

## Co farmaceuta powinien wiedzieć o leczeniu przewlekłej niewydolności serca?

### *What pharmacist should know about chronic heart failure?*

Anna Jabłecka<sup>1</sup>, Anna Skołuda<sup>1</sup>, Paweł Bogdański<sup>2</sup>, Artur Cieślewicz<sup>1</sup>,  
Katarzyna Korzeniowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

W artykule przedstawiono podstawowe informacje związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca. (*Farm Współ 2010; 3: 87-91*)

*Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność serca, leczenie*

### Summary

The article presents the important information about treatment of chronic heart failure (CHF). (*Farm Współ 2010; 3: 87-91*)

*Keywords: chronic heart failure, treatment*

Pomimo znaczącego postępu współczesnej kardiologii i kardiochirurgii, przewlekła niewydolność serca (CHF) powoduje coraz więcej problemów i to nie tylko medycznych, ale także społecznych i ekonomicznych. Wszystkie przewidywania jednoznacznie wskazują, że częstość CHF w najbliższych dekadach wyraźnie wzrośnie. Szacuje się, że CHF występuje u 8-10% populacji powyżej 75 roku życia [1]. Rokowanie jest bardzo złe; 50% chorych umiera w ciągu 4 lat od klinicznego rozpoznania, a w grupie ze schyłkową CHF 50% pacjentów umiera w ciągu roku [2].

Patofizjologia CHF jest wyjątkowo złożonym procesem, u podłoża którego najczęściej leży pierwotne uszkodzenie serca. Najpowszechniejszą przyczyną uszkodzenia jest choroba niedokrwienna serca. CHF może stanowić także powikłanie nadciśnienia tętniczego, kardiomiopatii, zapalenia mięśnia sercowego [1].

Mechanizm uszkodzenia serca uruchamia wiele nie do końca poznanych procesów, spośród których

szczególne znaczenie ma pobudzenie neurohormonalne, dysfunkcja śródbłonna oraz wiele wtórnych zjawisk oddziaływujących na uszkodzone serce i prowadzących do przebudowy lewej komory, upośledzenia kurczliwości, przerostu, zwłóknienia, apoptozy oraz zaburzeń elektrofizjologicznych [3]. Zjawiska te determinują wystąpienie klinicznych objawów CHF, progresję tego zespołu klinicznego i w końcu prowadzą do śmierci. Typowe objawy niewydolności serca zgłaszane przez pacjentów to: osłabienie, zmęczenie, uczucie duszności w spoczynku lub podczas wysiłku, suchy kaszel, dyskomfort w jamie brzusznej, bóle nadbrzusza, brak łaknienia, nudności, wymioty, powiększenie obwodu brzucha (*ascites*), obrzęki wokół kostek, wielomocz nocny i skąpomocz dzienny, kołatania serca oraz szybki przyrost masy ciała związany z retencją płynów [4].

W badaniu lekarskim najczęściej stwierdza się: w początkowym okresie - brak odchyleń; w zaawansowanych stadiach - wyniszczenie, spoconą, bladą skórę, chłodne kończyny.

Ośłuchowo nad polami płucnymi obecne są trzeszczenia, rżenia i świsty.

Ośłuchowo nad sercem stwierdza się przyspieszoną jego czynność oraz obecność dodatkowych tonów serca. Występują także: powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe oraz obecność płynu w jamach opłucnowych i w jamie otrzewnowej [4].

Stwierdza się także obiektywnie istnienie morfologicznych i czynnościowych nieprawidłowości serca w spoczynku w postaci np. powiększenia serca, obecności trzeciego tonu i szmerów w sercu oraz nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym i podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego.

Dlatego u każdego pacjenta z CHF należy wykonać badania dodatkowe, które obejmują: elektrokardiogram spoczynkowy, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, echokardiografię i badania laboratoryjne, takie jak: morfologia krwi, stężenie elektrolitów w surowicy (sod, potas, magnez), stężenie kreatyniny w surowicy, szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej (GRF), stężenie glukozy w surowicy, próby wątrobowe oraz analiza moczu [4].

Pomocne może okazać się także oznaczenie peptydów natriuretycznych i troponin oraz wykonanie rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej serca, testów wysiłkowych, a także ambulatoryjnego monitorowania EKG [2].

