

## Najnowsze wytyczne w zakresie farmakoterapii niewydolności serca. Część 2

### *The current guidelines for management of heart failure. Part 2*

Agnieszka Skotnicka<sup>1</sup>, Anna Jabłecka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Chemicum

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Niewydolność serca (HF) jest poważnym problemem epidemiologicznym i jednym z najpowszechniej występujących zespołów przewlekłych. Niniejszy artykuł jest kontynuacją części pierwszej i zawiera szczegółowe omówienie farmakoterapii HF zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) oraz omówienie toku postępowania klinicznego pacjentów z HF w świetle aktualnych wytycznych *American Heart Association* (AHA). Według wytycznych ESC oraz AHA rozpoznawanie i leczenie HF powinno podlegać stałej modyfikacji. Podstawę farmakoterapii stanowią inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-i) oraz antagoniści receptora angiotensyny II typu AT<sub>1</sub> (ARB) stosowane wraz z beta-blokerami (LBA), lub w uzasadnionych przypadkach, antagonistami aldosteronu (MRA). Wskazano bezdyskusyjną korzyść terapii ACE-i u pacjentów z łagodnym, średnio lub ciężkim przebiegiem HF z obniżoną frakcją wyrzutową serca oraz pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory po przebytych zawale mięśnia sercowego. HF jest jednym z najpoważniejszych wyzwań epidemiologicznych o implikacjach społecznych, finansowych i zdrowotnych, i dalszy rozwój badań w zakresie postępowania diagnostycznego, terapeutycznego oraz prewencyjnego jest kontynuowany. (*Farm Współ* 2018; 11: 231-238)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, wytyczne ESC, wytyczne AHA

### Abstract

Heart Failure (HF) is a serious epidemiological problem of today's society and one of the most common chronic diseases associated with high mortality. This review paper is a continuation of part one, and presents the current *European Society of Cardiology* (ESC) and *American Heart Association* (AHA) guidelines regarding pharmacotherapy management of HF. According to both group of guidelines, the management of HF should be evidence-based and constantly modified according to current clinical condition. The core pharmacotherapy based on guidelines should involve the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE -i), or angiotensin II receptor blockers (ARBs), or in justified cases, antimineralocorticoid antagonists (MRA). The indisputable role of ACE-i's has been established in pharmacotherapy of mild, moderate and severe HF with reduced ejection fraction. ACE-i's also should be used in asymptomatic left ventricular dysfunction following myocardial infarction. Heart failure is one of the most serious epidemiological challenge, therefore the research in diagnosis, pharmacotherapy and prevention will continue. (*Farm Współ* 2018; 11: 231-238)

Keywords: heart failure, ESC guidelines, AHA guidelines

### Wstęp

Poniższy artykuł jest kontynuacją przeglądu najnowszych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) oraz zawiera omówienie wytycznych *American Heart Association* (AHA) w zakresie postępowania

terapeutycznego pacjentów z niewydolnością serca celem wsparcia procesu decyzyjnego podczas prowadzonej opieki nad pacjentami oraz ujednoczenia sposobu postępowania zespołów klinicznych. Część ta skupia się na omówieniu aktualizacji wytycznych

wraz z podsumowaniem, co, ze względu na ograniczenia redakcyjne czasopisma, nie mogłoby zostać umieszczone w części pierwszej pracy.

### Wytyczne ESC w zakresie farmakoterapii

Główne cele terapeutyczne niewydolności serca (HF) to poprawa stanu klinicznego, wydolności wysiłkowej i jakości życia pacjentów. Prowadzona opieka nad pacjentem z HF powinna prowadzić do zmniejszenia liczby hospitalizacji i dążyć do redukcji śmiertelności w tej grupie chorych.

Za kryterium oceny efektywności farmakoterapii uznaje się aktualnie zapobieganie hospitalizacjom oraz poprawa wydolności fizycznej pacjentów przy założeniu, że interwencja nie zwiększa ryzyka zgonu [1]. Prezentowane zalecenia zostały uszeregowane według siły dowodów klinicznych i uzyskiwanych korzyści w postaci redukcji liczby hospitalizacji (tabela: I i II).

