

Krytyczne spojrzenie na dostępne metody leczenia niewydolności serca: *Anno Domini 2014*

Krzysztof J. Filipiak, Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



NIEWYDOLNOŚĆ SERCA — DLACZEGO JEST CORAZ GORZEJ?

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie najczęstszą przyczynę śmiertelności w Europie, odpowiadając za 46% zgonów we wszystkich grupach wiekowych [1]. W Polsce w latach 90. XX wieku 52% zgonów było spowodowanych chorobami układu krążenia, natomiast w 2012 r. wartość ta wyniosła 45% [2]. Oznacza to, że w ostatnich latach w naszym kraju odnotowano znaczący spadek liczby zgonów związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W dużej mierze jest to spowodowane istotną poprawą jakości leczenia [3].



Jedną z chorób odpowiadającą za znaczną liczbę zgonów sercowo-naczyniowych jest niewydolność serca (HF). Szacuje się, że to schorzenie dotyczy ok. 1–2% populacji ogólnej, co w połączeniu z niekorzystnym rokowaniem związanym z chorobą pokazuje, że HF stanowi istotny problem w codziennej praktyce [4]. Epidemiologiczna eksplozja HF wiąże się zarówno z wydłużeniem średniego czasu trwania życia, jak i, zwłaszcza w Polsce, jest pochodną sukcesu kardiologii inwazyjnej. Im bardziej zaawansowane techniki i lepsza logistyka ratowania chorych z ostrym zawałem serca, tym większy odsetek uratowanych, ale często osób, u których rozwinię się pozawałowa HF w przyszłości.

Obecnie dysponujemy farmakoterapią i elektroterapią, które mogą istotnie zredukować ryzyko zgonu związane z HF [5]. Niestety wyniki ostatnio opublikowanych prac pokazują, odwrotnie niż w przypadku zgonów spowodowanych chorobą wieńcową, że w HF w ostatnim czasie implementacja skutecznego leczenia przestała się przekładać na stały spadek umieralności. Po długim okresie redukcji liczby zgonów ob-

serwuje się ich stopniowy wzrost [6]. Dotychczas większość zgonów z powodu HF następowała w mechanizmie nagłego zgonu sercowego (SCD), obecnie ryzyko to zostało zminimalizowane przez zgodne z wytycznymi leczenie [5]. Można przypuszczać, że coraz częściej śmiertelność pacjentów wiąże się z niewydolnością serca jako pompy (w literaturze anglosaskiej określanej jako *pump failure* lub *heart failure worsening*), a więc *de facto* — wyczerpywaniem się opcji leczniczych w tej grupie osób. Stosowane obecnie farmakoterapia i elektroterapia w mniejszym stopniu wpływają na funkcję serca jako pompy niż na ryzyko SCD.

Uświadamiając sobie odmienność dwóch celów terapii HF — prewencji SCD oraz prewencji *pump failure*, warto ponownie krytycznie przeanalizować dostępne metody leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego w HF, co chcielibyśmy zaoferować Państwu w niniejszej pracy poglądowej. Stawiamy tezę, że za poprawę funkcji serca jako pompy hemodynamicznej odpowiada przede wszystkim prawidłowo wszczepiony i dobrze kontrolowany układ resynchronizacji, a spośród leków działa tak preferencyjnie iwabradyna. W naszej pracy zajmiemy się przede wszystkim właśnie tym aspektem postępów farmakoterapii HF. Przypominamy, że iwabradyna jest lekiem, który korzystnie wpływa przede wszystkim na poprawę funkcji serca jako pompy. Poniższe opracowanie ma więc na celu zwrócenie uwagi na istotność wprowadzenia do powszechnej terapii pacjentów z HF leczenia wpływającego na poprawę funkcji serca jako pompy.

