

Nowoczesne metody leczenia niewydolności serca. Czy można zrobić coś jeszcze, by poprawić rokowanie?

Modern treatment methods in heart failure. What can we do to improve prognosis?

Danuta Czarnecka, Piotr Kusak

Streszczenie

Niewydolność serca (NS) jest coraz poważniejszym problemem medycznym. Systematycznie wzrasta liczba chorych na tę chorobę, a jednocześnie terapia z coraz lepszym rezultatem zmniejsza liczbę zgonów z tej przyczyny. Wiele możliwości terapeutycznych będących podstawą leczenia NS jest znanych od lat i opiera się na silnych dowodach naukowych w postaci dużych badań klinicznych. Obecnie podejmuje się przede wszystkim próby optymalizacji znanych już metod. Dotyczy to zarówno farmakologii, jak i metod zabiegowych. Duży nacisk kładzie się również na interwencje niefarmakologiczne, w związku z ich stosunkowo niewielkim kosztem i dużą skutecznością, potwierdzoną badaniami klinicznymi. Dynamiczny rozwój nowoczesnych metod zabiegowych i przekraczanie kolejnych granic w medycynie powoduje, że współcześnie chory z NS może skorzystać z coraz lepszych sposobów leczenia zarówno chorób stanowiących etiologię niewydolności, jak i samego schorzenia. Wdrażane są nowe metody, które nie tylko poszerzają możliwości terapii, ale także poprawiają rokowanie pacjentów. Nową propozycją są wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, których pozytywne działanie w NS zostało potwierdzone badaniem z randomizacją GISSI-HF. Niestety, coraz trudniej jest wykazać skuteczność kliniczną nowych metod terapeutycznych. Nie do końca udało się udowodnić skuteczność statyn w NS, mimo iż zaprojektowano dwa duże badania z randomizacją – CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure*) i GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico*). Dlatego nawet niewielka poprawa rokowania w tej grupie chorych jest zawsze olbrzymim sukcesem medycyny.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, nowe metody terapeutyczne, kwasy omega-3.

Abstract

Heart failure is a more and more significant medical problem. We can observe an increasing tendency in morbidity but simultaneously we are reducing mortality in this disease. Many therapeutic possibilities which are the basis of heart failure treatment have been well known for many years and are well proven in many clinical trials. Nowadays we are trying to optimize the methods we know, both pharmacological and instrumental. Lately, we have also been focusing on non-pharmacological interventions due to their lower cost and high efficacy as well. Dynamic development of modern instrumental methods and crossing borders in medicine leads to more possibilities for the patient and doctor to choose to treat both diseases implicated in the aetiology of heart failure and heart failure as well. Finally, new methods are being instituted which not only expand our possibilities but also improve the prognosis. A new proposal is polyunsaturated fatty acids omega-3. Their efficacy has strong proof in the GISSI-HF randomized trial. Unfortunately clinical efficacy of the new therapeutic methods is more difficult to prove. For example, clinical effectiveness of statins has not been proved by two large trials (CORONA and GISSI-HF). Therefore even a very small improvement of the prognosis in this group of patients is a great success for medicine.

Key words: heart failure, new therapeutic methods, omega-3 acids.

Wstęp

Niewydolność serca (NS) jest jedną z głównych przyczyn zgonów sercowo-naczyniowych. Niesie ze sobą 10-procentową śmiertelność w skali roku, a NS w stopniu IV w skali NYHA (*New York Heart Association*) to już prawie 50-procentowe ryzyko zgonu [1]. Z epidemiologicznego punktu widzenia ten problem się zwiększa. Właściwie każda choroba serca w swym naturalnym przebiegu prędzej czy później może doprowadzić do NS. Choroba niedokrwienna serca (ChNS), jako główny czynnik prowadzący do NS, jest coraz bardziej istotnym problemem we współczesnym świecie. Siedzący tryb życia, dieta bogata

