

# Co się zmieniło w leczeniu niewydolności serca w ciągu ostatniego roku?

## Nowości *Anno Domini* 2015

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

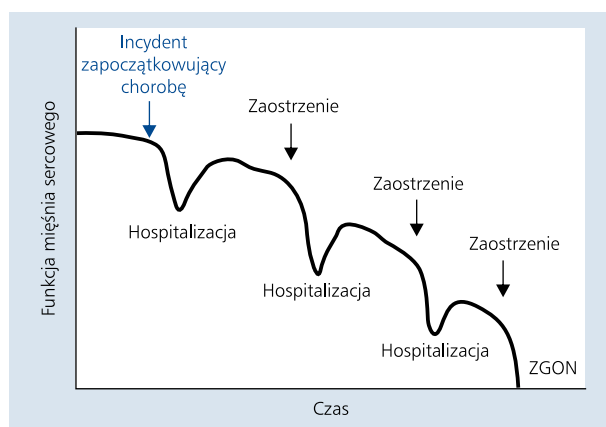


W kardiologii, mówiąc o skuteczności różnych form leczenia, w większości przypadków odnosimy się do polepszenia rokowania pacjentów po zastosowaniu interwencji. W dużej mierze kierujemy się również poprawą parametrów, takich jak ryzyko incydentów wieńcowych, ryzyko hospitalizacji czy wpływ na jakość życia i wszystkie złożone punkty końcowe. Niemniej jednak zawsze poszukuje się leków, które korzystnie wpływają na ryzyko zgonu. Obecnie w kardiologii niezwykle rzadko udaje się znaleźć tego typu molekuły, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego obciążonymi bardzo niekorzystnym rokowaniem, jak na przykład w niewydolności serca (HF), która jest definiowana jako nieprawidłowości budowy i/lub funkcji serca prowadzące do braku zdolności serca do dostarczenia tlenu do tkanek adekwatnego do ich potrzeb metabolicznych, mimo zachowania prawidłowych ciśnień napełniania (lub tylko kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania) [1]. Przekłada się to na zespół objawów klinicznych, takich jak duszność, obrzęki kończyn dolnych, zmęczenie, ale też zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płuc i inne znane z praktyki klinicznej objawy. Poza znaczącym wpływem na jakość życia, głównym problemem u pacjentów z HF jest wpływ samej choroby na rokowanie.

Ostatnie badania ankietowe przeprowadzone przez *American Heart Association* dotyczące postrzegania HF pokazały, że wśród chorych pokutują błędne przeświadczenia dotyczące etiologii, przebiegu i rokowania w HF [2]. Dla dwóch trzecich ankietowanych pacjentów pojęcie niewydolności serca było tożsame z zawałem serca, 58% osób uznało, że definicja tego schorzenia to: „naturalny proces, zachodzący w momencie zgonu, kiedy serce człowieka przestaje bić”, natomiast 46% pacjentów uważało, że niewydolność serca jest jednostką chorobową przebiegającą w sposób całkowicie bezobjawowy.

Pokazuje to, jak ogromna jest skala niewiedzy pacjentów i ignorancji całego społeczeństwa. Wynika to z kilku czynników. Z jednej strony coraz powszechniejsze i docierające do szerokiej grupy pacjentów są kampanie społeczne upowszechniające wiedzę na temat chorób sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu. Brakuje zaś tego typu informacji dotyczących HF. Ponadto ze względu na kształt organizacji systemu opieki zdrowotnej lekarze rzadko mają czas, aby edukować pacjentów w zakresie HF, jej przebiegu i rokowania. Może się to wiązać z większym ryzykiem tego, że pacjenci nie będą przestrzegać zaleceń lekarskich — nie są przecież świadomi, jak ważne jest leczenie choroby, której nie rozumieją. Pozostaje tylko mieć nadzieję, że brak wiedzy i pewnego rodzaju ignorancja są ograniczone jedynie do pacjentów, a nie dotyczą lekarzy praktyków. Skąd tak odważne stwierdzenie?

