

Leczenie chorych w podeszłym wieku, z niewydolnością serca przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej*

Evaluating heart failure treatment in the elderly patients in primary care

Tomasz M. Rywik¹, Jerzy Korewicki¹, Grażyna Broda², Przemysław Leszek¹,
Mieczysław Kopacz¹ i Stefan L. Rywik²

¹Klinika Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

²Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia
Instytutu Kardiologii w Warszawie

Abstract

Background: *Despite the fact that heart failure (HF) constitutes a major health problem there are only limited data regarding pharmacotherapy along with the profile and prognosis of HF in the community. The aim of this study was to investigate treatment patterns in ambulatory patients with HF.*

Material and methods: *The study is a cross-country epidemiological survey, based on registration of 50 consecutive ambulatory patients aged ≥ 65 years. Data from case history, physical examination, lab test results, diagnosis of HF and medication prescribed, were recorded in questionnaires.*

Results: *From a total of 19877 individuals, 10579 patients (3901 men and 6678 women, 53% of the total) were diagnosed with HF. Therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) was recommended in 68%, long acting nitrates (NTG) in 62%, diuretics in 55%, cardiac glycosides in 31%, calcium antagonists in 29% and β -blockers in 22% of all individuals with HF. The prevalence of particular groups of drugs administered in both genders were similar with the exception for calcium antagonists, which were more frequently used in women ($p < 0.001$), whereas NTG in men ($p < 0.001$). In general, ACEI, NTG and digoxin use increased with age. On the contrary, beta-blockers and calcium antagonists were prescribed mostly to younger patients. The most severely ill patients were more likely to receive ACEI, cardiac glycosides, NTG and diuretics, and less likely to receive β -blockers and calcium antagonists. Combination therapy was used relatively rarely, with the lowest percentage in NYHA IV.*

Conclusions: *Compared to the other population studies, both ACEI and β -blockers were used more frequently, although in the absolute terms the latter were clearly underused. The high rate*

Adres do korespondencji: Dr med. Tomasz Rywik
Klinika Niewydolności Serca IK
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel. (027) 226 42 97, e-mail: rywikt@ikard.waw.pl
Nadesłano: 17.06.2004 r. Przyjęto do druku: 28.07.2004 r.

*Badanie częściowo sponsorowane przez firmę Servier Polska.

of calcium antagonists prescription is a matter of concern. More attention should be paid to optimising combination therapy and introducing β -blockers early in all stable patients. (Folia Cardiol. 2004; 11: 707–718)

heart failure, pharmacotherapy, out-patient clinics, ACE inhibitors, diuretics, cardiac glycosides, β -blockers, calcium antagonists

Wstęp

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) jest złożonym zespołem klinicznym obarczonym złym rokowaniem, częstą hospitalizacją i upośledzeniem jakości życia chorego. Ocenia się, że spośród chorych z nowym rozpoznaniem HF aż 25% umiera w ciągu roku, a 5-letnia przeżywalność jest gorsza niż w większości chorób nowotworowych i wynosi ok. 30–40% [1].

Z badań przeprowadzonych w populacji Framingham [2] wiadomo, że zachorowalność na HF wynosi 0,1–0,2% w populacji w wieku 45–54 lat, osiągając nawet 2,8–3,1% wśród osób w wieku 85–94 lat. Ocenia się, że zachorowalność na HF w krajach uprzemysłowionych wynosi średnio 1–5/1000 osób, przekraczając 10/1000 wśród osób powyżej 65 rż., a chorobowość na HF w ogólnej populacji wynosi ok. 1,5% [3]. Zarówno dane z Europy, jak i ze Stanów Zjednoczonych wskazują na podwojenie częstości hospitalizacji z powodu HF w okresie ostatnich 10–15 lat, a częstość ponownej hospitalizacji w ciągu 3–6 miesięcy u osób starszych z HF szacuje się na 29–47% [4]. Nie zaskakuje więc fakt, że wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z HF stanowią ok. 1–2% całego budżetu opieki medycznej państw rozwiniętych [1].

Częstość HF zwiększyła się w ostatnich latach. Jednocześnie, po kilkudziesięciu latach wzrostu umieralności i zachorowalności na schorzenia układu krążenia w krajach uprzemysłowionych (w tym w Polsce) zaobserwowano zmniejszanie się tych wskaźników [4, 5]. Można przyjąć, że przyczyny tego korzystnego zjawiska są złożone, ale na pewno należy wziąć pod uwagę redukcję poziomu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku zmiany stylu życia populacji oraz postępu w diagnozowaniu i leczeniu tych chorych. Przedłużanie życia populacji, a przede wszystkim przedłużanie życia pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca w wyniku postępu leczenia tych osób, odgrywa także znaczącą rolę w nasileniu w populacji częstości występowania HF, co często jest interpretowane jako „ironia sukcesu” [6, 7].

W ostatnich latach przeprowadzono wiele eksperymentów klinicznych z nowymi lekami, których celem była poprawa rokowania chorych z HF, a uzyskane wyniki były zachęcające. Badania te stały się podstawą opracowania zaleceń zawierających szczegółowe rekomendacje dotyczące stosowania określonych klas leków w poszczególnych fazach HF, a także wskazówki na temat preparatów o potencjalnie niekorzystnym działaniu w tej grupie chorych [8–10]. Nie wiadomo, czy nieskuteczność leczenia chorych z HF w odniesieniu do populacji wynika z selekcji chorych biorących udział w badaniach klinicznych czy też z nieprzestrzegania tych zaleceń przez lekarzy lecznictwa otwartego? Niejednoznaczne opinie wynikają z braku wiarygodnych danych dotyczących stosowanej farmakoterapii i rokowania pacjentów z HF w odniesieniu do populacji.

Dlatego też celem tej pracy jest oszacowanie, jak lekarze podstawowej opieki zdrowotnej leczą chorych z niewydolnością serca i jak są wdrażane w praktyce lekarskiej zalecenia międzynarodowych i polskich towarzystw naukowych dotyczących postępowania z chorym z HF.