ta w tłuszcze zwierzęce, stres czy palenie tytoniu obniżają granice wieku, w którym zapada się na ChNS. Dodatkowo, coraz skuteczniejsze metody leczenia ostrych zespółów wieńcowych (zwłaszcza tych, które w przeszłości kończyły się zgonem) prowadzą wprawdzie do mniejszej śmiertelności i dłuższego przeżycia pacjentów, lecz zarazem generują grupę chorych z NS. Drugi najczęstszy czynnik etiologiczny NS, czyli nadciśnienie tętnicze, spotyka się u prawie 1/3 społeczeństwa, a kolejne 30% ma ciśnienie wysokie prawidłowe, czyli większe ryzyko zachorowania na nadciśnienie w przyszłości [2]. Problem ten dotyczy coraz młodszych osób, a jak pokazują statystyki

efektywnie leczonych jest tylko ok. 8–11% chorych [2]. W związku z tym będzie zwiększała się populacja chorych na nadciśnienie, w dodatku źle kontrolowane. W połączeniu z wydłużającą się średnią życia może to prowadzić w tej grupie do rozwoju NS.

W związku z coraz częstszym występowaniem NS i prognozami na przyszłość leczenie tej grupy pacjentów wydaje się być jednym z priorytetów współczesnej medycyny. Obecnie celem leczenia jest przede wszystkim zmniejszenie śmiertelności, a także zmniejszenie liczby hospitalizacji, poprawa stanu klinicznego pacjenta, czyli jego komfortu. Z biegiem czasu do terapii NS były wprowadzane coraz to nowsze metody zarówno farmakologiczne, jak i inwazyjne. W dalszym ciągu poszukuje się jednak kolejnych, mimo iż współczesne leczenie NS wydaje się być skuteczne. Obecnie można już hamować wiele patomechanizmów istotnych zarówno w progresji NS, jak i prowadzących do zgonów w jej wyniku. Wspomniane wyżej problemy, w postaci zwiększającej się grupy chorych z NS, zmuszają jednak do ciągłej optymalizacji terapii i wdrażania nowych metod. Nowoczesne leczenie tego schorzenia to obecnie połączenie trzech obszarów – terapii niefarmakologicznej, farmakologii i leczenia zabiegowego.

Skala problemu

Z pewnością każdy lekarz–praktyk jest świadomy wagi problemu. Częstość występowania NS w Europie i USA szacuje się na ok. 1–4% populacji [3]. W USA w 2008 r. koszty związane z opieką nad pacjentami z NS wyniosły prawie 35 mld dolarów i były większe niż finansowanie leczenia wszystkich nowotworów łącznie [4]. W Polsce nie ma aktualnych i precyzyjnych badań epidemiologicznych, choć NS dotyczy prawdopodobnie ok. 1 mln osób, nie ma także danych dotyczących konsekwencji ekonomicznych diagnostyki i leczenia NS. Liczba zgonów z powodu NS jest porównywalna ze zgonami na skutek nowotworów zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet.

Co już wiadomo?

Już od kilku lat (m.in. w wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia NS) kładzie się duży nacisk na niefarmakologiczne aspekty terapii. Istnieją dowody naukowe, że dobra edukacja pacjenta i jego rodziny może istotnie zredukować śmiertelność w tej grupie chorych [5]. Jest to metoda w dalszym ciągu zbyt rzadko stosowana w naszym kraju, a dająca przecież bardzo wymierne korzyści, również ekonomiczne. W wielu krajach rozwiniętych podkreśla się, iż przeszkolenie pacjenta co do regularnej kontroli masy ciała, modyfikacji dawek diuretyków i diety (w tym przyjmowania płynów i spożycia soli kuchennej) może znacząco zmniejszyć liczbę wizyt lekarskich, hospitalizacji, a także poprawić komfort życia chorego. Powszechnie wiadomo, że jedną z częstszych przyczyn niepowodzeń leczenia jest brak zrozumienia przez pacjenta istoty schorzenia. W związku z tym planowa edukacja może znacznie usprawnić proces terapeutyczny w NS.