### Postępowanie farmakologiczne w przypadku HFrEF

Celem postępowania w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF)

jest poprawa statusu klinicznego chorych, wydolności wysiłkowej, jakości życia oraz zapobieganie hospitalizacjom i zmniejszenie śmiertelności. Wskazano, iż określone leki, dotychczas stosowane w HF, mają wyjątkowo niekorzystny wpływ na rokowanie długoterminowe, pomimo mierzalnych pozytywnych skutków w obserwacji krótkoterminowej. Z uwagi na udowodniony korzystny wpływ antagonistów neurohormonalnych, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-i), beta-blokerów (LBA), czy antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (MRA) na wzrost przeżywalności pacjentów, ich stosowanie jest wskazane u każdego chorego z HFrEF, przy braku przeciwwskazań lub braku tolerancji (Tabela III). Ponadto najnowsze doniesienia dotyczące połączenia walsartanu z sakubitrylem [2] wskazują, że lek ten może być stosowany jako alternatywa w leczeniu HFrEF. Z badań klinicznych nad tym połączeniem wynika, że efekt jego stosowania przewyższa korzyść ze stosowania samego ACE-i, co potwierdzają wyniki w postaci zmniejszenia się liczby epizodów hospitalizacji. Stąd zaleca się zamianę ACE-i na walsartan/sakubitryl u pacjentów, u których objawy nie są kontrolowane

Tabela I. Klasy zaleceń [9]

Table I. Classes of recommendations [9]

Klasa zaleceń	Definicja		Sugestia dotycząca zastosowania
I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne		jest zalecane/jest wskazane
II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu:	IIa - Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	należy rozważyć
		IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć
III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe		nie zaleca się

Tabela II. Poziomy wiarygodności danych [9]

Table II. Levels of evidence [9]

Poziom wiarygodności dowodów	Źródło
A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Tabela III. Zalecenia dotyczące stosowania wybranych leków w niewydolności serca [9]

Table III. Recommendations on use of selected drug groups in HF [9]

Zalecenie wraz z klasą i poziomem	Uwagi
<p><b>IA - ACE-i</b></p> <p>Powinny być stosowane łącznie z LBA u pacjentów z objawowym przebiegiem choroby w celu zmniejszenia stopnia hospitalizacji oraz ryzyka zgonu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazane u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową LV</li> <li>dawkowane stopniowo, zwiększane do maksymalnie tolerowanej dawki celem uzyskania odpowiednio wysokiego stopień hamowania układu RAAS</li> </ul> <p><b>Wskazania:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy stosować u wszystkich pacjentów z HF i LVEF &lt; 40%</li> <li>Leczenie i-go rzutu (łącznie z LBA i MRA) u pacjentów z HF w II–IV klasie wg NYHA, należy rozpoczynać na jak najwcześniejszym etapie choroby</li> <li>ACE-i przynoszą również korzyści u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory (I klasa wg NYHA)</li> </ol> <p><b>Przeciwwskazania:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Wywiad w kierunku obrzęku naczynioruchowego</li> <li>Rozpoznane obustronne zwężenia tętnic nerkowych</li> <li>Ciąża/ryzyko zajścia w ciążę</li> <li>Stwierdzona nadwrażliwość na lek/składniki</li> </ol> <p><b>Ostrożność:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hiperkaliemia (<math>K^+ &gt; 5,0</math> mmol/l)</li> <li>Dysfunkcja nerek (kreatynina &gt; 221 <math>\mu</math>mol/l [2,5 mg/dl] lub szacowany GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Objawowa lub ciężka bezobjawowa hipotonia (SBP &lt; 90 mm Hg).</li> <li>Istotne interakcje lekowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>suplementy K+/leki moczopędne oszczędzające K+, np. amilorid i tiamteren</li> <li>MRA</li> <li>inhibitory reniny</li> <li>NLPZ</li> <li>trimetoprim/trimetoprim-sulfametoksazol</li> <li>zamienniki soli z wysoką zawartością K+</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>IA - LBA</b></p> <p>Wskazane w połączeniu z ACE-i, u pacjentów o stabilnym przebiegu HF w celu zmniejszenia stopnia hospitalizacji oraz ryzyka zgonu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obniżają śmiertelność i zachorowalność pacjentów z objawową HF rEF, niezależnie od leczenia ACE-i oraz diuretykami</li> <li>wskazane jako terapia uzupełniająca leczenie ACE-i, a wprowadzenie do terapii powinno nastąpić jak najwcześniej po diagnozie</li> <li>rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić od niskich dawek, przez stopniowe zwiększanie do maksymalnie tolerowanej przez pacjenta</li> <li>zalecane u pacjentów z wywiadem przebytego zawału oraz bezobjawową dysfunkcją skurczową LV</li> </ul>
<p><b>IA - MRA</b></p> <p>Wskazane dla pacjentów HF rEF, z objawami pomimo optymalnej terapii ACE-i + LBA w celu zmniejszenia stopnia hospitalizacji oraz ryzyka zgonu [22,23].</p>	<p>Spirolakton i eplerenon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane u wszystkich objawowych pacjentów z hf (mimo leczenia ACE-i i LBA) oraz LVEF <math>\leq</math> 35%</li> <li>wależy zachować ostrożność u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz u chorych ze stężeniem potasu &gt; 5,0 mmol/l; wymagana rytunowa kontrola poziomu potasu i czynności nerek zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta</li> </ul>

