

## Niewydolność serca a odpowiedź zapalna – nie do końca poznane związki

doc. dr hab. n. med. Tomasz Zieliński

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa



Przez wiele lat niewydolność serca była postrzegana w skali makro, tj. z punktu widzenia funkcjonowania serca jako pompy, objawów klinicznych oraz następstw w zakresie niedostateku perfuzji ważnych dla życia narządów. Zwrócenie uwagi na efekty neurohormonalne uruchamiające mechanizm błędnego koła,

w których aktywny udział biorą układ współczulny oraz układ renina-angiotensyna-aldosteron, to między innymi efekt postępu w farmakoterapii niewydolności serca, jakim było wprowadzenie do leczenia leków beta-adrenolitycznych i inhibitorów ACE.

Praca Nessler i wsp. koncentruje się na efektach leczenia szerokiej grupy chorych z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nieniedokrwiennej, analizując wpływ rocznego leczenia karwedilolem na rezultaty testu spiroergometrycznego oraz na zmiany poziomu substancji wazoaktywnych, takich jak endotelina 1 (ET-1) oraz mózgowy hormon natriuretyczny (BNP), czy też substancji związanych z odpowiedzią zapalną i apoptozą, jak czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) i interleukina 6 (IL-6) w surowicy krwi [1].

Jak wykazują Autorzy, leczenie karwedilolem przynosi istotną poprawę wyników testu spiroergometrycznego w grupie chorych z niskim, tj. <14 ml/kg/min, maksymalnym zużyciem tlenu. Autorzy wykazują też, że istnieją istotne statystycznie, aczkolwiek słabe korelacje pomiędzy wynikami testu spiroergometrycznego a poziomem BNP, ET-1 i IL-6, co wskazuje na współzależność między stopniem wydolności układu krążenia a aktywnością mediatorów zapalenia.

Zainteresowanie tematem aktywacji mediatorów zapalenia u chorych z niewydolnością serca było żywe w połowie lat 90. ubiegłego wieku, w okresie analizy badań: SOLVD [2], PRAISE [3] oraz VEST [4], i znów wzrasta wyraźnie w ostatnich latach. Postulowane mechanizmy, które mają doprowadzać do uwalniania mediatorów zapalenia, to wzmożona aktywność współczulna, przeciążenie objętościowe oraz aktywacja układu immunologicznego wtórna do wzrostu naprężenia lewej komory (LV). Z kolei uwolnione mediatory zapalenia, takie jak TNF- $\alpha$ , interleukina 1B, mogą nasilać niewydolność serca, m.in. poprzez indukowanie aktywności metaloproteinaz i in-

dukację przerostu oraz poprzez nasilanie dysfunkcji skurczowej [5].

Trudno jednak określić, który z narządów jest głównym źródłem produkowanych cytokin, a ich oddziaływanie może dotyczyć bardzo wielu organów efektorowych – serca, płuc, układu mięśni prążkowanych czy wreszcie układu naczyniowego.

Zbliżone rezultaty, tj. korzystny wpływ 4-miesięcznego leczenia karwedilolem na poprawę funkcji skurczowej prawej i lewej komory oraz zmniejszenie poziomu TNF- $\alpha$  i IL-6, uzyskali w podobnie zaprojektowanym badaniu Tatli i wsp. [6]. Natomiast Rivera i wsp. [7] wykazali wyższy poziom mediatorów zapalenia w grupie chorych z niedokrwinną etiologią kardiomiopatii w porównaniu z etiologią rozstrzeniową, niezależnie od tego, że chorzy z kardiomiopatią rozstrzeniową mieli większe wymiary LV. Wskazuje to na znaczenie etiologii choroby w interpretacji uzyskanych wyników. Należy również wspomnieć, jak bardzo ważne jest zachowanie jednolitych warunków badania dla określenia poziomu IL-6. W badaniach Steensberga i wsp. [8] wykazano, że poziom IL-6 (ale nie TNF- $\alpha$ ) wzrasta ponad 100 razy w obrębie pracującego mięśnia oraz że jej poziom zwiększa się istotnie we krwi żyłnej po wysiłku fizycznym.

