

# Leczenie rozkurczowej niewydolności serca

Anna Kazik, Krzysztof Wilczek, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,  
 Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

## Streszczenie

Rozkurczowa niewydolność serca zwana jest także niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Podział na niewydolność serca skurczową i rozkurczową jest podziałem patofizjologicznym i rzadko rozwija się izolowana postać dysfunkcji lewej komory. W rozkurczowej niewydolności serca funkcja skurczowa lewej komory jest prawidłowa lub tylko nieznacznie upośledzona, a typowe objawy niewydolności serca wynikają ze zwiększonego ciśnienia napełniania, będącego skutkiem upośledzonej relaksacji i zaburzonej podatności lewej komory. Do wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej predysponuje podeszły wiek pacjenta, płeć żeńska, otyłość, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Leczenie rozkurczowej niewydolności serca ma na celu zahamowanie progresji choroby, łagodzenie jej objawów, wyeliminowanie zaostrzeń oraz zmniejszenie śmiertelności. Terapia powinna polegać na leczeniu nadciśnienia tętniczego, utrzymaniu rytmu zatokowego, zapobieganiu tachykardii, redukcji ciśnienia żylnego, zapobieganiu niedokrwieniu mięśnia sercowego oraz cukrzycy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne precyzuje rodzaj terapii w rozkurczowej niewydolności serca, opartej na: inhibitorach konwertazy angiotensyny, blokerach receptora angiotensynowego, beta-adrenolitykach, niedihydropirydynowych blokerach kanału wapniowego, diuretykach. Optymalizacja leczenia rozkurczowej niewydolności serca jest konieczna w celu poprawy rokowania w tej grupie chorych, które obecnie jest złe. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 4: 188–195)

**Słowa kluczowe: rozkurczowa niewydolność serca, upośledzona relaksacja, frakcja wyrzutowa, podatność lewej komory**

## Wstęp

Rozkurczowa niewydolność serca zwana jest także niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory (HFPEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). Podział na skurczową i rozkurczową niewydolność serca jest podziałem patofizjologicznym. Izolowana postać dysfunkcji lewej komory rozwija się jednak rzadko. U większości chorych z niewydolnością serca występują zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej [1, 2].

Szacuje się, że u 55% chorych ze skurczową niewydolnością serca występują także zaburzenia funkcji rozkurczowej [3].

Zrozumienie patomechanizmu tej jednostki chorobowej jest warunkiem podjęcia próby jej leczenia. O ile w skurczowej niewydolności serca objawy kliniczne są związane z upośledzeniem kurczliwości lewej komory ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*), o tyle w HFPEF funkcja skurczowa lewej komory jest prawidłowa lub tylko nieznacznie upośledzona, a w badaniu ul-

Adres do korespondencji: lek. Anna Kazik, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii w Zabrzu ŚUM,  
 Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, e-mail: ania.kazik@wp.pl

trasonokardiograficznym (UKG)  $EF \geq 40\%$ . W tym przypadku objawy niewydolności serca wynikają ze zwiększonego ciśnienia napełniania, będącego skutkiem upośledzonej relaksacji i zaburzonej podatności lewej komory. Ponadto w patomechanizmie tej postaci niewydolności serca sztywność dotyczy nie tylko mięśnia lewej komory, ale także naczyń tętnicznych, przekładając się na duży opór systemowy.

Różnice obu postaci niewydolności serca istnieją także na poziomie komórkowym. Van Heerebeek i wsp. wykazali, że dla HFPEF typowa jest obecność wydłużonych kardiomiocytów ze znacznie podwyższonym napięciem spoczynkowym. Za sztywność ścian i zmniejszoną podatność miokardium odpowiada zwiększona ilość kolagenu w warstwie śródmiąższowej. Zaburzona ekspresja metaloproteinaz oraz ich inhibitorów skutkuje przewagą procesów degradacyjnych nad przebudową tkanki mięśniowej [4, 5].

Objętość wyrzutowa zależy nie tylko od EF, ale również od objętości rozkurczowej. W dysfunkcji rozkurczowej upośledzenie napełniania lewej komory powoduje, że pojemność minutowa jest zachowana kosztem podwyższenia ciśnienia napełniania w lewym przedsionku. Klasycznym przykładem występowania objawów niewydolności serca, przy zachowanej bardzo dobrej funkcji skurczowej, jest kardiomiopatia przerostowa. W skrajnych przypadkach pacjenci prezentują jawne cechy niewydolności serca przy EF lewej komory  $> 70\%$ .

