

Nowe cele terapeutyczne – nowe leki w leczeniu niewydolności serca

New therapeutic goals – new drugs in heart failure treatment

Ewa Skóra, Zofia T. Bilińska

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Słowa kluczowe: niewydolność serca, leczenie

Key words: heart failure, treatment

Kardiol Pol 2007; 65: 1368–1375

Wstęp

Niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF) jest znaczącym i rosnącym problemem w krajach rozwiniętych, gdzie dotyczy ok. 1–2% całej populacji i nawet 4,9–6,4% osób w wieku 65–74 lat [1].

W ostatnich latach nastąpił prawie 3-krotny wzrost zapadalności na przewlekłą HF [2]. Przyczyn upatruje się w starzeniu zachodniego społeczeństwa, większej przeżywalności chorych po ostrych zespołach wieńcowych (ang. *acute coronary syndrome*, ACS), a także w większej świadomości klinicyстів, prowadzącej do częstszego wykrywania HF [2]. Pomimo coraz powszechniejszego stosowania leków o udowodnionym działaniu poprawiającym przeżycie w HF, rokowanie w tej chorobie jest nadal złe. Połowa chorych umiera w ciągu 4 lat od rozpoznania HF, a połowa chorych z ciężką HF umiera w ciągu roku [3, 4]. Dlatego też konieczne są dalsze badania określające rolę nowych leków, a także poszukiwanie nowych celów terapeutycznych w HF.

Postępy biologii molekularnej – badania tkankowe z oceną ekspresji genów – pozwalają coraz lepiej poznać podłoże molekularne niewydolnego mięśnia sercowego i podjąć kroki w celu modyfikacji struktury mięśnia sercowego. Postępowanie zależy od fazy choroby – u chorych ze sztywnym, pogrubiałym mięśniem sercowym dążymy do regresji przerostu, zmniejszenia włóknienia, a także zmniejszenia glikozylacji białek, z kolei u chorych ze ścieńczałym mięśniem sercowym zależy nam na stymulowaniu przerostu mięśnia sercowego, poprawie jego ukrwienia.

Pojawiają się także nowe leki ingerujące w mechanizmy komórkowe, np. istaroksim, o działaniu ino- i lusitropowym dodatnim (Tabela I).

Modyfikacja struktury mięśnia sercowego

Zmniejszenie przerostu

Przerost mięśnia sercowego jest znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia HF [5]. Zmniejszenie przerostu prowadzi do poprawy funkcji rozkurczowej serca i jest ważnym celem terapeutycznym [5, 6]. W metaanalizie 80 badań stwierdzono, że blokery receptora angiotensyny II, blokery kanału wapniowego i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) powodują znacząco większą regresję przerostu (13, 11 i 10%, odpowiednio) niż beta-blokery (6%) [6].

Aliskiren jest pierwszym i jedynym lekiem z grupy doustnych niepeptydowych inhibitorów reniny, który został dopuszczony do badań klinicznych III fazy [7] (Rycina 1). Zmniejsza on aktywność reninową osocza, stężenie angiotensyny I i II oraz wykazuje porównywalną z irbesartanem skuteczność w redukcji nadciśnienia tętniczego [8]. W badaniach na transgenicznym szczurach, których nerki produkowały ludzką reninę, aliskiren, podobnie jak walsartan, istotnie redukuje grubość ściany lewej komory (LV) poprzez zmniejszenie przerostu i włóknienia miokardium [8]. Dwa badania kliniczne III fazy mają zweryfikować hipotezę, że aliskiren w porównaniu z losartanem powoduje regresję przerostu miokardium u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia sercowego (*Aliskiren in Left-Ventricu-*

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Zofia T. Bilińska, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 41 50, faks: +48 22 343 45 02, e-mail: zbilinska@ikard.pl

Praca wpłynęła: 19.04.2007. Zaakceptowana do druku: 30.05.2007.

Tabela I. Trwające obecnie badania kliniczne II i III fazy leków modyfikujących strukturę mięśnia sercowego i wpływających na przebieg niewydolności serca (wyjaśnienia akronimów badań w tekście)

Akronim badania	Faza	Badany Lek	Choroba	Punkt końcowy lub cel badania
ALLAY	III	aliskiren	nadciśnienie tętnicze i przerost miokardium	ocena regresji przerostu miokardium
ALOFT	III	aliskiren	stabilna HF, nadciśnienie tętnicze	ocena poprawy klinicznej i parametrów biochemicznych HF
SirCat	III	atorwastatyna	kardiomiopatia przerostowa	ocena regresji przerostu miokardium
TOPCAT	III	spironolakton	HF z prawidłową funkcją skurczową	ocena redukcji śmiertelności i liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych
EMPHASIS	III	eplerenon	umiarkowana HF	ocena redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych
RED-HF	III	darbepoetyna alfa	objawowa HF i anemia	ocena redukcji śmiertelności i liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych
HORIZON HF	II	istaroksim	objawowa HF	ocena płucnego ciśnienia zaklinowania
DILIPO	III	sikstawaptan	hiponatremia z rozcieńczenia	ocena wzrostu natremii
GISSI-HF	III	omega-3 PUFA, rosuwastatyna	objawowa HF	ocena redukcji śmiertelności i liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych
URGENT	III	urodylatyna	AHFS	ocena redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i objawów klinicznych
BEAUTIFUL	III	iwabradyna	stabilna choroba wieńcowa i dysfunkcja skurczowa lewej komory	ocena redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych
SHIFT	III	iwabradyna	przewlekła HF	ocena redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych
Study of Sildenafil in Advanced Heart Failure	III	sildenafil	zaawansowana HF	ocena poprawy tolerancji wysiłku, parametrów hemodynamicznych i jakości życia

