

Nowe aspekty farmakoterapii ostrej niewydolności serca

Anna Libionka i Jadwiga Nessler

Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Krakowie

Streszczenie

Ostra niewydolność serca (AHF) jest istotnym problemem klinicznym. W Stanach Zjednoczonych ok. 1 milion pacjentów rocznie hospitalizuje się z powodu tego schorzenia, a ok. 50% chorych ponownie wymaga hospitalizacji w okresie 6–12 miesięcy od wypisania ze szpitala. Ostra niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób powyżej 65 rż. w Stanach Zjednoczonych. Rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca jest złe. Śmiertelność 5-letnia wynosi 25% i jest większa niż u chorych z zawałem serca oraz w niektórych chorobach nowotworowych. Mimo znacznego postępu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, opartego na wynikach wielośrodkowych badań (EBM), terapia tej patologii jest nadal empiryczna. Ciągle brakuje dużych, wielośrodkowych badań dotyczących farmakoterapii ostrej niewydolności serca.

W niniejszym opracowaniu omówiono postępowanie u pacjentów z AHF, z uwzględnieniem standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2005 r. oraz aspektów nowoczesnej farmakoterapii. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 1–9)

ostra niewydolność serca, farmakoterapia ostrej niewydolności serca, leczenie ostrej niewydolności serca

Wstęp

Ostra niewydolność serca (AHF, *acute heart failure*) jest istotnym problemem klinicznym. W Stanach Zjednoczonych ok. 1 milion pacjentów rocznie hospitalizuje się z powodu tego schorzenia, a ok. 50% chorych ponownie wymaga hospitalizacji w okresie 6–12 miesięcy od wypisania ze szpitala. Ostra niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób powyżej 65 rż. w Stanach Zjednoczonych [1–3].

Rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca jest złe. Śmiertelność 5-letnia wynosi 25% i jest większa niż u chorych z zawałem serca oraz w nie-

których chorobach nowotworowych [3]. Mimo że wewnątrzszpitalna śmiertelność pacjentów z zaostreniem przewlekłej niewydolności serca jest relatywnie niska, śmiertelność lub ponowna hospitalizacja w okresie 60 dni wynosi ok. 60% [3].

Podstawą większości objawów tego zespołu są zmiany strukturalne w sercu i naczyniach krwionośnych. Starzenie się populacji oraz skuteczne leczenie większego odsetka pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi znacznie zwiększyły liczbę osób z uszkodzeniem serca, które stanowi przyczynę późniejszego rozwoju niewydolności.

W ostatnich latach osiągnięto duży postęp w rozumieniu fizjologii i czynników uczestniczących w rozwoju ostrej niewydolności serca. Coraz częściej przyjmuje się, że zespoły ostrej i przewlekłej niewydolności serca wynikają ze złożonych interakcji między czynnikami hemodynamicznymi, aktywacją neurohormonów i cytokin, retencją płynów oraz ich redystrybucją w obrębie układu krążenia [4, 5]. Wiedza z zakresu patofizjologii wytyczyła kierunki badań nad

Adres do korespondencji: Dr med. Anna Libionka

Klinika Choroby Wieńcowej IK

ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków

tel. (0 12) 614 22 18, faks (0 12) 633 67 44

e-mail: alibionka@yahoo.co.uk

Nadesłano: 1.07.2005 r. Przyjęto do druku: 16.05.2006 r.

zastosowaniem leków stosowanych zarówno w przewlekłej, jak i ostrej niewydolności serca.

Definicja i patofizjologia ostrej niewydolności serca

Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) ostra niewydolność serca to nagłe, szybkie wystąpienie objawów i oznak nieprawidłowej funkcji serca [6]. Może wystąpić w czasie choroby serca lub bez poprzedzającego schorzenia. Dysfunkcja serca może zależeć od zaburzeń jego czynności skurczowej bądź rozkurczowej, anomalii rytmu, patologicznych zmian obciążenia wstępnego lub następczego. Często jest stanem zagrażającym życiu i wymaga natychmiastowego leczenia. Ostra niewydolność serca może wystąpić pierwotnie u pacjentów z uprzednio prawidłową funkcją serca lub jako ostra dekompensacja przewlekłej niewydolności serca [3, 6]. U chorych z AHF można zaobserwować różny obraz kliniczny, np.:

- ostra niewydolność serca niespełniająca kryteriów wstrząsu kardiogenego, obrzęku płuc lub przelomu nadciśnieniowego;
- nadciśnieniowa ostra niewydolność serca — objawy AHF występują wraz z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego przy względnie zachowanej funkcji lewej komory oraz obecności radiologicznych cech obrzęku płuc;
- potwierdzony radiologicznie obrzęk płuc z ciężką niewydolnością oddechową, rzęzaniem nad całymi polami płucnymi, ortopnoe i saturacją krwi tętniczej poniżej 90%;
- wstrząs kardiogeny — stan hipoperfuzji tkanek wywołany niewydolnością serca mimo prawidłowego (skorygowanego) obciążenia wstępnego. Brakuje ścisłego określenia parametrów hemodynamicznych tłumaczących różnice w częstości występowania i przebiegu klinicznym. Szok kardiogeny zwykle charakteryzuje się niskimi wartościami ciśnienia tętniczego (skurczowe < 90 mm Hg lub spadek średniego ciśnienia tętniczego powyżej 30 mm Hg) i/lub niską diurezą ($< 0,5$ ml/kg/h) z tętnem powyżej 60/min, z towarzyszącą niewydolnością narządową lub jej brakiem. Często występuje istotny związek zespołu małego rzutu serca ze wstrząsem kardiogenym;
- znaczne zmniejszenie rzutu serca, zwykle z towarzyszącą tachykardią (arytmia, tyreotoksykoza, anemia, choroba Pageta itp.), z zachowaną ciepłotą obwodowych części ciała, zastojem w płucach i możliwymi niskimi wartościami ciśnie-