Ostatnio schemat leczenia farmakologicznego w NS jest stosunkowo stały. Substancje chemiczne stosowane w terapii mają za zadanie zablokować konkretne zjawiska patofizjologiczne zachodzące w organizmie. Jednym z najważniejszych elementów farmakoterapii jest blokowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) na różnych poziomach. Znane od lat 90. XX w. takie badania, jak CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*), SOLVD-Treatment (*The Studies of Left Ventricular Dysfunction*), SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*), AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*), TRACE (*The TRAndolapril Cardiac Evaluation*), przyniosły bardzo mocne argumenty za stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny II (ACEI) w NS. Powszechność takiego leczenia ugruntowała duża redukcja ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w tych badaniach (np. o 27% przy stosowaniu enalaprilu po roku obserwacji w badaniu CONSENSUS) [6]. Ponadto, ACEI zapobiegają niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego, zmniejszają retencję płynów i poprawiają komfort pacjenta. Z kolei badania RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) i EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) dały dowody na efektywność najpierw spironolaktonu, a następnie eplerenonu w NS. W badaniu RALES udowodniono, że spironolakton w dawce 25 lub 50 mg redukuje śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny o 30% w porównaniu z placebo. Również o 30% mniejsza była częstość hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych, w tym o 35% z powodu zaostrzenia NS [7]. Badanie EPHEUS wykazało z kolei skuteczność eplerenonu. Piętnastoprocentowa redukcja zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz taki sam wskaźnik redukcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia pozwoliły na wpisanie tego leku na listę substancji stosowanych w NS [8]. Z kolei beta-blokery długo były przeciwwskazane w NS. Dopiero pod koniec lat 90. ubiegłego wieku badanie CIBIS II (*The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*) wykazało skuteczność bisoprololu. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny były rzadsze w grupie bisoprololu o 32%, a przyjęcia do szpitala z powodu zaostrzenia NS mniejsze o 36% w porównaniu z placebo [9]. Kolejne badania kliniczne, takie jak COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*), MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure*) i SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*) (oceniające odpowiednio: karwedilol, metoprolol i nebiwolol), również zakończyły się sukcesem. Wykazano zmniejszenie śmiertelności o 34–35%, a w badaniu SENIORS o 14% [10–12]. Cała gama diuretyków (zarówno tiazydowych, jak i preferowanych, pętlowych) pomaga niwelować jeden z podstawowych patomechanizmów objawów klinicznych w NS, jakim jest retencja płynów. Wspomniana wcześniej edukacja pacjenta umożliwia samodzielne dostosowanie dawki leku do dynamiki choroby, a tym samym ogranicza konieczność kontaktu

z szeroko pojętą służbą zdrowia. Odpowiednie dobranie tej formy farmakoterapii zapewnia stabilizację stanu klinicznego. Należy również wspomnieć o digoksynie, która do niedawna była wręcz podstawowym lekiem w NS. Obecnie zepchnięta na dalszy plan w algorytmie leczenia, pozostaje substancją sprawdzającą się w grupie chorych na migotanie przedsionków. Zasadniczą wadą jest konieczność kontroli jej stężenia we krwi ze względu na wąski przedział terapeutyczny. Również leczenie inwazyjne w postaci implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów (*implantable cardioverter defibrillator* – ICD) i terapia resynchronizująca (*Cardiac Resynchronization Therapy* – CRT) mają za sobą silne dowody potwierdzające efektywność w postaci badań MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*), AVID (*Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators*) (porównanie leczenia antyarytmicznego z ICD, gdzie ICD okazały się istotnie skuteczniejsze), COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure*) (porównujące leczenie farmakologiczne z terapią resynchronizującą z rozrusznikiem lub rozrusznikiem-defibrylatorem – udowodniono istotną redukcję zgonów i hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny) czy badania CARE-HF (*Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure*) [13–16]. Pozwoliło to wyjść poza granice farmakoterapii w przypadku chorych ze wskazaniami do tego typu leczenia. Połączenie tych metod terapeutycznych umożliwiło znaczne zredukowanie śmiertelności w NS i wydłużenie przeżycia (tab. 1.).