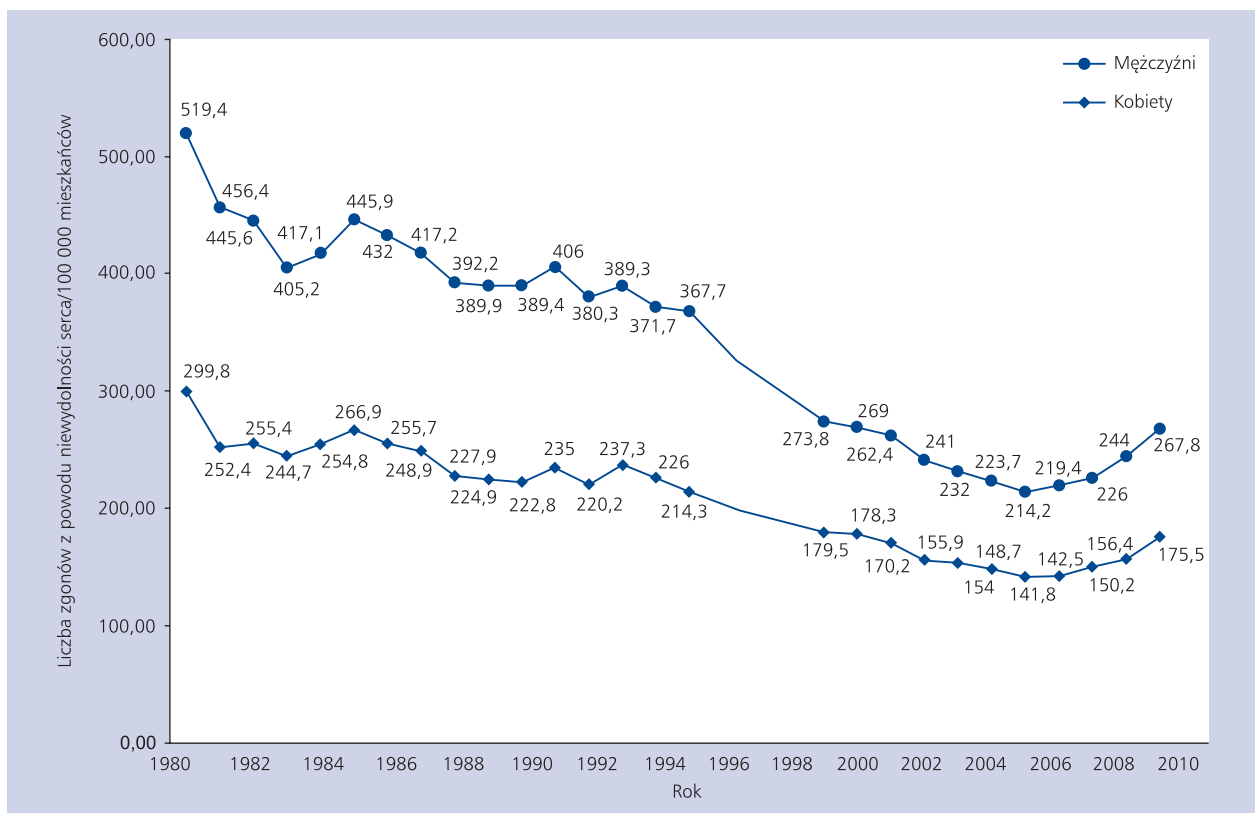
ZMIANY W EPIDEMIOLOGII NIEWYDOLNOŚCI SERCA W OSTATNICH LATACH

Szacuje się, że HF dotyczy 23 mln osób na całym świecie, a w samych Stanach Zjednoczonych rocznie odnotowuje się ponad pół miliona nowych zachorowań [6]. Występowanie HF wiąże się nie tylko z dużą śmiertelnością (wyższą nawet niż w przypadku niektórych nowotworów złośliwych), ale także generuje ogromne koszty związane z hospitalizacjami, farmakoterapią i leczeniem specjalistycznym [2, 7]. Jeszcze

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa, tel: +48 22 599 18 18, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Trendy w śmiertelności z powodu niewydolności serca w latach 1980–2010 w Polsce. Zmodyfikowano na podstawie: Rywik TM, Kozierski J, Piotrowski W et al. Trends in heart failure mortality in Poland between 1980 and 2010. *Pol Arch Med Wewn*, 2013; 123: 664–671 [9]. Za zgodą wydawcy

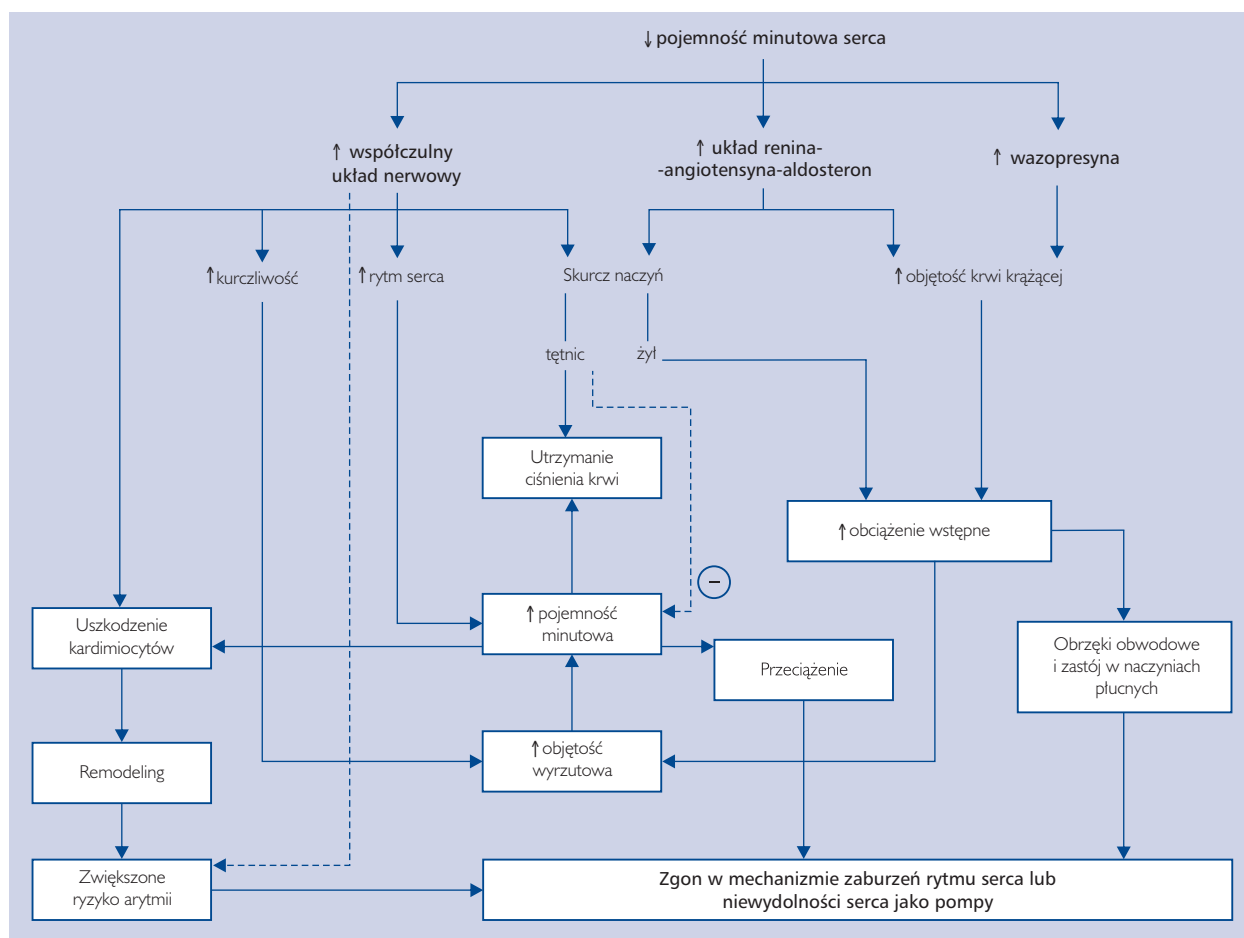
ok. 20–30 lat temu prawie 60% pacjentów umierało w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania choroby. Duże badania epidemiologiczne pokazują, że w Europie ostatnie dekady przyniosły znaczną redukcję liczby zgonów spowodowanych chorobą, wzrosła również średnia długość życia pacjentów z HF [8]. W dużej mierze wynika to z postępu w leczeniu, który miał miejsce właśnie w tym czasie.