nia tętniczego jak we wstrząsie septycznym [6].

Ostra niewydolność serca może rozwinąć się nagle jako powikłanie zawału serca, zapalenia serca i wad zastawkowych. U ponad 70% chorych ostry incydent występuje w przebiegu rozwiniętej przewlekłej niewydolności, np. w przebiegu infekcji, silnych stresów, niewłaściwej farmakoterapii, zaburzeń rytmu serca, nadciśnienia tętniczego czy zaburzeń hormonalnych (np. w tyreotoksykozie) [1, 3]. Niektórzy klinicyści określają taką sytuację jako zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca. Ostrej niewydolności serca nie należy utożsamiać ze wstrząsem, który może mieć wiele przyczyn. Jeśli wstrząs ma przyczyny sercowe, należy uwzględnić możliwość wystąpienia AHF, ponieważ oba te stany kliniczne mogą ze sobą współistnieć [4].

Dzięki rozwojowi kardiologii inwazyjnej i kardiochirurgii śmiertelność chorych we wstrząsie kardiogenym istotnie się zmniejszyła, ale nadal jest duża (śr. 35%) [1].

W przebiegu AHF dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku, co jest przyczyną obrzęku płuc. W następstwie zastojów na obwodzie powstają obrzęki kończyn dolnych, dochodzi do zastoinowego powiększenia wątroby. Ostra niewydolność serca objawia się dusznością, ortopnoe, kaszlem i ograniczoną tolerancją wysiłku. W wyniku wewnątrzustrojowego gromadzenia wody zwiększa się masa ciała. Mogą również wystąpić objawy wiążące się z małym rzutem serca, takie jak: wzrost stężenia kreatyniny, osłabienie, utrata przytomności, błądność powłok, sinica, nudności, wymioty [1].

Mimo znacznego postępu w terapii przewlekłej niewydolności serca, opartej na wynikach wielośrodkowych badań (EBM, *evidence based medicine*), leczenie tego schorzenia nadal jest empiryczne. Ciągle brakuje dużych, wielośrodkowych badań dotyczących farmakoterapii ostrej niewydolności serca [3].

Leczenie AHF różni się od długoterminowej opieki medycznej w przewlekłej niewydolności serca i wymaga hospitalizacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Duże znaczenie ma intensywny nadzór podstawowych parametrów życiowych: rytmu serca, ciśnienia tętniczego, diurezy, gazometrii, często także parametrów hemodynamicznych — wartości ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej, ciśnienia napełniania lewej komory, oporów systemowych i płucnych, wskaźnika sercowego.

Farmakoterapia AHF polega na zmniejszeniu zapotrzebowania serca na tlen, poprawie kurczliwości serca, zmniejszeniu obciążenia wstępnego i następczego oraz zapewnieniu prawidłowego przepływu

Tabela 1. Leczenie farmakologiczne ostrej niewydolności serca

Rodzaj terapii	Nazwa leku
Dożylne leki diuretyczne	Furosemid, torasemid, bumetanid
Dożylne wazodylatatory	Nitroprusydek sodu, nitrogliceryna, nesirityd
Dożylne leki inotropowo dodatnie	Dobutamina, dopamina, milrinon, enoksymon, epinefryna, norepinefryna, digoksyna, lewosimendan
Dożylne leki wspomagające perfuzję nerek	Dopamina

tkankowego krwi [2]. W leczeniu zdekompensowanej niewydolności serca stosuje się: diuretyki, leki działające inotropowo dodatnio, preparaty rozszerzające naczynia oraz środki wspomagające perfuzję nerek (tab. 1) [3, 8, 9]. Ważne znaczenie w leczeniu AHF ma terapia choroby podstawowej, a więc usunięcie przyczyny prowadzącej do zaostrzenia objawów. U pacjentów z ostrym zawałem serca znajdujących się we wstrząsie kardiogennym, u których stwierdza się uniesienie odcinka ST w obrazie EKG, trzeba zastosować leczenie reperfuzyjne (przezskórną angioplastykę wieńcową lub, jeśli nie jest to możliwe, leczenie trombolityczne). W przypadku pacjentów z zespołem małego rzutu lub ze strukturalnym uszkodzeniem serca (np. z niedomykalnością zastawki dwudzielnej lub pęknięciem przegrody międzykomorowej) konieczna może być interwencja kardiochirurgiczna [4, 8, 9].

