rozszerzenie operacji kardiologicznej o rekonstrukcję lewej komory nie poprawia rokowania ani nie wpływa istotnie na poprawę jakości życia [15].

Które leki stosowane w leczeniu ostrej niewydolności serca najskuteczniej zmniejszają chorobowość i śmiertelność?

Ostra niewydolność serca (AHF, *acute heart failure*) jest to zespół kliniczny, który nadal jest słabo zdefiniowany. Mimo stale wzrastającej liczby hospitalizacji z powodu dekomensacji HF leczenie w znacznej mierze jest empiryczne. W ubiegłym roku opublikowano wyniki kilku ważnych badań, które mogą pozwolić zoptymalizować leczenie AHF.

Nowym lekiem stosowanym w AHF jest istaroksym. Blokując ATP-azę pompy N⁺/K⁺, powo-

duje z jednej strony akumulację jonów wapnia w cytozolu w okresie skurczu (efekt inotropowy) i szybkie oddzielenie się jonów wapnia w wyniku stymulacji ATP-azy wapniowej siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA2, *sarcoplasmic reticulum calcium ATP-ase 2*) w okresie rozkurczu, co powoduje relaksację mięśnia sercowego (efekt lusiotropowy). Korzystnie wpływa na parametry hemodynamiczne i powoduje poprawę czynności rozkurczowej lewej komory. W badaniu *A Phase II Trial to Assess Hemodynamic Effects of Istaroxime in Patients with Worsening Heart Failure and Reduced Left Ventricular Systolic Function* (HORIZON-HF) stwierdzono, że istaroksym w grupie chorych z AHF, których poddano monitorowaniu hemodynamicznemu, charakteryzował się licznymi korzystnymi działaniami (m.in. obniżył ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, zwiększył indeks sercowy), a jednocześnie nie powodował nasilenia niedokrwienia mięśnia sercowego i arytmii [w przeciwieństwie do innych leków inotropowych w czasie podawania istaroksymu przy wzroście skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) obserwuje się zwolnienie pracy serca] [16].

Interesującym lekiem jest relaksyna — peptyd wykazujący działanie wazodylatacyjne i nefroprotektoryjne. Faza wstępna badania *Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure* (RELAX) właśnie się zakończyła. U chorych ze zdekompensowaną HF i z prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe > 125 mm Hg) relaksyna podawana we wczesnej fazie, przez 48 godzin, w porównaniu z placebo, powodowała istotne zmniejszenie duszności i lepszą stabilizację kliniczną; dodatkowo zaobserwowano tendencję w kierunku mniejszego ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji z powodu HF w obserwacji 60-dniowej [17].

Czy ultrafiltracja przyspiesza poprawę stanu ogólnego chorych z ostrą niewydolnością serca i przeciążeniem objętościowym?

Mimo że ultrafiltrację jako metodę stosuje się od połowy lat 70. XX wieku, dotychczas nie znalazła ona pewnego miejsca w leczeniu HF. W ostatnich latach wraz z pojawieniem się małoinwazyjnych, niewymagających kaniulizacji żył centralnych urządzeń do ultrafiltracji, ponownie wzbudza zainteresowanie możliwość jej powszechniejszego zastosowania. Celem wielośrodkowego randomizowanego badania *The Relief for Acutely Fluid-Over-*

loaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania ultrafiltracji w zaostrzeniu HF. Do badania włączono 40 pacjentów, spośród których połowę zrandomizowano do skojarzonego leczenia za pomocą pojedynczej 8-godzinnej sesji ultrafiltracji z następczym leczeniem diuretykami dożylnie, natomiast pozostałe 50% do intensywnego dożylnego leczenia diuretykami. Utrata masy ciała po 24 godzinach była większa w grupie ultrafiltracji, jednak różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,24$). Fakt ten częściowo można tłumaczyć tym, że w grupie leczenia farmakologicznego dawki furosemidu były wysokie i znacznie przewyższały dawki leku stosowane w grupie ultrafiltracji (160 mg *v.* 80 mg, $p = 0,23$). Objętość uzyskanego płynu była istotnie wyższa w grupie ultrafiltracji zarówno po 24 godzinach (4,6 l *v.* 2,8 l, $p = 0,001$), jak i po 48 godzinach (8,4 l *v.* 5,3 l, $p = 0,012$). Obydwie grupy nie różniły się pod względem czynności serca, ciśnienia tętniczego oraz wahań elektrolitów w surowicy. Po 48 godzinach, w klinicznej ocenie HF oraz subiektywnej ocenie duszności, grupa ultrafiltracji miała przewagę w porównaniu z grupą leczoną farmakologicznie. Średni czas hospitalizacji nie różnił się istotnie w obydwu grupach leczenia [18].

Kolejne doniesienie dotyczy zastosowania ultrafiltracji u pacjentów z opornością na diuretyki i retencją płynów. Kryteriami włączenia do badania były cechy retencji płynów oraz towarzysząca oporność na doustne diuretyki przyjmowane przedszpitalnie lub niewymagająca dializ niewydolność nerek (kreatynina $> 1,5$ mg/dl). Frakcja wyrzutowa wynosiła średnio 31%. Pacjentów włączonych do badania odwadniano jedynie za pomocą ultrafiltracji, nie otrzymywali oni diuretyków. Średni czas hospitalizacji wynosił 3,7 dnia, przy czym 60% pacjentów zostało wypisanych przed upływem 3. doby hospitalizacji. Średnio uzyskano 8650 ml płynu. Średni ubytek masy ciała wynosił 6 kg. W ocenie 30- i 90-dniowej masa ciała pozostawała niższa w porównaniu ze stwierdzaną przy włączeniu do badania. Nie obserwowano istotnych spadków ciśnienia. Kalkulowany klirens kreatyniny nie zmienił się podczas leczenia oraz w okresie dalszej obserwacji. Średnie stężenie sodu w surowicy nie zmieniło się, a w grupie osób z hiponatremią (7 osób) stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia sodu w obserwacji 30-dniowej ($p = 0,042$) oraz 90-dniowej ($p = 0,017$). Stwierdzono poprawę czynnościową pod względem klasy NYHA. W 3-miesięcznej obserwacji w trakcie badania tylko 3 spośród 20 pacjentów ponownie hospitalizowano, z czego tylko jedna hospitalizacja wiązała się z zaostrzeniem HF.

Pacjenci z zaostrzeniem HF i współistniejącą opornością na diuretyki lub niewydolnością nerek stanowią problem terapeutyczny, a hospitalizacje w tych przypadkach są z reguły wydłużone. Gdy analizuje się przedstawione dane, uderza fakt, że średni czas hospitalizacji pacjentów, częstokrotnie z objawami w IV klasie według NYHA, był krótszy niż 4 doby! Ponadto zwracają uwagę cechy spadku aktywacji neurohormonalnej u pacjentów leczonych za pomocą ultrafiltracji, podczas gdy u pacjentów intensywnie odwadnianych za pomocą diuretyków dożylnych dochodzi częstokrotnie do wzrostu aktywacji neurohormonalnej oraz spadku filtracji kłębuszkowej. Wzrost stężenia sodu u osób z hiponatremią sugeruje, że w takich przypadkach ultrafiltracja może być szczególnie korzystna.

Obserwacje dotyczące dużego bezpieczeństwa ultrafiltracji, jej efektywności oraz korzystnego wpływu na częstość rehospitalizacji z powodu HF wydają się potwierdzone przez dane z większego, randomizowanego badania *Ultrafiltration versus iv Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure (UNLOAD)*. Badaniem objęto 200 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej diuretyk lub poddawanych ultrafiltracji. Zastosowanie ultrafiltracji wiązało się z większą utratą masy ciała (5 kg *v.* 3 kg u osób leczonych klasycznie) przy podobnym profilu bezpieczeństwa obydwu terapii. Chorych poddanych ultrafiltracji również rzadziej rehospitalizowano w obserwacji 3-miesięcznej (18% *v.* 32%, $p < 0,01$) [19].