HF – niewydolność serca, AHFS – ostry zespół niewydolności serca, PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

lar Hypertrophy, ALLAY) oraz że dodany do standardowej terapii zmniejsza objawy kliniczne i stężenia markerów HF (NT-proBNP, BNP i aldosteronu) u osób z nadciśnieniem tętniczym i stabilną HF (*Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment*, ALOFT) [7]. Inhibitory reniny są stosunkowo bezpieczne dla osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego i dysfunkcją nerek, są wydalane z żółcią; nie stwierdzono do tej pory istotnych interakcji z innymi lekami [8, 9]. Wydaje się, że aliskiren może być interesującą alternatywą dla osób nietolerujących np. ACE-I lub dodatkiem do terapii lekami zwiększającymi aktywność reninową osocza.

Z badań eksperymentalnych wynika, że statyny również zmniejszają przerost mięśnia sercowego stymulowany przez angiotensynę II [5]. Wpływ statyn na pierwotny przerost mięśnia sercowego jest oceniany w badaniu SirCat (*Statin Induced Regression of Cardiomyopathy Trial*) [7]. Chodzi tu o zweryfikowanie hipotezy, że atorwastatyna zmniejsza masę miokardium u chorych z kardiomiopatią przerostową bez innych znanych czynników stymulujących przerost mięśnia.

Zmniejszenie włóknienia

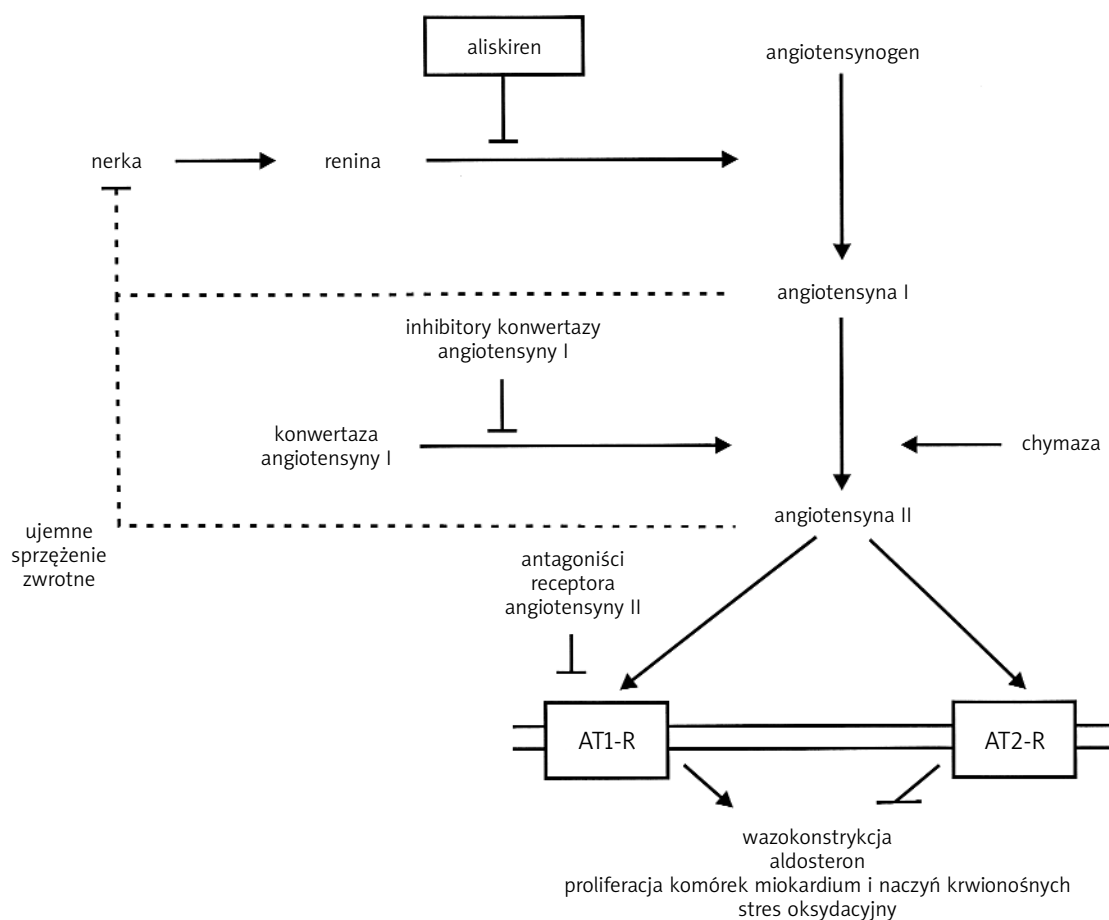
Antagoniści receptora aldosteronu są zalecani u chorych z zaawansowaną HF (III lub IV klasa wg NYHA) oraz z pozawałową skurczową HF i objawami klinicznymi HF

lub cukrzycą jako leki zmniejszające śmiertelność i chorobowość [3]. Spironolakton hamuje indukowany przez aldosteron proces włóknienia miokardium i ścian naczyń krwionośnych [3]. W tym mechanizmie poprawia on podatność mięśnia sercowego i zmniejsza niejednorodność struktury serca, co w konsekwencji zmniejsza arytmie [10].

