

Anna Wizner¹, Mariola Szulik^{1,2}

¹Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

²Akademia WSB w Dąbrowie Górniczej

Skuteczne połączenie farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – czy to możliwe?

Effective combination of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy – is it possible?

Streszczenie

Artykuł porusza istotne zagadnienia związane z farmakoterapią osób ze współistniejącymi diagnozami: niewydolności serca (NS) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Omówione tu praktyczne wskazówki dotyczą przede wszystkim stosowania β -blokerów. Nieselektywne β -blokerki obniżają FEV1, a obawy związane ze stosowaniem kardioselektywnych β -blokerów są nieuzasadnione: retrospektywne obserwacje wskazują na efekt neutralny, a nawet pozytywny, czyli zmniejszanie częstości dekomensacji POChP. β -blokerki mogą zapobiegać działaniu arytmogennemu i incydentom niedokrwiennym podczas intensyfikacji leczenia wziewnymi β 2-agonistami. Najwyższą kardioselektywność wykazuje nebiwolol. Istnieje przekonanie, że przy stosowaniu długo działających wziewnych β 2-mimetyków i cholinolityków częściej występują arytmie nadkomorowe i komorowe. Należy zwrócić uwagę, że zaburzenia rytmu są związane z błędnym stosowaniem teofiliny, zatorowością płucną, hipokaliemią, hipomagnezemią, hipoksemią, przewlekłą chorobą nerek i samym zaostrzeniem POChP. Wciąż zbyt rzadko zalecany jest magnez (cytrynian magnezu) – lek wskazany zarówno z przyczyn kardiologicznych, jak i pulmonologicznych.

Słowa kluczowe

niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, farmakoterapia, leki β -adrenergiczne

Abstract

The article presents the modern pharmacotherapy of coincident two common diagnoses: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF). From the clinical point of view, the main doubts and controversies are related to β -blockers. Non-selective β -blockers decrease FEV1. The fears of the use of cardioselective β -blockers are unjustified: retrospective observations indicate that they have a neutral or advantageous effect on the decrease of COPD exacerbation frequency. β -blockers may prevent arrhythmogenic and ischaemic incidents during the intensification of inhaled β 2-agonist therapy. The highest cardioselectivity is represented by nebivolol. It is deemed that cholinolytics and β 2-agonists with prolonged activity cause ventricular and supraventricular arrhythmias. However – attention should be paid to other coexisting arrhythmogenic factors: the erroneous use of theophylline, pulmonary embolism, hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypoxaemia, chronic kidney disease, and the COPD exacerbation itself. At last magnesium citrate – the element recommended both by heart and lung specialists.

Key words

heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy, β -adrenergic agents

Wstęp

Artykuł porusza ważne zagadnienia związane z farmakoterapią osób ze współistniejącymi rozpoznaniem niewydolności serca (NS) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Omówione są ich epidemiologia, etiologia, symptomatologia, a następnie możliwości farmakoterapii przy współistnieniu NS i POChP. Problem jest istotny, gdyż dostępne dane wskazują na współistnienie tych chorób u 20–70% chorych. Między wspomnianymi jednostkami chorobowymi istnieje analogia związana z czynnikami ryzyka. Patrząc szerzej – dym tytoniowy jest sprawcą 90% zachorowań na POChP i jednym z najważniejszych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca będącej w Europie główną przyczyną NS. Obecność mediatorów stanu zapalnego związana z POChP sprzyja powstawaniu zmian miażdżycowych w tętnicach (również wieńcowych) i zmian w endotelium naczyń. Nie dziwi więc tak częsta koincydencja tych dwóch chorób. Zarówno dekompensacje NS, jak i zaostrzenia POChP układają się w spiralę – po kolejnych epizodach sprawność układu krążenia czy układu oddechowego najczęściej nie osiąga stanu sprzed zaostrzenia, a następne pojawiają się coraz częściej.

Niewydolność serca

Etiologia

Niewydolność serca to śmiertelna choroba, której można zapobiec i którą można skutecznie leczyć. Opóźnienie rozpoznania lub brak intensywnego, wielokierunkowego leczenia wiąże się ze złym rokowaniem. Fakty te nie są powszechnie uświadomione w społeczeństwie. Najczęstszą przyczyną NS w Europie jest choroba niedokrwienności serca, w tym zawał serca. Spośród rzadszych przyczyn należy wymienić uszkodzenie toksyczne, uszkodzenie związane z zapaleniem i reakcją immunologiczną, choroby naciekowe, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia genetyczne. Inne przyczyny o podłożu zaburzeń obciążenia wstępnego i następczego to nadciśnienie tętnicze, choroby zastawek, strukturalne nieprawidłowości mięśnia sercowego, choroby osierdzia i wsierdzia, zespoły wysokiego rzutu, przewodnienie, a także tachyarytmie i bradyarytmie.