Możliwości zastosowania leczenia niefarmakologicznego AHF i wynikające z niego korzyści przedstawiono w tabeli 2.

Podstawową zasadą postępowania w AHF jest zapewnienie właściwego poziomu utlenowania krwi. Poziom saturacji tlenu (SaO_2) powinien wynosić 95–98% (klasa I zaleceń ESC 2005) [6]. W celu poprawy utlenowania tkanek należy zapewnić odpowiednią

podaż tlenu, np. za pomocą maseczki wąsów donosowych lub gdy istnieją wskazania poprzez mechaniczną wentylację. We wczesnym stadium AHF zaleca się dożylne podawanie morfiny (klasa IIb zaleceń ESC 2005), zazwyczaj z lekiem przeciwwymiotnym, oraz w przypadku retencji płynów dożylnych diuretyków (klasa I zaleceń ESC 2005) [6]. Takie leczenie jest skuteczne, o czym świadczą wieloletnie obserwacje mimo braku potwierdzenia w kontrolowanych lub randomizowanych próbach klinicznych. Korzyści z podawania morfiny przypisuje się jej ośrodkowemu działaniu anksjolitycznemu, które powoduje zmniejszenie aktywacji współczulnej w ośrodkowym układzie nerwowym, znacznie zmniejszając zarówno obciążenie wstępne, jak i następne [4]. Morfina i jej pochodne zmniejszają także lęk, ból i zapotrzebowanie serca na tlen [2, 10].

Dożylna podaż diuretyków i nitrogliceryny zmniejsza obciążenie wstępne i ciśnienie napełniania [3, 6]. Diuretyki pętlowe (np. furosemid, bumetanid, torasemid) oprócz działania moczopędnego zwiększają produkcję prostaglandyn rozszerzających naczynia żyłne, co zmniejsza obciążenie wstępne [2, 10]. Dożylną podaż diuretyków zaleca się w ostrej zdekompensowanej niewydolności serca

Tabela 2. Niefarmakologiczne leczenie ostrej niewydolności serca

Rodzaj terapii	Korzyści z zastosowanej terapii
Tlenoterapia, sztuczna wentylacja	Zwiększenie podaży tlenu
Kontrapulsacja wewnątrzaoortalna	Zmniejszenie ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze, zwiększenie objętości wyrzutowej, poprawa rzutu serca
Stymulacja dwukomorowa	Synchronia skurczu komór, poprawa czynności mechanicznej serca
Mechaniczne urządzenia wspomagające czynność lewej komory	Zmniejszenie pracy wykonywanej przez komory, odciążenie serca
Zabiegi: przezskórną angioplastykę wieńcową, walwuloplastykę mitralną	Udrożnienie naczyń, poprawa ukrwienia, usunięcie przeszkody mechanicznej
Pilne zabiegi kardiochirurgiczne: pomostowanie aortalno-wieńcowe, operacje wad zastawkowych, transplantacja serca	Poprawa ukrwienia, poprawa funkcji zastawek serca

Tabela 3. Zalecane dawki leków rozszerzających naczynia u chorych z ostrą niewydolnością serca wg standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2005 r.

Lek wazodylatacyjny	Zalecana dawka dożylna
Nitrogliceryna	Początkowo 20 $\mu\text{g}/\text{min}$, można zwiększać stopniowo do 200 $\mu\text{g}/\text{min}$
Dwuazotan izosorbidu	Początkowo 1 mg/h, można zwiększyć stopniowo do 10 mg/h
Nitroprusydek sodu	0,3–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Nesiritd	Bolus 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + infuzja 0,015–0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

przy współwystępowaniu retencji płynów (klasa I zaleceń ESC 2005). Diuretyki normalizują warunki obciążenia oraz redukują aktywność neurohormonalną w krótkim okresie. Tiazydy i spironolakton można stosować w połączeniu z diuretykami pętlowymi [6]. W leczeniu lewokomorowej AHF należy ograniczyć podaż płynów i prowadzić ich bilans.

Leki rozszerzające naczynia, takie jak nitroprusydek sodu, nitrogliceryna, enalaprilat, zmniejszają obciążenie następcze i wstępne [2, 3, 6]. Nitroprusydek sodu zaleca się u pacjentów z AHF i zwiększonym obciążeniem następczym, a więc w przypadku kryzy nadciśnieniowej i niedomykalności mitralnej (klasa I zaleceń ESC 2005) [6]. Jednak podawany długotrwale może być przyczyną nagromadzenia się jego toksycznych metabolitów (tab. 3).

Stosowane powszechnie nitraty mogą się przyczynić do powstania tachyfilaksji w ciągu 48 godzin terapii. Innym negatywnym aspektem stosowania nitratów jest rozwój tolerancji na lek po 16–24 godzinach dożylnej podaży w dużych dawkach [6]. Wciąż brakuje danych na temat bezpieczeństwa i efektywności stosowania diuretyków oraz nitratów w ostrej niewydolności serca [3, 6].

W 2 randomizowanych badaniach wykazano skuteczność dożylnej podaży nitratów w dużej dawce skojarzonych z niewielką dawką furosemidu (klasa I zaleceń ESC 2005) [6].