Eplerenon (bardziej selektywny inhibitor mineralokortykosteroidowego receptora dla aldosteronu) zmniejsza masę LV u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia sercowego [3, 11]. Trwają duże badania kliniczne oceniające działanie antagonistów aldosteronu u chorych z rozkurczową HF (ang. *diastolic heart failure*, DHF) (*Trial of Aldosterone Antagonist Therapy in Adults With Preserved Ejection Fraction and Congestive Heart Failure*, TOPCAT, III faza, 4500 chorych) oraz u chorych z umiarkowaną HF (*A Comparison of the Endpoints of Death From a Cardiovascular Cause and Hospitalization for Worsening Heart Failure, in Patients Who Have NYHA Class II Heart Failure When They Are Treated With Eplerenone or Placebo in Addition to Standard Heart Failure Medicines*, EMPHASIS, III faza, 2584 chorych) [7].

Wpływ na glikozylację białek

Rozkurczowa HF dotyczy głównie starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia LV [12].



Rycina 1. Aliskiren, tworząc z reniną nieaktywny kompleks, blokuje układ renina-angiotensyna-aldosteron

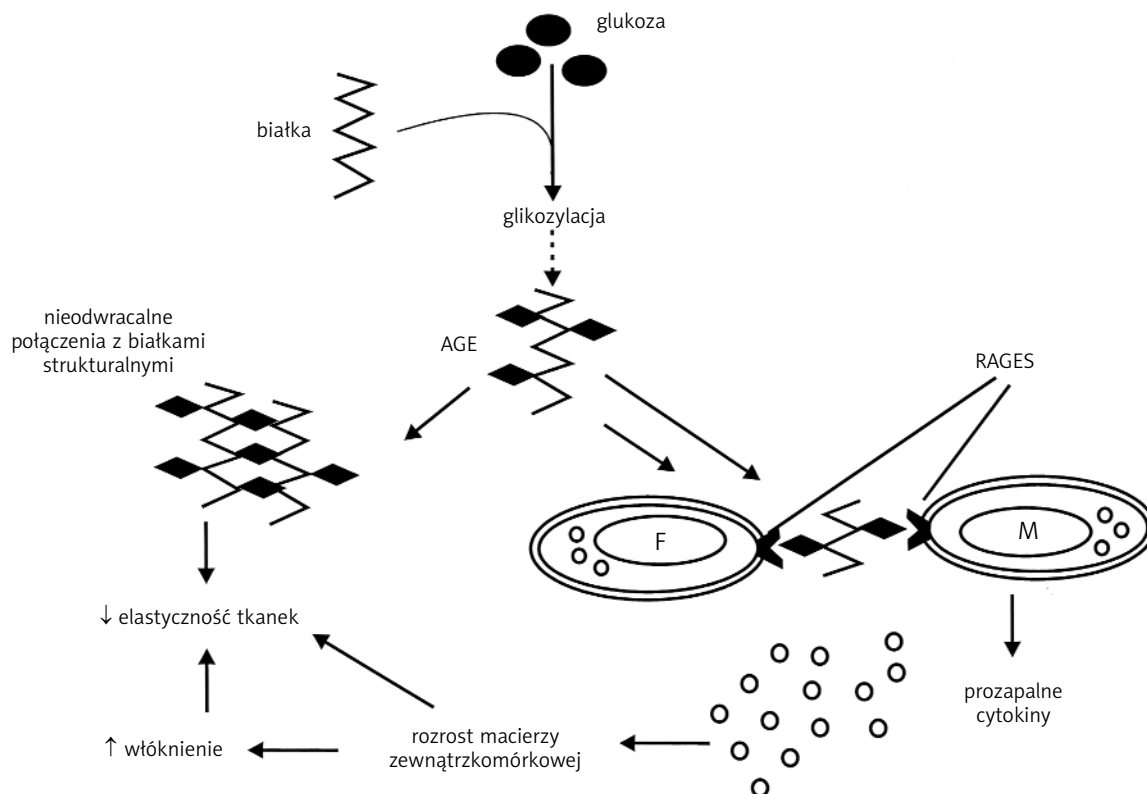
AT-R – receptor angiotensyny, → stymulacja, — hamowanie