optymalną terapią ACE-i. Nie potwierdzono jednoznacznie korzystnego wpływu antagonisty receptora angiotensyny II typu AT<sub>1</sub> (ARB) na śmiertelność chorych. Dlatego też ARB powinny być włączane do terapii tylko w przypadku nietolerancji ACE-i lub u pacjentów stosujących ACE-i, nietolerujących MRA.

Na podstawie wyników badań klinicznych można bez wahania wskazać, iż ACE-i zmniejszają śmiertelność i zachorowalność pacjentów z HF rEF i są zalecane u wszystkich pacjentów objawowych, u których nie

stwierdzono przeciwwskazań. Dawki powinny być stopniowo zwiększane do maksymalnie tolerowanych w celu uzyskania odpowiedniego hamowania układu renina angiotensyna aldosteron (RAAS). Niestety w praktyce klinicznej obserwuje się, że leczenie prowadzi się często na poziomie subterapeutycznym [3]. Także LBA powinny być włączone do farmakoterapii niezależnie od ACE-i, gdyż zmniejszają śmiertelność i zachorowalność u pacjentów objawowych [4].

Pomimo iż diuretyki są zalecane w celu kontroli obrzęków i zastojów u pacjentów z HF, ich ilościowy wpływ na śmiertelność i zachorowalność na przewlekłą HF nie został jednoznacznie potwierdzony w badaniach klinicznych. Zarówno diuretyki pętłowe, jak i tiazydowe obniżają ryzyko zgonu i spowalniają postęp choroby oraz poprawiają wydolność wysiłkową. Diuretyki pętłowe wywołują silną i krótkotrwałą odpowiedź w porównaniu z diuretykami tiazydowymi. Obie grupy działają synergistycznie i w połączeniu mogą być stosowane u pacjentów z opornymi na leczenie obrzękami. Celem terapii diuretykami jest osiągnięcie stanu euwolemii przy zastosowaniu możliwie najniższych, skutecznych dawek. Jeśli istnieje taka możliwość, zaleca się, aby pacjenci na podstawie świadomej samokontroli modyfikowali i dostosowywali dawkowanie zależnie od objawów zastoinowych czy masy ciała. Zatem leki moczopędne powinny być stosowane tylko w połączeniu z ACE-i (lub ARB), LBA i MRA do czasu ustąpienia objawów zastojów. Diuretyki tiazydowe mogą być stosowane u pacjentów z zachowaną funkcją nerek i łagodnymi objawami zastojów, jednak większość chorych wymaga podawania leków pętlowych (lub połączenia z tiazydami i MRA) ze względu na nasilenie objawów HF [5,6].