Spśród najczęstszych przyczyn niewydolności serca spowodowanych chorobą mięśnia sercowego wymienia się: chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatie. Niewydolność serca mogą wywołać także toksyny, np. alkohol, kokaina, pierwiastki śladowe (rtęć, kobalt, arsenik) oraz leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanału wapniowego, leki antyarytmiczne i środki cytotoksyczne.

Istnieją także przyczyny endokrynne niewydolności serca, takie jak: cukrzyca, nadczynność i niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, niewydolność kory nadnerczy, nadmiar hormonu wzrostu, *pheochromocytoma* oraz *odżywcze*, w postaci otyłości, wyniszczenia, niedoboru tiaminy, selenu i karnityny. Wreszcie choroby z nacieczeniem tkanek, takie jak: sarkoidoza, amyloidoza, hemochromatoza, choroby tkanki łącznej oraz inne – choroba Chagasa, zakażenie HIV, kardiomiopatia połogowa, skrajna niewydolność nerek, mogą prowadzić do wystąpienia niewydolności serca [2].

Zgodnie z klasyfikacją niewydolności serca wg

New York Heart Association (NYHA) wyróżnia się cztery stopnie kliniczne [5]:

- I° – wydolność wysiłkowa bez ograniczeń-zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia; duszności ani kołatania serca
- II° – niewielkie ograniczenie wydolności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku; ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie; kołatanie serca lub duszność
- III° – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykle powoduje wystąpienie objawów
- IV° – każda aktywność fizyczna powoduje dolegliwości: objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości.

W 2005 roku dwie organizacje American College of Cardiology i American Heart Association (ACC/AHA) przedstawiły nową klasyfikację CHF [6]. Progresja CHF podzielona została na cztery fazy (A – D). Faza A obejmuje chorych z ryzykiem rozwoju niewydolności serca. Ostatni etap, czyli faza D charakteryzuje schyłkową postać CHF oporną na leczenie farmakologiczne.

W nowej klasyfikacji wzięto pod uwagę istnienie różnych czynników ryzyka, nieprawidłowości strukturalne i czynnościowe serca oraz objawy niewydolności serca. Opracowanie to, w odróżnieniu do klasyfikacji NYHA, umożliwia indywidualizację terapii w zależności od wyjściowej przyczyny CHF oraz od stopnia zaawansowania choroby.

Klasyfikacja CHF wg ACC/AHA:

- Faza A – duże ryzyko niewydolności serca, ale bez objawów i zmian strukturalnych w sercu
- Faza B – zmiany strukturalne w sercu, ale bez podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności serca
- Faza C – zmiany strukturalne w sercu i występujące obecnie lub w przeszłości objawy niewydolności serca
- Faza D – niewydolność serca oporna na leczenie, wymagająca specjalistycznych działań medycznych

Leczenie przewlekłej niewydolności serca jest trudną i złożoną sztuką postępowania objawowego. Leczenie to nie obejmuje najbardziej pożądanego działania, jakim jest eliminacja przyczyny choroby i ogranicza się praktycznie do zasady eliminowania

czynników wiodących do jej zaostrzenia lub stałej progresji.

Aktualnie nadrzędnym celem leczenia przewlekłej niewydolności serca jest przede wszystkim zmniejszenie śmiertelności, a więc wydłużenie życia, zapobieganie wystąpieniu bądź progresji uszkodzenia mięśnia sercowego i jego przebudowie, zmniejszenie ilości hospitalizacji oraz istotne złagodzenie objawów chorobowych, a także poprawa jakości życia chorych [1,3].

Udowodniono, że stosowanie się do zaleceń lekarskich zmniejsza chorobowość i śmiertelność chorych z CHF. Niestety nawet w krajach rozwiniętych tylko 20-60% chorych z CHF przyjmuje właściwie leki i stosuje się do zaleceń.

Ważne jest rozpoznawanie wczesnych objawów pogorszenia. Celowi temu służy postępowanie nefarmakologiczne, które polega na unikaniu zachowań, które mogłyby pogorszyć stan zdrowia chorego z CHF. Zwraca się uwagę na edukację chorych, która powinna obejmować np. codzienne ważenie się i rozpoznanie szybkiego przyrostu masy ciała oraz stosowanie leków diuretycznych w sposób elastyczny [2].