Materiał i metody

Badanie zostało zaprojektowane jako wieloosrodkowe badanie epidemiologiczne [4, 6, 7], w którym zgłaszający się lekarze wolontariusze z podstawowej opieki zdrowotnej dostarczali danych o leczonych przez siebie chorych z HF. Dokładny opis metodyki znajduje się we wcześniejszej publikacji [11, 12]. W skrócie, w projekcie uczestniczyło 417 dobrowolnie zgłaszających się lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (lekarze bez specjalizacji — 19,2%, interniści — 67,6%, kardiolodzy — 7,2% i lekarze innych specjalności — 6%) ze wszystkich regionów Polski. Ich zadaniem była rejestracja kolejnych 50 chorych w wieku powyżej 65 rż. zgłaszających się do lecznictwa otwartego, bez względu na przyczynę. W kwestionariuszu wypełnianym przez lekarzy uwzględniono informacje z badania podmiotowego i przedmiotowego (rozpoznanie HF i klasyfikacja według NYHA, pomiar ciśnienia tętniczego,

objawy HF), wyniki badań laboratoryjnych (krzywa EKG, zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne) oraz prawdopodobną wyjściową etiologię niewydolności serca, a także dane dotyczące farmakoterapii. Rejestracja pacjentów z HF opierała się na informacjach pochodzących z historii choroby i na diagnostyce wynikającej z doświadczenia i opinii lekarza prowadzącego chorego, bez uwzględniania ujednoliconych kryteriów diagnostycznych. Projekt ten umożliwił zebranie danych obrazujących sposób diagnozowania i leczenia HF w podstawowej opiece zdrowotnej. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii.

Wyniki

Niewydolność serca — rozpowszechnienie wśród pacjentów leczenia otwartego

W ciągu 5 miesięcy trwania badania (od czerwca do listopada 1998 r.) 417 lekarzy podstawowej opieki zarejestrowało 19 877 pacjentów (7324 mężczyzn i 12 553 kobiety) w wieku ≥ 65 lat, przy czym liczba osób zarejestrowanych przez 1 lekarza wynosiła 46–50 pacjentów (90% lekarzy zarejestrowało tę liczbę chorych), a dodatkowo 7% lekarzy zarejestrowało 21–45 chorych.

Wśród zarejestrowanych pacjentów diagnozę HF postawiono u 53% osób (3901 mężczyzn i 6678 kobiet) (tab. 1). Odsetek rozpoznań HF wahał się od 46,2% wśród osób w wieku 65–69 lat do 68,2% u osób przynajmniej 85-letnich.

U 22% mężczyzn i 20% kobiet z HF zaobserwowano zaburzenia rytmu serca, a u 32% chorych powiększenie sylwetki serca na podstawie badania przedmiotowego. Zarówno częstość arytmii, jak i powiększenia sylwetki serca wzrastały wraz z wiekiem, podobnie jak obrzęki nóg (54% u mężczyzn i 64% u kobiet). Zdjęcia klatki piersiowej (u 56% mężczyzn i 46% kobiet) ujawniły powiększone serce u 68% chorych, a wskaźnik sercowo-klatkowy większy niż 50% stwierdzono u 42% mężczyzn i u 39% kobiet. Cechy przebytego zawału serca lub niedokrwienia w EKG występowały u 71% mężczyzn i u 66% kobiet.

W ocenie zaawansowania HF według klasyfikacji NYHA przeważała II klasa (51,4% chorych), przy czym 35,2% osób zakwalifikowano do III i IV klasy według tej klasyfikacji. Zaawansowanie HF określone na podstawie klasyfikacji NYHA wzrastało wraz z wiekiem i spośród najstarszych pacjentów 48,4% zaliczono do III i IV klasy.

Lekarze biorący udział w badaniu ustalali prawdopodobną etiologię HF. Według ich opinii niewy-

Tabela 1. Charakterystyka zarejestrowanych chorych
Table 1. Characteristics of the registered patients

	65–69 lat (n = 6953)	70–74 lat (n = 6417)	75–80 lat (n = 4025)	80–85 lat (n = 1437)	Ponad 85 lat (n = 1045)	Mężczyźni (n = 7324)	Kobiety (n = 12 553)	Łącznie (n = 19 877)
Rozpoznanie niewydolności serca:	46,2%	52,5%	58,0%	65,8%	68,2%	53,3%	53,2%	53,2%
I klasa NYHA	16,4%	14,0%	12,1%	7,5%	9,5%	14,8%	12,4%	13,4%
II klasa NYHA	54,2%	53,0%	50,3%	45,6%	42,1%	47,8%	53,4%	51,4%
III klasa NYHA	25,9%	29,2%	32,4%	39,8%	41,2%	31,7%	30,0%	30,6%
IV klasa NYHA	3,5%	30,8%	5,2%	7,1%	7,2%	5,7%	4,2%	4,6%
Podjęrzwana etiologia, w tym:								
izolowana choroba wieńcowa	20,1%	18,4%	17,8%	17,9%	20,2%	26,0%	14,7%	18,9%
choroba wieńcowa z nadciśnieniem	56,8%	57,3%	61,3%	59,7%	55,1%	53,4%	60,8%	58,1%
izolowane nadciśnienie	11,6%	12,8%	10,5%	10,4%	9,4%	8,2%	13,4%	11,5%
inne	11,5%	11,5%	10,4%	12,0%	15,3%	12,4%	11,1%	11,5%

dolność serca w 77,0% była powikłaniem choroby wieńcowej, ale w 58,1% choroba wieńcowa współistniała z nadciśnieniem tętniczym. Wśród mężczyzn dominującą przyczyną HF była choroba wieńcowa (79,4%), a wśród kobiet równie często stwierdzano chorobą wieńcową i nadciśnienie tętnicze jako przyczynę HF (75,5% vs. 74,2%).