Od stosunkowo niedawna obecna na rynku iwabradyna (selektywny antagonistą kanału  $f$ , wybiórczo hamujący prąd rozrusznikowy  $I_f$  w komórkach węzła zatokowego) dzięki zdolności do obniżania częstości rytmu serca i korzystnym wpływie na poprawę wydolności wysiłkowej, zalecana się, aby iwabradyna była stosowana u pacjentów z rytmem zatokowym. Potwierdzona skuteczność iwabradyny w zmniejszaniu odsetka hospitalizacji dla podgrupy z HFrEF i LVEF < 35%, wiąże się także z istotną poprawą przeżywalności pacjentów. Stąd iwabradyna zalecana jest u pacjentów ze stabilną objawową HF (II–IV klasa wg NYHA) i LVEF  $\leq$  35% z rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca  $\geq$  70/min. Farmakoterapię iwabradyną należy rozpoczynać u stabilnych objawowo pacjentów z HF (II–IV klasa wg NYHA), którzy stosują leki o potwierdzonej skuteczności (ACE-i lub ARB, LBA, MRA) w maksymalnych, tolerowanych dawkach. Iwabradyna jest przeciwwskazana u pacjentów zdekompensowanych (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny, hipotonia), w niewydolności wątroby i nerek. Ponadto podczas terapii iwabradyną należy monitorować częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze i stan kliniczny [7, 8]. Z uwagi na to, że iwabradyna

obniża podwyższony u pacjentów z HF rytm serca i poprawia rokowanie, jej wprowadzenie do terapii powinno być zawsze rozważane.

Antagonistów receptora angiotensyny zaleca się jako alternatywę dla pacjentów nietolerujących ACE-i/ARB. Są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów z CHF [9].

Wprowadzenie do leczenia nowej grupy leków wpływających na RAAS oraz na układ obojętnych endopeptydaz (antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny, ARNI) oraz połączenia walsartan/sakubitryl, otworzyło nowe możliwości terapii dla tych chorych z HF, którzy nie tolerują ACE-i lub pomimo prowadzenia optymalnej terapii ACE-i, MRA czy LBA, nie osiągają zamierzonych efektów klinicznych [2,10].

Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu należy rozważać u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują zarówno ACE-i, jak i ARB [9].

Stosowanie digoksyny należy rozważać u pacjentów z rytmem zatokowym i objawową HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji, podkreślając, że efekt podawania digoksyny nie został nigdy oceniony u chorych otrzymujących równolegle LBA. Digoksynę można rozważyć u objawowych pacjentów z rytmem zatokowym mimo leczenia ACE-i (lub ARB), LBA i MRA w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji. U pacjentów z objawową HF digoksyna może być stosowana w celu zwolnienia częstości rytmu komór [9].

### Wytyczne American Heart Association (AHA/ACC)

*American College of Cardiology* (ACC), o charakterze towarzystwa naukowego, utworzone w 1949 roku, wraz z *American Heart Association* (AHA) od 1980 roku współtworzy i publikuje oparte na najnowszych doniesieniach naukowych zalecenia i wytyczne dla pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zalecenia oparte są na wynikach dostępnych badań klinicznych i uporządkowane w sklasyfikowany system rekomendacji celem poprawy jakości opieki pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wytyczne AHA/ACC posiadają status oficjalnych procedur postępowania i są wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej. Struktura zaleceń umożliwia dobór takiego postępowania, w którym uwzględnia się nie tylko diagnozę główną, ale również choroby współtowarzyszące.

Najnowsze wytyczne AHA zostały opublikowane w sierpniu 2017 roku, stanowiąc uaktualnienie wytycznych z 2013 [11]. Kluczowymi lekami, które AHA wskazuje jako podstawę farmakoterapii są ACE-i, ARB stosowane łącznie wraz z LBA lub w niektórych, uzasadnionych przypadkach stosowanie antagonistów aldosteronu. Wyniki randomizowanych badań klinicznych potwierdziły bezdyskusyjną korzyść terapii ACE-i u pacjentów z łagodnym, średnio lub ciężkim przebiegiem niewydolności serca ze obniżoną frakcją wyrzutową serca.