Istotne jest rozumienie wskazań, sposobu dawkowania i działania leków, rozpoznawanie polekowych niepożądanych objawów, a także zaprzestanie palenia papierosów, systematyczne pomiary ciśnienia tętniczego krwi, ograniczenie podaży sodu i nadmiernej ilości płynów, ograniczenie spożycia alkoholu oraz regularne ćwiczenia dostosowane do progresji schorzenia. Należy także zalecić coroczne szczepienia przeciwko grypie oraz zalecić unikania leków nasilających CHF (szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

## Leczenie farmakologiczne

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz inne organizacje opracowały wiele zaleceń dotyczących postępowania farmakologicznego w niewydolności serca.

- **Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) [1,7]**

Udowodniono, że leczenie ACEI powoduje zmniejszenie śmiertelności, łagodzi objawy kliniczne, poprawia jakość życia i zapobiega hospitalizacjom. Stosowane są najczęściej kaptopril, enalapryl, lizynopryl, ramipryl, perindopryl, chinalapryl, trandolapryl.

Mechanizm działania ACEI obejmuje działanie

hemodynamiczne, humoralne oraz narządowe.

1. Hemodynamiczne działanie ACEI polega na obniżeniu ciśnienia tętniczego, zmniejszeniu oporu obwodowego, zmniejszeniu obciążenia wstępnego i następczego, zwiększeniu przepływu wieńcowego oraz zwiększeniu wydalania sodu i wody.
2. Humoralne działanie ACEI obejmuje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu, wazopresyny oraz wzrost stężenia bradykininy, tlenku azotu, prostaglandyn i tkankowego aktywatora plazminogenu.
3. Narządowe działanie to przede wszystkim regresja przerostu i włóknienia mięśnia sercowego, zwolnienie progresji miażdżycy w naczyniach, zmniejszenie białkomoczu i ochrona kłębuszków nerkowych oraz w zakresie układu nerwowego zahamowanie układu adrenergicznego i zmniejszenie odruchu z baroreceptorów

Podczas stosowania ACEI mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: pogorszenie czynności nerek, hiperkaliemia, objawowe niedociśnienie oraz kaszel.

- **Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne [7]**

Działanie tej grupy leków polega na ich blokującym wpływie na receptory beta 1 (występujące w mięśniu sercowym), beta 2 (znajdują się głównie w naczyniach obwodowych), ale niektóre z nich mają również aktywność alfa-adrenolityczną (zmniejszając opory naczyniowe). W przeszłości przeciwwskazane, obecnie wiadomo, że powodują poprawę czynności serca i odwrócenie patologicznej przebudowy lewej komory.

W leczeniu CHF stosowane są (na podstawie randomizowanych badań klinicznych) następujące beta blokery: bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu oraz nebiwolol.

Stosowanie tej grupy leków może spowodować wystąpienie działań niepożądanych takich jak - objawowe niedociśnienie, zaostrzenie CHF, nadmierną bradykardię.

- **Leki blokujące receptor AT1 (sartany)**

Stanowią alternatywę dla chorych nietolerujących ACEI. Leki te zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość hospitalizacji. Działają poprzez blokowanie angiotensyny II na poziomie tkankowych receptorów. Najczęściej stosowane to: kandesartan i walsartan.

Sartany wywołują działania niepożądane typowe dla ACEI, z wyjątkiem nasilonego kaszlu [4].

- **Antagoniści aldosteronu**

Z chwilą, gdy zwrócono uwagę na niekorzystną rolę aldosteronu w patogenezie CHF, leki tej grupy stały się ważnym elementem leczenia chorych z CHF. Rekomendowane są obecnie dwa preparaty - spironolakton i eplerenon.

Podczas stosowania antagonistów aldosteronu mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: hiperkaliemia, pogorszenie czynności nerek oraz powiększenie i obrzmienie piersi [7].

- **Hydralazyna i dwuazotan izosorbidu**

Leki te stosowane są w CHF jedynie w sytuacji nietolerancji ACEI i sartanów. Hydralazyna zmniejsza opór obwodowy, zwiększa aktywność układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dwuazotan izosorbidu rozszerza naczynia krwionośne (głównie łożysko żylne), zmniejsza opór obwodowy i zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen.

Możliwe działania niepożądane:

Hydralazyna może wywołać objawowe niedociśnienie oraz zespół rzekomo-toczniowy.