Niedawno opublikowana praca Rywika i wsp. [9] pokazuje dokładne dane dotyczące trendów związanych z epidemiologią HF w Polsce. Na rycinie 1 zobrazowano, jak w latach 1980–2010 zmieniała się liczba zgonów spowodowanych HF w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców Polski. Można zauważyć, że od 1980 r. odnotowywano ciągle spadek. W 2005 r. liczba zgonów, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet, była o ok. 50% mniejsza niż w 1980 r. (odpowiednio 519,4 vs. 214,2/100 000 oraz 299,8 vs. 141,8/100 000). Niestety, po 2005 r. zaczęto obserwować niepokojący trend. W ostatnich latach liczba zgonów spowodowanych HF zaczyna konsekwentnie wzrastać. Opisana tendencja jest najsilniej zaznaczona w grupie pacjentów po 74. rż. Podobne zjawisko zaobserwowano nie tylko w naszym kraju. Doniesienia pokazujące wzrost liczby zgonów lub co najmniej brak dalszego spadku dotyczą również m.in. Wielkiej Brytanii, Czech,

Szkocji, Szwecji, a pojawiają się również głosy potwierdzające występowanie zjawiska w całej Europie [10–13]. Aby odpowiedzieć na pytanie, dlaczego tak się dzieje, należy cofnąć się do patofizjologii i zrozumieć, jaki jest mechanizm zgonu w przebiegu HF.

DLACZEGO PACJENCI Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA UMIERAJĄ? DLACZEGO RYZYKO NAGŁEGO ZGONU SERCOWEGO W NIEWYDOLNOŚCI SERCA NIE JEST JUŻ AŻ TAKIM PROBLEMEM JAK DAWNIEJ?

Niewydolne serce nie jest w stanie zaspokoić potrzeb metabolicznych pozostałych narządów. Prowadzi to do uruchomienia neurohormonalnych mechanizmów kompensacyjnych związanych m.in. z aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron i układu współczulnego. Początkowo mechanizmy te wystarczają do utrzymania pojemności minutowej serca i perfuzji innych narządów; w tym czasie objawy choroby nie są zbyt nasilone. Jednak uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych wiąże się z toksycznym działaniem na naczynia krwionośne, nerki, mięśnie, szpik kostny, płuca i wątrobę [5]. W mięśniu sercowym, wraz ze stałym zwiększonym obciążeniem, następuje uszkodzenie kardiomiocytów, co wiąże się



Rycina 2. Naturalny przebieg niewydolności serca

z występowaniem remodelingu mięśnia sercowego, dalszym pogorszeniem jego funkcji i „zamknięciem błędnego koła”.

Pierwszy z dwóch najistotniejszych mechanizmów zgonu w przebiegu HF łączy się z niestabilnością elektryczną spowodowaną przebudową tkanek serca i stałym, niekorzystnym oddziaływaniem układu współczulnego. Do SCD dochodzi zazwyczaj w wyniku nieoczekiwanego zdarzenia o charakterze elektrycznym, prowadzącego do gwałtownego, utrwalonego komorowego zaburzenia rytmu, najczęściej w postaci częstoskurczu komorowego lub migotania komór.

Drugi mechanizm, czyli niewydolność serca jako pompy najczęściej postępuje stopniowo i wiąże się z pogorszeniem funkcji skurczowej lub rozkurczowej serca, do stopnia, który nie może już być skompensowany przez opisane powyżej mechanizmy. Schemat tych procesów zilustrowano na rycinie 2.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach podano odmienne dane dotyczące częstości występowania różnych mechanizmów zgonu u pacjentów z HF. Niektóre mechanizmy silniej kojarzone są ze skurczową, zaś inne z rozkurczową dysfunkcją lewej komory. W zależności od charakterystyki badanej populacji obserwuje się, że śmiertelność w mecha-

nizmie SCD występuje u ok. 20–50% osób z HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), podczas gdy niewydolność serca jako pompy prowadzi do 15–35% zgonów w tej grupie [14, 15]. Mechanizm zgonu w dużej mierze zależy od wieku, płci, zaawansowania HF w klasie czynnościowej wg *New York Heart Association* (NYHA), parametrów biochemicznych i stosowanej terapii [15]. Jednak znacznie istotniejsze od liczb bezwzględnych określających częstość występowania poszczególnych mechanizmów są zmiany, jakie obserwuje się w ciągu ostatnich lat u pacjentów z HF z obniżoną LVEF.