Leki działające inotropowo dodatnio są wskazane w przypadku obwodowej hipoperfuzji (niedociśnienie, upośledzona czynność nerek) (klasa IIa zaleceń ESC 2005) [6].

W tabeli 4 zamieszczono dawkowanie leków inotropowo dodatnich według aktualnych wytycznych ESC. Spośród preparatów działających inotropowo dodatnio należy wymienić: digoksynę, dobutaminę, dopaminę, izoproterenol, ibopaminę, prenalterol, ksamoterol, epinefrynę, norepinefrynę, amrinon, milrinon, enoksymon, piroksymon, wesnarinon [3, 6, 7].

Leki działające inotropowo dodatnio powodują jednak dużo skutków ubocznych. Zwiększają zapotrzebowanie serca na tlen, działają proarytmicznie, niekorzystnie wpływają na rokowanie długoterminowe [3, 6, 7]. Dobutamina może być nieskuteczna u pacjentów, którzy przyjmowali β -blokery.

W niedawno przeprowadzonym badaniu OPTIME-CHF (*Outcomes of Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure*) leczenie milrinonem zdekompensowanej niewydolności serca wiązało się z nieznamiennie częstszym występowaniem zaburzeń rytmu serca i hipotonii w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo [7, 11].

Dobutamina i milrinon nie skracają czasu hospitalizacji u chorych z AHF, ale mogą zwiększyć śmiertelność, szczególnie u pacjentów z chorobą

Tabela 4. Zalecane dawki leków inotropowo dodatnich w ostrej niewydolności serca wg standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2005 r.

Lek inotropowo dodatni	Zalecana dawka dożylna
Dobutamina	2–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (β +))
Dopamina	< 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: efekt nerkowy (δ +)) 3–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: działanie inotropowo dodatnie (β +)) > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (β +), wazopresor (α +)
Milrinon	Bolus 25–75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez 10–20 min, następnie 0,375–0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Enoksymon	Bolus 0,275–0,75 mg/kg, następnie 1,25–7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Lewosimendan	Bolus 12–24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez 10 min, następnie 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (maks. 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
Norepinefryna	0,2–1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Epinefryna	Bolus 1 mg, następnie 0,05–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

niedokrwinną serca [3]. Wśród korzystnych efektów stosowania digoksyny u chorych z AHF należy wymienić wzrost wskaźnika serca (CI, *cardiac index*), zmniejszenie rytmu serca (HR, *heart rate*), ciśnienia napełniania lewej komory i ciśnienia w prawym przedsionku [3].

Ostra niewydolność serca jest stanem wymagającym szybkiej interwencji poprawiającej hemodynamikę krążenia. Dotychczasowe leczenie AHF stwarza ryzyko licznych działań niepożądanych, takich jak aktywacja neurohormonów, niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca, nasilenie niedokrwienia mięśnia sercowego [2, 7]. Prowadzi się liczne badania nad nowymi, skuteczniejszymi i bezpieczniejszymi lekami. Do nowych preparatów, które ze względu na mechanizm działania można stosować w leczeniu AHF, należą: leki zwiększające wrażliwość troponiny C na wapń, rekombinowane białko natriuretyczne B, inhibitory wazopeptydazy, antagoniści endoteliny, antagoniści receptora adenozyiny, antagoniści wazopresyny [1, 3, 4, 6, 7, 12–25].

Leki zwiększające wrażliwość troponiny C na działanie wapnia

Lewosimendan i nesirityd są preparatami stosowanymi w wielu krajach w leczeniu zdekompensovanej niewydolności serca.

Lewosimendan jest czynnikiem zwiększającym wrażliwość troponiny C na wapń, aktywującym kanały potasowe ATP-zależne. Ponadto hamuje również fosfodiesterazę III (PDE III) oraz działa wazodylatacyjnie i inotropowo dodatnie [7, 12]. Rozszerza naczynia wieńcowe i obwodowe, aktywując ATP-zależne kanały potasowe. Lewosimendan powoduje większą kurczliwość serca bez wzrostu stężenia wapnia w komórkach. Zwiększa pojemność minutową serca, zmniejsza ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej. Lewosimendan nie zwiększa zapotrzebowania serca na tlen ani nie powoduje zaburzeń rytmu serca czy jego niedokrwienia. Stosowanie preparatu nie pogarsza rokowania długoterminowego u pacjentów z ostrą niewydolnością serca [3, 6]. Lewosimendan ma również działanie luzotropowe dodatnie, poprawia zarówno skurczową, jak i rozkurczową czynność serca. Zmniejsza ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej nawet o 50% i zwiększa pojemność minutową do 40%. Działania te zależą od dawki. Przy bardzo dużych dawkach obserwuje się niewielkie przyspieszenie akcji serca [12, 17, 23]. Profil bezpieczeństwa lewosimendanu wydaje się korzystniejszy w porównaniu z dobutaminą.

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu wykazano, że 6-godzinna infuzja lewosimendanu poprawiała hemodynamikę krążenia u pacjentów z ostrą niewydolnością serca [17].

Lewosimendan można stosować z β -blokerami. Okazał się on bezpieczniejszy niż dobutamina stosowana w leczeniu ostrej niewydolności serca [7].