Jak wspomniano, rokowanie u pacjentów z HF jest bardzo niekorzystne. Naturalny przebieg choroby można przedstawić schematycznie w sposób zobrazowany na rycinie 1 [3]. Niewy-

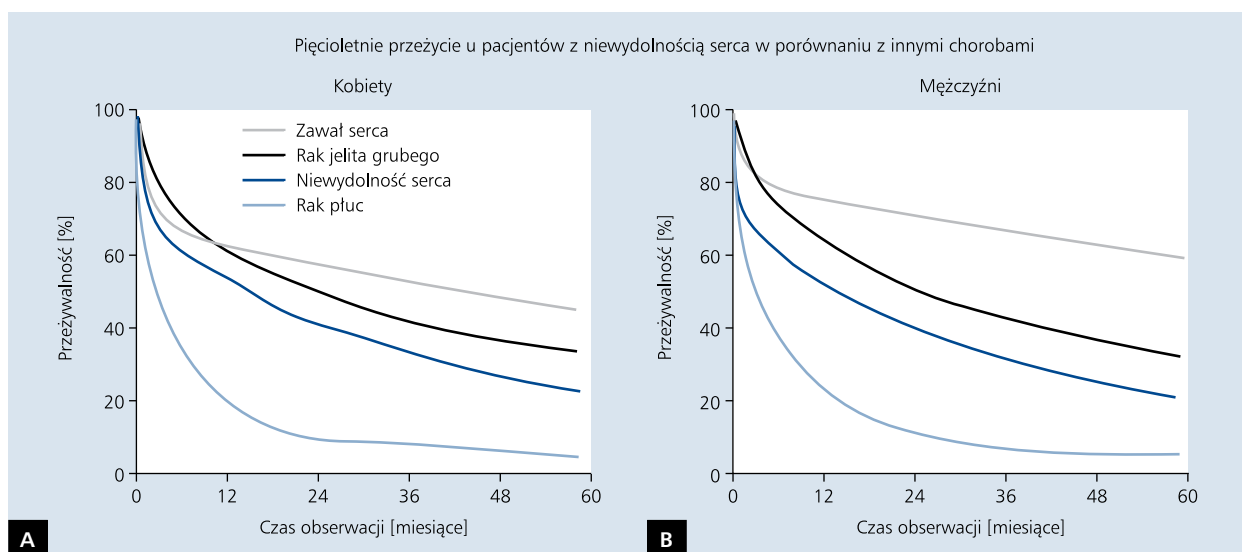


Rycina 1. Schemat obrazujący naturalny przebieg niewydolności serca

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel: +48 22 599 19 58, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Copyright © Via Medica



Rycina 2. Porównanie rokowania u pacjentów (kobiet — A i mężczyzn — B) z niewydolnością serca i wybranymi typami nowotworów

dolność serca ma przebieg postępujący, z okresami zaostrzeń związanych z hospitalizacjami, co prowadzi do stopniowego pogorszenia funkcji mięśnia sercowego, a przez to jakości życia i ostatecznie zgonu. Zwykle się powtarza, że HF jest schorzeniem, w którym rokowanie jest gorsze niż w części nowotworów. Rzeczywiście, tak jest w istocie. Przedstawione na rycinie 2 dane pokazują, że pacjenci (zarówno kobiety, jak i mężczyźni) z HF są obarczeni rokowaniem gorszym niż chorzy z zawałem serca czy nowotworem jelita grubego. Ponadto średnia 5-letnia przeżywalność osób z rozpoznaną HF wynosi 20%.

Mamy obecnie dokładne informacje wskazujące, jak zmieniała się śmiertelność z powodu HF w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat. Są to unikalne dane epidemiologiczne, jakimi rzadko dysponujemy dla naszego rejonu geograficznego w przypadku innych chorób. W pracy Rywika i wsp. [5] przedstawiono, jak zmieniała się liczba zgonów spowodowanych HF, w przeliczeniu na 100 000 Polaków w ciągu ostatniego 30-lecia (ryc. 3). Jak można zauważyć, od roku 1980 do około 2005 obserwowano bardzo korzystny trend w redukcji ryzyka zgonu spowodowanego chorobą, co w ogromnej mierze zawdzięczamy postępowi w farmakoterapii i elektroterapii.