Epidemiologia

Zapadalność na NS zwiększa się w związku ze starzeniem się społeczeństwa oraz paradoksalnie na skutek coraz większych możliwości terapeutycznych nie tylko w kardiologii, ale również chociażby

w onkologii. W efekcie chorzy żyją dłużej, ale z coraz mniej wydolnym sercem. Należy zwrócić uwagę, że NS jest diagnozą opartą na prezentowanych przez pacjenta objawach. Szacuje się, że u 1 na 5 osób w ciągu życia wystąpi NS [1], problem jest więc poważny. W Polsce NS jest częstą przyczyną przedwczesnej umieralności i ma znaczący wpływ na liczbę utraconych lat życia. Jeśli leczenie nie jest prowadzone zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, rokowanie w NS jest gorsze niż w wielu najczęściej występujących nowotworach, np. w ciągu 5 lat od rozpoznania raka piersi umiera 1 osoba na 10, a w przypadku NS 6 na 10 [2].

Symptomatologia

Podstawowymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych są nadmierna męczliwość, duszność wysiłkowa, a następnie spoczynkowa, występowanie symetrycznych obrzęków kończyn dolnych. Te objawy sprawiają, że zmniejsza się zdolność do pracy i uczestniczenia w codziennym życiu społecznym. Sprzyja to izolacji społecznej oraz wystąpieniu niepokoju i depresji, co wiąże się z ogromnymi kosztami społecznymi. Głównym problemem są częste zaostrzenia choroby, zwane dekompensacjami. Z tego powodu NS jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób po 65. roku życia. Dekompensacje NS zagrażają życiu i nawet jeśli uda się je opanować, prowadzą do stopniowego pogorszenia stanu zdrowia i skrócenia przeżycia.

Wstęp do farmakoterapii

Zastosowanie współczesnych, popartych wieloma badaniami metod leczenia może istotnie poprawić sytuację. Z powodu długiego oczekiwania na konsultacje kardiologiczne u wielu chorych rozpoznanie ustalane jest zbyt późno. Utrudnione jest także właściwe, systematyczne leczenie ambulatoryjne. Obserwuje się to zarówno w przypadkach podejrzenia NS, jak i u pacjentów z już rozpoznaną chorobą. Znaczenie NS nie jest powszechnie uświadomione w społeczeństwie. Implementacja wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC) jest skuteczna, jeśli chodzi o rodzaje stosowanych leków [inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), leki β -adrenolityczne, antagoniści receptora aldosteronu, a także wykorzystywany w pewnych sytuacjach preparat złożony zawierający antagonistę receptora angiotensyny II (ARB) oraz inhibitor neprylizyny (ARNI)], ale nie jest satysfakcjonująca w odniesieniu do ich dawkowania [3], liczby wyko-

nywanych procedur wysokospecjalistycznych oraz kompleksowości opieki.

Niewydolności serca często towarzyszą inne choroby i specyficzne potrzeby pacjentów. Opieka wielodyscyplinarna zmniejsza liczbę hospitalizacji i śmiertelność, a także poprawia jakość życia pacjentów z NS. Początkowe leczenie dużej liczby chorych odbywa się w przyszpitalnych przychodniach specjalistycznych, ale największa grupa jest leczona przez lekarzy POZ, dlatego istotne jest optymalne przygotowanie. Przeprowadzone badania wskazują, że lekarze POZ częściej niż kardiologowie mają pod swoją opieką pacjentów z towarzyszącym NS nadciśnieniem tętniczym, po przebytych niedokrwiennych incydentach mózgowych i z POChP. Kardiologowie natomiast częściej prowadzą pacjentów po przebytych ostrych zespołach wieńcowych i z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek. Częściej przepisują też oni β -bloker w połączeniu z ACEI lub ARB z antagonistą receptorów aldosteronu (MRA). Lekarze rodzinni natomiast częściej sięgają po niedihydropirymidynowe i dihydropirymidynowe blokery receptora wapniowego (CCB) oraz diuretyki tiazydowe – leki te nie przedłużają życia pacjentów z NS. Przeprowadzone badania sugerują, że w poradniach POZ leczenie NS rzadziej jest optymalizowane zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [4, 5], a pacjenci w podeszłym wieku z NS stosują leki z grupy β -blokerów i ACEI nawet w połowie zalecanych dawek [6].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Epidemiologia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszą chorobą układu oddechowego ludzi dorosłych. Według dostępnych danych POChP stanowi czwartą pod względem częstości występowania przyczynę śmierci na świecie, z tendencją wzrostową [7, 8]. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. W poszczególnych krajach liczba zachorowań na POChP jest różna, a zależy to głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia papierosów w przeszłości. W Polsce choruje ok. 10% populacji powyżej 40. roku życia, a rocznie szacunkowo umiera z tego powodu 17 000 osób. Według niektórych badaczy śmiertelność w tej jednostce chorobowej zależy od liczby wypalonych papierosów.