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu LIDO (*Efficacy and Safety of Intravenous Levosimendan Compared with Dobutamine In Severe Low-Output Heart Failure*) poprawę hemodynamiczną osiągnięto u 28% chorych z AHF otrzymujących lewosimendan i u 15% leczonych dobutaminą ($p = 0,022$). Po miesiącu od wystąpienia AHF śmiertelność była o połowę mniejsza u pacjentów otrzymujących lewosimendan (8% vs. 17%; $p = 0,49$). Po 180 dniach w grupie leczonej lewosimendanem śmiertelność wynosiła 26%, natomiast w grupie leczonej dobutaminą — 38%; różnica była znamieną statystycznie ($p = 0,029$). Lewosimendan był skuteczniejszy niż standardowo stosowana dobutamina [7].

Podobnie w badaniu RUSLAN (*Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan In Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct*) lewosimendan działał korzystnie u chorych z zawałem serca i towarzyszącą niewydolnością serca [7, 24].

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu REVIVE II z udziałem grupy kontrolowanej placebo (*Randomized, Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Versus Placebo in the Short Term Treatment of Decompensated Heart Failure*) analizuje się skuteczności dożylniej, krótkoterminowej terapii lewosimendanem u chorych ze zdekompenowaną niewydolnością serca. Lewosimendan zaleca się u chorych z objawami małego rzutu serca, wtórnie do dysfunkcji skurczowej lewej komory, przy braku niedociśnienia tętniczego (klasa IIa zaleceń ESC 2005) [6].

Peptydy natriuretyczne w ostrej niewydolności serca

Układ peptydów natriuretycznych składa się z 4 związków: 2 pochodzenia sercowego-przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*), peptydu natriuretycznego-B (BNP, *brain natriuretic peptide*) oraz syntetyzowanego przez komórki śródbłonna peptydu natriuretycznego typu C i ostatnio odkrytego peptydu natriuretycznego *Dendroaspis*. Ostatni spośród wyżej wymienionych peptydów jest wykrywalny w surowicy

krwi i miokardium przedsionków [26]. Ważną cechą działania peptydów natriuretycznych jest ich interakcja z innymi mechanizmami neurohormonalnymi. Hamują one układ renina–angiotensyna–aldosteron, zmniejszają stężenie noradrenaliny i endoteliny-1, spowalniają procesy włóknienia [26]. U pacjentów z niewydolnością serca stwierdza się znaczny wzrost stężeń ANP i BNP w osoczu. Poznane właściwości peptydów natriuretycznych, takie jak działanie natriuretyczne, diuretyczne i naczyniorozkurczowe oraz hamujące proces włóknienia, sprawia, że substancje te są skutecznymi środkami terapeutycznymi w niewydolności serca. W przeciwieństwie do diuretyków pętlowych i wielu leków rozszerzających naczynia peptydy natriuretyczne hamują, a nie pobudzają układ renina–angiotensyna–aldosteron, który uznaje się obecnie za kluczowy czynnik wpływający na odległą skuteczność leczenia niewydolności serca. Peptydy natriuretyczne zmniejszają niedokrwienie serca i wpływają na modulację wzrostu naczyń. W modelu ostrej niewydolności serca u psów wykazano, że egzogenny BNP zapobiega wzrostowi aktywności reninowej osocza, który obserwowano u psów z grupy kontrolnej [4, 25].

Nesirityd, rekombinowane, dożylnie białko natriuretyczne-B, zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego cGMP. Lek ten działa moczopędnie, natriuretycznie i wazodylatacyjnie. Rozszerza żyły i tętnice, w tym także tętnice wieńcowe, zmniejsza również ciśnienie zaklinowania [26]. Nesirityd działa również korzystnie hormonalnie — zmniejsza stężenie aldosteronu i endoteliny-1. Nie zwiększa zapotrzebowania serca na tlen ani nie działa inotropowo dodatnio oraz nie wpływa na częstość rytmu serca. Nie stwierdzono działania proarytmicznego tego leku [2, 26]. Nesirityd poprawia echokardiograficzne wskaźniki czynności rozkurczowej i zmniejsza objawy u osób z ostrą niewydolnością serca. Stwierdzono także, że u pacjentów z AHF zwiększa filtrację kłębuszkową, hamuje układ renina–angiotensyna–aldosteron i wywołuje natriurezę [4, 25, 26].

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PRECEDENT (*The Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with DobutaminE or Natreacor Therapy*) porównano wpływ Natrecoru (nesirityd) i dobutaminy na występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca w grupie 255 chorych z AHF, którzy wymagali dożylnych leków wazoaktywnych. Po wykonaniu 24-godzinnej monitorowania EKG metodą Holtera chorym podawano: nesirityd (0,015–0,030 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) lub dobutaminę (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Dobutamina zwiększała liczbę dodatkowych pobudeń komorowych i średnią częstość rytmu