Wytyczne w zakresie farmakoterapii HFrEF są zbieżne z wytycznymi europejskimi i dotyczą stosowania ACE-i [12,13] lub ARB [14,15], ARNI [16] łącznie z LBA [17] lub antagonistami aldosteronu [18], w uzasadnionych przypadkach, także jako farmakoterapii pierwszego rzutu. Wyniki licznych randomizowanych badań klinicznych potwierdziły istotną redukcję odsetka zachorowalności i śmiertelności pacjentów z HFrEF od łagodnego do ciężkiego przebiegu, z lub bez towarzyszącej choroby niedokrwiennej serca [19-24]. W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na objawy niepożądane ACE-i, takie jak obrzęk naczynioruchowy (< 1% populacji pacjentów), a także na pacjentów, u których należy zachować szczególną ostrożność, tj. chorych z niewydolnością nerek, z podwyższonym poziomem potasu w surowicy (> 5 mmol/L) oraz z hipotonią [12,13]. Alternatywną grupą leków, jaką stanowią ARB zaleca się u pacjentów, u których występuje ryzyko obrzęku naczynioruchowego czy uporczywy kaszel wywołany przez ACE-i (około 20% pacjentów) [14], są połączenia selektywnego antagonisty receptora AT1 dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ang. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*, ARNI) [16]. Uaktualnione zalecenia ustosunkowują się również do nowej grupy terapeutycznej, ARNI, w tym szczególnie połączenia walsartan/sakubitryl, dla którego wykazano istotne korzyści w opóźnieniu progresji CHF oraz zmniejszonej liczby hospitalizacji [16]. W wytycznych z 2017 powtórzono stanowisko, iż na podstawie dostępnych danych nie ma istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi ACE-i i wdrażanie leku powinno odbywać się poprzez stopniowe zwiększanie dawki do wielkości maksymalnie tolerowanej przez pacjenta.

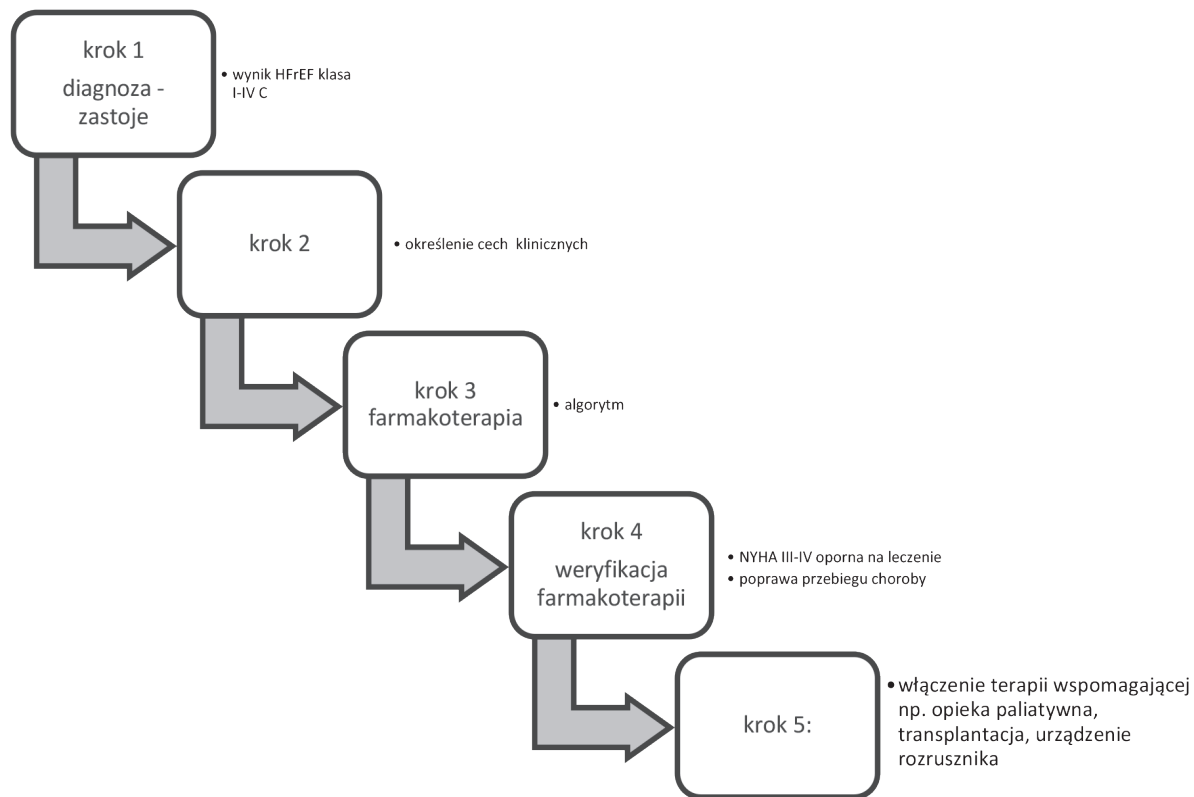
Pojawiło się natomiast nowe zalecenie dotyczące pacjentów z HFrEF NYHA II i III, tolerujących ACE-i lub/i ARB, u których stwierdza się korzyści z prowadzonej farmakoterapii. U tych pacjentów,