Rozpoznanie HFPEF jest uzasadnione wtedy, gdy chory zgłasza objawy typowe dla niewydolności serca, w badaniu przedmiotowym stwierdza się zastój żylny i zastój nad płucami, czy nawet obrzęk płuc, a w badaniu UKG EF lewej komory jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) uważa, że do rozpoznania pierwotnej HFPEF konieczne są trzy równocześnie występujące warunki [1]:

- występowanie podmiotowych i/lub przedmiotowych objawów zastoinowej niewydolności serca (nietolerancja wysiłku to pierwszy objaw niewydolności rozkurczowej — wzrost częstości akcji serca w trakcie wysiłku skraca czas wyjściowo już upośledzonego rozkurczu, zaburzając napełnianie lewej komory i wtórnie prowadząc do przeciążenia ciśnieniowego krążenia płucnego manifestującego się dusznością); należy jednak pamiętać, że zróżnicowanie postaci niewydolności serca tylko na podstawie objawów podmiotowych nie jest możliwe; w rozpoznaniu różnicowym należy mieć na uwadze następujące jednostki chorobowe:

- z układu sercowo-naczyniowego: choroba niedokrwienna serca, wady zastawek serca, kardiomiopatia przerostowa i restrykcyjna, zaciskające zapalenie osierdzia,
- pozasercowe: choroby płuc, otyłość, niedokrwistość, hiperwentylacja, nadczynność gruczołu tarczowego, nadciśnienie płucne;
- istnienie prawidłowej lub tylko nieznacznie upośledzonej skurczowej czynności lewej komory —  $EF > 40\text{--}50\%$ ; ten właśnie parametr jest najważniejszy przy różnicowaniu niewydolności skurczowej i rozkurczowej;
- udokumentowane zaburzenia relaksacji, napełniania, podatności rozkurczowej lub rozkurczowej sztywności lewej komory.

Powyższe parametry ocenia się głównie w badaniu UKG. Objawy dysfunkcji rozkurczowej w UKG rozpoznaje się, analizując zaburzenia fazy rozkurczowej z napływu mitralnego (u pacjentów z rytmem zatokowym), profil przepływu krwi w żyłach płucnych oraz pomiar stosunku prędkości fali wczesnego napływu mitralnego do prędkości rozkurczowej ruchu pierścienia mitralnego, ocenianego w dopplerze tkankowym (E/E') [6].

Do wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej predisponują podeszły wiek pacjenta, płeć żeńska, otyłość oraz choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Ryzyko rozwoju HFPEF wzrasta również u chorych z wieloletnim wywiadem choroby wieńcowej, po ostrych zespołach wieńcowych, a także po zapaleniu mięśnia sercowego. Dużą grupę chorych z HFPEF stanowią pacjenci z przerostem mięśnia lewej komory serca o różnej etiologii: w kardiomiopatii przerostowej, zwężeniu zastawki aortalnej, przewlekłej chorobie nerek powikłanej nadciśnieniem tętniczym.

Badania populacyjne wskazują, że około 30–50% chorych z zastoinową niewydolnością serca ma prawidłową EF lewej komory. W tej grupie przeważają zdecydowanie osoby w podeszłym wieku (powyżej 75. rż.), kobiety, chorzy na nadciśnienie, często także na cukrzycę, z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) [3].

Rokowanie pogarsza się z wiekiem. Analiza wielu badań sugeruje, że w okresie 5 lat w grupie chorych z HFPEF poniżej 50. roku życia umiera 15%, w wieku 50–70 lat — 33%, a w grupie najstarszej — 50%. Aurigemma uważa, że przeżywalność chorych z HFPEF jest tylko niewiele większa niż przeżywalność chorych z niewydolnością skurczową [7]. Qwan i wsp. zwracają uwagę, że przeżywalność chorych ze skurczową niewydolnością serca systematycznie poprawia się, natomiast nie ulega istot-

nej zmianie u chorych z HFPEF [3]. Jako że HFPEF może w najbliższym czasie stać się dominującą postacią niewydolności serca, należy podjąć wszelkie działania, aby spopularyzować wiedzę na temat jej leczenia. Trzeba jednak podkreślić, że jest ona nieporównywalnie mniejsza niż wiedza na temat leczenia skurczowej niewydolności serca. W przeciwieństwie do skurczowej niewydolności serca, której poświęcono wiele randomizowanych badań, terapia HFPEF opiera się prawie wyłącznie na zaleceniach grup eksperckich.