W jednej z analiz porównywano mechanizmy śmiertelności w dwóch populacjach, jednej obserwowanej w latach 1993–1995 oraz drugiej w latach 2006–2009 [16]. W pierwszej populacji 83% pacjentów przepisano inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI), 8,5% — lek β -adrenolityczny, żaden chory nie był leczony za pomocą antagonisty aldosteronu, implantowanego kardiowertera-defibrylatora (ICD) czy terapii resynchronizującej (CRT). W latach 2006–2009 ACEI stosowało 89% osób, β -adrenolityki — 80%, antagonistę aldosteronu — 36%, ICD wszczepiono 16% pacjentów, a CRT zastosowano u 23% chorych. Zaobserwowano, że w pierwszej populacji

SCD odpowiadał za 34% zgonów, 41% było spowodowanych niewydolnością serca jako pompy, a pozostałe nie wiązały się bezpośrednio z HF. W drugiej populacji zaobserwowano, że SCD odpowiada za znacznie mniej, bo już tylko 13% zgonów, natomiast odsetek zgonów w mechanizmie *pump failure* został zredukowany nieznacznie, bo tylko do 37%. Co interesujące, jeżeli z populacji 2006–2009 wyłączono pacjentów, którym wszczepiono ICD, SCD odpowiadało tylko za 8,1%, a krańcowa niewydolność serca jako pompy ponownie za 37% zgonów. W kolejnej pracy analizowano śmiertelność pacjentów z HF leczonych w trzech różnych przedziałach czasowych: I — 1993–1998, II — 1999–2004, III — 2005–2010 [17]. W latach 1993–1998 ACEI otrzymywało 86,5% pacjentów, β -adrenolityk — 16,5%, antagonistę aldosteronu — 6,5%, ICD wszczepiono 11,1% pacjentów. Żaden chory nie został poddany CRT. W latach 1999–2004 liczby te wynosiły odpowiednio: 89,5%, 75,9%, 49%, 35,2% i 10,2%, natomiast w latach 2005–2010 — 78,8%, 87,1%, 57,9%, 65,7% i 39,2%. W analizowanych okresach porównywano 3-letnią śmiertelność w zależności od mechanizmu zgonu. Nagły zgon sercowy stwierdzono w 10,1% przypadkach w latach 1993–1998, w 6,4% w latach 1999–2004 oraz w 4,6% w latach 2005–2010, natomiast niewydolność serca jako pompy spowodowała zgon 11,6% pacjentów pomiędzy 1993 a 1998 rokiem, 11,3% między 1999 a 2004 oraz 19,9% w latach 2005–2010.

Podsumowując, wyraźnie widać, że zastosowanie wszystkich trzech podstawowych leków w HF (ACEI, β -adrenolityk, antagonistę aldosteronu) oraz dwóch procedur elektrycznych wydłużających życie (ICD, CRT) w określonych subpopulacjach pacjentów spowodowało, że ryzyko SCD w HF, o którym dyskutowano przez ostatnie dwie dekady, nie jest aktualnie, z punktu widzenia epidemiologii, aż takim problemem klinicznym jak dawniej.

Można na to zjawisko spojrzeć jeszcze inaczej. Postęp w zakresie leczenia HF spowodował, że pacjenci umierający kiedyś z powodu SCD, będący w I i II klasie wg NYHA, dzisiaj przeżywają, są skutecznie leczeni, a ich choroba w swoim postępie klinicznym przechodzi w stadia III i IV klasy wg NYHA, w których ryzyko SCD jest relatywnie mniejsze, a większe znaczenia nabiera mechanizm *pump failure*.

JAK LECZENIE ZMIENIŁO NATURALNY PRZEBIEG NIEWYDOLNOŚCI SERCA? CZAS NA CHWILĘ REFLEKSJI ORAZ EVIDENCE-BASED MEDICINE...

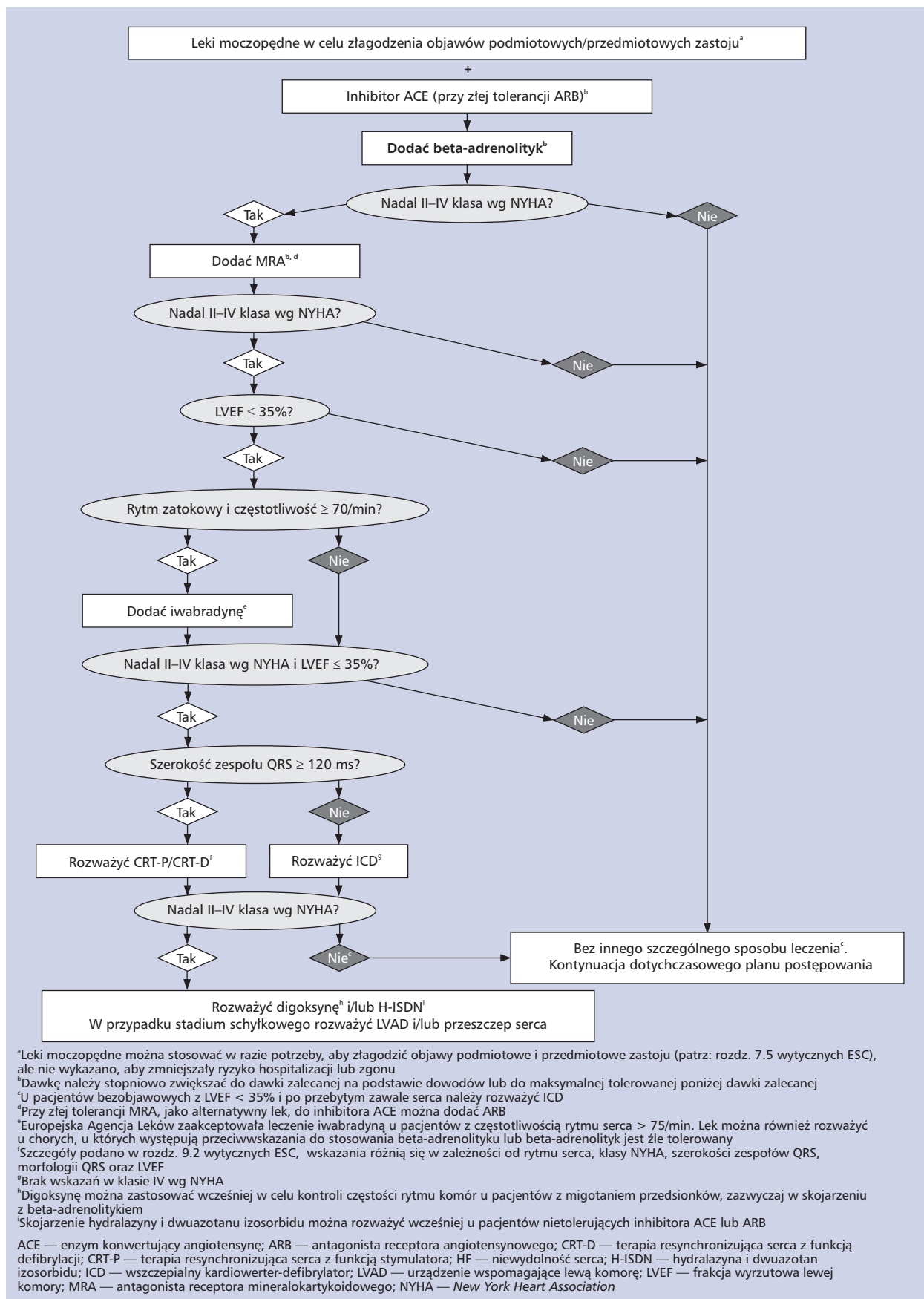
W ogłoszonych w 2012 r. wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) wyszczególniono grupy leków, których stosowanie w skurczowej HF wiąże się z redukcją ryzyka zgonu. Zaprezentowano też algorytmy leczenia, z których najbardziej przydatny dla lekarzy w codziennej praktyce klinicznej jest przedstawiony na rycinie 3 algorytm terapii przewlekłej skurczowej HF w II–IV klasie wg NYHA [5]. Grupami leków o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka zgonu chorych z HF z obniżoną LVEF są ACEI, β -adrenolityki