zgodnie z zaleceniami, należy zastąpić dotychczas prowadzoną terapię, włączeniem ARNI celem dalszego spowolnienia postępu choroby i zmniejszenia śmiertelności. Stwierdzono, że celem terapeutycznym, gdzie odnotowuje się najkorzystniejszy efekt kliniczny powinna być dawka 200 mg walsartanu/sakubitrylu stosowana dwa razy dziennie [16, 20]. Przy rozpoczynaniu terapii ARNI należy zachować co najmniej 36 godzinną przerwę pomiędzy włączeniem ARNI a ostatnią dawką ACE-i, gdyż łączne stosowanie ACE-i i ARNI wiąże się z poważnym ryzykiem wywołania obrzęku naczynioruchowego [25]. Należy pamiętać, że ARNI są przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości odnotowano obrzęk naczynioruchowy [26,27]. Jak dotąd nie istnieją dane, wskazujące na przewagę jednego z tych leków.

Nowym zaleceniem jest również włączenie iwabradyny do terapii przewlekłej HF NYHA II i III stopnia oraz HFrEF [7]. W badaniach klinicznych wykazano znaczą redukcję częstości hospitalizacji pacjentów, przy czym warunkiem skuteczności terapii jest stosowanie LBA na poziomie dawek maksymalnie tolerowanych. Sumaryczny schemat postępowania w HFrEF został przedstawiony na rycinach 1 i 2.

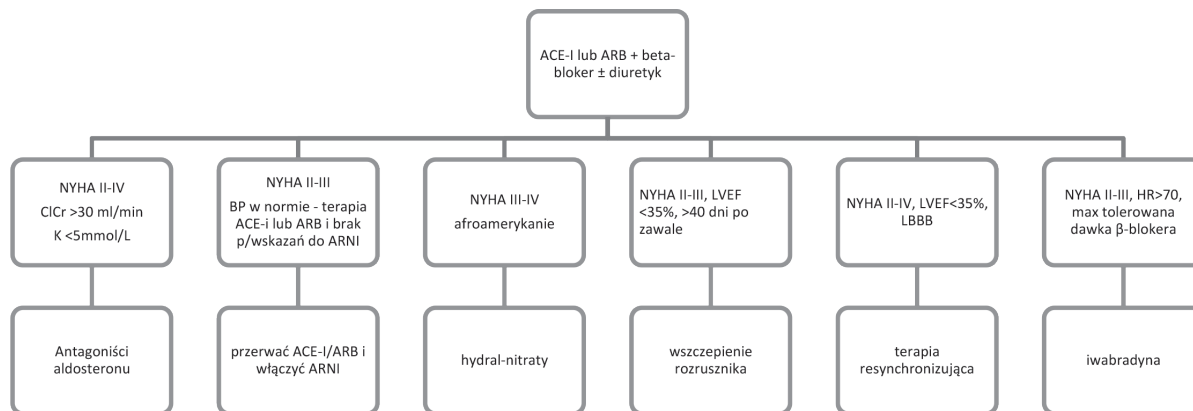
W aktualnych zaleceniach AHA dokładnie opisano postępowanie w przypadku HFrEF stadium C, gdzie w znacznym stopniu zalecenia z 2013 roku zostały powtórzone. Zwrócono uwagę na znaczenie utrzymywania ciśnienia tętniczego krwi na poziomie wartości prawidłowych (tj. poniżej wartości 130/80 mmHg) [28-30] oraz stosowanie diuretyków w przypadku występowania objawów zastoinowych. Na podstawie wyników badań wskazano także, że rutynowe wprowadzanie nitratów do terapii celem poprawy wydolności wysiłkowej, czy jakości życia chorych, nie przynosi istotnych korzyści i nie jest zalecane.