serca. W grupie osób leczonych dobutaminą stwierdzono występowanie złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca znamienne częściej niż w grupie przyjmującej nesirityd ($p < 0,05$) [22]. Nesirityd, w przeciwieństwie do leków inotropowo dodatnich (np. dobutamina), nie działa proarytmicznie. W niedawno opublikowanym badaniu VMAC (*Vasodilator in the Management of Acute Congestive Heart Failure*) nesirityd szybciej i skuteczniej niż nitrogliceryna obniżał ciśnienie zaklinowania. U pacjentów otrzymujących nesirityd stwierdzono zmniejszenie duszności w porównaniu z grupą chorych przyjmujących placebo. Zmniejszenie duszności nie było znamienne statystycznie w porównaniu z osobami leczonymi nitrogliceryną [3]. Działaniem niepożądanym terapii nesiritydem było znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego. We wcześniejszych badaniach, gdzie stosowano większe dawki tego leku, niedociśnienie występowało u 6–12% pacjentów [8]. W badaniu VMAC, w którym podawano obecnie zalecane dawki nesiritydu, objawowe niedociśnienie występowało u 4% chorych, podobnie jak w grupie osób otrzymujących nitroglicerynę. Nesirityd bardziej niż nitrogliceryna poprawia hemodynamikę krążenia i powoduje mniej działań niepożądanych. Nie wywołuje tachyfilaksji obserwowanej u chorych stosujących nitroglicerynę [2, 7, 26]. Lek ten jest skuteczny i bezpieczny u pacjentów z niewydolnością nerek [26]. Nesirityd zatwierdzono w 2001 r. w Stanach Zjednoczonych do leczenia ostrej, zdekompenowanej niewydolności serca. Trwające obecnie badanie BELIEVE (*B-type Natriuretic Peptide and Post-myocardial Infarction Left Ventricular Remodeling*) jest pierwszą próbą kliniczną, w której bada się właściwości kardioprotekcyjne nesiritydu. Poprzez swoje działanie hamujące na fibroblasty, wpływ na komórki śródbłonna oraz hamowanie aldosteronu nesirityd może zapobiegać remodelingowi serca u chorych po ostrym zawale serca. Dzięki wielokierunkowemu działaniu nesirityd jest obiecującym lekiem u chorych z AHF, przy jednoczesnym braku poważnych działań niepożądanych. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nesiritydu w AHF potwierdzono w wielu badaniach III fazy [26].

Antagoniści receptorów endotelinowych w niewydolności serca

Endotelina odgrywa ważną rolę fizjologiczną w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego [27]. Śródbłonek naczyniowy ma istotne znaczenie w modulacji napięcia naczyń ze względu na uwalnianie w nim substancje o działaniu naczyniorozkurczowym (np. czynnik naczyniorozkurczowy pocho-

dzenia śródbłonkowego, bradykinina, prostaglandyny) oraz naczynioskurczowym (np. angiotensyna II, endotelina). Następstwem interakcji tych wytwarzanych miejscowo czynników z innymi systemowo pobudzonymi odruchami naczynioskurczowymi, a w szczególności układem współczulnym oraz układem renina–angiotensyna–aldosteron, jest wzrost napięcia naczyń, który charakteryzuje niewydolność serca. Endotelina-1 zwiększa ciśnienie w tętnicach płucnych i opór naczyń płucnych [1, 27]. Koncepcja dysfunkcji śródbłonka w niewydolności serca jest powszechnie akceptowana.

Z wstępnych danych wynika, że antagoniści endoteliny mogą poprawiać czynność lewej komory, opóźniać lub odwracać niekorzystną przebudowę, zmniejszać systemowy i płucny opór naczyniowy, poprawiać ośrodkowe parametry hemodynamiczne oraz korzystnie wpływać na rokowanie [4, 13].

W działaniu endoteliny-1 pośredniczą 2 receptory: ETA i ETB. Receptory ETA są zlokalizowane na mięśniach gładkich naczyń; ich aktywacja powoduje wazokonstrykcję. Receptory ETB są zlokalizowane na komórkach śródbłonka naczyń i uczestniczą w zależnej od tlenu azotu wazodylatacji. Niektóre receptory ETB są zlokalizowane na mięśniówce gładkiej naczyń i mogą powodować wazokonstrykcję. Zrozumienie mechanizmu działania endoteliny-1 w niewydolności serca pomogło w odkryciu antagonistów receptorów endoteliny-1. Wykazano, że antagoniści endoteliny typu A i B (np. bosentan, tezosentan) zwiększają objętość wyrzutową lewej komory [13]. Stosowanie nieselektywnego antagonisty (ETA/ETB), bosentanu, powoduje rozszerzenie naczyń systemowych i płucnych u chorych z ostrą niewydolnością serca. Kiowksi i wsp. stosowali dożylnie bosentan lub placebo w randomizowanym badaniu u 24 chorych z niewydolnością serca w III klasie wg NYHA. Bosentan obniżał ciśnienie tętnicze, płucne, zaklinowania, opór płucny i systemowy oraz zwiększał wskaźnik serca [14, 15].

Tezosentan jest również nieselektywnym antagonistą receptorów ETA i ETB. W badaniu Torre-Amione i wsp. tezosentan szybko poprawiał perfuzję obwodową i ośrodkową oraz był dobrze tolerowany. Wpływ tezosentanu na CI był zauważalny już po 30 min. Tezosentan zmniejszał ciśnienie zaklinowania, płucne, opory płucne i systemowe, ciśnienie obwodowe i nie wpływał na częstość rytmu serca [16].