Jest wynikiem sztywnienia miokardium, między innymi na skutek rozrostu macierzy zewnątrzkomórkowej, oraz powstawania krzyżowych połączeń pomiędzy włóknami białek strukturalnych [12]. Wraz z procesem starzenia się organizmu u chorych na cukrzycę w mięśniu sercowym pojawiają się zaawansowane produkty końcowe glikozylacji (ang. *advanced glycation end-products*, AGE) [12, 13] (Rycina 2.). Ich obecność wykazano w patogenezie wielu chorób związanych z wiekiem: choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, stwardnienia zanikowego bocznego, zaćmy, nefropatii cukrzycowej, miażdżycy tętnic, sztywnienia ścian naczyń [14]. Produkty te tworzą pomiędzy białkami, takimi jak kolagen i elastyna, trwałe połączenia krzyżowe zmniejszające elastyczność i podatność tkanek [12, 14]. Działają również poprzez receptory (RAGES), znajdujące się głównie na makrofagach, komórkach endotelium i komórkach mięśni gładkich [13]. W starzejącym się sercu krzyżowe połączenia pomiędzy włóknami kolagenu dają sygnał makrofagom do gromadzenia się w miokardium, powodując jego włóknienie i sztywność [13]. Prowadzi to do pogorszenia funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego [13]. Dodatkowo, pobudzone przez AGE fibro-

blasty i inne komórki uwalniają cytokiny stymulujące rozrost macierzy zewnątrzkomórkowej [13].

Wyróżnia się dwie grupy związków wpływających na glikozylację białek, a mianowicie leki usuwające krzyżowe połączenia białkowe i inhibitory tworzenia krzyżowych połączeń białkowych.

Alagebrium (2-phenacyl-4,5-dimethylthiazolium chloride, ALT-711) usuwa krzyżowe połączenia białkowe [12]. Próby na modelach zwierzęcych dowiodły, że lek ten zmniejsza sztywność dużych tętnic i poprawia podatność rozkurczową LV [13]. Badania kliniczne wykazały bezpieczeństwo oraz skuteczność alagebrium w kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego, szczególnie u chorych nieodpowiadających na standardowe leki hipotensyjne, w redukcji ciśnienia tętna i sztywności tętnic u starszych chorych [13]. W 2002 r. rozpoczęto badanie kliniczne (faza II) w celu oceny działania alagebrium u 23 chorych >60. roku życia z DHF (II lub III klasa wg NYHA) i frakcją wyrzutową LV (LVEF) >50% – DIAMOND (*The Distensibility Improvement and Remodeling in Diastolic Heart Failure*) [11]. Po 16 tygodniach leczenia alagebrium osiągnięto redukcję masy przerosniętego mięśnia sercowego (średnio



Rycina 2. Zaawansowane produkty końcowe glikozylacji (AGE), tworząc z białkami strukturalnymi trwałe związki, oraz pośrednio, poprzez stymulację receptorów (RAGES) na fibroblastach (F) oraz makrofagach (M), powodują włóknienie i sztywność tkanek

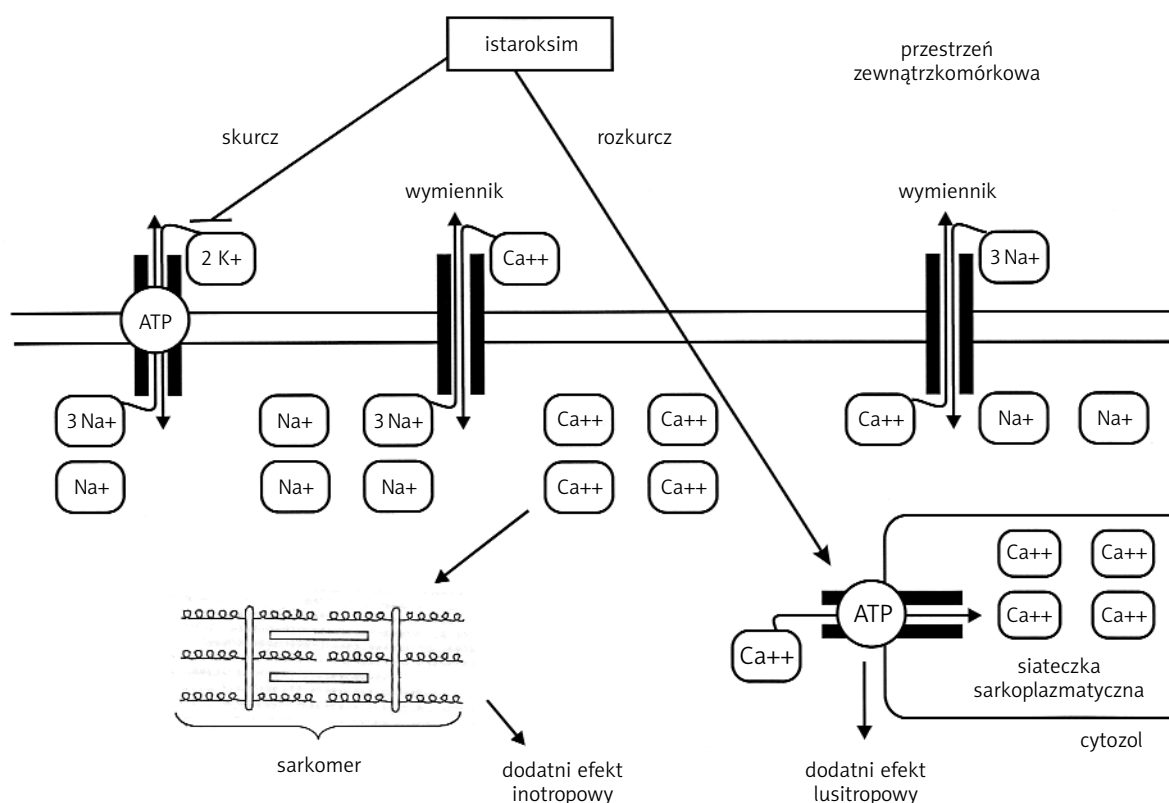
o 5 g), istotną poprawę funkcji rozkurczowej LV i klasy wg NYHA oraz jakości życia chorych [12]. Nie obserwowano natomiast różnic w wartościach ciśnienia tętniczego, tolerancji wysiłku i sztywności tętnic [12].