Nieodzownym elementem diagnostyki jest badanie w kierunku niedokrwistości [4,31]. Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z HF oznaczać poziom żelaza, albowiem nieleczona niedokrwistość znacznie zmniejsza wydolność fizyczną. Zaleca się suplementację żelaza u pacjentów z II i III klasą NYHA, gdy poziom ferrytyny wynosi poniżej 100 ng/mL lub pomiędzy 100 a 300 ng/mL, jeśli nasycenie transferryną wynosi poniżej 20%. W takiej sytuacji należy rozważyć dożylną podanie preparatu żelaza w celu poprawy tolerancji wysiłkowej oraz jakości życia. Podkreślono także, że jak dotąd nie ma dowodów potwierdzających zasadność terapii czynnikami stymulującymi erytropoezę [32].



Rycina 1. Algorytm postępowania w niewydolności serca [11]

Figure 1. HF management algorithm [11]



Rycina 2. Algorytm doboru farmakoterapii w HF [11]

Figure 2. Pharmacotherapy choice algorithm [11]



## Podsumowanie

Na podstawie europejskich i amerykańskich wytycznych dotyczących farmakoterapii niewydolności serca nasuwa się wniosek, iż najważniejszym elementem postępowania farmakologicznego w niewydolności serca jest stosowanie optymalnych dawek ACE-i w połączeniu z LBA w celu przedłużenia życia oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji. ACE-i stanowią również podstawę terapii u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory po przebytym zawale mięśnia sercowego.

Prezentowany przegląd najnowszych i obowiązujących wytycznych nie uwzględnia aspektów diagnostycznych jak i instrumentalnych metod postępowania, które z uwagi na progresję objawów po wyczerpaniu możliwości farmakoterapii stanowią kolejny etap postępowania.

Z uwagi na fakt, iż niewydolność serca jest jednym z najważniejszych problemów epidemiologicznych o implikacjach społecznych, finansowych i zdrowotnych, dalszy rozwój badań, będących fundamentem wytycznych w zakresie zasad postępowania diagnostycznego, terapeutycznego oraz prewencyjnego, powinien być i będzie kontynuowany.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Anna Jabłecka  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedra Kardiologii UM  
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań  
☎ (+48 61) 853 31 61  
✉ ajablecka@ump.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Gheorghiadu M, Shah AN, Vaduganathan M, et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes. *Heart Fail Clin.* 2013;9(3):285-90.
2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
3. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84.
4. 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(3):215-25.
5. Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1(1):CD003838.
6. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82(2):149-58.
7. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
8. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1938-45.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
10. King JB, Bress AP, Reese AD, et al. Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy.* 2015;35(9):823-37.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017;23(8):628-51.
12. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New Engl J Med.* 1987;316:1429.
13. Julian D, Moss A, Murray G, et al. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8.

14. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906.
15. 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(9704):1840-8.
16. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
17. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9.
18. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1585-93.
19. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):384-94.
20. Group SR. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;2015(373):2103-16.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
22. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1677-82.
23. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, et al. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: the cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail.* 2015;8(3):422-7.
24. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J.* 2015;36(15):939-45.
25. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;106(8):920-6.
26. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(9851):1387-95.
27. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC: Heart Failure.* 2014;2(6):663-70.
28. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-43.
29. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(24):2673-82.
30. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(4):613-22.
31. 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(10):709-717.
32. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210-9.