i antagoniści aldosteronu. Inne stosowane grupy leków traktuje się jako mające na celu redukcję ryzyka hospitalizacji lub poprawę jakości życia pacjentów.

Głównymi badaniami, które upowszechniły stosowanie ACEI u osób z HF były: *Coooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) [18] i *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) [19]. W obu cytowanych badaniach do standardowego leczenia u pacjentów z HF dodawano enalapril. Włączenie tego ACEI wiązało się z 27-procentową względną redukcją ryzyka zgonu w badaniu CONSENSUS i 16-procentową w badaniu SOLVD (w którym wykazano też względną redukcję ryzyka hospitalizacji o 26%). Także wyniki badań dotyczących innych ACEI, takich jak lisinopril, kaptopril czy ramipril, ocenianych w umiarkowanej lub zaawansowanej HF czy dysfunkcji lewej komory pokazały, że w każdym z tych przypadków stosowanie ACEI wiąże się z redukcją ryzyka zgonu [20–22]. Dotychczasowe metaanalizy udowodniły również, że ACEI poprawiają wydolność fizyczną, tolerancję wysiłku i jakość życia, a także łagodzą objawy kliniczne [21]. O antagonistach receptora angiotensynowego w wytycznych ESC z 2012 r. napisano: „alternatywne leczenie u pacjentów nietolerujących inhibitora konwertazy angiotensyny” [5]. W ich przypadku wyniki badań, takich jak: *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) potwierdzają korzyść związaną z przyjmowaniem tych leków, ale jest ona mniejsza niż w przypadku ACEI, co zadecydowało o zaleceniu stosowania przedstawicieli tej grupy jako leków drugiego rzutu [23–25].

Skuteczność β -adrenolityków w leczeniu HF potwierdzono natomiast w trzech najważniejszych badaniach klinicznych: *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) [26–30]. Wykazano w nich, że stosowanie β -adrenolityków już po roku leczenia wiązało się z ok. 34-procentową względną redukcją ryzyka zgonu i ok. 30-procentową redukcją ryzyka hospitalizacji. Badanie *Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure* (SENIORS) pokazało natomiast korzyść z przyjmowania nebiwololu w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, na który składały się hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgon [31].

Kolejną grupą leków stosowanych u pacjentów z HF w przypadku niedostatecznej poprawy klinicznej są antagoniści aldosteronu. Preparaty te zyskały szczególną pozycję w terapii HF po ogłoszeniu korzystnych wyników 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) [32–34]. W badaniach tych stosowanie eplerenonu wiązało się z redukcją całkowitego ryzyka zgonu o 24%,



Rycina 3. Opcje terapeutyczne u pacjentów z przewlekłą objawową skurczową niewydolnością serca (II-IV klasa czynnościowa wg NYHA). Na podstawie: McMurray JJ et al. Eur Heart J, 2012; 33: 1787–1847 [5] oraz Kardiol Pol, 2012; 70 (suppl. II): 101–176

zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 24%, całkowitego ryzyka hospitalizacji o 23% oraz ryzyka hospitalizacji z powodu HF o 42%. Spironolakton powodował natomiast zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 30%, a względnego ryzyka hospitalizacji spowodowanego HF o 35%.