Podsumowując, ultrafiltracja jest bezpieczną metodą pozwalającą osiągnąć szybszą redukcję masy ciała w porównaniu z tradycyjnym leczeniem diuretykami. Wydaje się, że szczególne korzyści może ona przynieść u pacjentów z opornością na diuretyki. Chorzy leczeni tą metodą prawdopodobnie rzadziej wymagają ponownej hospitalizacji lub nieplanowych konsultacji ambulatoryjnych. Mimo wysokiego kosztu ultrafiltracja może więc okazać się metodą korzystną nie tylko pod względem klinicznym, ale także ekonomicznym. Zastosowanie jej w leczeniu HF wymaga wciąż oceny w dużych randomizowanych badaniach klinicznych.

Czy monitorowanie na odległość poprawia stosowanie się chorych do zaleceń leczniczych?

Obserwuje się dynamiczny postęp elektroterapii w HF. Z roku na rok bardzo szybko rośnie liczba implantowanych kardiostymulatorów, kardiowertków-defibrylatorów i układów resynchronizujących. Stąd obok konwencjonalnego systemu kontroli pa-

cientów w poradniach kontroli tych urządzeń coraz ważniejsza staje się możliwość zdalnego monitorowania chorych w miejscu ich zamieszkania przy użyciu specjalnych systemów do telemonitoringu.

Jak wynika z doświadczenia, znacząca większość kontroli ambulatoryjnych nie wymaga żadnych zmian w zaprogramowanych ustawieniach urządzeń, dlatego wydaje się, że liczba tradycyjnych kontroli mogłaby być istotnie zredukowana w przypadku szerszego zastosowania systemów do zdalnego monitorowania urządzeń (*home monitoring*). Ponadto w przyszłości systemy do telemonitoringu umożliwią również zdalne przeprogramowanie urządzeń w zależności od zaistniałej potrzeby. Oprócz typowych danych dotyczących samego urządzenia jest możliwa rejestracja parametrów związanych z HF i szybkie rozpoznanie zagrażającej dekompensacji HF. Możliwość bieżącego monitorowania przeróżnych parametrów może więc bardzo ułatwić i usprawnić leczenie pacjenta z HF, a zwłaszcza umożliwić szybsze interweniowanie w przypadku pogarszania się jego stanu klinicznego, jeszcze przed wystąpieniem pełnych objawów dekompensacji krążenia.

Przydatność monitoringu kardiologicznego w redukcji liczby konwencjonalnych wizyt w poradniach rozrusznikowych przy zachowaniu bezpieczeństwa chorych porównywalnego z tradycyjną kontrolą potwierdzono w badaniu *Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow Up* (TRUST). Wykazano w nim 43-procentową względną redukcję całkowitej liczby tradycyjnych wizyt kontrolnych podczas 12-miesięcznej obserwacji. Potwierdzono także szybszą detekcję epizodu arytmicznego do jego analizy przez upoważniony personel medyczny.

Ponadto są prowadzone prospektywne, randomizowane badania: IN-TIME (mające na celu wykazanie przydatności telemonitoringu we wczesnym wykrywaniu zagrażającej dekompensacji układu krążenia u osób z HF i LVEF < 35%) oraz badanie *EuroEco*, mające wykazać istotną redukcję kosztów w przypadku zastosowania monitoringu domowego w porównaniu z konwencjonalnymi metodami kontroli implantowanych urządzeń [20].

Na polskim rynku nadal mało jest urządzeń mających opcję telemetrii. Prawdziwą przeszkodą w upowszechnieniu tej metody jest bariera ekonomiczna, w tym brak monitoringu kardiologicznego wśród procedur medycznych NFZ. W przypadku pozytywnych wyników prowadzonych obecnie badań być może w niedalekiej przyszłości zastosowanie zdalnego monitorowania chorych z wszczepialnymi urządzeniami będzie opłacalną usługą medyczną. Telemonitoring staje się powoli niezbędnym ele-

mentem interdyscyplinarnej opieki nad chorymi z HF, gdyż umożliwia coraz efektywniejszą współpracę z pacjentami, bez której poprawa rokowania w HF jest poza możliwościami nawet najlepszych zespołów klinicznych [21].