Nie można nie wspomnieć o całej gamie leczenia zabiegowego. Przeszkórne interwencje wieńcowe i pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery bypass graft* – CABG) – jako istotne metody w leczeniu ChNS – znalazły też miejsce w terapii NS. Chociaż nie ma dużych badań z randomizacją potwierdzających, że rewaskularyzacja tętnic wieńcowych redukuje objawy NS, a ponadto brak jest precyzyjnych wytycznych co do stosowania tego typu leczenia (decyzja jest podejmowana indywidualnie), w wyselekcjonowanej grupie chorych na ChNS mogą to być metody przynoszące korzyści [17]. Podobnie rzecz ma się z chirurgią zastawek serca. Wady zastawkowe są często przyczyną NS lub też mają istotny wpływ na przebieg choroby (np. w postaci zaostrzenia stanu klinicznego). Postęp w tej dziedzinie medycyny jest tak ogromny, że współcześnie można zaproponować choremu wiele procedur zabiegowych, poczynając od tradycyjnych (z otwarciem klatki piersiowej), aż po mniej inwazyjne, jak przeszskórne i przezkoniuszkowe zabiegi implantacji zastawek lub ich plastyki. Każda decyzja o leczeniu zabiegowym wad zastawkowych powinna być jednak podejmowana w oparciu o stan kliniczny pacjenta, jak również po wykorzystaniu metod farmakologicznych.

Pewnym pomostem między farmakologią i wspomnianymi powyżej metodami kardiokirurgicznymi a transplantacją serca jest LVAD (*left ventricular assist devices*), czyli urządzenia do wspomagania lewej komory. Obecne wytyczne postępowania w NS sugerują stosowanie LVAD

Tab. 1. Metoda leczenia niewydolności serca a względna redukcja ryzyka zgonu (na podstawie [21])

Metoda leczenia niewydolności serca	Względna redukcja ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [%]
ACEI/ARB	17–25
beta-blokery	34–35
antagoniści aldosteronu*	15–30
nitraty*	43
ICD*	23
CRT*	36
n-3-PUFA	9

* dla pacjentów ze wskazaniami

u chorych oczekujących na przeszczep lub u pacjentów po ostrym zapaleniu mięśnia sercowego powikłanego niewydolnością krążenia. Obserwacje i badania pokazują jednak, że LVAD jest nie tylko sposobem na „doczekanie” do zabiegu. W grupie chorych, u których trzeba było urządzenie odłączyć (ze względu na powikłania infekcyjne czy awarię), znajdowali się pacjenci, którzy odnieśli trwałe korzyści ze stosowania tej metody leczniczej. Podobne wnioski można wysnuć z badań klinicznych i obserwacji. Badanie REMATCH (*The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure*), oceniające pacjentów zdyskwalifikowanych od transplantacji serca, pokazało, że LVAD wydłużyło przeżycie w porównaniu z optymalną farmakoterapią oraz poprawia wydolność ocenianą w skali NYHA [18]. Co więcej, istnieją doniesienia, iż po pewnym okresie stosowania LVAD i odłączeniu urządzenia stan chorego poprawia się w znaczący sposób oraz następuje swoista regresja objawów klinicznych i zmian strukturalnych w mięśniu sercowym [19]. Mimo że istnieje bardzo dużo środków terapeutycznych w NS, to jednak wielu chorych ostatecznie osiąga najbardziej zaawansowany poziom niewydolności, gdzie ostateczną formą leczenia jest transplantacja serca. W dalszym ciągu jest to metoda mająca ograniczenia (głównie w postaci małej liczby dawców), jednak daje ona szansę chorym z krańcową niewydolnością nierokującą poprawy na skutek innych metod terapeutycznych. Obecnie szacuje się, że dzięki przeszczepowi i skutecznemu leczeniu immunosupresyjnemu około połowa pacjentów może przeżyć 10 lat. W tym miejscu nasuwa się pytanie o ludzi młodych, których spodziewana długość życia wynosi 40–50 lat. W jaki sposób można pomóc tej grupie chorych? Wydaje się, że obecnie jedynym rozwiązaniem jest sztuczne serce, które istotnie przedłuży przeżycie u chorych z ciężką NS [20].