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu RITZ-2 (*Randomized Intravenous TeZosentan study*) 292 pacjentów z AHF otrzymywało tezosentan w dawkach 50 mg/h lub 100 mg/h lub placebo przez 24 godziny po przyjęciu do szpitala. Punktem

kończącym badania był wskaźnik serca oceniany 6 godzin po rozpoczęciu terapii. Innymi punktami końcowymi były: ocena występowania duszności, pogorszenie niewydolności serca w ciągu 24 godzin i zgon. Zastosowanie tezosentanu, niezależnie od dawki, prowadziło do zwiększenia u chorych CI i zmniejszenia ciśnienia zaklinowania w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,0001$). W grupie pacjentów leczonych tezosentanem nastąpiło zależne od dawki tezosentanu obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, bez zwiększenia częstości rytmu serca. Ponadto rzadziej obserwowano nasilenie duszności oraz częściej występowała poprawa stanu klinicznego ($p = 0,048$). W cytowanym badaniu profil bezpieczeństwa stosowanych mniejszych dawek tezosentanu był porównywalny z placebo. W badaniu RITZ-1 i RITZ-2 działania niepożądane tezosentanu wiązały się z wazodylatacją (niedociśnienie, ból głowy, uszkodzenie nerek) i wystąpiły prawdopodobnie w wyniku stosowania zbyt dużych dawek leku [19].

W ostatnio zakończonym dużym, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu VERITAS (*Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute Heart Failure Study*) oceniano skuteczność krótkoterminowej terapii tezosentanem u pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Próbę przerwano ze względu na brak korzyści z takiego leczenia w porównaniu z grupą placebo. Wyniki badania są zaskakujące — w grupie pacjentów leczonych tezosentanem nie obserwowano różnicy w natężeniu duszności w ciągu 24 godzin w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie stwierdzono różnic w przebiegu niewydolności serca ani w częstości śmiertelności w obu badanych grupach w ciągu 7 i 30 dni obserwacji. Nie uwidoczniło również wpływu na przeżywalność chorych zarówno w grupie leczonej aktywnie, jak i w grupie stosującej placebo w ciągu 6-miesięcznej obserwacji. Stwierdzono brak klinicznych korzyści z terapii tezosentanem mimo znaczącej poprawy hemodynamicznej (zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 6 mm Hg, poprawa CI, zmniejszenie systemowego oporu naczyniowego). Trwają dyskusje nad przyczyną wyników powyższego badania [28].

Inne leki

Antagoniści receptora dla wazopresyny (np. OPC-41061) blokują antydiuretyczne działanie endogennej wazopresyny, zwiększając klirens wolnej wody. Wiadomo, że stężenie hormonu antydiuretycznego jest zwiększone u pacjentów z niewydolnością serca [21]. Badanie ACTIV-CHF dotyczyło leczenia selektywnym inhibitorem wazopresyny (tolwaptanem)

pacjentów wymagających hospitalizacji z frakcją wyrzutową poniżej 40% i z niewydolnością serca. Ważnym objawem pogorszenia wydolności serca jest zatrzymywanie wody, o czym świadczy szybki przyrost masy ciała. W badaniu ACTIV-CHF stosowanie inhibitora wazopresyny prowadziło do szybkiej utraty masy ciała w 1. dobie hospitalizacji. W trakcie całej terapii utrata wody była o 2 l większa w porównaniu z placebo. Stężenie sodu, jak się spodziewano, wzrosło u pacjentów, u których zastosowano inhibitor wazopresyny. Nie zarejestrowano zmian częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego ani zaburzeń funkcji nerek. Częstość ponownych hospitalizacji i pogorszenia niewydolności serca w ciągu 60 dni była porównywalna z grupą stosującą placebo [21]. Terapia inhibitorami wazopresyny może być wskazana w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem śmierci, którzy mają hiponatremię, podwyższone stężenie kreatyniny i objawy postępującego zastoiny podczas hospitalizacji. Wyniki aktualnie trwającego międzynarodowego badania EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan*) dostarczą nowych informacji na temat terapii antagonistami hormonu antydiuretycznego.

Inhibitory wazopeptydazy (np. omapatrilat) hamują obojętną endopeptydazę (NEP, *neutral endopeptidase*).

Omapatrilat spowalnia ponadto enzym konwertazy angiotensyny, powodując rozszerzenie naczyń. Omapatrilat zmniejsza stężenie angiotensyny II, hamuje degradację bradykinin i peptydów natriuretycznych, zwiększa natriurezę, zmniejsza napięcie ściany naczyń, hamuje proliferację komórek mięśni gładkich. Istnieją próby zastosowania omapatrilatu w niewydolności serca [18].