Badane są również związki chemiczne, które przez hamowanie powstawania AGE zapobiegają postępowi niewydolności mięśnia sercowego. Karnozyna (beta-amylo-L-histydyna) to dwupeptyd o właściwościach antyoksydacyjnych znajdujący się w dużych ilościach w miocytach [15]. Jej stężenie istotnie obniża się z wiekiem [16]. Tworząc z cukrami niemutagenne związki, zapobiega glikozylacji białek [14, 16]. Dodatkowo karnozyna poprawia kurczliwość miokardium przez zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia oraz powoduje relaksację izolowanych naczyń tętniczych w niezależnym od śródbłonna mechanizmie związanym z cyklicznym guanozynomonofosforanem (cGMP) (badania na szczurach) [15]. Mimo obiecujących wyników badań z karnozyną na modelach zwierzęcych, nie ma badań klinicznych u ludzi.

Stymulacja angiogenezy i przerostu mięśnia sercowego

We wstępnych badaniach wykazano, że erytropoetyna (EPO) podawana w iniekcjach nie tylko zmniejsza

niedokrwistość, ale także poprawia pracę mięśnia sercowego i nerek [17]. Interesującą alternatywą jest jej długo działająca pochodna – darbepoetyna alfa, którą można podawać podskórnie raz na dwa tygodnie [18]. Receptory dla EPO znajdują się m.in. na komórkach endotelium i kardiomiocytach, co sugeruje, że może ona mieć dodatkowe działania [18]. Dowiedzono, że EPO stymuluje komórki endotelium do proliferacji, chemotaksji i różnicowania się w struktury naczyniowe [19]. Zmniejsza obszar zawału serca, hamuje apoptozę w niedokrwionych komórkach miokardium i pobudza korzystną przebudowę serca [19]. Erytropoetyna może także indukować mechanizmy uważane za szkodliwe w HF, jak rozwój nadciśnienia tętniczego, wykrzepianie, aktywacja płytek krwi i endoteliny [17]. Analiza dwóch niedużych badań klinicznych z randomizacją wykazała, że leczenie darbepoetyną alfa wiązało się ze wzrostem stężenia hemoglobiny oraz nieistotną statystycznie poprawą stanu klinicznego chorych na HF z niedokrwistością w porównaniu z placebo [18]. Trwa badanie kliniczne III fazy (docelowo ma być włączonych 3400 chorych), które ma ocenić wpływ darbepoetyny alfa na przebieg choroby i śmiertelność osób z objawową skurczową dysfunkcją LV i anemią (*Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial, RED-HF*) [7].



Rycina 3. Mechanizm działania istaroksimu

→ stymulacja, — hamowanie

Inne leki badane w zaawansowanej HF

Istaroksim

Istaroksim jest nowym lekiem o działaniu ino- oraz lusitropowym dodatnim, dopuszczonym do II fazy badań klinicznych u chorych z zaawansowaną HF (HORIZON HF) [20] (Rycina 3.). Jego mechanizm działania różni się od dobutaminy i milrinonu [21]. W związku z tym oczekuje się, że nie będzie wykazywać typowych dla tych leków działań niepożądanych, takich jak arytmogenność, przyspieszenie czynności serca, zwiększenie zużycia tlenu przez kardiomiocyty, a nawet wzrost śmiertelności [21, 22]. Istaroksim, hamując ATP-azową pompę sodowo-potasową, powoduje akumulację wapnia w cytozolu i efekt inotropowo dodatni, a zwiększając aktywność izoformy 2a wapniowej ATP-azy retikulum sarkoplazmatycznego (SERCA2a), przyspiesza usuwanie jonów wapnia do siateczki sarkoplazmatycznej, ułatwiając w ten sposób relaksację miokardium [22]. U badanych psów z ostrą dysfunkcją LV lek ten istotnie poprawiał frakcję i objętość wyrzutową oraz, w przeciwieństwie do dobutaminy, nie działał chronotropowo dodatnio i nie zwiększał zużycia tlenu [22]. W badaniu klinicznym I–II fazy z udziałem chorych ze stabilną HF istaroksim był dobrze tolerowany, korzystny efekt hemodynamiczny utrzymywał się do 1–2 godz. od przerwania wlewu leku i nie obserwowano no-

wych komorowych zaburzeń rytmu [23]. Jeśli skuteczność i bezpieczeństwo istaroksimu zostaną potwierdzone w dużych badaniach klinicznych, będzie on ciekawą alternatywą dla digoksyny i dobutaminy u chorych z zaawansowaną czy zdekompenowaną HF.