Z jednej strony, w związku z coraz częstszym występowaniem w populacji nadciśnienia tętniczego, ChNS i ostrych zespołów wieńcowych i coraz skuteczniejszym leczeniem tych schorzeń (w postaci wydłużania przeży-

cia) zwiększa się także grupa chorych z NS. Z drugiej strony, efektywne leczenie (zarówno farmakologiczne, jak i inwazyjne) dające w rezultacie dużą, często kilkudziesięcioprocentową redukcję ryzyka zgonu spowodowało, że dużo trudniej jest wykazać skuteczność każdej nowej metody terapeutycznej.

Czy można jeszcze bardziej poprawić rokowanie chorych na niewydolność serca?

Badanie GISSI-HF

Badanie grupy GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico*) oceniało skuteczność działania estrów etylowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (*Polyunsaturated Fatty Acids* – n-3-PUFA) w grupie chorych na objawową niewydolność krążenia. Badania doświadczalne sugerowały, że n-3-PUFA mogą mieć wpływ na agregację płytek krwi, funkcję komórek, ciśnienie tętnicze, a nawet rytm serca. W związku z doniesieniami eksperymentalnymi badacze grupy GISSI podjęli próbę wykazania skuteczności n-3-PUFA również w NS. GISSI-HF było badaniem przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i z randomizacją, które objęło 7046 chorych. Pacjentów przydzielono do dwóch grup: otrzymujących n-3-PUFA – 3494 osoby, oraz placebo – 3481 osób. Do badania włączano chorych na objawową niewydolność krążenia (II–IV stopień w skali NYHA) o jakiegokolwiek etiologii. Zarówno grupa poddawana interwencji, jak i kontrolna nie różniły się statystycznie między sobą. W badaniu stosowano estry etylowe kwasów omega-3 w postaci kapsułki zawierającej 840 mg kwasu eikozapentanowego i kwasu dokozaheksanowego oraz 10 mg rosuwastatyny. Każdy pacjent był ponadto leczony wg aktualnych standardów dla NS. I tak, ponad 90% badanych otrzymywało ACEI/ARB, 90% diuretyk, 65% beta-bloker, 40% spironolakton, 37% digoksynę (chorzy nie różnili się pod tym względem w obu podgrupach). Głównymi punktami końcowymi były: zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi m.in.: nagły zgon sercowy, zgon z przyczyn krążeniowych lub przyjęcie do szpitala z jakiegokolwiek powodu oraz przyjęcie do szpitala z powodu niewydolności krążenia, zawału serca lub udaru. Po 3,9-roczej obserwacji wykazano, że regularne stosowanie n-3-PUFA redukuje śmiertelność całkowitą (o 9%) oraz zmniejsza częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 8%). Dodatkowo, w grupie n-3-PUFA zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (redukcja o 10%), hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (redukcja o 7%) oraz hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny (redukcja o 6%) były istotnie statystycznie rzadsze niż w grupie placebo [22]. Należy podkreślić, że redukcja ta występowała jako dodatkowa w stosunku do klasycznego leczenia NS. Dlatego wysunięto hipotezę, iż estry etylowe kwasów omega-3 dodatkowo mogą poprawiać rokowanie poprzez zmniejszenie

śmiertelności i hospitalizacji w tej grupie pacjentów o kolejne 9%. Badacze grupy GISSI oceniali także wpływ n-3-PUFA na zaburzenia rytmu, które są jedną z głównych przyczyn zgonów w NS. Niestety, tutaj nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie między oboma grupami, choć zarysowała się jednak pewna tendencja do zmniejszenia epizodów zaburzeń rytmu w grupie leczonej n-3-PUFA w porównaniu z placebo, mimo braku istotności statystycznej. Istotny był natomiast fakt, że częstość hospitalizacji z powodu arytmii komorowych była mniejsza o 28% niż w grupie kontrolnej [23].