Stosowane leczenie w zależności od wieku, płci i specjalizacji uczestniczących w programie lekarzy

Częstość podawania inhibitorów ACE i długodziałających preparatów nitrogliceryny zwiększała się z wiekiem, osiągając maksimum w VII dekadzie życia, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (tab. 2). Natomiast w przypadku diuretyków i preparatów napatrstnicy obserwowano dodatnią zależność pomiędzy wiekiem a częstością stosowanego leczenia we wszystkich badanych grupach wiekowych. Przeciwnie tendencje obserwowano w przypadku blokerów kanałów wapniowych i β -blokerów, które przede wszystkim zalecano w najmłodszej grupie pacjentów. U obu płci częstość stosowania inhibitorów ACE, diuretyków, glikozydów napatrstnicy i β -blokerów była zbliżona (tab. 2). Natomiast blokery kanałów wapniowych zalecano częściej kobietom niż mężczyznom (31% vs. 27%, $p < 0,001$), podczas gdy mężczyźni częściej otrzymywali długodziałające preparaty nitrogliceryny (59% vs. 68%, $p < 0,001$). Spośród blokerów kanałów wapniowych najczęściej przepisywano werapamil (42%), diltiazem (26%) oraz nifedypinę (20%), a jedynie 12% chorych otrzymywało amlodypinę lub felodypinę.

Oceniając wpływ specjalizacji lekarzy na stosowane leczenie farmakologiczne, zaobserwowano, że kardiologowie w porównaniu z innymi grupami lekarzy częściej zalecali stosowanie długodziałających preparatów nitrogliceryny (75%) — u mężczyzn w 80% przypadków, a u kobiet w 73%, diuretyków (62%) — odpowiednio 65% i 61%, glikozydów napatrstnicy (40%) — odpowiednio 40% i 39% oraz β -blokerów (33%) — odpowiednio 31% i 34% (tab. 3). Należy jednak zwrócić uwagę, że odsetek pacjentów leczonych inhibitorami ACE był zbliżony u kardiologów (70%) i internistów (69%). Rzadko natomiast stosowano łącznie inhibitory ACE i β -blokerów (ok. 12%); takie leczenie najczęściej zalecali kardiologowie ($p = 0,001$). Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że kardiologowie stosowali inną farmakoterapię niż lekarze podstawowej opieki zdrowotnej oraz lekarze innych specjalności.

Tabela 2. Zależność pomiędzy wiekiem (odsetek pacjentów w danej grupie wiekowej otrzymujący dany lek) i płcią a stosowaną farmakoterapią niewydolności serca

Table 2. Heart failure pharmacotherapy by age group and gender (% of patients in each age group receiving particular medication type)

Grupy leków	Mężczyźni						Kobiety					
	65-69 lat (n = 1339)	70-74 lat (n = 1232)	75-79 lat (n = 816)	80-84 lat (n = 313)	> 85 lat (n = 201)	Razem (n = 3901)	65-69 lat (n = 1875)	70-74 lat (n = 2139)	75-79 lat (n = 1520)	80-84 lat (n = 632)	> 85 lat (n = 512)	Razem (n = 6678)
Inhibitory ACE	66,6%	68,7%	67,3%	64,2%	62,2%	67,0%	64,3%	67,2%	71,8%	70,3%	69,7%	67,9%
Diuretyki	51,1%	53,7%	56,0%	61,9%	73,1%	54,9%	48,8%	52,6%	60,2%	63,8%	64,8%	55,2%
Glikozydy nasercowe	25,0%	29,2%	32,0%	45,1%	45,8%	30,5%	22,6%	25,9%	36,6%	43,5%	52,7%	31,2%
Blokery kanałów wapniowych	29,3%	27,6%	27,0%	23,0%	16,4%	27,1%	32,6%	31,7%	31,0%	29,8%	19,5%	30,7%
Leki β -adrenolityczne	30,7%	22,4%	17,8%	13,1%	8,5%	22,8%	28,4%	24,0%	20,4%	12,3%	7,0%	22,0%
Nitraty (długodziałające)	66,6%	67,5%	70,7%	64,9%	64,7%	67,5%	56,4%	59,6%	61,2%	61,6%	59,8%	59,2%
Inne grupy leków	19,1%	21,5%	21,2%	24,3%	21,9%	20,8%	18,3%	17,8%	18,7%	15,7%	21,1%	18,2%

Tabela 3. Zależność między specjalizacją lekarza a stosowaną terapią niewydolności serca według płci (odsetek pacjentów w danej grupie specjalizacji otrzymuje dany lek)**Table 3.** Type of heart failure pharmacotherapy in both genders by physician's specialty (% of patients under care of physicians receiving particular medicine)

Grupy leków	Mężczyźni				Kobiety			
	A (n = 706)	B (n = 2657)	C (n = 172)	D (n = 366)	A (n = 1341)	B (n = 4518)	C (n = 365)	D (n = 454)
Inhibitory ACE	61,9%	68,3%	62,8%	69,1%	65,7%	68,7%	61,6%	71,4%
Leki moczopędne	50,4%	54,8%	55,2%	64,5%	49,5%	56,8%	50,1%	60,6%
Glikozydy nasercowe	27,2%	30,2%	29,1%	39,9%	26,9%	32,3%	22,7%	39,4%
Antagoniści wapnia	24,1%	26,1%	36,1%	35,8%	28,2%	30,9%	33,2%	34,1%
Leki β -adrenolityczne	18,0%	23,7%	11,6%	30,9%	18,3%	22,2%	17,5%	34,4%
Nitraty długodziałające	62,9%	67,7%	58,1%	79,5%	54,7%	60,5%	44,1%	72,7%
Inne grupy leków	18,3%	20,7%	20,4%	27,1%	17,0%	18,3%	10,1%	27,1%
Łączne stosowanie inhibitorów ACE i β -blokerów	11,9%	16,9%	7,0%	21,9%	12,5%	15,5%	8,5%	22,5%

A — lekarz rejonowy (bez specjalizacji), B — specjalista chorób wewnętrznych, C — inna specjalizacja poza kardiologią, D — kardiolog

Tabela 4. Zależność między zaawansowaniem niewydolności serca a stosowaną farmakoterapią (odsetek pacjentów w danej klasie NYHA otrzymujących dany lek)**Table 4.** Type of heart failure pharmacotherapy by NYHA class in both genders (% of patients in given NYHA class receiving particular medicine)

Grupy leków	Mężczyźni				Kobiety			
	I (n = 577)	II (n = 1865)	III (n = 1238)	IV (n = 221)	I (n = 577)	II (n = 1865)	III (n = 1238)	IV (n = 221)
Inhibitory ACE	56,7%	66,6%	70,7%	76,5%	61,4%	66,7%	72,1%	71,6%
Diuretyki	32,2%	48,6%	69,9%	84,2%	37,3%	49,2%	69,5%	84,0%
Glikozydy nasercowe	11,1%	24,5%	43,5%	58,4%	12,8%	23,3%	48,2%	64,0%
Antagoniści wapnia	25,8%	28,4%	27,0%	20,4%	29,1%	31,7%	30,0%	28,4%
Leki β -adrenolityczne	22,9%	25,5%	20,3%	14,0%	20,1%	23,7%	21,1%	13,5%
Nitraty długodziałające	50,1%	66,9%	74,9%	77,4%	44,6%	56,8%	67,7%	74,2%
Inne grupy leków	9,0%	16,3%	29,6%	41,6%	9,9%	14,1%	25,9%	40,7%
Inhibitory ACE w monoterapii	16,6%	11,1	6,5%	2,3%	20,8%	11,4%	6,6%	1,1%
Inhibitory ACE + β -bloker	9,0%	7,4%	3,2%	1,7%	6,4%	5,3%	2,0%	0,7%

I — I klasa wg NYHA, II — II klasa wg NYHA, III — III klasa wg NYHA, IV — IV klasa wg NYHA

Farmakoterapia a klasa niewydolności serca według klasyfikacji NYHA

Wraz z zaawansowaniem choroby (NYHA) w badanej populacji zwiększał się odsetek pacjentów przyjmujących inhibitory ACE (tab. 4), przy czym im większe zaawansowanie choroby, tym rzadziej stosowano monoterapię przy użyciu tych leków (bez diuretyków, blokerów kanałów wapniowych i β -blokerów). Podobnie, wraz z progresją choroby zwiększała się częstość stosowania diure-

tyków, glikozydów naporstnicy i długodziałających preparatów nitrogliceryny u obu płci. Zupełnie odmienną zależność stwierdzono w przypadku β -blokerów i blokerów kanałów wapniowych, które były przyjmowane najrzadziej przez pacjentów należących do bardziej zaawansowanych klas według klasyfikacji NYHA. Podobnie najmniejszy odsetek chorych leczonych z zastosowaniem terapii złożonej (inhibitor ACE i β -bloker) odnotowano u pacjentów w najbardziej zaawansowanej fazie choroby.

Leczenie a etiologia niewydolności serca

W obu grupach, zarówno u osób z etiologią niedokrwienną, jak i z HF spowodowaną innymi przyczynami, stwierdzono porównywalny odsetek chorych otrzymujących inhibitory ACE (tab. 5). Należy jednak podkreślić, że leki te stosowano jedynie u mniej niż połowy pacjentów z chorobą wieńcową uznawaną za jedyną przyczynę HF, podczas gdy odsetek chorych leczonych inhibitorami ACE wzrastał do 75% w grupie osób z chorobą niedokrwienną i nadciśnieniem tętniczym lub izolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Etiologia HF nie wpływała znacząco na stosowanie diuretyków z wyjątkiem choroby niedokrwiennej serca współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast β -blokery, długodziałające nitraty oraz glikozydy naparstnicy częściej stosowano w grupie pacjentów z etiologią niedokrwienną niż u chorych z inną przyczyną niewydolności serca. Odwrotną tendencję odnotowano w przypadku blokerów kanałów wapniowych, które częściej podawano w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca współistniejącą z nadciśnieniem.

Dyskusja

Przedstawiony projekt jest opisowym badaniem epidemiologicznym z ograniczeniami wynikającymi z przyjętej metodyki. Przede wszystkim zbadana populacja chorych zgłaszających się do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej nie jest reprezentatywna ani dla populacji polskiej, ani dla populacji chorych z niewydolnością serca. Po dru-

gie, kryteria diagnostyczne HF nie zostały ujednolicone zgodnie z propozycją przedstawioną w badaniu *Framingham* i *Boston Study* [13, 14]. Celem tego badania była jednak ocena sposobu diagnozowania i leczenia chorych z HF w podstawowej opiece zdrowotnej. W badaniu wzięło udział 417 lekarzy z całej Polski, którzy rejestrowali 50 kolejnych pacjentów zgłaszających się po poradę (łącznie zarejestrowano około 20 000 pacjentów, w tym z HF — 11 000). Rozpoznanie HF oparto na doświadczeniu i ocenie lekarzy. Uzyskane dane odzwierciedlają, jaki procent pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej stanowią chorzy z HF i jak leczą tę grupę pacjentów lekarze. Częstość rozpoznania HF, którą w tym badaniu oszacowano na 53% w zbadanej populacji chorych liczącej prawie 20 000, jest wartością wysoką w porównaniu z wynikami innych badań, ale wskaźnik ten nie obrazuje prawdziwego odsetka chorych w populacji ogólnej. Dane te odzwierciedlają proporcje chorych w wieku powyżej 65 lat z rozpoznaniem HF zgłaszających się do podstawowej opieki zdrowotnej po poradę lekarską. W pierwszej publikacji [11] autorzy szczegółowo opisali objawy sugerujące HF, a w niniejszej pracy zawarli skrócony opis charakterystyki klinicznej badanych chorych. U pacjentów z HF zarejestrowano wysoką częstość występowania objawów, a według lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej 38% mężczyzn i 34% kobiet z niewydolnością serca należało do klasy III i IV według klasyfikacji NYHA. Wśród zarejestrowanych chorych z HF w ponad 70% przypadków rozpoznanie ustalono w odległej przeszłości.

W niewielu badaniach oceniano wartość prognostyczną objawów związanych z niewydolnością

Tabela 5. Stosowana farmakoterapia a prawdopodobna etiologia niewydolności serca według płci (u 1230 pacjentów rozpoznano inną etiologię)

Table 5. Type of pharmacotherapy by gender and by etiology of heart failure (in 1230 patients other etiology of heart failure was found)

Grupy leków	Mężczyźni			Kobiety		
	Izolowana ChNS (n = 1016)	ChNS + nadciśnienie tętnicze (n = 2083)	Izolowane nadciśnienie tętnicze (n = 318)	Izolowana ChNS (n = 978)	ChNS + nadciśnienie tętnicze (n = 4061)	Izolowane nadciśnienie tętnicze (n = 893)
Inhibitory ACE	53,2%	75,1%	76,4%	44,2%	75,1%	74,4%
Diuretyki	45,0%	59,5%	45,9%	43,3%	59,0%	49,0%
Glikozydy nasercowe	31,0%	29,3%	16,0%	30,7%	32,2%	16,0%
Antagoniści wapnia	18,1%	33,2%	29,6%	16,9%	35,9%	30,3%
Leki β -adrenolityczne	24,7%	24,3%	17,0%	24,3%	23,6%	16,7%
Nitraty długodziałające	75,6%	72,9%	25,8%	69,8%	67,5%	22,3%

ChNS — choroba niedokrwienna serca

serca. Ogólnie jednak przyjmuje się, że pojedyncze objawy mają małą wartość prognostyczną [15, 16], np. powiększenie serca w obrazie radiologicznym ma wartość prognostyczną równą 32%, duszność — 23%, a obrzęki nóg — 22%. W innym badaniu [12] u chorych z HF zaburzenia rytmu serca stwierdzano w 20% przypadków, duszność w 22%, powiększenie serca w 30%, a obrzęki nóg w 50% przypadków. Ponadto u 68% osób zaobserwowano powiększenie serca w obrazie RTG, wskaźnik sercowo-klatkowy przekraczający 50% zanotowano u 40% chorych. Na podstawie zapisu EKG u 19% pacjentów wykazano migotanie przedsionków, a u 70% przebyte zawału serca. Te wartości zdecydowanie przemawiają za prawidłowym rozpoznawaniem HF przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Należy jednak wspomnieć, że Cowie i wsp. [18], oceniając szczegółowo prawidłowość rozpoznania HF przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (*general practitioners*), wykazali błąd w diagnozie u 75% chorych z podejrzeniem HF.

Niniejsze badanie nie pozwala wnioskować o chorobowości i umieralności na HF w populacji, ale wskazuje, że u 53% pacjentów w wieku powyżej 65 lat zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki mogą występować objawy niewydolności serca, a obserwacja ta wskazuje na konieczność organizacji szkoleń lekarzy przez towarzystwa naukowe w tym zakresie. W pracy tej, poza oszacowaną częstością HF w populacji polskiej, analizowano farmakoterapię stosowaną u tych chorych. Terapię inhibitorami ACE zalecano u 68% chorych, długodziałającymi nitrataми — u 62%, diuretykami — u 55%, glikozydami naparstnicy — u 31%, blokerami kanałów wapniowych — u 29%, a β -blokerami — u 22% chorych z HF.

Inhibitory ACE

Z licznych badań klinicznych [7, 17] wynika jednoznacznie, że stosowanie inhibitorów ACE poprawia rokowania pacjentów z HF bez względu na zaawansowanie choroby. Mało jest jednak danych dotyczących stosowanej terapii u chorych wyodrębnionych z populacji ogólnej. W nielicznych badaniach, obejmujących pacjentów np. przychodni specjalistycznej lub lecznictwa zamkniętego, częstość podawania inhibitorów ACE ocenia się na 70–80% [1, 18]. Także w pracach obejmujących chorych z dysfunkcją mięśnia lewej komory, z frakcją wyrzutową poniżej 45% [6, 19] zarejestrowano zbliżoną częstość stosowania inhibitorów ACE, wynoszącą około 70%, przy czym w całej badanej populacji z HF odsetek ten równał się 44% [6]. Dane z piśmiennictwa wskazują również, że inhibitory

ACE są częściej zalecane w młodszych grupach pacjentów [19, 20]. Z danych autorów niniejszej pracy wynika, że nawet u osób po 65 rż. odsetek chorych, u których stosuje się inhibitory ACE, jest wysoki, co może być spowodowane dłuższym doświadczeniem w ich stosowaniu w porównaniu z cytowanymi wyżej badaniami. Zaobserwowany w niniejszej pracy odsetek pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, zbliżony do 70%, może wynikać z większej liczby chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których leki te stosowano w ponad 70% przypadków.

Mało jest informacji dotyczących wpływu posiadanej przez lekarzy specjalizacji na wybór farmakoterapii u chorych z HF, ale zarówno w opublikowanym badaniu Reista i wsp. [20], jak i w niniejszej pracy kardiologzy najczęściej zalecali inhibitory ACE bez względu na płeć pacjentów.

W piśmiennictwie brak wiarygodnych danych dotyczących zależności między klasyfikacją NYHA a stosowanym leczeniem farmakologicznym. Przeprowadzona przez autorów pracy analiza wykazała pozytywną zależność pomiędzy stosowaniem inhibitorów ACE a zaawansowaniem choroby. Inhibitory ACE i β -blokerzy podawano łącznie stosunkowo rzadko — u chorych z małym do umiarkowanego stopnia zaawansowania choroby z taką samą częstością, ale w najbardziej zaawansowanej chorobie ten typ terapii był spotykany najrzadziej.

Z metaanalizy przeprowadzonej przez Garga i Jusufa [21], a także z badań klinicznych [22] wynikało, że skuteczność inhibitorów ACE w zapobieganiu umieralności chorych nie różni się u pacjentów z HF o etiologii niedokrwiennej i u osób z HF spowodowaną inną przyczyną. W przedstawionym badaniu autorzy wykazali, że inhibitory ACE zbyt rzadko stosowano u osób z HF o etiologii niedokrwiennej.

Diuretyki

Diuretyki należą do leków zalecanych najczęściej u pacjentów z HF, zwłaszcza z retencją płynów, mimo że nie udokumentowano ich wpływu na przeżywalność. Niemniej jednak leki te mają korzystny wpływ na objawy kliniczne i poprawę tolerancji wysiłku [8–10]. Uważa się, że diuretyki powinno się stosować jako leki uzupełniające do inhibitorów ACE, ponieważ w dużych badaniach wielośrodkowych monoterapią lekami moczopędnymi nie była wystarczająca do utrzymania równowagi hemodynamicznej [23].