Akwaretyki

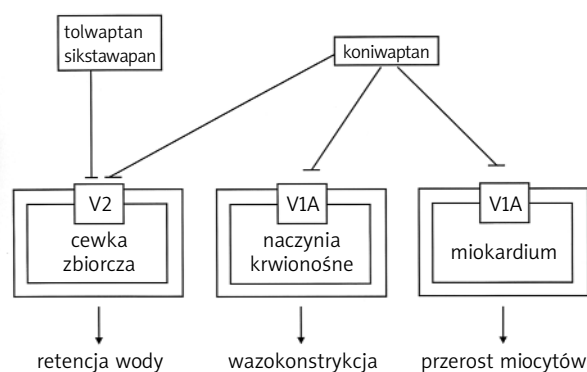
W patogenezie ostrych zespołów HF (ang. *acute heart failure syndromes*, AHFS) bierze udział wiele złożonych mechanizmów [24]. Różnią się one etiologią i współistnieniem innych chorób [24]. Przekłada się to na konieczność dogłębnego poznania procesów patofizjologicznych zachodzących w AHFS i indywidualizacji terapii [24]. Kluczowym krótkoterminowym celem w leczeniu chorych z AHFS jest poprawa parametrów klinicznych i hemodynamicznych [24].

Chorzy hospitalizowani z powodu AHFS często mają cechy zastoju płynów w krążeniu systemowym i płucnym [24]. U części z nich występuje hiponatremia, będąca predyktorem większej śmiertelności [25]. U podstawy tych procesów leży m.in. nadprodukcja wazopresyny, która, poprzez swoje receptory V2 w nerkach, zwiększa retencję wody, a przez receptory V1A działa wazokonstrykcyjnie i pobudza produkcję białek przez komórki miokardium, prowadząc do przerostu miocytów [25] (Rycina 4.).

Wstępne wyniki badań nad antagonistami receptorów wazopresyny są zachęcające [24, 25]. Zarówno tolwaptan, selektywny antagonist receptoru V2 wazopresyny, jak i koniwaptan, antagonist receptorów V1A/V2, redukowały masę ciała poprzez indukcję akwarezy, zwiększały natremię oraz poprawiały parametry hemodynamiczne u chorych z AHFS i objawami retencji płynów [24, 25]. Ponadto, koniwaptan znacząco zmniejszał płucne ciśnienie zaklinowania oraz ciśnienie w prawym przedsionku serca [25]. Leki te mogą stanowić poważną konkurencję dla stosowanych z podobnych wskazań diuretyków pętlowych, ponieważ nie mają charakterystycznych dla tych drugich działań niepożądanych – nie powodują zaburzeń elektrolitowych i związanych z tym arytmii, nie aktywują układu neurohormonalnego, nie nasilają niewydolności nerek, nie mają istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze i czynność serca [26]. Opublikowane ostatnio wyniki badania EVEREST (*Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan*) potwierdziły, że tolwaptan skutecznie zmniejsza masę ciała, objawy HF i poprawia natremię u chorych z zaawansowaną HF (III lub IV klasa wg NYHA), upośledzoną LVEF ($\leq 40\%$) i retencją płynów oraz wykazuje neutralny wpływ na przeżycie i złożony punkt końcowy – śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu HF [27]. Inny lek z tej gupy – sikstawaptan, czyli wysoce selektywny antagonist receptoru V2 – jest przedmiotem badania DILIPO (*A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial Evaluating the Effect of a Vasopressin V2 Receptor Antagonist – SR121463B – on Serum Sodium in Patients With Dilutional Hyponatremia*), które ma zweryfikować jego skuteczność w leczeniu hiponatremii z rozcięczenia o etiologii innej niż moczówka prosta i marskość wątroby [7].

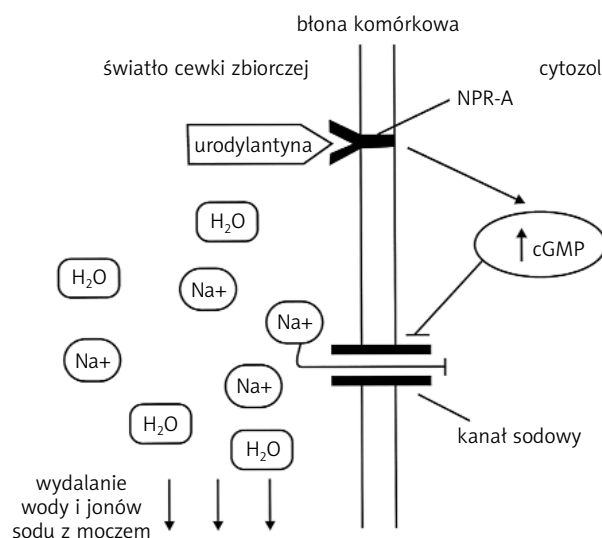
Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) omega-3