Statyny

Statyny już na dobre „zadomowiły się” w wielu wytycznych kardiologicznych. Kolejnym krokiem było więc wykazanie, że są one równie skuteczne w NS. Możliwe mechanizmy mogące prowadzić do poprawy rokowania w NS to tzw. działanie pleiotropowe, czyli przeciwzapalne, przeciwkrzepliwie i antyoksydacyjne, oraz działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy. Jednak w 2000 r. opublikowano hipotezę endotoksynowo-lipoproteinową (*endotoxin-lipoprotein hypothesis*) autorstwa Rauchhausa i wsp., która głosiła, że mniejsze stężenie lipoprotein prowadzi do zwiększenia stężenia endotoksyn (lipopolisacharydów) w organizmie na skutek niezwiązania ich w przewodzie pokarmowym przez te lipoproteiny. W konsekwencji zwiększone stężenie endotoksyn stymuluje produkcję czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) i zarazem prowadzi do zaostrzenia NS [24]. Rauchhaus wykazał także, że zdecydowanie gorsze rokowanie dotyczyło chorych ze stężeniem cholesterolu całkowitego $\leq 5,2$ mmol/l. Z jednej strony, zarówno w rocznej, jak i w 3-letniej obserwacji przeżywalność chorych była większa w grupie ze stężeniem cholesterolu całkowitego $\geq 5,2$ mmol/l [25], z drugiej strony, dochodziły wyraźne sygnały, iż terapia statynami może być niezwykle efektywna wśród pacjentów z NS. Horwich i wsp. ocenili 551 chorych, których podzielono na dwie podgrupy – przyjmujących statyny i bez takiego leczenia. W grupie leczonej (różnymi statynami) uzyskano wyraźną poprawę przeżycia, bez konieczności przeszczepu serca [26]. Należy poza tym wziąć pod uwagę, że najczęstszą etiologią NS jest tło niedokrwienne. Przeciwdziałanie progresji miażdżycy, stabilizacja blaszki miażdżycowej i – co za tym idzie – zmniejszenie ryzyka ostrego epizodu wieńcowego jest zatem interwencją, która powinna poprawić rokowanie. Konieczne były więc duże badania kliniczne z randomizacją.

Takim badaniem było badanie CORONA, w którym wzięło udział 5011 starszych chorych, podzielonych na dwie podgrupy (2514 osób w grupie badanej i 2497 osób w grupie kontrolnej). W grupie poddawanej interwencji zastosowano rosuwastatinę w dawce 10 mg. Obserwacja trwała blisko 33 miesiące, jednak wyniki nie były zadowalające. Rosuwastatyna nie zmniejszyła istotnie śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych. Zaobserwowano natomiast istotnie statystycznie mniejszą liczbę hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, z przyczyn sercowo-

-naczyniowych i z powodu zaostrzenia NS. Dodatkowo, liczba działań niepożądanych była wręcz mniejsza niż w grupie placebo [27]. Podobne wnioski wyciągnięto z badania GISSI-HF, gdzie interwencji poddano 4574 pacjentów (2285 także otrzymywało 10 mg rosuwastatyny). Podobnie jak w badaniu CORONA nie było istotnie statystycznej różnicy między grupą badaną a kontrolną w kwestii punktu końcowego, jak również nie było istotnej różnicy w liczbie działań niepożądanych [23]. Nasuwa się więc pytanie, czy statyny mają miejsce w terapii NS? Niektóre badania z randomizacją, jednak z analizą *post hoc* dotyczącą wpływu statyn pokazują, że ta grupa leków może mieć korzystne działanie w NS [28–30]. Badania CORONA i GISSI-HF, swoiście ukierunkowane na ocenę wpływu statyn na NS, pokazują jednak coś zupełnie odmiennego. Należy jednak pamiętać, że główny czynnik etiologiczny NS, jakim jest ChNS, wręcz wymaga stosowania statyn w terapii. Inne choroby, takie jak nadciśnienie tętnicze, są często powiązane z dyslipidemią lub dotyczą chorych dużego ryzyka, u których istnieją skłonności do stosowania statyn choćby profilaktycznie. Wydaje się zatem, że inhibitory reduktazy HMG-CoA (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A) będą również stale obecne w leczeniu pacjentów z NS, mimo braku dowodów naukowych na ich skuteczność w redukcji śmiertelności w tej grupie chorych.