W większości opublikowanych prac stwierdzono, że częstość stosowania diuretyków wynosiła 60–80%, a w pojedynczych przypadkach nawet do 100% wszystkich chorych z HF [7, 18–20]. W więk-

szości badań podawanie tych leków nie było uzależnione od funkcji skurczowej lewej komory (upośledzona *vs.* zachowana) [24]. Dane zebrane przez autorów niniejszej pracy wskazują na nieco mniejszy odsetek pacjentów leczonych diuretykami w porównaniu z poprzednimi pracami, co może wynikać ze wzrastającej popularności inhibitorów ACE i zastępowania diuretyków tymi właśnie preparatami. Wzrastająca częstość stosowania leków moczopędnych u starszych pacjentów, zaobserwowana przez autorów pracy, potwierdza wcześniejsze spostrzeżenia [19]. Tendencja ta wynika prawdopodobnie z ogólnie akceptowanej opinii o diuretykach jako lekach bezpiecznych w grupie osób w podeszłym wieku i o szczególnej przydatności tych preparatów w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Odsetek chorych przyjmujących diuretyki wzrastał także wraz z zaawansowaniem choroby, co jest zgodne z opublikowanymi zaleceniami. W przeciwieństwie do rezultatów uzyskanych przez innych autorów, z przedstawionego badania wynika, że kardiologowie w porównaniu z innymi lekarzami częściej stosowali tę grupę leków [18].

Glikozydy naporstnicy

Do niedawna preparaty z tej grupy uznawano za leki pierwszego rzutu w terapii chorych z HF, jednak wyniki dużych eksperymentów klinicznych doprowadziły do zmiany tej sytuacji na korzyść inhibitorów ACE i β -blokerów. Naporstnica pozostaje jednak lekiem pierwszego rzutu w kontroli rytmu serca u chorych z HF i migotaniem przedsionków. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami [8, 9] naporstnica powinna być stosowana w połączeniu z inhibitorami ACE, β -blokerami i diuretykami.

W populacji badanej przez autorów niniejszej pracy około 1/3 pacjentów otrzymywała glikozydy naporstnicy, przy czym zalecano je najczęściej w najstarszej grupie pacjentów. Podobne obserwacje poczynili Gattis i wsp. [19]. Ciekawy jest fakt, że glikozydy naporstnicy częściej zaleca się u pacjentów z rytmem zatokowym niż u chorych z migotaniem przedsionków, co także zaobserwowali Vasan i wsp. [24].

Wyniki niniejszej pracy wskazują na większy odsetek chorych leczonych naporstnicą w grupie pacjentów prowadzonych przez kardiologów w porównaniu z grupą leczoną przez internistów, co potwierdzają wcześniejsze obserwacje Reisa i wsp. [20]. Jedynym badaniem, analizującym wpływ etiologii HF na leczenie pacjentów było badanie DIG (*Digitalis Investigation Group*), w którym stwierdzono korzystniejsze działanie leku u pacjentów bez etiologii niedokrwiennej HF [25].

Beta-blokery

Korzystne działanie leków β -adrenolitycznych, poprawiające przeżywalność i zmniejszające częstość ponownych zawałów serca, udokumentowano przed wielu laty [26]. Pierwsze doniesienia o korzystnym działaniu leków z tej grupy w leczeniu HF opublikowano na początku lat 80. Początkowo zalecano podawanie leków β -adrenolitycznych chorym z HF zakwalifikowanym do I–II klasy według klasyfikacji NYHA, a na podstawie dalszych badań rozszerzono te wskazania do pacjentów należących do II–IV klasy według NYHA, zwłaszcza jako preparaty dodawane do stosowanego już leczenia inhibitorami ACE lub diuretykami [8, 9]. W piśmiennictwie podaje się rozbieżne dane dotyczące stosowania β -blokerów u chorych z HF z populacji ogólnej. Rozpiętość ta waha się od 5,3%, poprzez 11–12%, aż do 20% [6, 7, 24]. Wyniki autorów niniejszej pracy wskazują na wyższy odsetek pacjentów otrzymujących leki β -adrenolityczne w porównaniu z cytowanymi pracami, co można tłumaczyć przewagą osób z chorobą wieńcową w badanej grupie, gdyż otrzymywali oni częściej leki z tej grupy niż chorzy o innej etiologii HF.

Na podstawie niniejszego badania można stwierdzić, że kardiologowie częściej niż lekarze innych specjalności stosowali β -blokery, co jest zgodne z poprzednimi obserwacjami poczynionymi w przychodniach specjalistycznych [18]. Nie odbiega to również od obowiązujących zaleceń wskazujących na konieczność nadzoru specjalistycznego w momencie rozpoczynania terapii, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby.

Blokery kanałów wapniowych i długodziałające preparaty nitrogliceryny

W wielu badaniach wykazano niekorzystny wpływ blokerów kanałów wapniowych, które nasilały objawy niewydolności serca lub pogarszały przeżywalność w opisywanej grupie chorych [27, 28]. Przy czym obserwacje te odnosiły się przede wszystkim do pierwszej generacji antagonistów wapnia, podczas gdy nowsze postacie, tzw. drugiej generacji, uważa się za bezpieczne u chorych z HF [29–31]. Jednak w żadnym z badań nie udało się wykazać ich korzystnego wpływu na rokowanie. Ponadto w opublikowanej ostatnio metaanalizie Pahor i wsp. [32] stwierdzili zwiększone ryzyko rozwoju HF, zawału serca lub wystąpienia głównych incydentów sercowo-naczyniowych związanych z terapią blokerami kanałów wapniowych w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Natomiast preparaty te znajdują swoje miejsce w leczeniu rozkurczowej niewydolności serca.

Z opublikowanych dotychczas prac wynika, że mniej niż 20% chorych z HF leczono blokerami kanałów wapniowych [6, 7, 18, 19, 24], a odsetek ten był nieznacznie wyższy w populacji osób z rozkurczową dysfunkcją mięśnia sercowego. Jedynie w badaniu Philbina i wsp. [33] blokerami kanałów wapniowych leczono 28% pacjentów, przy czym większość z nich nie otrzymywała inhibitorów ACE. Niepokojący jest fakt częstszego stosowania antagonistów wapnia pierwszej generacji przez pacjentów uczestniczących w niniejszym badaniu, podczas gdy leki drugiej czy trzeciej generacji uważa się za bezpieczniejsze w leczeniu HF.