Leczenie HFPEF ma na celu zahamowanie progresji choroby, łagodzenie jej objawów, wyeliminowanie zaostrzeń oraz zmniejszenie śmiertelności. Warunkiem skutecznej terapii niewydolności serca jest ustalenie jej etiologii. Podstawą diagnostyki jest badanie UKG, stosunkowo łatwo dostępne, powtarzalne i niedrogi, zaś jej uzupełnieniem — badania elektrokardiograficzne (EKG) i radiologiczne (RTG) klatki piersiowej. W wytycznych Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych: *American College of Cardiology* (ACC) i *American Heart Association* (AHA) podkreśla się, że oznaczanie wartości mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) i N-końcowego fragmentu proBNP (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) jest pomocne w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z rozkurczową i skurczową dysfunkcją lewej komory, ale nie należy ich stosować jako wskaźnika skuteczności leczenia (zalecenia klasy IIa). Powyższe stwierdzenie wynika z faktu, że nie wykazano, aby oznaczanie BNP w celu monitorowania leczenia wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności [8].

O ile w leczeniu skurczowej niewydolności serca stosowane leki, takie jak: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), blokery receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blocker*), beta-adrenolityki, antagoniści aldosteronu, diuretyki mają ugruntowaną pozycję, o tyle terapii nimi w przypadku HFPEF nie poparto wieloma badaniami.

Zgodnie z wytycznymi AHA i ACC leczenie HFPEF powinno polegać na [1, 8]:

- leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- utrzymaniu rytmu zatokowego;
- zapobieganiu tachykardii;
- redukcji ciśnienia żylnego;
- zapobieganiu niedokrwieniu mięśnia sercowego.

Najbardziej skuteczna jest terapia przyczynowa, zastosowana we wczesnych okresach choroby, a więc najlepiej w okresie A (wysokie ryzyko rozwoju niewydolności serca przy braku objawów). Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, cukrzycy redukuje ryzyko późnych powikłań.

## Leczenie nadciśnienia tętniczego

Ważnym elementem terapii jest leczenie hipotensyjne, ponieważ szacuje się, że u około 60% pacjentów z HFPEF współistnieje nadciśnienie tętnicze. Ścisła korelacja występowania tych dwóch jednostek chorobowych przemawia za intensywną terapią hipotensyjną. Należy jednak mieć na uwadze, że w tej grupie przeważają chorzy starsi i konieczne jest unikanie gwałtownego obniżania wartości ciśnienia tętniczego. Jest to szczególnie ważne z powodu upośledzonej funkcji układu autonomicznego i ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej. Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego przynosi zarówno korzyści doraźne — poprawę wydolności chorego, zmniejszenie duszności, jak i korzyści odległe. Normalizacja ciśnienia skurczowego pozwala lewej komorze na pracę z mniejszym obciążeniem następczym, w konsekwencji czego dochodzi do zmniejszenia objętości rozkurczowej komory i obniżenia ciśnienia w lewym przedsionku. Pośrednimi korzystnymi efektami normalizacji ciśnienia są poprawa bilansu tlenowego w mięśniu sercowym i tym samym poprawa ukrwienia mięśnia oraz szybsza relaksacja. Korzyści odległe wynikają z zahamowania albo nawet regresji przerostu mięśnia lewej komory i zmniejszenia odsetkowej zawartości kolagenu w ścianie lewej komory.

Gandhi i wsp. badali 38 chorych z ostrym obrzękiem płuc, który wystąpił w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Średni wiek badanych wynosił 67 lat. Podczas obrzęku płuc ciśnienie skurczowe wynosiło średnio: 200 mm Hg  $\pm$  26 mm Hg, EF lewej komory: 50%  $\pm$  15%, a wskaźnik zaburzeń kurczliwości (WMSI, *wall motion score index*): 1,6  $\pm$  0,6. Kolejne badania wykonane po 1–3 dniach od ustąpienia ostrej niewydolności lewej komory wykazały identyczne wyniki EF i WMSI, a jedyną zmianą była wartość ciśnienia skurczowego: 139 mm Hg  $\pm$  17 mm Hg ( $p < 0,01$ ). U żadnego z tych chorych w czasie obrzęku płuc nie stwierdzono niedomykalności mitralnej [9].

Wybór środka do leczenia obrzęku płuc w przebiegu nadciśnienia tętniczego powinien się opierać przede wszystkim na szybkości działania. Postępowanie powinno uwzględniać zastosowanie tlenu, morfiny, diuretyków podawanych dożylnie i nitrogliceryny. Trzeba jednak pamiętać, że agresywna terapia diuretykami i nitrogliceryną u chorych z WMSI może doprowadzić do groźnej hipotonii w wyniku gwałtownego spadku ciśnienia napełniania lewej komory i w konsekwencji spadku rzutu serca. Wybór leku hipotensyjnego do przewlekłego stosowania u chorych z HFPEF powinien uwzględ-