Podsumowanie

Niewydolność serca jest jednym z najistotniejszych problemów współczesnej medycyny. Istnieją prognozy mówiące, że w XXI w. będzie to jedna z najczęstszych chorób na świecie, nie tylko ze względu na śmiertelność z jej powodu, lecz także na wzrastającą liczbę zachorowań. Należy podkreślić, że nawet optymalne leczenie stosowane w tej grupie chorych (farmakologiczne czy inwazyjne) nie pozwala lekarzom spać spokojnie. Utrzymująca się duża śmiertelność i zachorowalność zmuszają do poszukiwania lepszych i skuteczniejszych możliwości terapeutycznych. Jak trudne to zadanie, niech świadczy fakt, że redukcja zgonu z powodu NS o kilka procent jest obecnie uważana za dużą. Wynika to z coraz lepszego leczenia tej grupy chorych. Poszukując zatem nowych i zarazem nowoczesnych metod terapeutycznych, należy zdawać sobie sprawę, że najprawdopodobniej nie uda się dorównać skuteczności ACEI, antagonistów aldosteronu czy beta-blokerów w redukcji śmiertelności w NS. Wydaje się więc, że kilkuprocentowa poprawa rokowania pacjentów otrzymujących kwasy omega-3 jest dużym osiągnięciem. Brak istotnego efektu stosowania rosuwastatyny być może nieco rozczarowuje. Jednak powszechność zaburzeń lipidowych w populacji pacjentów z NS nie pozwala rezygnować z leczenia hipolipemizującego, mimo braku mocnych dowodów naukowych.

Piśmiennictwo

1. Dubiel J, Korewicki J, Grodzicki T. Niewydolność serca. Via Medica, Gdańsk 2004.
2. Bandosz P, Ignaszewska-Wyrzykowska A, Labon M i wsp. Bieżąca analiza czynników społecznych, ekonomicznych i socjologicznych

oraz ich potencjalnego związku ze wskaźnikami zachorowalności oraz umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego w Polsce; dostępne na: www.polkard.org/2007_01_08_opracowanie-%20ostat.doc.

3. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Euro Heart J* 2008; 29: 1224–40.
4. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
5. Hebert KA, Horswell RL, Dy S, et al. Mortality benefit of a comprehensive heart failure disease management program in indigent patients. *Am Heart J* 2006; 151: 478–83.
6. 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: 1429–35.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
9. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
10. Wollert K, Drexler H. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the? -blocker world? *Circulation* 2002; 106: 2164–6.
11. 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: 1295–302.
12. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al.; SENIORS investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27: 562–8.
13. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83.
14. Causes of death in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1552–9.
15. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
16. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928–32.
17. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, 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 Heart J* 2008; 29: 2388–442.
18. Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 9–17.

19. Frazier OH, Myers TJ. Left ventricular assist system as a bridge to myocardial recovery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 734-41.
20. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, et al.; CardioWest Total Artificial Heart Investigators. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 859-67.
21. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
22. Grabowski M. Estry etylowe wielonienasyconych kwasów omega-3 w niewydolności serca – wyniki badania GISSI-HF. *Kardiologia Pol* 2008; 66: 1243-4.
23. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
24. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-3.
25. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933-40.
26. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642-8.
27. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
28. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 977-87.
29. Levy WC. Observational studies of statins in systolic heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 201-8.
30. Krum H, Latini R, Maggioni AP, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007; 119: 48-53.

*prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka
lek. Piotr Kusak*

*I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie*

kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz