

Dr n. med. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Wpływ wyników badania ETHIC-AHF na codzienną praktykę kardiologa klinicysty

The impact of the results of the ETHIC-AHF study on the daily practice of a clinical cardiologist

Summary

Heart failure (HF) is a serious clinical, epidemiological and social problem^[1]. Due to population aging, improved primary and secondary prevention, and the spread of percutaneous coronary interventions in the treatment of acute coronary syndromes (ACS), the number of patients with HF is constantly increasing. Despite the huge progress that has been made in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases over the last years, the prognosis of patients with HF is still very serious^[1]. Rapid diagnostics and implementation of treatment are of key importance for the further course of the disease in order to prevent not only quality of life, but also prognosis including the prevention of recurrent exacerbations of this disease. The pharmacotherapy of HF is based on angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor antagonists (ARB) and β -blockers. In patients with persistent symptoms and recurrent exacerbations, it is worth considering the extension or modification of treatment based on the mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), ivabradine, an angiotensin/neprilysin inhibitor (ARNI) that can replace ACEI/ARB^[1]. In any case, invasive procedures should also be considered, with particular emphasis on the possibility of using chronic resynchronization therapy (CRT)^[1].

Keywords: heart failure, chronic heart failure exacerbation, ivabradine

Słowa kluczowe: niewydolność serca, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, iwabradyna

Niewydolność serca (HF, chronic heart failure) stanowi niezwykle poważny problem kliniczny, epidemiologiczny oraz społeczny^[1]. Wskutek starzenia się populacji, poprawy skuteczności prewencji pierwotnej oraz wtórnej, a także dzięki rozpowszechnieniu przezskórnych interwencji wieńcowych w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ACS, acute coronary syndrom), liczba chorych na HF stale wzrasta. Pomimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w diagnostyce i leczeniu chorób układu krążenia na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat, rokowanie chorych z HF jest nadal poważne^[1]. Kluczowe znaczenie dla dalszego przebiegu choroby mają wczesna diagnostyka oraz wdrożenie leczenia celem poprawy nie tylko jakości życia, ale również rokowania, w tym zapobiegania nawracającym zaostrzeniom tej choroby. Farmakoterapia HF opiera się na inhibitorach konwertazy angiotensyny II (ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors) lub antagonistach receptora dla angiotensyny II (ARB, angiotensin receptor blockers) i β -blokerach. U chorych z utrzymującymi się objawami oraz nawracającymi za-

ostrzeniami tego schorzenia warto rozważyć rozszerzenie lub modyfikację leczenia w oparciu o antagonistę receptora dla mineralokortykoidów (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists), iwabradynę, antagonistę receptora dla angiotensyny/inhibitor neprylizyny (ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor), którym można zastąpić ACEI/ARB^[1]. W każdym przypadku należy również rozważyć postępowanie inwazyjne, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości zastosowania terapii resynchronizującej (CRT, chronic resynchronization therapy)^[1].

Wprowadzenie

Niewydolność serca dotyczy 1%-2% populacji krajów rozwiniętych, a liczba chorych stale wzrasta, stanowiąc coraz poważniejszy problem społeczny, epidemiologiczny i ekonomiczny. Ze względu na liczne trudności diagnostyczno-terapeutyczne, złożoność procesu chorobowego, jak również często występujące schorzenia współistniejące, HF wciąż

stanowi wyzwanie nie tylko dla kardiologów, ale także lekarzy wielu innych specjalności. Jednym z najtrudniejszych problemów dotyczących chorych z przewlekłą niewydolnością serca (CHF, chronic heart failure) są nawracające zaostrzenia tego schorzenia, które istotnie pogarszają rokowanie w tej grupie^[1]. Wykazano, że częstość występowania kolejnych hospitalizacji oraz roczna śmiertelność są istotnie wyższe u chorych po przebyciu zaostrzenia CHF niż u tych w stabilnym okresie choroby^[2-4]. Warto podkreślić, że zaostrzenie CHF jest jednocześnie najczęstszą przyczyną hospitalizacji chorych po 65 roku życia^[5]. Zaostrzenie CHF jest również najczęstszą przyczyną wystąpienia ostrej niewydolności serca (AHF, acute heart failure). Z kolei zaostrzenie CHF mogą spowodować: nieprzestrzeganie zaleceń, progresja choroby, infekcje, ACS, zatorowość płucna, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD, chronic obstructive pulmonary disease). Należy jednak pamiętać o innych możliwych, pierwotnych przyczynach ostrego epizodu HF, takich jak pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego, arytmia, zapalenie mięśnia sercowego^[1]. Diagnostyka różnicowa możliwych przyczyn wystąpienia ostrego epizodu jest kluczowa dla dalszego postępowania w tej grupie chorych^[1].