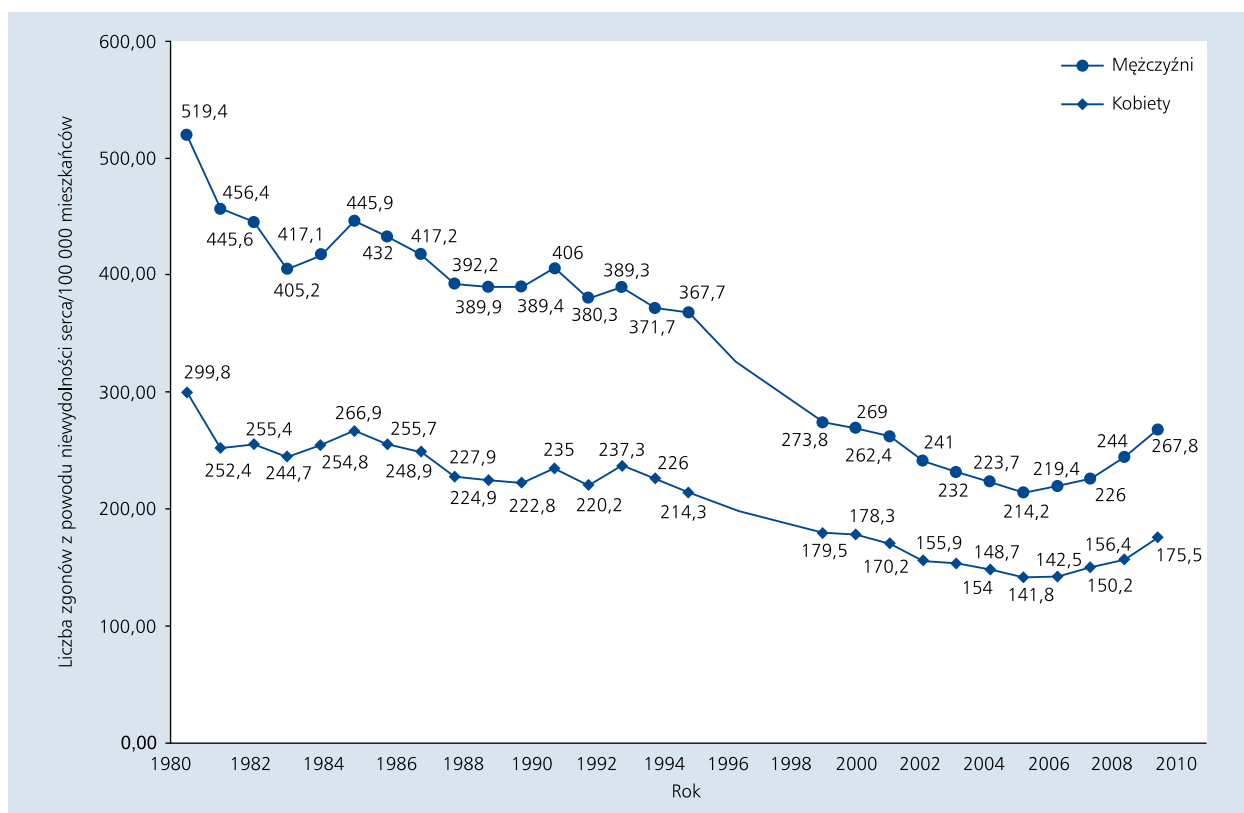
W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zawarto szczegółowe wytyczne dotyczące zasad stosowania leków, w przypadku których potwierdzono korzystny wpływ na rokowanie u osób z HF [6].

Wprowadzono zalecenia o następującym brzmieniu:

- stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) zalecane jest (...) u wszystkich pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (EF)  $\leq 40\%$  w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz przedwczesnego zgonu — zapis dzięki badaniom, takim jak: *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)* [7] czy *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)* [8];

- stosowanie beta-adrenolityku w połączeniu z inhibitorem ACE (lub sartanem, jeżeli inhibitor nie jest tolerowany) jest zalecane u wszystkich pacjentów z EF  $\leq 40\%$  w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz przedwczesnego zgonu — badania, takie jak: *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)*, *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)* i *Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)* dla beta-adrenolityków oraz *Valsartan Heart Failure Trial (VAL-HeFT)*, *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)* czy *Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL)* dla sartanów [9–16];
- stosowanie antagonisty aldosteronu jest zalecane u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami (NYHA II–IV) oraz EF  $\leq 35\%$ , mimo stosowania beta-adrenolityku oraz inhibitora ACE (lub sartanu w razie jego nietolerancji), w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz przedwczesnego zgonu — poparte wynikami badań *Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)*, *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)* i późniejszego *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)* [17–19].

Już same powyższe zalecenia pokazują, że obecnie dysponujemy co najmniej 3 (4 jeśli liczyć obie grupy leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron) grupami leków korzystnie wpływającymi na rokowanie pacjentów z HF. We wspomnianych wyżej i zobrazowanych na rycinie 3 wynikach badań epidemiologicznych można zauważyć jeszcze jedną prawidłowość. Po 2005 r. zaczęto obserwować stopniowy



Rycina 3. Trendy w śmiertelności z powodu niewydolności serca w latach 1980–2010 w Polsce. Zmodyfikowano na podstawie [5], za zgodą wydawcy

wzrost liczby zgonów spowodowanych HF w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców. Paradoksalnie jest to spowodowane postępami w leczeniu choroby. Obecnie osoby z HF żyją dłużej, większy jest również średni wiek przeciętnego pacjenta z HF, co sprawia, że obserwuje się wzrost bezwzględnej liczby zachorowań, a w konsekwencji zgonów z powodu HF.