niać rolę angiotensyny w procesie przerostu lewej komory i zmian struktury jej ścian związanych ze wzrostem zawartości kolagenu. Biorąc pod uwagę ten aspekt terapii, lekami z wyboru powinny być inhibitory ACE, leki blokujące receptor AT1 oraz antagoniści aldosteronu. Już w 1993 roku Aronow i wsp. wykazali, że u chorych w podeszłym wieku z prawidłową EF lewej komory po zawale serca wydolność poprawia stosowanie enalaprilu [10]. Kilka lat później podobne korzystne efekty zastosowania losartanu wykazali Warner i wsp. [11]. Ponadto zwrócili uwagę, że ograniczona wydolność fizyczna jest następstwem wzrostu ciśnienia tętniczego — zasadniczym celem terapii powinno być zatem zapobieganie wzrostowi ciśnienia w czasie wysiłku.

W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory wykazano większą skuteczność losartanu w porównaniu z atenololem w redukcji złożonego pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu) ( $p = 0,021$ ) i w regresji przerostu lewej komory w ocenie elektrokardiograficznej ( $p < 0,0001$ ) [12].

W badaniu *Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-Preserved* (CHARM-Preserved) porównywano efekt podania kandesartanu w stosunku do placebo w grupie chorych z EF > 40% w klasie II, III i IV NYHA. Z grupy 3023 chorych 1514 z nich włączono do leczenia kandesartanem (dawka docelowa 32 mg/d.) i 1509 do grupy placebo. Pierwotnym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Po okresie 36,6 miesiąca pierwotny punkt końcowy wystąpił u 333 chorych (22%) leczonych kandesartanem i 366 chorych (24%) z grupy placebo ( $p = 0,051$ ). Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił w obu grupach u 170 chorych. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca były rzadsze w grupie stosującej kandesartan (230) niż w grupie placebo (279) ( $p = 0,017$ ) [13].

Kolejnym opublikowanym badaniem oceniającym skuteczność terapii inhibitorami ACE jest *The Perindopril In Elderly People With Chronic Heart Failure Study* (PEP-CHF). W grupie 850 chorych w wieku  $\geq 70$  lat, z cechami HFPEF, dokonano randomizacji do leczenia perindopilem w dawce 4 mg i do grupy placebo. Pierwotnym, złożonym punktem końcowym był zgon z każdej przyczyny i nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Średni okres obserwacji wynosił 26,2 miesiąca. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 107 chorych z grupy placebo i 100 chorych leczonych perindo-

prilem ( $p = 0,545$ ). Wpływ leczenia perindopilem był korzystniejszy w pierwszym roku badania. W tym okresie pierwotny punkt końcowy zarejestrowano u 65 chorych (15,3%) z grupy placebo i 46 chorych (10,8%) z grupy leczonych perindopilem ( $p = 0,055$ ), a hospitalizacje z powodu niewydolności serca były rzadsze w grupie otrzymującej perindopril ( $p = 0,033$ ). Częstość zgonów w obu grupach była podobna. Chorzy leczeni perindopilem w pierwszym roku badania mieli znamienne poprawę klasy NYHA ( $p < 0,030$ ). Znamienne statystycznie wydłużył się też dystans marszu 6-minutowego w grupie leczonej perindopilem ( $p = 0,011$ ). Leczenie perindopilem nie miało wpływu na stężenie NT-proBNP [14].

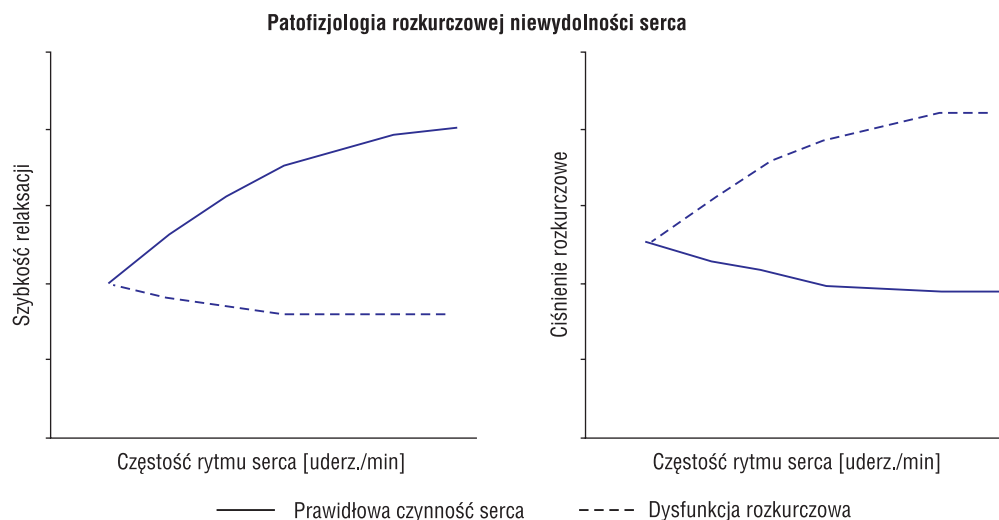
Opierając się na wynikach zaprezentowanych badań, można stwierdzić, że ingerencja farmakologiczna w układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) pozwala na poprawę wydolności chorych z HFPEF, prawdopodobnie zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nie zmienia jednak rokowania. Dyskutując uzyskane w badaniu PEP-CHF wyniki, autorzy niniejszej pracy sugerują, że nasilenie niewydolności serca w badanej populacji było niewielkie, czego dowodem jest stężenie NT-proBNP — średnia wartość w grupie placebo wynosiła 453 pg/ml, a w grupie leczonej perindopilem — 335 pg/ml. Także stosunkowo niewielka liczba niekorzystnych zdarzeń, znacznie mniejsza od przewidywanej, może potwierdzać powyższą hipotezę. Uzyskanie w takiej populacji chorych znamiennej redukcji ryzyka zgonu wymagałoby dłuższego okresu obserwacji i znacznego zwiększenia grupy badanej.