Brakuje badań bezpośrednio przedstawiających, w jaki sposób wymienione powyżej leki oddziałują na ryzyko zgonu w poszczególnych jego mechanizmach. W większym stopniu na zrozumienie wpływu farmakoterapii na redukcję ryzyka SCD i zgonu w mechanizmie niewydolności serca jako pompy dają odpowiedź badania skupiające się na fizjologii. Szerokość zespołu QRS, dyspersja odstępu QT i szybkość repolaryzacji są wykładnikami stabilności elektrycznej miokardium [35, 36]. Wykazano, że stosowanie ACEI, β -adrenolityków i antagonistów aldosteronu wiąże się ze zmniejszeniem dyspersji odstępu QT, co poniekąd można łączyć z redukcją ryzyka SCD [37–39]. Sposobem leczenia, który również bezpośrednio wiąże się ze zmniejszeniem szerokości zespołu QRS, jest wszczepienie układu CRT. Ponadto metaanalizy wykazują, że skuteczność CRT wyrażona poprawą rokowania pacjentów ściśle koreluje z wyjściową szerokością QRS [40]. Wszczepienie układu CRT wiąże się z redukcją ryzyka zgonu zarówno w mechanizmie SCD, jak i niewydolności serca jako pompy. Badania pokazują sprzeczne dane na temat przewagi CRT w redukcji jednego z mechanizmów oraz że kluczowy w tym jest remodeling lewej komory. Wydaje się, iż wszczepienie układu CRT koreluje z redukcją SCD, ale również z poprawą czynności skurczowej lewej komory, gdyż taka jest leżąca u źródła idea stosowania resynchronizacji [41, 42]. W odróżnieniu od CRT, ICD w sposób oczywisty jest dedykowane zmniejszeniu śmiertelności z powodu SCD. Badania, takie jak *Sudden Cardiac Death in Heart Failure* (SCD-HeFT) pokazały, że ICD obniża ryzyko zgonu o 23% w ciągu ok. 4-letniej obserwacji [43].

Tak jak opisano powyżej, skuteczność powyższych form leczenia przyczyniła się do znaczącej redukcji ryzyka zgonu w mechanizmie SCD, jednak brakuje obecnie położenia nacisku na to, jak istotne jest zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca jako pompy. Częstość zgonów w mechanizmie *pump failure* nie tylko nie zmalała, ale jak pokazują dotychczasowe badania — w ostatnich latach wzrosła [17].

Sądźmy, że spowodowane jest to dwoma mechanizmami. Po pierwsze, stosowane obecnie metody leczenia w niedostatecznym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca jako pompy. Po drugie, przeżycie spowodowane redukcją ryzyka SCD wiąże się z większym „zużyciem” i „zmęczeniem” mięśnia sercowego, co powoduje, że HF dalej postępuje swoim naturalnym torem i kończy się zgonem w mechanizmie *pump failure*. Należy zadać sobie pytanie, czy istnieją leki, które wpływają w większym stopniu na polepszenie wydolności serca jako pompy niż redukcję ryzyka SCD? Zapominamy w tym miejscu o lekach polepszających wydolność mięśnia sercowego, ale jednocześnie niewykazujących wpływu na śmiertelność.

IWABRADYNA — LEK, KTÓRY POPRAWIA ROKOWANIE W GRUPIE PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

Iwabradyna jest unikalnym lekiem hamującym kanał f węzła zatokowego, co skutkuje izolowanym zwolnieniem zatokowego rytmu serca. W wytycznych ESC z 2012 r. jest zalecana u pacjentów z LVEF \leq 35%, rytmem zatokowym o częstotliwości \geq 70/min, u których mimo stosowania diuretyków (jeżeli obecne są cechy przewodnienia), ACEI, β -adrenolityków i antagonistów aldosteronu utrzymują się objawy HF (II–IV klasa wg NYHA), w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu jej zaostrzenia [5]. Należy się jednak zastanowić, czy iwabradyna nie powinna być podawana wcześniej?

Stosowanie iwabradyny włączono do wytycznych terapii pacjentów z HF na skutek ogłoszenia wyników *Systolic Heart failure treatment with the I₁ inhibitor ivabradine Trial* (SHIFT) [44]. Przypomnijmy, że do tego badania włączano pacjentów z HF w II–IV klasie wg NYHA, z rytmem zatokowym o częstotliwości \geq 70/min i LVEF \leq 35%. Przyjmowanie iwabradyny wiązało się z 26-procentową redukcją ryzyka hospitalizacji oraz, co ważniejsze w kontekście dalszych rozważań, istotnie poprawiało czynność skurczową lewej komory. Udowodniono, że stosowanie iwabradyny koreluje z poprawą metabolicznych i hemodynamicznych warunków pracy mięśnia sercowego. Iwabradyna poprawia zużycie tlenu przez mięsień sercowy, wydłużając równocześnie fazę rozkurczu, co wiąże się ze zwiększoną perfuzją mięśnia sercowego [45]. Przekłada się to na wzrost objętości wyrzutowej lewej komory, zwiększenie tolerancji wysiłku, ograniczenie aktywności neruohormonalnych mechanizmów kompensacyjnych i poprawę klasy funkcjonalnej oraz jakości życia pacjentów [46, 47]. Stosowanie leku zmniejsza przeciążenie związane z obciążeniem wstępnym lewej komory [48]. Również takie działania iwabradyny, jak redukcja włóknienia, zmniejszenie aktywności lokalnego układu renina–angiotensyna–aldosteron, poprawa funkcji śródbłonna, skorygowanie mechanizmów gospodarki wapniowej w miokardium i redukcja sztywności naczyń, korzystnie przekładają się na funkcję serca jako pompy. Wszystkie powyższe mechanizmy są związane z zahamowaniem lub nawet cofnięciem remodelingu serca, co z kolei w większości dużych badań klinicznych wiązało się z redukcją ryzyka zgonu [49, 50].