Dwuazotan izosorbidu może spowodować odczyny alergiczne, spadek ciśnienia tętniczego, potliwość, zaczerwienienie skóry, bóle i zawroty głowy oraz nudności i wymioty [7].

- **Glikozydy naparstnicy**

Digoksyne nie jest obecnie lekiem pierwszego rzutu w leczeniu CHF. Do leczenia włącza się ją, zwłaszcza w III i IV klasie NYHA szczególnie, gdy współistnieje migotanie przedsionków i tachyarytmia. Stosowanie digoksyne wymaga stałej kontroli, gdyż lek charakteryzuje wąski współczynnik terapeutyczny. Najczęstsze objawy „przenaparstnicowania” to objawy żołądkowo-jelitowe (utrata łaknienia, nudności i wymioty, biegunka) oraz sercowe w postaci bradykardii, bloku zatokowo-przedsionkowego lub przedsionkowo-komorowego, ekstrasystolii komorowej, bigemini oraz częstoskurczu nadkomorowego i komorowego. Charakterystycznym objawem zatrucia digoksyne jest widzenie w kolorze żółto-zielonym [3,7].

- **Leki moczopędne**

Leki moczopędne działają bezpośrednio na nerki zwiększając diurezę. Hamują wchłanianie sodu z cewek w różnych częściach nefronu.

Diuretyki zaleca się u chorych z klinicznymi objawami zastoiny. Leki te zmniejszają objawy zastoiny żylnej w krążeniu płucnym i systemowym. Należy je stosować w połączeniu z ACEI i sartanami. U chorych z obrzękami opornymi na leczenie z dużą ostrożnością można łączyć tiazydy z diuretykami pętlowymi.

Podczas przewlekłego stosowania tej grupy leków mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: hiponatremia, hiperurikemia, alkaloza, hipomagnezemia, nietolerancja węglowodanów, zaburzenia gospodarki lipidowej, trombocytopenia i leukopenia.

Stosowane są:

1. Pętlowe leki moczopędne np.: furosemid, bumetanid, torasemid
2. Diuretyki tiazydowe np.: bendroflumetiazyd, hydrochlorotiazyd, metolazon, indapamid
3. Leki moczopędne oszczędzające potas np.: Amilorid, Triamteren

W leczeniu CHF stosowane być mogą także leki przeciwzakrzepowe (antagoniści witaminy K) oraz statyny. Ich zastosowanie determinuje sytuacja kliniczna chorego na CHF [7].

Postęp w zakresie farmakoterapii CHF doprowadził w ostatnich dwóch dekadach do istotnego obniżenia chorobowości i śmiertelności spowodowanej tym zespołem klinicznym. Zasadniczą przyczyną poprawy był wzrost liczby nowych skuteczniejszych leków (ACEI, sartany, beta-blokery), które stosowane są bezterminowo. Należy także podkreślić, że większość pacjentów z CHF to osoby w wieku podeszłym, często cierpiące z powodu chorób niepowiązanych z układem sercowo-naczyniowym. Zwiększa to dodatkowo liczbę preparatów, które chorzy muszą przyjmować. Powstaje zatem problem polipragmazji CHF [8]. W tym kontekście bardzo istotna staje się znajomość działań niepożądanych leków standardowo zalecanych oraz interakcje lekowe.

Adres do korespondencji:

Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Tel.: (+48 61) 853-31-61

E-mail: ajabłecka@ump.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Karasek D i wsp. Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008;3:242-8.
2. Europejskie wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenie ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2008;66:11(Suppl 4).
3. Jabłecka A. Ocena wybranych wskaźników neurohormonalnych i metabolicznych osocza u leczonych farmakologicznie chorych w przewlekłą niewydolnością serca. Rozprawa habilitacyjna. Poznań 1998.
4. Mandecki T (red.). *Kardiologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
5. Criteria Committee of the New York Heart Association, Dolgin M, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, eds. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9<sup>th</sup> ed. Boston, MA: Little, Brown &Co; 1994.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure In the adult; report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *Circulation* 2005;112:e154-235. Epub 2005 Sep 13.
7. Kostowski W (red.). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Warszawa: PZWL; 2001.
8. Flesh M, Erdmann E. Polipragmazja w leczeniu niewydolności serca. *Kardiologia po Dyplomie* 2007;6:113-24.