Z większości publikacji wynika, że kardiolodzy rzadziej niż lekarze innych specjalności zalecali stosowanie tych preparatów. Tej tendencji nie potwierdzono w niniejszym materiale. Preparaty blokerów kanałów wapniowych podawano częściej chorym z nadciśnieniem tętniczym niż osobom z etiologią niedokrwienną HF. Biorąc pod uwagę fakt, że antagoniści wapnia stanowią leki pierwszego rzutu w terapii hipotensyjnej, a nadciśnienie tętnicze częściej stwierdzano u kobiet, można wyjaśniać ich częstsze stosowanie u kobiet.

Długodziałające preparaty nitrogliceryny nie są lekami z wyboru w terapii HF. Co więcej, istnieją przesłanki wskazujące na zwiększone ryzyko epizodów hipotensyjnych pod wpływem ich stosowania w grupie starszych pacjentów [23]. Obecnie stosuje się je w połączeniu z hydralazyną w terapii osób z progresją choroby, pomimo podawania inhibitorów ACE [8–10]. W nielicznych małych badaniach klinicznych wykazano ich korzystne działanie objawowe, ale nie ma przekonujących danych uzasadniających ich stosowanie w skurczowej niewydolności serca, tym bardziej że istnieją informacje wskazujące na niekorzystny wpływ tych leków u pacjentów po zawale serca [34]. Preparaty nitrogliceryny częściej stosowano u mężczyzn, w przeciwieństwie do blokerów kanałów wapniowych. Leki te są jednymi z najczęściej podawanych u osób z chorobą wieńcową, którą częściej stwierdzano u mężczyzn, co tłumaczy zaobserwowane zależności. W większości opublikowanych dotychczas prac stosowano je u około 40–50% pacjentów [7, 18, 20, 24, 34]. Wyższy odsetek stwierdzony w przedstawionym badaniu wynika prawdopodobnie z wysokiej częstości HF na podłożu choroby wieńcowej (ok. 80%).

Ograniczenia badania

W prezentowanej pracy omówiono badanie obserwacyjne opisujące częstość rozpoznawania HF w grupie pacjentów ambulatoryjnych powyżej 65 rż. oraz analizujące sposoby terapii ambulatoryj-

nej tej grupy osób. Uczestników badania nie włączano w sposób losowy, a rekrutacja opierała się na rejestracji 50 kolejnych pacjentów zgłaszających się do leczenia otwartego, co nie pozwala wykluczyć wpływu błędu związanego z selekcją próby. Dlatego też niemożliwe jest bezpośrednie przeniesienie wniosków na populację ogólną. Jednak uzyskane wyniki wskazują na istotny problem HF u osób w starszym wieku oraz pozwalają na omówienie zagadnień terapii tego schorzenia u pacjentów zgłaszających się do przychodni.

Innym słabym punktem badania był brak jednolitych kryteriów rozpoznania HF, jak to zaproponowano w *Framingham Study* czy *Boston Scores* [13, 14]. Zaobserwowany 53-procentowy odsetek pacjentów z HF spośród wszystkich chorych jest względnie wysoki. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badanej grupie zarejestrowano dużą częstość występowania objawów i cech niewydolności serca oraz wysoki odsetek chorych zakwalifikowanych do III i IV klasy według klasyfikacji NYHA (38% mężczyzn i 34% kobiet), co zwiększa wiarygodność rozpoznania HF [8]. Innym ważnym aspektem jest ograniczona liczba badań echokardiograficznych (11%), co uniemożliwia obiektywną weryfikację rozpoznania. Badania echokardiograficzne przeprowadzono jedynie na zlecenie lekarzy prowadzących, a więc w żadnym wypadku nie mogą być uznawane za reprezentatywne. W rzeczywistości większość z nich wykonano u pacjentów zaliczonych do I i II klasy według klasyfikacji NYHA (75%). Z tych względów niemożliwy był podział populacji na osoby ze skurczową i rozkurczową HF na podstawie wartości frakcji wyrzutowej.

Wnioski

Jest to największe przeprowadzone dotychczas polskie populacyjne badanie obserwacyjne. Uzyskane wyniki wskazują na poprawę w zakresie stosowania się lekarzy do zaleceń dotyczących terapii HF. Odsetek pacjentów otrzymujących inhibitory ACE jest jednym z najwyższych spośród obserwowanych dotychczas w innych badaniach. Bardzo rzadko stosowano terapię skojarzoną (z inhibitorami ACE i β -blokerami), zwłaszcza u pacjentów z najbardziej zaawansowaną postacią HF. Niepokojące jest częste podawanie blokerów kanałów wapniowych (z przewagą leków pierwszej generacji), a także może zbyt rzadkie stosowanie optymalnej terapii zalecanej w HF przez międzynarodowych ekspertów. Szkoląc lekarzy, należy położyć większy nacisk na leczenie inhibitorami ACE i β -blokerami oraz jak najwcześniejsze wprowadzanie do terapii HF leków β -adrenolitycznych.

Podziękowania

Autorzy dziękują 417 lekarzom biorącym udział w badaniu, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie tej oceny, a także technikom i

statystykom, a zwłaszcza p. mgr Szcześniewskiej z Instytutu Kardiologii. Bardzo istotne znaczenie miała również pomoc firmy Servier Polska w rozwiązywaniu zagadnień logistycznych projektu i sponsorowaniu badania.