Badacze projektu *Valsartan In Diastolic Dysfunction* (VALIDD) z użyciem walsartanu zwracają uwagę, że obniżenie ciśnienia tętniczego poprawia czynność rozkurczową mięśnia sercowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez niewydolności serca, a efekt ten nie zależy od rodzaju zastosowanych leków hipotensyjnych [15].

Wytyczne ACC i AHA w najwyższej klasie zaleceń w leczeniu HFPEF umieściły kontrolę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A) [8].

Efekty normalizacji ciśnienia tętniczego to:

- obniżenie ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze (LVEDP, *left ventricular end diastolic pressure*);
- obniżenie ciśnienia w lewym przedsionku (LAP, *left atrial pressure*);
- poprawa relaksacji, co powoduje poprawę wczesnego napełniania;
- zmniejszenie niedokrwienia miokardium (przez obniżenie zapotrzebowania na tlen i lepsza per-



**Rycina 1.** Zależność szybkości relaksacji i wartości ciśnienia rozkurczowego w lewej komorze od częstości rytmu serca w warunkach fizjologicznych i w rozkurczowej niewydolności serca

fuzja przez obniżenie ciśnienia późnorozkurczowego);

- redukcja przerostu lewej komory i tym samym zmniejszenie ryzyka rozwoju bądź progresji niewydolności serca.

W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) dobra kontrola izolowanego nadciśnienia skurczowego pozwalała istotnie zredukować ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz doprowadziła do redukcji wskaźnika masy lewej komory o 13%. Terapia opierała się na stosowaniu chlortalidonu i atenololu [16, 17].

### Utrzymanie rytmu zatokowego i zapobieganie tachykardii

W zaleceniach ACC i AHA kontrola akcji komór u chorych z migotaniem przedsionków oraz przywrócenie rytmu zatokowego u chorych z migotaniem przedsionków znalazły się w II klasie zaleceń na poziomie wiarygodności A.

W warunkach fizjologicznych przyspieszenie akcji serca powoduje poprawę relaksacji i niewielkie obniżenie ciśnienia rozkurczowego w komorze (ryc. 1). W rozkurczowej niewydolności serca tachykardia powoduje zwolnienie relaksacji i wzrost ciśnienia rozkurczowego.

Ponadto odsetkowy udział rozkurczu w stosunku do skurczu maleje wraz z przyspieszeniem akcji serca. Przy rytmie 60/min rozkurcz zajmuje prawie 70% rozwinięcia serca, przy 120/min — niewiele ponad 50%, a przy 180/min — tylko 40%. Skraca się więc bardzo istotnie czas napełniania lewej ko-

mory. Zwalniając akcję serca, obniża się zatem ciśnienie we wczesnym okresie rozkurczu przez poprawę relaksacji, a wydłużając czas napełniania komór, poprawia się rzut serca. Wydłuża się także czas perfuzji wieńcowej, co łącznie ze zmniejszeniem zużycia tlenu przez mięsień serowy poprawia jego ukrwienie. W celu zwolnienia rytmu serca eksperci ESC zalecają stosowanie leków blokujących receptory beta lub antagonistów wapnia [1].

W badaniu *Swedish Doppler-echocardiographic study* (SWEDIC) oceniano wpływ 6-miesięcznego leczenia karwedilem na echokardiograficzne parametry funkcji rozkurczowej u 97 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Istotna poprawa w porównaniu z placebo nastąpiła w stosunku E/A z 0,72 do 0,83 ( $p = 0,046$ ) [18].