Ponadto wyróżnia się dwa zasadnicze, odmienne mechanizmy zgonu w przebiegu HF. W piśmiennictwie określane są one anglosaskim mianownictwem *sudden cardiac death* (nagły zgon sercowy) oraz *pump failure* (zgon w przebiegu niewydolności serca jako pompy). Pierwszy rodzaj zgonu polega na wystąpieniu zaburzeń rytmu serca powodujących przerwanie jego pracy, drugi wiąże się z wyczerpaniem rezerw energetycznych mięśnia sercowego i utratą możliwości efektywnego skurczu. Obserwowana w ostatnim czasie zmiana struktury demograficznej pacjentów z HF przełożyła się na odmienny układ jednego i drugiego mechanizmu zgonu w śmiertelności ogólnej, ale także na zmianę myślenia o leczeniu HF i poszukiwaniu nowych form terapii połączonych z działaniem ukierunkowanym na redukcję jednego ze sposobów zgonu. I tak, coraz więcej pacjentów spełnia obecnie wskazania do implantacji kardiowertera-defibrylatora, który powoduje przecież wyłącznie redukcję ryzyka w mechanizmie nagłego zgonu

sercowego. Spowodowało to z kolei, że obecnie również leki, takie jak iwabradyna, w przypadku której w badaniu *Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial* (SHIFT) udowodniono redukcję ryzyka zgonu w mechanizmie niewydolności serca jako pompy, stają się realną opcją leczenia istotnie poprawiającego przeżycie w coraz większej grupie chorych [20]. Jednak w ostatnim czasie pojawił się nowy potencjalny środek służący poprawie rokowania pacjentów z HF — koenzym  $Q_{10}$ .

Myśląc o koenzymie  $Q_{10}$  ciągle jeszcze zbyt rzadko postrzegamy go w kontekście substancji mogącej korzystnie wpłynąć na rokowanie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Koenzym  $Q_{10}$  jest wydzielaną endogennie prowitaminą, która bierze udział w procesie transportu elektronów w mitochondriach. Można go znaleźć zarówno w roślinach, jak i u zwierząt czy ludzi. W piśmiennictwie nazywany jest czasem *ubikwinonem* lub *ubidekarenonem* [21]. Jego rola polega na udziale w procesie wytwarzania adenozyno-5'-difosforanu (ATP, *adenosine 5'-triphosphate*) w procesie oddychania komórkowego i fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach, ale koenzym  $Q_{10}$  jest także substancją o działaniu przeciwzapalnym. Ponadto ma on właściwości stabilizujące błonę komórkową i powodujące poprawę funkcji

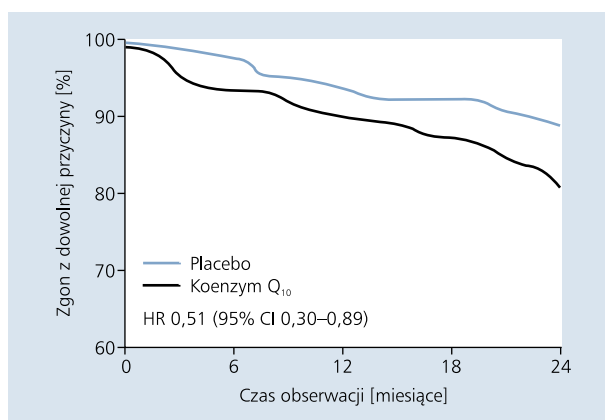
wolnych kanałów wapniowych oraz dodatni efekt inotropowy. Podawanie go w modelach niedokrwienia mięśnia sercowego wiąże się z redukcją rozległości ogniska uszkodzenia.

U pacjentów z HF stwierdza się małe stężenia endogenego koenzymu  $Q_{10}$ , co przekłada się na niską energetykę zachodzących procesów komórkowych [22]. Ze względu na opisywaną sytuację, dotychczas przeprowadzono wiele badań dotyczących wpływu koenzymu  $Q_{10}$  na rokowanie pacjentów. Niemniej jednak w większości przypadków albo przeprowadzono je w sposób niepozwalający sformułować jednoznacznych wniosków (brak randomizacji, niewłaściwe komparatory), albo zbyt mała była w nich liczebność i/lub zbyt krótki był czas obserwacji.