W badaniu GISSI-Prevenzione udowodniono, że 3-letnie leczenie małymi dawkami PUFA omega-3 chorych po zawale mięśnia sercowego wiązało się ze znaczącą, 21% redukcją ogólnej śmiertelności [28]. Uważa się, że PUFA, dzięki swoim właściwościom plejotropowym, mogą być przydatne w leczeniu chorych z HF [28]. Kwasy te działają przeciwzapalnie poprzez zmniejszenie syntezy prozapalnych cytokin przez monocyty, zmniejszają zużycie tlenu w komórkach miokardium, mogą zwiększać zdolność mitochondriów mięśnia sercowego do produkcji energii z kwasów tłuszczowych [28, 29]. Z kolei badanie GISSI-HF (*A Large Scale Clinical Trial Testing the Effects of n-3 PUFA and Rosuvastatin on Mortality-Morbidity of Patients With Symptomatic Congestive Heart Failure*) ocenia skuteczność rosuwastatyny i PUFA omega-3 u chorych z HF o różnej etiologii [7].



Rycina 4. Tolwaptan i sikstawaptan – selektywni antagoniści receptora V2 wazopresyny – nasilają akwarezę; koniwaptan dodatkowo blokuje receptor V1A wazopresyny

→ stymulacja, ← hamowanie



Rycina 5. Urodylatyna, wiążąc się z receptorem typu A dla peptydu natiuretycznego (NPR-A), zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cGMP, co hamuje aktywność kanału sodowego i resorpcję sodu w cewce zbiorczej nerki. Końcowym efektem jest zwiększenie wydalania jonów sodu i wody z moczem

→ stymulacja, ← hamowanie

Urodylatyna

Urodylatyna (ularitide) to produkowany w nerkach peptyd natiuretyczny, który łącząc się z receptorem typu A dla peptydu natiuretycznego (NPR-A), zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego cGMP i w ten sposób nasila wydalanie wody i sodu z organizmu [30] (Rycina 5.). Podobnie jak inne peptydy natiuretyczne ma właściwości wazodylatacyjne i hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-ald-

steron [30]. Ponadto u chorych z przewlekłą HF zmniejsza ośrodkowe ciśnienie żyłne, a u chorych ze zdekompensowaną przewlekłą HF redukuje płucne ciśnienie zaklinowania i systemowy opór naczyniowy silniej niż porównywalne dawki przedsiorkowego peptydu natiuretycznego [31]. Mitrovic i wsp. w badaniu klinicznym II fazy SIRIUS-II, przeprowadzonym u 221 chorych ze zdekompensowaną przewlekłą HF wykazali, że urodylatyna istotnie zmniejsza zarówno płucne ciśnienie zaklinowania, jak i uczucie duszności, poza tym poprawia wskaźnik sercowy i obniża skurczowe ciśnienie tętnicze (średnio o 15 mmHg), a w grupie chorych otrzymujących najwyższe dawki leku obserwowano krótszy czas hospitalizacji [32]. Stężenie kreatyniny oraz czynność serca były porównywalne w grupie chorych otrzymujących urodylatynę i placebo [32]. Konieczne są dalsze badania leku na dużej grupie chorych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na jego właściwości hipotensyjne [32]. Trwa badanie URGENT (*The Ularitide Global Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure*, faza III, docelowo >3000 chorych) oceniające wpływ urodylatyny na przeżycie chorych hospitalizowanych z powodu AHFS [30].

Iwabradyna

Wolniejsza praca serca u chorych z HF lub po zawale mięśnia sercowego otrzymujących beta-blokery koreluje z mniejszą śmiertelnością [33]. Iwabradyna to nowy lek zwalniający spoczynkową depolaryzację poprzez selektywną blokadę prądu rozrusznikowego I_f [33]. Skutkiem blokady kanału f (kanał sodowo-potasowy) jest zwolnienie czynności serca o ok. 15 uderzeń na minutę, zarówno w spoczynku, jak i w czasie wysiłku [33]. Lek ten nie wpływa na inne parametry elektrofizjologiczne [33]. Iwabradyna zmniejsza zużycie tlenu przez tkanki serca i poprawia perfuzję miokardium, nie ma działania inotropowo dodatniego [33]. Wykazano jej efektywność w prewencji choroby wieńcowej; trwają badania nad zastosowaniem leku u chorych z HF [34]. U szczurów z zastoinową HF, którym podawano iwabradynę, obserwowano nie tylko zwolnienie czynności serca i poprawę niektórych parametrów hemodynamicznych (obniżenie ciśnienia końcoworozkurczowego LV i wzrost objętości wyrzutowej), ale również mniejszy stopień zwłóknienia miokardium i większą gęstość naczyń włosowatych w porównaniu z osobnikami otrzymującymi placebo [34]. Iwabradyna wydłuża czas rozkurczu bez osłabienia kurczliwości komórek serca, co może być szczególnie korzystne u chorych z DHF [33]. Trwają obecnie duże badania kliniczne oceniające wpływ leczenia iwabradyną na redukcję zdarzeń naczyniowo-sercowych u chorych z chorobą wieńcową i dysfunkcją LV – BEAUTIFUL (*Effects of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction*) – oraz u chorych z HF – SHIFT (*Effects of ivabradine on cardiovascular events in patients with moderate to severe chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction*) [7, 34]. Iwabradyna może być interesującą alternatywą dla chorych nietolerujących beta-blokerów.