W publikacji pochodzącej z ośrodka autorów niniejszej pracy wykazano korzystny wpływ dożylnie podanego werapamilu na parametry napełniania lewej komory u chorych w przebiegu kardiomiopatii przerostowej [19].

Biorąc pod uwagę ścisły związek między ciśnieniem napełniania lewej komory i stopniem wydolności fizycznej chorego, zwolnienie rytmu serca w HFPEF należy traktować priorytetowo. U chorych z HFPEF serce jest niezdolne do wykorzystania mechanizmu Franka-Starlinga w czasie wysiłku. Sztywna komora, mimo podwyższonego ciśnienia napełniania, nie zwiększa swojej objętości. W konsekwencji podnosi się ciśnienie napełniania, ale nie wzrasta rzut serca. Dlatego też — w dużym uproszczeniu — zwalniając akcję komór, poprawia się rzut serca. Objawy te mogą łagodzić beta-adrenolityki,

a także antagoniści wapnia. W badaniu *Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure* (SENIORS) stosowanie nebiwololu istotnie zredukowało ryzyko zgonu i częstość hospitalizacji z powodów kardialnych, zarówno w grupie chorych z niewydolnością serca i obniżoną EF, jak i u chorych z prawidłową EF [20].

Istotną różnicą w terapii obu typów niewydolności serca jest podejście do zastosowania dihidropirydynowych antagonistów wapnia, których stosowanie może być korzystne w dysfunkcji rozkurczowej. Wynika ono przede wszystkim z ich udokumentowanego wpływu relaksacyjnego na mięsień sercowy. Ponadto wykorzystuje się ich działanie hipotensyjne oraz zwalniające akcję serca.

Rola preparatów naporstnicy w terapii HFPEF jest kontrowersyjna, zwłaszcza przy utrzymującym się rytmie zatokowym. W badaniu *Digitalis Investigation Group* (DIG) 988 chorych z niewydolnością serca miało EF > 45%; 492 włączono do grupy leczonej digoksyną i 496 do grupy placebo. Korzyści z leczenia naporstnicą w tej grupie były podobne jak w grupie z obniżoną EF [21]. Panuje jednak opinia, że stosowanie preparatów naporstnicy powinno się ograniczać w HFPEF do chorych z migotaniem przedsionków, a zasadniczym celem stosowania tego leku jest kontrola rytmu komór. Nie należy stosować naporstnicy przy utrzymującym się rytmie zatokowym.

Należy także pamiętać, że upośledzone napełnianie lewej komory w dysfunkcji rozkurczowej może dodatkowo pogarszać rytm pozazatokowy. Z tego powodu ważnym elementem terapii jest dążenie do wyeliminowania takich arytmii, jak migotanie lub trzepotanie przedsionków. W sytuacjach, gdy utrzymanie rytmu zatokowego nie jest możliwe, zaleca się ściśle kontrolowanie rytmu komór. W ostateczności można rozważyć ablację węzła przedsionkowo-komorowego z następową implantacją kardiostymulatora.

### Redukcja ciśnienia żylnego

Wzrost ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej o 1 mm Hg powoduje 23-procentowy wzrost ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn i 13-procentowy wzrost ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obniżając ciśnienie zaklinowania, uzyskuje się więc poprawę wydolności i rokowania. Trudność w optymalizacji ciśnienia napełniania lewej komory w HFPEF wynika z faktu, że w tej grupie chorych krzywa ciśnienie/objętość zachowuje się odmiennie niż w warunkach

fizjologicznych. U chorego z HFPEF nawet niewielkie obniżenie ciśnienia napełniania powoduje bardzo wyraźne zmniejszenie objętości rozkurczowej lewej komory, co może spowodować istotną redukcję rzutu serca. Wzrost ciśnienia napełniania często nie zmienia w sposób istotny rzutu serca, natomiast może spowodować zagrożenie obrzękiem płuc.

Chorzy z HFPEF wykazują skłonność do zatrzymywania płynów w ustroju. Z tego powodu zaleca się ograniczenie spożycia soli oraz podaży płynów. Podstawą zaś leczenia objawowego jest terapia diuretyczna. Wobec przedstawionych zagrożeń przy stosowaniu diuretyków lub długo działających nitratów należy się wykazać dużą ostrożnością i zwłaszcza w początkowym okresie powinno się ono odbywać pod ścisłą kontrolą lekarza. Diuretyki nie mają bezpośredniego wpływu na mięsień sercowy, podczas gdy nitraty poprawiają zdolność lewej komory do zwiększenia objętości przez uwalnianie tlenu azotu.