Uważny czytelnik wskaże, że te same mechanizmy działania po części udowodniono również w przypadku leków starszych: ACEI, β -adrenolityków i antagonistów aldosteronu. To prawda, ale powyżej przypominaliśmy, że zastosowanie tych preparatów skutkowało jednak głównie wpływem na zmniejszenie ryzyka SCD. Gdybyśmy mieli zatem opisać w kategoriach medycznych działanie tych tradycyjnych leków i odpowiedzieć na co bardziej działają: zgonu o typie SCD czy zgonu w mechanizmie *pump failure*, użylibyśmy formuły:

$SCD \geq pump\ failure$

W kontekście naszych rozważań działanie iwabradyny opisałibyśmy jako:

$SCD < pump\ failure$

Dla opisu skutków stosowania ICD należy przyjąć:

$SCD > pump\ failure$

Dla układu CRT zapewne logiczne byłoby zastosowanie formuły:

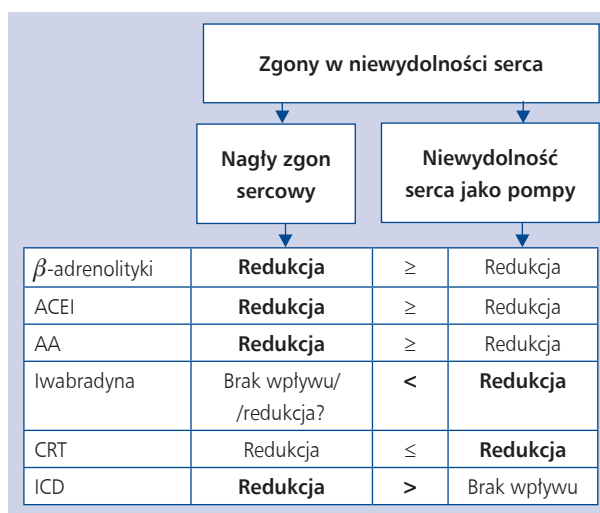
$SCD \leq pump\ failure$

W cytowanym już badaniu SHIFT stosowanie iwabradyny wiązało się z aż 26-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca jako pompy [44]. Redukcja ta jest porównywalna do tej, jaką zapewniało stosowanie ACEI, β -adrenolityków lub antagonistów aldosteronu, przy czym należy zaznaczyć, że w przypadku tych leków redukcja była silniej wyrażona w stosunku do SCD.

Warto także nadmienić, trochę na zasadzie *advocatus diaboli*, że pojawiają się głosy na temat korzystnego wpływu iwabradyny również na SCD. W opublikowanej na łamach „Kardiologii Polskiej” pracy pogładowej Musiałek [51] zaprezentował patomechanizm, który może odpowiadać za to zjawisko. Kanały f w warunkach fizjologicznych w sercu wykazują aktywność tylko w węźle zatokowo-przedsionkowym. Jednak ich obecność potwierdzono też w zdrowych komórkach miokardium. Przy prawidłowej funkcji serca ekspresja kanałów f jest niska i nie są one aktywowane, jednak w niewydolnym sercu zwiększa się ich ekspresja, a próg aktywacji jest przesunięty w stronę bardziej ujemnych potencjałów, co może być powodem powstawania ektopowych rozruszników w mięśniu roboczym komór i w pewnych sytuacjach prowadzić do powstania groźnych dla życia arytmii komorowych. Musiałek [51] zaprezentował również dane, wskazujące, że w modelach, w których sztucznie symulowano ekspresję kanałów f w kardiomiocytach, stosowanie iwabradyny hamowało aktywację kanałów, zmniejszało możliwość powstania ektopowego rozrusznika i groźnych dla życia arytmii. Dla autorów niniejszej pracy pogładowej jest to dowód, że tak jak tradycyjne leki stosowane w HF (ACEI, β -adrenolityki, antagoniści aldosteronu), mimo że wpływają głównie na zgon w mechanizmie SCD, to również oddziałują na mechanizm zgonu o typie *pump failure* ($SCD > pump\ failure$), tak iwabradynie, działającej głównie w mechanizmie prewencji *pump failure*, nie można do końca odmówić prawdopodobnego wpływu na SCD ($SCD < pump\ failure$).

PODSUMOWANIE

Podsumowanie naszych rozważań ujęliśmy na rycinie 4. Postulujemy, że spośród 6 procedur zmniejszających śmiertelność w HF **iwabradyna jest obecnie jedynym farmakologicznym sposobem leczenia HF, które w większym stopniu wpływa na redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca**



Rycina 4. Procedury przedłużające życie w niewydolności serca — mechanizm działania; zestawienie autorskie; autorzy zwracają uwagę, że jedynie CRT i iwabradyna to procedury bardziej wpływające na *pump failure* niż na ryzyko nagłego zgonu sercowego w niewydolności serca; ACEI — inhibitory konwertazy angiotensyny; AA — antagoniści aldosteronu; CRT — terapia resynchronizująca serca; ICD — implantowalny kardiowerter-defibrylator

jako pompy niż na redukcję ryzyka SCD. W podobnym patomechanizmie ograniczenia ryzyka zgonu działa również metoda niefarmakologiczna — CRT. Być może do sześciu metod zmniejszających śmiertelność w HF dołączy jeszcze siódma metoda — podawanie koenzymu Q10, ale rezultaty prospektywnego badania Q-SYMBIO nadal czekają na publikację [52]. Brak szczegółowych wyników tego badania wyklucza na razie z naszej analizy tę substancję.

Mimo że w ostatnich latach poczyniono ogromne postępy związane z terapią HF, które wpłynęły na znaczną redukcję ryzyka zgonu, obecnie nie poświęca się dostatecznej uwagi mechanizmom, w których dochodzi do zgonu, a przez to dostosowanemu do nich leczeniu. Przekłada się to na obserwowany ostatnio ponowny, stopniowy wzrost śmiertelności spowodowanej HF. Iwabradyna jest lekiem, w przypadku którego udowodniono znaczny, korzystny wpływ na ryzyko zgonu związanego z niewydolnością serca jako pompy. Powoduje ona cofnięcie niekorzystnej przebudowy serca, redukcję objawów choroby, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji i wspomniane obniżenie ryzyka zgonu z powodu *pump failure*. Stosowanie iwabradyny jest korzystne u pacjentów z HF, być może również w szerszych wskazaniach, nieuwzględnionych jeszcze w obecnych wytycznych.