Cele leczenia farmakologicznego u chorych z niewydolnością serca – znaczenie redukcji zwiększonej częstości rytmu serca

Nadrzędnym celem farmakoterapii u chorych z HF jest zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń tej choroby oraz redukcja śmiertelności. Poprawa rokowania jest możliwa dzięki zastosowaniu leków z następujących grup: ACEI/ARB, MRA, β -blokery, ARNI, inhibitory kanału I_f (iwabradyna; tabela 1).

Biorąc pod uwagę patomechanizm HF, leczenie farmakologiczne u tych chorych ma na celu przede wszystkim redukcję obciążenia następczego/wstępnego oraz kontrolę częstości rytmu serca (HR, heart rate)^[1]. Wzrost częstości HR jest jednym z mechanizmów kompensacyjnych obserwowanych u chorych z HFrEF w odpowiedzi na zmniejszenie objętości wyrzutowej mających na celu zapewnienie odpowiedniej pojemności minutowej. Jednocześnie istotnie zwiększona HR jest ważnym niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zwiększającym śmiertelność sercowo-naczyniową i całkowitą zarówno u chorych z HFrEF, jak również z zachowaną LVEF (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction)^[6-12]. Warto również podkreślić, że wzrost HR jest udowodnionym niekorzystnym markerem prognostycznym powikłań sercowo-naczyniowych u chorych po przebyciu zawale mięśnia sercowego^[1,6-12].

Powyższe obserwacje zostały również potwierdzone w grupie chorych z niedawnym zaostrzeniem HFrEF. W badaniu EVEREST przeprowadzonym w grupie 1947 chorych hospitalizowanych z powodu HFrEF (LVEF < 40%) wykazano niekorzystny związek pomiędzy zwiększoną HR >70/min a rokowaniem w obserwacji 9,9-miesięcznej^[9]. Habal i wsp. zaobserwowali istotny związek pomiędzy HR zmierzoną przy wypisie ze szpitala a ryzykiem zgonu, które okazało się znamienne wyższe u chorych z istotnie zwiększoną HR w obserwacji krótko- i długoterminowej^[13]. Wyniki powyższych badań jednoznacznie podkreślają znaczenie skutecznej kontroli HR w populacji chorych z HF.

B-blokery a iwabradyna w kontroli HR u chorych z niewydolnością serca

Od wielu lat leki β -adrenolityczne stanowią podstawę farmakoterapii chorych z HFrEF, a ich korzystny wpływ na poprawę rokowania został potwierdzony wieloma badaniami klinicznymi^[14-17]. Niemniej jednak należy pamiętać, że nie wszyscy chorzy tolerują zalecane, potwierdzone badaniami klinicznymi dawki tych leków, głównie z powodu występujących objawów niepożądanych, takich jak nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nasilenie objawów HF, nasilenie skurczu oskrzeli czy chromanie przestankowe. Warto zaznaczyć, że hipotensja czy pogorszenie czynności skurczowej mięśnia lewej komory nabierają szczególnego zna-

Tabela 1. Leki poprawiające rokowanie w niewydolności serca^(na podstawie 1)

Grupa leków	Dawkowanie wstępne (mg)	Dawkowanie zalecane (mg)
ACEI		
□ kaptopryl	3 × 6,25	3 × 50
□ enalapryl	2 × 2,5	2 × 10-20
□ ramipryl	1 × 2,5	1 × 10
□ trandolapryl	1 × 0,5	1 × 4
□ lizynopryl	1 × 2,5-5	1 × 20-35
ARB		
□ walsartan	2 × 40	2 × 160
□ kandesartan	4-8	32
□ losartan	50	150
B-blokery		
□ bursztynian metoprololu	12,5-25	200
□ karwedylol	2 × 3,125	2 × 25
□ nebiwolol	1 × 1,25	10
□ bisoprolol	1 × 1,25	10
Inhibitor kanału I_f		
□ iwabradyna	2 × 5	2 × 7,5
MRA		
□ eplerenon	25	50
□ spironolakton	25	50
ARNI		
□ walsartan/sakubitryl	2 × 49/51	2 × 97/103

czenia u chorych z zaostrzeniem CHF, którzy mogą wymagać czasowej redukcji dawki lub nawet zaprzestania podawania leku. W powyższych sytuacjach klinicznych u chorych z HF i zwiększoną HR ważnym uzupełnieniem lub alternatywną leczeniem w wybranych przypadkach jest iwabradyna^[1].

Iwabradyna jest selektywnym inhibitorem kanału I_f w węźle zatokowym. Iwabradynę cechuje bardzo dobra dostępność biologiczna po podaniu doustnym, t_{max} wynosi ok. 1 h, w 70% wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania leku wynosi ok. 11 h. Iwabradyna jest metabolizowana w wątrobie i w jelitach w procesie oksydacji z udziałem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Warto zaznaczyć, że iwabradyna nie wywiera istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP3A4, natomiast induktory/inhibitory CYP3A4 mogą istotnie zmieniać jej stężenie. Iwabradyna jest wydalana w równym stopniu z moczem i kałem. Iwabradyna obniża częstość HR u chorych z rytmem zatokowym, nie wywierając istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi ani nie nasilając objawów HR. Skuteczność iwabradyny u chorych z HF została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych^[18-19]. Podstawowe wskazanie do stosowania iwabradyny stanowi leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u chorych z rytmem zatokowym i HR >70 /min w skojarzeniu z β -blokerem przy niedostatecznej kontroli HR maksymalną lub maksymalnie tolerowaną dawką tego leku lub jako alternatywa dla β -blokera w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do jego stosowania. W badaniu BEAUTFIUL udowodniono skuteczność iwabradyny w redukcji ryzyka drugorzędowego punktu końcowego obejmującego hospitalizację z powodu zawału mięśnia sercowego zakończoną lub niezakończoną zgonem oraz rewaskularyzację wieńcową (odpowiednio o 36% oraz 30%) w grupie chorych z HR ≥ 70 /min^[18]. Kolejnym wskazaniem jest leczenie objawowej, przewlekłej HFrEF (NYHA II-IV) z rytmem zatokowym i HR ≥ 75 /min w skojarzeniu z leczeniem standardowym, lub gdy leczenie β -blokerem jest przeciwwskazane lub nietolerowane. W badaniu SHIFT zaobserwowano istotną redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacja z powodu zaostrzenia CHF) o 18% w grupie leczonej dodatkowo iwabradyną^[19]. U chorych z HFrEF i HR ≥ 75 /min leczenie iwabradyną rozpoczyna się najczęściej od dawki 5 mg 2 \times dziennie, a po ok. 2 tygodniach należy rozważyć zwiększenie (HR >60 /min), utrzymanie (HR 50-60/min) lub redukcję dawki (objawowa bradykardia z HR <50 /min). Przed rozpoczęciem leczenia iwabradyną oraz w przypadku zmiany dawkowania należy przeprowadzić serię pomiarów HR, EKG lub wykonać badanie Holter-EKG. Celem zmniej-

szenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u chorych w wieku podeszłym warto rozpocząć leczenie od mniejszych dawek, tj. 2 \times 2,5 mg/dobę. Należy podkreślić, że iwabradyna jest bezpieczna u chorych z niewydolnością nerek (GFR >15 ml/min/m²) oraz łagodną dysfunkcją wątroby, a redukcja dawki w powyższych przypadkach nie jest wymagana. Do najczęstszych działań niepożądanych należą przemijające zaburzenia widzenia (14,5%), bóle głowy oraz bradykardia (3,3%), które u znacznej większości chorych nie prowadzą do przerwania leczenia. Problem trudności terapeutycznych związanych z optymalizacją kontroli częstości HR u chorych z niedawnym zaostrzeniem HFrEF znany jest od wielu lat. Według danych pochodzących z rejestru OPTIMIZE HF dotyczących ponad 70% chorych wypisywanych z hospitalizacji z powodu HF, HR przekracza 70/min, pomimo leczenia β -blokerem, a u chorych nieotrzymujących tego leku (1/5 badanych) przekracza 80/min^[20]. Jednym z najnowszych badań poświęconych temu zagadnieniu jest ETHIC-AHF, którego wyniki opublikowano w 2016 r. na łamach International Journal of Cardiology^[21].

Badanie ETHIC-AHF

Celem prospektywnego, porównawczego, randomizowanego badania ETHIC-AHF (Early Therapy with Ivabradine in patients with Congestive Acute Heart Failure) była ocena wpływu leczenia iwabradyną (2 \times 5-7,5 mg/dobę) i β -blokerem (karwedylol lub metoprolol) łącznie vs β -blokerem w monoterapii chorych hospitalizowanych z powodu AHF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction). Najważniejsze kryteria włączenia do badania obejmowały HF z LVEF $<40\%$, rytm zatokowy oraz HR >70 /min. Badaniu poddano 71 chorych, w tym 33 leczono iwabradyną i β -blokerem łącznie, a 38 jedynie β -blokerem (grupa kontrolna). Należy podkreślić, że nie wykazano istotnych różnic pomiędzy obiema grupami. W trakcie obserwacji zaobserwowano istotnie niższą HR u chorych leczonych iwabradyną i β -blokerem łącznie w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno po upływie 28 dni ($64,3 \pm 7,5$ vs $70,3 \pm 9,3$ /min, $p=0,01$), jak i 4 miesięcy ($60,6 \pm 7,5$ vs $67,8 \pm 8$ /min, $p=0,004$) od wypisu z wyjściowej hospitalizacji. Ponadto stwierdzono istotną poprawę LVEF oraz czynnościowych i klinicznych parametrów HF w obserwacji krótkoterminowej w grupie chorych leczonych iwabradyną i β -blokerem. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania niekorzystnych zdarzeń (hospitalizacja, zgon) w trakcie 4 miesięcy obserwacji. Warto podkreślić, że wczesne leczenie iwabradyną nie wpłynęło na