Efekty redukcji ciśnienia żylnego zestawiono poniżej:

- zmniejszenie ucisku lewej komory → poprawa funkcji;
- obniżenie ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze → poprawa wydolności;
- poprawa bilansu tlenowego w mięśniu sercowym → likwidacja niedokrwienia.

Powyższa terapia wymaga jednak dużej ostrożności z uwagi na ryzyko: nadmiernego odwodnienia skutkującego objawami zespołu małego rzutu, źle tolerowanej przez chorego hipotonii i upośledzenia funkcji nerek. Dawki leków odwadniających w tej grupie chorych są zdecydowanie mniejsze w porównaniu z dawkami stosowanymi u chorych z dysfunkcją skurczową.

Lekiem łączącym działanie diuretyczne i korzystne działanie na strukturę lewej komory jest spironolakton. Być może wyniki trwających badań *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist* (TOPCAT) oraz *Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure* (ALDO-DHF) odpowiedzą na pytanie o zasadność terapii antagonistą aldosteronu w HFPEF.

### Zapobieganie niedokrwieniu

Niedokrwienie miokardium jest jednym z najistotniejszych mechanizmów rozwoju HFPEF. Uzasadnione jest więc stosowanie leków obniżających zużycie tlenu przez mięsień sercowy (beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, nitraty) oraz rewaskularyzacji w celu poprawy podaży tlenu do mięśnia sercowego. Trzeba jednak zauważyć, że nawet skuteczna rewaskularyzacja nie zapobiega nawrotom nie-

wydolności serca u chorych z nadciśnieniem i chorobą wieńcową [22].

Poprawa bilansu tlenowego powoduje:

- poprawę relaksacji;
- obniżenie ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze;
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca;
- zwolnienie akcji serca.

Zile zwraca uwagę, że u chorych z rozkurczową niewydolnością serca niedokrwienie, zwłaszcza warstwy podwierzdziowej, jest możliwe bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych. Jest ono skutkiem między innymi przerostu lewej komory, nadciśnienia tętniczego oraz wysokiego ciśnienia rozkurczowego utrudniającego perfuzję [23].

### Pozostałe metody leczenia

Fukuda i wsp. zbadali wpływ stosowania statyny u chorych z HFPEF leczonych beta-adrenolitykiem lub antagonistą wapnia, inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensynowego. Sześćdziesięciu ośmiu chorych otrzymywało statynę, pozostałych 69 nie otrzymywało tego leku. Autorzy wykazali, że tylko stosowanie statyny miało korzystny wpływ na 2-letnie przeżycie w tej grupie chorych — 20-procentowa redukcja śmiertelności w grupie chorych otrzymujących statynę (ryzyko śmierci 0,06 v. 0,62;  $p = 0,005$ ). Ponadto wystąpił trend w kierunku rzadszych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ( $p = 0,082$ ). Stosowanie żadnego z pozostałych leków nie przyniosło korzyści [24]. Jest to pierwsze doniesienie o skuteczności statyn w HFPEF wymagające na pewno dalszych badań, tym bardziej, że statyny są pierwszą grupą leków stosowaną w HFPEF mającą udokumentowany, korzystny wpływ na przeżycie. Korzystne działanie statyn w tym schorzeniu może wynikać nie tylko ze stabilizacji blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u chorych, u których czynnikiem etiologicznym jest choroba wieńcowa, ale także z udokumentowanego wpływu tej grupy leków na redukcję masy lewej komory i procesów włóknienia. W małym badaniu przeprowadzonym na szczurach Chang i wsp. wykazali korzystny wpływ rosuvastatyny na mięsień lewej komory w postaci osłabienia procesów włóknienia, a przez to zmniejszenia sztywności ścian lewej komory [25]. Leki te wykazują ponadto słabe działanie hipotensyjne.

W leczeniu HFPEF nie należy bagatelizować skutecznej terapii cukrzycy jako czynnika nasilającego upośledzenie funkcji rozkurczowej. Ponadto

zasadne jest także namawianie pacjentów otyłych do redukcji masy ciała.

### Podsumowanie

Zalecenia ESC precyzują rodzaj terapii w HFPEF. W celu zwolnienia rytmu serca i wydłużenia okresu rozkurczu zaleca się beta-adrenolityki lub niedihydropirydynowych antagonistów wapnia. W celu zwalczania retencji płynów stosuje się diuretyki, podawane z dużą ostrożnością, natomiast inhibitory ACE służą do kontroli ciśnienia tętniczego, zahamowania (regresji) przerostu lewej komory i poprawy relaksacji. Poleca się duże dawki blokerów receptora angiotensynowego w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji.

Odzwierciedleniem deficytu wielośrodkowych, randomizowanych badań nad rozkurczową niewydolnością serca jest fakt, że także w aktualizacji wytycznych ACC i AHA z 2009 roku nie wniesiono wiele do dotychczasowego stanu wiedzy na temat patomechanizmu oraz leczenia dysfunkcji rozkurczowej. Nadal podkreśla się, że kluczowe elementy leczenia tej grupy pacjentów to: bardzo wyważona kontrola stanu nawodnienia, optymalizacja leczenia nadciśnienia tętniczego oraz, w razie migotania przedsionków, przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego lub kontrola częstości rytmu komór u chorych z utrwaloną arytmia. Należy także pamiętać o rewaskularyzacji u chorych objawowych lub w przypadku podejrzenia, że niedokrwienie może być przyczyną niewydolności rozkurczowej, podjęciu starań o przywrócenie rytmu zatokowego u chorych z migotaniem przedsionków.

W podsumowaniu powyższej pracy należy podkreślić, że optymalizacja leczenia HFPEF jest konieczna w celu poprawy rokowania w tej niemałej grupie chorych. Warunkiem podjęcia leczenia jest jednak prawidłowa diagnostyka, oparta na dokładnym zebraniu wywiadu od pacjenta i uzupełniona o badania dodatkowe, w tym przede wszystkim o UKG. Wydaje się jednak, że optymalny efekt zostanie osiągnięty dopiero wówczas, gdy z jednej strony lekarze zachowają czujność przy występowaniu tej szczególnej postaci niewydolności serca przy prawidłowej funkcji skurczowej lewej komory, a z drugiej — zostaną przeprowadzone randomizowane badania, które umożliwią stosowanie terapii zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach. W efekcie zaś poprawią rokowanie odległe w tej grupie chorych, które nadal jest złe, a roczna śmiertelność — według różnych badaczy — mieści się w granicach 5–24%.

Przy obecnym stanie wiedzy na temat HFPEF terapia powinna się opierać na:

- leczeniu przyczynowym: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, zaburzeń rytmu (zapobieganie tachyarytmii oraz w miarę możliwości utrzymanie rytmu zatokowego), choroby niedokrwiennej serca, redukcja masy ciała, ograniczenie spożycia soli;
- leczeniu objawowym z wykorzystaniem: beta-adrenolityków, niedyhidropirydynowych antagonistów wapnia, inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensynowego, diuretyków, statyn, antagonistów aldosteronu.

### Piśmiennictwo

1. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ECS Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
2. Paulus W., Tschope C., Sanderson J.E. i wsp. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2539–2550.
3. Qwan 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.
4. Van Heerebeek L., Borbly A., Niessen H.W. i wsp. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 774–781.
5. Opolski G. (red.). *Kardiologia*. Wyd. I. Urban & Partner, Wrocław 2003.
6. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. i wsp. Recommendations for the evaluations of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 165–193.
7. Aurigemma G.P. Diastolic heart failure—a common and lethal condition by any name. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 308–310.
8. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. i wsp. ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016.
9. Gandhi S.K., Powers J.C., Nomeir A.M. i wsp. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 17–22.
10. Aronow W.S., Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 602–604.
11. Warner J.G., Metzger D.C., Kitzman D.W. i wsp. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1567–1572.
12. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
13. 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: 771–781.
14. Cleland J.G.F., 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.
15. Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A. i wsp., for the Valsartan in Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 2079–2087.
16. Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. i wsp. Prevention on heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278: 212–216.
17. Ofili E.O., Cohen J.D., St. Vrain J. i wsp. Effect of treatment of isolated systolic hypertension on left ventricular mass. *JAMA* 1998; 279: 778–780.
18. Bergstrom A., Adersson B., Edner M. i wsp. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 453–461.
19. Tendera M., Schneeweiss A., Bartoszewski A. i wsp. The acute response of left ventricular filling dynamics to intravenous verapamil predicts the changes in exercise tolerance after oral verapamil therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 410–415.
20. Ghio S., Magrini G., Serio A. i wsp. SENIORS investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 562–568.
21. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 325–533.
22. Kramer K., Kirkman P., Kitzman D. i wsp. Flash pulmonary edema: association with hypertension and reoccurrence despite coronary revascularization. *Am. Heart J.* 2000; 40: 451–455.
23. Zile M.R. Treating diastolic heart failure with statins: “Phat” chance for pleiotropic benefits. *Circulation* 2005; 112: 300–303.
24. Fukuda H., Sane D., Brucks S. i wsp. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. A preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357–363.
25. Chang S.A., Kim Y.J., Lee H.W. i wsp. Effect of rosuvastatin on cardiac remodeling, function, and progression to heart failure in hypertensive heart with established left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2009; 54: 591–597.