Antagoniści receptora adenozyliny A1 (np. BG9717) to kolejna grupa leków, które w przyszłości mogą być stosowane w leczeniu ostrej niewydolności serca. Mechanizm działania tej grupy leków polega na rozszerzeniu aferentnych nerkowych arterioli, zwiększeniu filtracji kłębuszków nerkowych i poprawie funkcji nerek. Antagoniści receptora adenozyliny zmniejszają absorbcję zwrotną sodu w kanalikach proksymalnych i dystalnych nerek, powodując natriurezę. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą powójnie ślepej próby pacjentom z niewydolnością serca w klasie II lub III wg NYHA z obrzękiem płuc podawano parenteralnie antagonistę receptora adenozyliny w połączeniu z furosemidem. W grupie kontrolnej podawano sam furosemid. Leczenie skojarzone BG9717 i furosemidem powodowało większą diurezę i klirens kreatyniny w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w grupie osób leczonych samym furosemidem

stwierdzono obniżenie klirensu kreatyniny. Terapia BG9717 może być więc szczególnie korzystna u pacjentów z niewydolnością nerek.

Rozwój nowych technologii w farmakologii przyczynił się do odkrycia leków, które mogą poprawić rokowanie i przeżywalność chorych z ostrą niewydolnością serca. Wyniki dalszych, wielośrodkowych randomizowanych badań z zastosowaniem tych leków — o ile zostanie potwierdzona ich skuteczność i bezpieczeństwo — będą podstawą do zastosowania ich w terapii pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

Piśmiennictwo

1. Rodgers J.E., Patterson J.H. Nesiritide's role in acute decompensated heart failure (www.casestudyrx.com). *Heart Failure* 1: 1–5.
2. Fonarow G.C. Pharmacologic therapies for acutely decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3 (supl. 4): 18–26.
3. Gheorghiadu M., Zannad F. Modern management of acute heart failure syndromes. *Eur. Heart J.* 2005; supl. 7: B3–B7.
4. Poole-Wilson P.A., Xue S.R. Nowe metody leczenia ostrej niewydolności serca. *Kardiologia po Dyplomie* 2004; 3: 34–49.
5. Nessler J. Niewydolność serca — nowe spojrzenie na patogenezę i leczenie. *Nowa Klin.* 2001; 8: 308–313.
6. Nieminen M.S., Böhm M., Cowie M.R. i wsp. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure — full text. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005 (doi:1093/eurheartj/ehi117).
7. Trikas A.G., Fourlas C.A., Stephanadis C.I. Inotropes in heart failure: novel aspects. *Hellenic J. Cardiol.* 2003; 44: 326–331.
8. Bristol M.R., Lowes B.D. Management of heart failure. W: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. red. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* W.B. Saunders Company, Philadelphia 2005; 603–624.
9. Bristol M.R., Linas S., Port J.D. Drugs in the treatment of heart failure. W: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. red. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* W.B. Saunders Company, Philadelphia 2005; 569–601.
10. Millane T., Jackson G., Gibbs C.R., Lip G.Y.H. ABC heart of failure. Acute and chronic management strategies. *Br. Med. J.* 2000; 320: 559–562.
11. Cuffe M.S., Calif R.M., Adams K.F. i wsp. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–1547.

12. Nieminen M.S., Akila J., Hasenfuss G. i wsp. Hemodynamic and neurohormonal effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1903–1912.
13. Givertz M.M., Colucci W.S., LeJemtel T.H. i wsp. Acute endothelin a receptor blockade causes selective pulmonary vasodilatation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 2922–2927.
14. Kiowski W., Sutsch G., Hunziker P. i wsp. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995; 346: 732–736.
15. Sutsch G., Kiowski W., Yan X.-W. i wsp. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2262–2268.
16. Torre-Amione G., Durand J.-B., Nagueh S. A pilot safety trial of prolonged (48h) infusion of the dual endothelin-receptor antagonist tezosentan in patients with advanced heart failure. *Chest* 2001; 120: 460–466.
17. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222–2227.
18. Persson J., Morsing P., Grande P.O. Vasopeptidase inhibition with omapatrilat increases fluid and protein microvascular permeability in cat skeletal muscle. *J. Hypertens.* 2004; 22: 637–644.
19. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur. J. Heart. Failure* 2001; 3: 381–387.
20. Kondo K., Ogawa H., Yamashita H. i wsp. 7-chloro-5-hydroxy-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine (OPC-41061): a potent, orally active nonpeptide arginine vasopressin V2 receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.* 1999; 7: 1743–1754.
21. Gheorghiadu M., Gattis W.A., O'Connor C.M. i wsp. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963–1971.
22. Silver M.A., Horton D.P., Ghali J.K., Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 798–803.
23. Ukkonen H., Saraste M., Akkila J. i wsp. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 68: 522–531.
24. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. i wsp. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1422–1432.
25. Colucci W.S., Elkayam U., Horton B.P. i wsp. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 246–253.
26. Burnett J.C. Nesiritide: new hope for acute heart failure syndromes? *Eur. Heart J.* 2005; supl. 7: B25–B30.
27. Nessler J., Piwowarska W., Nessler B., Kitliński M., Mroczek-Czernecka D., Stępniewski M. Stężenie endoteliny 1 (ET-1) u chorych z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 169–175.
28. Teerlink J.R., McMurray J.J.V. VERITAS: Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Studies. American College of Cardiology 2005 Annual Scientific Session, March 6–9, 2005, Orlando, Florida. Medscape (<http://www.medscape.com/viewarticle/501428>).