Doczekaliśmy się jednak badania, które w jasny sposób pozwoliło udzielić odpowiedzi na temat przydatności koenzymu  $Q_{10}$  w leczeniu HF. Q-SYMBIO jest badaniem z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [23]. Włączono do niego pacjentów z rozpoznaną, umiarkowaną do ciężkiej, HF (NYHA III–IV, niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory), którzy zostali poddani standardowej, zalecanej w wytycznych terapii. Chorych rekrutowano w 17 ośrodkach na terenie Europy, Azji i Australii w okresie od 2003 do 2010 roku. W celu zapewnienia odpowiedniego stężenia koenzymu  $Q_{10}$  w osoczu pacjentów badacze zdecydowali się zastosować protokół obejmujący dawkowanie substancji 3 razy dziennie po 100 mg.

Ostatecznie do badania włączono 420 osób, których poddano 2-letniej obserwacji obejmującej zarówno występowanie niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu, jak i parametry funkcjonalne i biochemiczne pacjentów (klasę NYHA, wynik w teście 6-minutowego marszu i stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP)). Wyniki obserwacji podano w dwóch punktach czasowych — w obserwacji krótkoterminowej po 16 tygodniach oraz długoterminowej po 2 latach.

Wykazano, że po krótkotrwałym, 6-tygodniowym podawaniu koenzymu  $Q_{10}$  nie powoduje korzystnych zmian w wydolności fizycznej chorych. Odmiennie były wyniki po 2-letnim stosowaniu leku. Przyjmowanie koenzymu  $Q_{10}$  w badaniu Q-SYMBIO wiązało się z poprawą rokowania chorych. Obserwowano, że poważne incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły w okresie obserwacji u 15% pacjentów w grupie leczonej substancją aktywną oraz u 26% osób w grupie, w której stosowano placebo (HR 0,50; 95% CI 0,32–0,80;  $p = 0,003$ ), co oznacza ogromną, bo aż 50-procentową redukcję ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego. Stosowanie koenzymu  $Q_{10}$  wpływało również istotnie na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,51; 95% CI 0,28–0,92;  $p = 0,026$ ) oraz zmniejszało o 49% (HR 0,51; 95% CI 0,30–0,89;  $p = 0,018$ ) całkowite ryzyko zgonu u pacjentów, którzy, przypomnijmy, byli leczeni w adekwatny, zgodny z wytycznymi towarzystw naukowych sposób. Lepsza była także klasa funkcjonalna pacjentów po 2 latach stosowania



Rycina 4. Wpływ stosowania koenzymu  $Q_{10}$  na ryzyko zgonu u pacjentów z niewydolnością serca [23]

terapii. Od wielu lat w badaniach klinicznych dotyczących leków podawanych w HF nie obserwowano aż tak istotnej redukcji ryzyka zgonu. W sposób graficzny wyniki badania przedstawiono na rycinie 4.

Podsumowując, przyjmowanie dużych dawek koenzymu  $Q_{10}$  ( $3 \times 100$  mg na dobę) wiąże się z poprawą rokowania pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej HF, którzy stosują już adekwatne, zgodne z aktualnie obowiązującymi wytycznymi leczenie. Przyjmowanie leku korzystnie wpływa na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, zgonów z ich przyczyny, a także całkowite ryzyko zgonu oraz funkcjonowanie pacjentów z HF. Koenzym  $Q_{10}$  jest zatem obiecującym uzupełnieniem leczenia stosowanego obecnie u pacjentów z HF, które przekłada się na poprawę rokowania w tej grupie chorych.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*, 2008;10: 933–989.
- Materiały prasowe American Heart Association: <http://blog.heart.org/survey-reveals-potentially-dangerous-misconceptions-about-heart-failure/> dostęp on-line 27.06.2015 r.
- Gheorghiadu M, De Luca L, Fonarow GC et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 11G–17G.
- Stewart S, Blue L, Capewell S et al. Poles apart, but are they the same? A comparative study of Australian and Scottish patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001; 3: 249–255.
- Rywik TM, Koziarek J, Piotrowski W et al. Heart failure mortality trends in Poland between 1980 and 2010. *Pol Arch Med Wewn*, 2013; 123: 664–671.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed

- in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987; 316: 1429–1435.
  8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293–302.
  9. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1667–1675.
  10. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003; 362: 767–771.
  11. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009; 374: 1840–1848.
  12. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*, 1999; 353: 9–13.
  13. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet*, 1999; 353: 2001–2007.
  14. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 2000; 283: 1295–1302.
  15. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1651–1658.
  16. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 2002; 106: 2194–2199.
  17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709–717.
  18. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21.
  19. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1309–1321.
  20. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
  21. Overvad K, Diamant B, Holm L et al. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53: 764–770.
  22. Greenberg S, Frishman WH. Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol*, 1990; 30: 596–608.
  23. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Failure*, 2014; 2: 641–649.