wzrost częstości występowania poważnych działań niepożądanych^[21]. Hidalgo FJ i wsp. poddali powyższą badaną grupę dalszej obserwacji. Po upływie roku ponownie potwierdzono istotnie niższą HR u chorych leczonych iwabradyną i β -blokerem łącznie w porównaniu z grupą kontrolną ($61,8 \pm 5,5$ vs $68,4 \pm 9,3$ /min, $p = 0,01$). Należy zaznaczyć, że dawkowanie β -blokerów było bardzo podobne w obu grupach. Ponadto stwierdzono istotnie wyższą LVEF w grupie poddanej interwencji ($48,2 \pm 17$ vs $41,8 \pm 10\%$, $p = 0,002$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dotyczącej poziomu BNP pomiędzy obiema grupami ($300,9 \pm 117,4$ vs $484,3 \pm 137$ pg/ml, $p = 0,3$). Zaobserwowano natomiast trend w kierunku obniżenia odsetka chorych w klasie NYHA III i IV w grupie poddanej interwencji, ale nie wykazano istotności statystycznej ($14,8$ vs $21,2\%$, $p = 0,5$). Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było o 26% niższe w grupie iwabradyny, chociaż również nie osiągnięto istotności statystycznej. Podobnie jak poprzednio, nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych w grupie leczonej iwabradyną^[22].

Podsumowując wyniki obserwacji krótko- i długoterminowej populacji badania ETHIC-AHF, należy zaznaczyć, że leczenie iwabradyną w okresie hospitalizacji z powodu AHF z HFrEF jest nie tylko możliwe i bezpieczne, ale skutkuje długotrwałym zmniejszeniem HR i poprawą LVEF u tych chorych^[21,22].

Podsumowanie

Niewydolność serca jest jednym z najtrudniejszych problemów współczesnej kardiologii. Postępowanie terapeutyczne u chorych obciążonych HF powinno zostać ukierunkowane przede wszystkim w stronę redukcji śmiertelności oraz częstości występowania kolejnych zaostrzeń. Jednym z istotnych działań mających na celu poprawę rokowania u tych chorych jest kontrola HR, możliwa dzięki zastosowaniu β -blokerów i/lub iwabradyny. Należy podkreślić, że farmakoterapia oparta na lekach poprawiających rokowanie jest jednym z najważniejszych ogniw w łańcuchu optymalnego postępowania z chorymi obciążonymi HF.

Piśmiennictwo:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker S et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 10: 1037-1147.
2. Balsam P, Tyminska A, Kaplon-Cieslicka A et al. Predictors of one-year outcome in patients hospitalized for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. *Kardiologia Polska* 2016; 74: 9-17.
3. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up re-

- sults of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808-817.
4. Solomon SD, Dobson J, Pocock S i wsp.; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1482-1487.
5. Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H. Niewydolność serca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Instytut Zarządzania w ochronie zdrowia 2013. http://niewydolnosc-serca.pl/ns_raport2013.pdf (dostęp 04.12.2018).
6. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Metaanalysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-794. 4.
7. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101:865-869.
8. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000668. doi: 10.1161/JAHA.113.000668.
9. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, Harinstein ME, Maggioni AP, Subacius H, Zannad F, Konstam MA, Chioncel O, Yancy CW, Swedberg K, Butler J, Bonow RO, Gheorghiu M; EVEREST Trial Investigators. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan) trial. *JACC Heart Fail*. 2013;1:488-496.
10. Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1137-1141.
11. apoor JR, Heidenreich PA. Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail*. 2010;16:806-811.
12. Psotka MA, Teerlink JR. Ivabradine Role in the Chronic Heart Failure Armamentarium. *Circulation*. 2016;133:2066-2075.
13. Habal MV, Liu PP, Austin PC. i wsp. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 12-20.
14. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; 353: 2001-2007.
15. Packer M. 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.
16. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS 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.
18. Fox, Kim, Ford, Ian, Steg, P Gabriel, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*: 2008; 372: 807-816. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
19. Swedberg K, Komajda M, Bohm M i wsp. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
20. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1524-1529.
21. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 15;217:7-11.
22. Hidalgo FJ, Carrasco F, Castillo JC et al. Early Therapy with Beta Blockers Plus Ivabradine Versus Beta Blockers Alone in Patients Hospitalised with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (ETHIC-AHF Study): Results at One-Year Follow-Up. *Hidalgo et al. Int J Clin Cardiol* 2017, 4:093 DOI: 10.23937/2378-2951/1410093.g