Sildenafil

Sildenafil to silny inhibitor fosfodiesterazy typu 5 zapobiegający zaburzeniom erekcji, którego powszechność stosowania u chorych z zaburzeniami erekcji i chorobami serca zaowocowała dużą liczbą badań nad wpływem tego leku na układ sercowo-naczyniowy [35]. Ma on właściwości wazodylatacyjne [35]. Powoduje nieduże, niezależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego bez efektu ortostatycznego i odruchowej tachykardii [35]. Poprawia funkcję wazomotoryczną uszkodzonego śródbłonka naczyń u chorych z cukrzycą, a u chorych z HF zwiększa również tolerancję wysiłku [35]. Nie wykazuje działania inotropowo dodatniego [35]. Szczególnie podkreśla się rolę sildenafilu w redukcji nadciśnienia płucnego. Alaeddini i wsp. w badaniu z udziałem chorych z zaawansowaną lewokomorową HF i nadciśnieniem płucnym zaobserwowali ponad 20% spadek ciśnienia w krążeniu płucnym oraz 20% redukcję wskaźnika – opór w krążeniu płucnym/opór w krążeniu systemowym po doustnym podaniu sildenafilu [36]. U tych chorych nastąpiła też poprawa wskaźnika sercowego i obniżenie stężenia BNP [36]. Kolejnych informacji na temat terapii sildenafilem chorych z HF ma dostarczyć większe badanie kliniczne – *Study of Sildenafil in Advanced Heart Failure* [7].

Piśmiennictwo

- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
- McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-9.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
- Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-41.
- Morikawa-Futamatsu K, Adachi S, Maejima Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy via Rho kinase and inhibition of cyclin D1. *Life Sci* 2006; 79: 1380-90.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
- www.clinicaltrials.gov.
- White WB. Novel therapy in management of hypertension: preliminary experience with renin inhibitors. *Am J Hypertens* 2005; 18: A266-7.
- Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39: E1-8.

10. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1207-11.
11. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831-8.
12. Little WC, Zile MR, Kitzman DW, et al. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 191-5.
13. Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, et al. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004; 17: S23-30.
14. Reddy V, Beyaz A. Inhibitors of the Maillard reaction and AGE breakers as therapeutics for multiple diseases. *Drug Discov Today* 2006; 11: 646-54.
15. Ririe DG, Roberts PR, Shouse MN, et al. Vasodilatory actions of the dietary peptide carnosine. *Nutrition* 2000; 16: 168-72.
16. Hipkiss AR. Accumulation of altered proteins and ageing: causes and effects. *Exp Gerontol* 2006; 41: 464-73.
17. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
18. Coletta AP, Tin L, Loh PH, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting: TNT subgroup analysis, darbepoetin alfa, FERRIC-HF and KW-3902. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 547-9.
19. van der Meer P, Lipsic E, Henning R, et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 125-33.
20. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2A): 4A-23A.
21. Sabbah HN, Imai M, Cowart D, et al. Hemodynamic properties of a new-generation positive lusio-inotropic agent for the acute treatment of advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2A): 41A-46A.
22. Mattera GG, Giudice P, Loi F, et al. Istaroxime: a new lusio-inotropic agent for heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2A): 33A-40A.
23. Ghali J, Smith W, Torre-Amione G, et al. Istaroxime – a novel lusitropic and inotropic agent: results of a phase I-II study. *J Card Fail* 2005; 11 (Suppl): S152.
24. Gheorghiade M, Zannad F. Modern management of acute heart failure syndromes. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl): B3-7.
25. De Luca L, Orlandi C, Udelson JE, et al. Overview of vasopressin receptor antagonists in heart failure resulting in hospitalization. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12A): 24L-33L.
26. Gheorghiade M, Orlandi C, Burnett J, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail* 2005; 11: 260-9.
27. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 12: 1319-31.
28. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635-41.
29. Pepe S. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on age-related changes in cardiac mitochondrial membranes. *Exp Gerontol* 2005; 40: 751-8.
30. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2A): 4A-23A.
31. Mitrovic V, Luss H, Nitsche K, et al. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 2005; 150: 1239E1-8.
32. Cleland JG, Colletta AP, Lammiman M. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1070-5.
33. Tavazzi L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure? *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl G): G15-8.
34. Borer JS. Therapeutic effects of I (f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006; 53: 440-5.
35. Gillies HC, Roblin D, Jackson G. Coronary and systemic hemodynamic effects of sildenafil citrate: from basic science to clinical studies in patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2002; 86: 131-41.
36. Alaeddini J, Uber PA, Park MH, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1475-7.