Streszczenie

Wstęp: *Niewydolność serca (HF) stanowi główny problem zdrowotny dzisiejszych społeczeństw. Obecnie dysponujemy jedynie niepełnymi danymi populacyjnymi dotyczącymi chorobowości na HF, farmakoterapii oraz rokowania tej grupy chorych. Celem prezentowanej pracy była ocena sposobu leczenia chorych z HF przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.*

Materiał i metody: *Badanie zaplanowano jako przekrojowe badanie epidemiologiczne (rejestracja kolejnych 50 chorych w wieku > 65 lat zgłaszających się do lecznictwa ambulatoryjnego). Rejestrowano dane z wywiadu (m.in. diagnostyka i leczenie HF), badania przedmiotowe i wyniki badań laboratoryjnych.*

Wyniki: *Spośród włączonych 19 877 osób u 10 579 chorych (3901 mężczyzn i 6678 kobiet; 53% populacji wyjściowej) rozpoznano HF. U 68% zalecano stosowanie inhibitorów ACE, u 62% długodziałających preparatów nitrogliceryny, u 55% diuretyków, u 31% glikozydów naparstnicy, u 29% preparatów blokerów kanałów wapniowych, a u 22% β -blokerów. Częstość podawania poszczególnych klas leków była zbliżona u obu płci, z wyjątkiem blokerów kanałów wapniowych, które otrzymywały częściej kobiety ($p < 0,001$), oraz długodziałających preparatów nitrogliceryny podawanych częściej mężczyznom ($p < 0,001$). Częstość stosowania inhibitorów ACE, długodziałających preparatów nitrogliceryny oraz glikozydów naparstnicy zwiększała się z wiekiem, odwrotnie niż blokerów kanałów wapniowych i β -blokerów. Chorzy z HF zaliczeni do najbardziej zaawansowanej klasy według klasyfikacji NYHA częściej otrzymywali inhibitor ACE, glikozydy naparstnicy, długodziałające nitraty oraz diuretyki, natomiast blokery kanałów wapniowych i β -blokery zalecano im znacznie rzadziej. Terapię skojarzoną inhibitorami ACE i β -blokerami stosowano niezmiernie rzadko, zwłaszcza w przypadku chorych będących w IV klasie według NYHA.*

Wnioski: *W porównaniu z populacjami z innych państw zarówno inhibitory ACE, jak i β -blokery stosowano nieco częściej, przy czym te ostatnie zaleca się nadal zdecydowanie zbyt rzadko. Wysoki odsetek chorych z HF otrzymujących blokery kanałów wapniowych jest niepokojący, dlatego należy zwrócić szczególną uwagę na popularyzację leczenia β -blokerami oraz ich połączenia z inhibitorami ACE. (Folia Cardiol. 2004; 11: 707–718)*

niewydolność serca, inhibitory ACE, diuretyki, glikozydy naparstnicy, β -blokery, blokery kanałów wapniowych, lecznictwo otwarte

Piśmiennictwo

1. Working group on heart failure initiatives. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. Eur. J. Heart Fail. 1999; 1: 139–144.
2. Ho K.L., Anderson K.M., Kannel W.B. i wsp. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993; 88: 107–115.
3. Travazzi L. Epidemiological burden of heart failure. Heart 1998; 79 (supl. 2): 56–59.
4. Massie B.M., McGovern P.G., Pankow J.S. i wsp. Recent trends in acute coronary heart disease. Mortality, morbidity, medical care, risk factors. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 884–890.
5. Rywik S., Broda G., Jasiński B., Rywik T. Sytuacja epidemiologiczna w zakresie chorób układu krążenia w ostatnim dziesięcioleciu. Część I. Umieralność. Kardiol. Pol. (w druku).

6. Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. i wsp. Congestive heart failure In the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282–2289.
7. Zannad F., Briancon S., Juilliere Y. i wsp. Incidence, clinical and etiological features and outcomes of advanced chronic heart failure: The EPICAI Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 734–742.
8. Packer M., Cohn J.W., Abraham W.T. i wsp. Consensus recommendation for the management of chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83 (supl. 2A): 2A–38A.
9. The Task Force for the diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W.J. Remme, K. Swedberg. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
10. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adults: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guideline (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 2101–2113.
11. Rywik S.L., Wągrowiska H., Broda G. i wsp. Heart failure in patients seeking medical help at outpatient clinics. Part I. General characteristics. *Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2: 413–421.
12. Rywik T., Rywik S., Korewicki J. i wsp. A survey of outpatient management of elderly heart failure patients in Poland — treatment patterns. *Intern. J. Cardiol.* 2003 (w druku).
13. Marantz R.R., Tobin J.N., Wasserheil-Smoller R. i wsp. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607–612.
14. Carlson K.J., Lee D.C., Goroll A.H. i wsp. An analysis of physicians reasons for prescribing long term digitalis in outpatients. *J. Clin. Dis.* 1985; 38: 733–739.
15. Cleland G.F., Clark A. Has the survival of heart failure population changed? Lesson from trials. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 112D–119D.
16. Cbis II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisopropol Study (CIBIS II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
17. The consensus Trial Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
18. McAlister F.A., Teo K.K., Taher M. i wsp. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1999; 138: 87–94.
19. Gattis W.A., Larsen R.L., Hasselblad V. i wsp. Is optimal angiotensin converting enzyme inhibitor neglected in elderly patients with heart failure. *Am. Heart J.* 1998; 136: 43–48.
20. Reis S.E., Holubkov R., Edmundowicz S.D. i wsp. Treatment of patients admitted to hospital with congestive heart failure: specialty related disparities in practice patterns and outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 733–738.
21. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials with angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
22. Trandolapril Cardiac Evaluatin (TRACE) Study Group. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670–1676.
23. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group: Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539–544.
24. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. i wsp. Congestive heart failure in subjects with normal vs. reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population based cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33 (7): 1948–1955.
25. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 525–533.
26. Norwegian Multicenter Study Group: Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1115–1122.
27. Elkayam U., Amin J., Mehra A. i wsp. A prospective randomized double-blind, cross-over study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1954–1961.
28. Benatar D., Hall V., Reddy S., Gheorghiadu M. Clinical and neurohormonal effects of nicardipine hydrochloride in patients with severe chronic heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am. J. Therap.* 1998; 52: 25–32.
29. Cohn J.N., Ziesche S., Smith R. i wsp. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 856–863.
30. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. i wsp. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomize Amlo-

- dipine Survival Evaluation Study Group. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1110–1114.
31. Parker M. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE-2). J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 322–323.
 32. Pahor M. Psaty B.M. Alderman M.H. i wsp. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2000; 356: 1949–1953.
 33. Philbin E.F. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitors under utilizations in heart failure a community setting. Clin. Cardiol. 1998; 21: 103–108.
 34. Nakamura Y., Moss A.J., Brown M.W. i wsp. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. Am. Heart J. 1999; 138 (3 część 1): 577–585.