Nessler i wsp. [1] wykazali, że leczenie karwedilolem poprawia wydolność układu krążenia oraz funkcję skurczową serca, co jest widoczne szczególnie u osób z wyjściowo większym stopniem niewydolności. Nagatomo i wsp. porównywali w badaniu z randomizacją efekty leczenia 52 chorych z umiarkowaną niewydolnością serca – średnia frakcja wyrzutowa LV (LVEF) 40% – metoprololem i karwedilolem i oceniali zmiany poziomu białka C-reaktywnego ostrej fazy (hsCRP). Wśród osób z wyjściowo wysokimi wartościami hsCRP stwierdzili jego istotne obniżenie skorelowane z poprawą LVEF w grupie leczonej karwedilolem [9]. Wynik tego badania może sugerować, że istnieje związek między rodzajem stosowanego leku beta-adrenolitycznego a jego efektem przeciwzapalnym.

Obserwację tę warto uzupełnić wynikami innych badań, w których obserwowano zmniejszenie aktywności prozapalnych cytokin towarzyszące poprawie wydolności serca niezależnie od sposobu uzyskania tej poprawy, tj. farmakologicznie, np. poprzez podawanie amlodipiny (PRAISE), lewosimendanu [10], czy też poprzez zastosowanie terapii resynchronizującej [11].

Mimo opisanego wcześniej wzrostu poziomu IL-6 bezpośrednio po wysiłku fizycznym, systematyczny trening fizyczny chorych z niewydolnością serca poprawia wydolność fizyczną, nie zwiększając poziomu IL-6 i TNF- $\alpha$  [12].

Chociaż istnieją poważne podstawy, aby sądzić, że wzrost poziomu cytokin obciąża rokowanie i jest wyrazem większego uszkodzenia serca oraz że cytokiny *per se* wywołują efekty toksyczne w sercu, dotychczasowe próby terapii ukierunkowane wyłącznie na bezpośrednią eliminację czynników prozapalnych, np. podanie przeciwciał przeciw TNF- $\alpha$ , nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

Moim zdaniem dotychczasowe wyniki badań nad aktywacją prozapalną w niewydolności serca, w tym wyniki omawianej pracy Nessler i wsp., wskazują na istnienie zależności między ciężkim stopniem zaawansowania choroby a poziomem mediatorów zapalenia (m.in. IL-6 i TNF- $\alpha$ ). Osobiście mam jednak wątpliwości, czy czynniki te znajdują zastosowanie zarówno jako wskaźniki rokownicze o znaczeniu podobnym do hsCRP lub BNP, jak i jako główny cel interwencji terapeutycznych.

#### Piśmiennictwo

1. Nessler J, Nessler B, Kitliński M, et al. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Kardiologia Pol* 2008; 66: 144-51.
2. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201-6.
3. Mohler ER, Sorensen LC, Ghali JK, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 35-41.
4. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-9.
5. Yndestad A, Damås JK, Øie E, et al. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9: 236-41.
6. Tatli E, Kurum T, Aktoz M, et al. Effects of carvedilol on right ventricular ejection fraction and cytokines levels in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; [Epub ahead of print].
7. Rivera M, Taléns-Visconti R, Jordán A, et al. Remodelado miocárdico y activación inmunitaria en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 911-8.
8. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, et al. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1272-8.
9. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Kohno T, et al. Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity c-reactive protein, oxidative stress, and cardiac function in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 365-71.
10. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006; 92: 1768-72.
11. Michelucci A, Ricciardi G, Sofi F, et al. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2007; 13: 207-10.
12. Negrao CE, Middlekauff HR. Exercise Training in Heart Failure: Reduction in Angiotensin II, Sympathetic Nerve Activity and Baroreflex Control. *J Appl Physiol* 2008; [Epub ahead of print].