Zdajemy sobie sprawę z ograniczeń naszych rozważań. Bardzo trudno w praktyce oddzielić efekty prewencji SCD od prewencji zgonu w mechanizmie *pump failure*, podobnie jak trudno ustalić dokładną definicję zgonu w przebiegu *pump failure*. Intuicyjnie wyczuwamy jednak, że zaprezentowane przez nas rozumowanie pozwoli na otwarcie nowego roz-

działu w dyskusji nad poprawą rokowania chorych z niewydolnością serca.

Konflikt interesów: KJF i FMS otrzymywali honoraria wykładowe od producentów ACEI, β -adrenolityków oraz iwabradyny stosowanych w niewydolności serca, a więc od firm: Abbott, Adamed, AstraZeneca, BerlinChemie, Egis, Krka, Merck, Pfizer, Polpharma, Servier. KJF jest badaczem w programie SIGNIFY z iwabradyną sponsorowanym przez firmę Servier.

Piśmiennictwo

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3028–3034.
- Stanczak J. Basic data regarding demographic development in Poland until year 2012 [in Polish]. Central Statistical Office 2013.
- Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ*, 2012; 344: d8136.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007; 93: 1137–1146.
- 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.
- Stewart S, Jenkins A, Buchan S et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*, 2002; 4: 361–371.
- Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*, 2014; 32: 1–8.
- Laribi S, Aouba A, Nikolaou M et al.; GREAT network. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 234–239.
- Rywik TM, Kozierski J, Piotrowski W et al. Trends in heart failure mortality in Poland between 1980 and 2010. *Pol Arch Med Wewn*, 2013; 123: 664–671.
- Shafazand M, Schaefelberger M, Lappas G et al. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987–2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J*, 2009; 30: 671–678.
- Goldacre MJ, Mant D, Duncan M, Griffith M. Mortality from heart failure in an English population, 1979–2003: study of death certification. *J Epidemiol Community Health*, 2005; 59: 782–784.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*, 2009; 119: 515–523.
- Davídková H, Kysely J, Kríz B et al. Trends in cardiovascular mortality and hospitalisations, and potential contribution of in-hospital case-fatality rates to changes in national mortality in the Czech Republic 1994–2009. *Heart*, 2013; 99: 409–416.
- Zafir B, Paz H, Wolff R et al. Mortality rates and modes of death in heart failure patients with reduced versus preserved systolic function. *Eur J Intern Med*, 2011; 22: 53–56.
- Mozaffarian D, Anker SD, Anand I et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*, 2007; 116: 392–398.
- Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC et al. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. A Study Across Therapeutic Eras. *Circ Heart Fail*, 2011; 4: 396–403.
- Loh JC, Creaser J, Rourke DA et al. Temporal trends in treatment and outcomes for advanced heart failure with reduced ejection fraction from 1993–2010. Findings From a University Referral Center. *Circ Heart Fail*, 2013; 6: 411–419.
- 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.
- 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.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 2000; 355: 1575–1581.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 1995; 273: 1450–1456.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999; 100: 2312–2318.
- 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.
- 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.
- 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.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*, 1999; 353: 9–13.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005; 26: 215–225.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hofmann M, Bauer R, Handrock R et al. Prognostic value of the QRS duration in patients with heart failure: a subgroup analysis from 24 centers of Val-HeFT. *J Card Fail*, 2005; 11: 523–528.

36. Pai RG, Padmanabhan S. Biological correlates of QT interval and QT dispersion in 2,265 patients with left ventricular ejection fraction \leq 40%. *J Electrocardiol*, 2002; 35: 223–226.
37. Ranade V, Molnar J, Khokher T et al. Effect of angiotensin-converting enzyme therapy on QT interval dispersion. *Am J Ther*, 1999; 6: 257–261.
38. Rocha R, Silva G, Perin E et al. Effects of carvedilol therapy on QT-interval dispersion in congestive heart failure: is there a difference in the elderly? *Tex Heart Inst J*, 2003; 30: 176–179.
39. Farquharson CAJ, Struthers AD. Increasing plasma potassium with amiloride shortens the QT interval and reduces ventricular extrasystoles but does not change endothelial function or heart rate variability in chronic heart failure. *Heart*, 2002; 88: 475–480.
40. Cleland JG, Abraham WT, Linde C et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3547–3556.
41. Thijssen J, van Rees JB, Venlet J et al. The mode of death in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy with defibrillator patients: results from routine clinical practice. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 1605–1612.
42. Foley PW, Chalil S, Khadjooi K et al. Left ventricular reverse remodelling, long-term clinical outcome, and mode of death after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 43–51.
43. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–227.
44. 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.
45. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004; 308: 236–240.
46. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D et al. Impact of “off-label” use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010; 15: 349–355.
47. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation*, 2004; 109: 1674–1679.
48. Reil JC, Tardif JC, Ford I et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1977–1985.
49. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M et al.; on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2507–2515.
50. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 392–406.
51. Musiałek P. If current inhibition and mortality reduction in heart failure: more than just a ‘pure’ effect of lowering heart rate. *Kardiologia Pol*, 2013; 71: 764–767.
52. Mortensen SA, Kumar A, Dolliner P et al. Long-term results with coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. *Heart*, 2013; 99: A55–A56 doi:10.1136/heartjnl-2013-303992.168 (abstract).