W ostatnich latach obserwuje się pewną, chociaż niedostateczną poprawę rokowania w HF. Dlatego obok odpowiedniej diagnostyki i całościowej opieki nad pacjentami z HF konieczna jest intensyfikacja szeroko pojętych działań prewencyjnych. Ważnym osiągnięciem w Polsce jest stale rozwijająca się od 2005 roku działalność Polskiego Forum Profilaktyki.

Działania tego zespołu są ukierunkowane na wymianę informacji oraz ujednoczenie wytycznych profilaktyki w Polsce, dostosowanie zasad profilaktyki europejskiej do polskich warunków i specyfiki, opracowanie wspólnego systemu promocji i informacji o epidemiologii i zasadach prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a także koordynacja działań w zakresie prewencji i edukacji w skali kraju.

Świadomość problemu, jaki stanowi HF, wciąż jest niedostateczna, zarówno wśród lekarzy, osób odpowiedzialnych za opiekę zdrowotną, jak i samych pacjentów z czynnikami ryzyka i/lub chorobami sercowo-naczyniowymi. Konieczna jest więc edukacja na wielu poziomach oraz stworzenie programów kompleksowego leczenia i zapobiegania HF wraz z aktami prawnymi umożliwiającymi finansowanie takich projektów.

Piśmiennictwo

1. Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. More 'malignant' than cancer? 5-year survival following a first admission with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 315–322.
2. Grupa Robocza 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca działająca we współpracy z Sekcją Niewydolności Serca ESC (HFA) i Europejskim Towarzystwem Intensywnej Opieki Medycznej (ESICM). Wytyczne 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: (supl. 4): 58–59.
3. Tang W.H.W., Francis G.S. The year in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 688–696.
4. Pfisterer M., Buser P., Rickli H. i wsp. TIME-CHF Investigators: BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383–392.
5. Eurlings L., Pinto Y. NT-proBNP guided management of chronic heart failure based on an individual target value: the PRIMA study Paper presented at: Late Breaking Clinical Trial, American College of Cardiology Scientific Sessions. Orlando 2009.
6. Porapakham P., Porapakham P., Zimmet H., Billah B., Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy — a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 507–514.

7. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. i wsp. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 165–193.
8. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. i wsp. I-PRESERVE Investigators: irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2456–2467.
9. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1329–1338
10. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R., St John Sutton M., Ghio S., Daubert C.; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1834–1843.
11. Vazquez R., Bayes-Genis A., Cygankiewicz I. i wsp. The MUSIC Risc score: a simple metod for predicting mortality in ambulatory patients with chf. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1088–1096.
12. Rewiuk K. Niewydolność serca i migotanie przedsionków — gdy nieszczęścia chodzą parami. *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 2: 49–57.
13. Cotter G., Dittrich H.C., Weatherley B.D. i wsp.; Protect Steering Committee, Investigators, and Coordinators. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 631–640.
14. Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C. Jr i wsp. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331.
15. Jones R.H., Velazquez E.J., Michler R.E. i wsp.; the STICH Hypothesis2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1705–1717.
16. Gheorghiade M., Blair J.E., Filippatos G.S. i wsp. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2276–2285.
17. Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M. i wsp. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet*, opublikowano *on-line* 29.03.2009.
18. Bart B., Boyle A., Bank A.J. i wsp. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CH) Trial. *JACC* 2005; 46: 2043–2062.
19. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. i wsp. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Kardiol.* 2007; 49: 675–683.
20. Woźniak A. Telemonitoring — kontrola wszczepionych kardiowerterów i stymulatorów serca przez internet. *W dobrym rytmie* 2009; 9: 13–18.
21. Rywik T., Korewicki J. Opieka nad chorymi z niewydolnością serca — komentarz redakcyjny. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 273–274.