Etiologia

Zgodnie z definicją z ostatniego raportu GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) POChP jest rozpoznawana na podstawie charakterystycz-

nych dla niej cech klinicznych połączonych z zaburzeniami czynności płuc w postaci trwałego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe spowodowanego zmianami strukturalnymi oskrzeli i tkanki płucnej, które pojawiają się pod wpływem toksycznych pyłów i/lub gazów [8]. Należy również wspomnieć o wrodzonym niedoborze α 1-antytrypsyny, który odpowiada za mniej niż 1% przypadków.

Symptomatologia

W definicji podkreślono takie objawy choroby, jak duszność, przewlekły kaszel oraz odkrztuszanie wydzieliny będące podstawowym argumentem do wykonania badań spirometrycznych w celu potwierdzenia rozpoznania. Spirometryczne kryterium diagnostyczne POChP jest spełnione, gdy FEV1/FVC (*forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity*) wynosi $< 0,7$ (po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela). Duszność jest wspólnym objawem obu rozważanych jednostek chorobowych. To najczęściej wymieniany przez pacjentów i najbardziej uciążliwy objaw POChP, który drastycznie obniża jakość życia, status ekonomiczny, a także wpływa na przyspieszenie spadku FEV1. Początkowo ma charakter wysiłkowy, nasila się w miarę progresji choroby, a w okresie końcowym utrzymuje się stale, uniemożliwiając wykonywanie podstawowych codziennych czynności związanych z toaletą, ubieraniem się czy przyjmowaniem posiłków – niemal identycznie jak w zaawansowanej NS. Pacjenci uzależnieni od tytoniu mogą uważać kaszel i duszność za naturalne następstwo nikotynizmu. Dlatego rolą lekarza, który najlepiej zna pacjenta, jest pogłębienie wywiadu i postawienie diagnozy na jak najwcześniejszym etapie. Duszność ocenia się przy użyciu subiektywnych skal, m.in. skali mMRC (*modified Medical Research Council*), której wynik jest lepszym wskaźnikiem 5-letniego przeżycia niż obturacja dróg oddechowych wyrażana wartością FEV1 [8, 9]. Obturacja nie jest jedyną przyczyną duszności, o czym świadczy słaba korelacja między dusznością a FEV1 (odsetkiem wartości należącej dla tego parametru). Oznacza to, że nie ma liniowego związku między zmniejszeniem wartości FEV1 a nasileniem duszności. Uczucie duszności wynika z dysproporcji między skutecznością wentylacji płuc a nadmiernym napędem oddechowym, jak również ze statycznego i dynamicznego rozdęcia płuc, które w niewielkim stopniu ulega zmianie w warunkach naturalnych, natomiast w większym zakresie reaguje na leki rozkurczające oskrzela.

Farmakoterapia niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Standardy terapii NS i POChP przy współistnieniu tych dwóch jednostek chorobowych mogą wydawać się rozbieżne, jeśli skupimy się na lekach wpływających na układ adrenergiczny i cholinergiczny. Problemy z optymalizacją terapii potwierdzają badania kliniczne, które wskazują, że β -adrenolityk jest przepisywany 58% pacjentów z rozpoznaną POChP z jednoznacznymi wskazaniami do jego stosowania, natomiast wśród pacjentów bez współistniejącej POChP odsetek ten wynosi 97% [10]. Z metaanaliz wynika, że terapia kardioselektywnymi β -blokerami nie wpływa istotnie na obniżenie wartości FEV1 ani nie oddziałuje na blokadę receptorów β -adrenergicznych, ograniczając znacząco działanie β -adrenomimetyków [11, 12]. Terapia β -blokerem nie ma też istotnego statystycznie wpływu na częstość zaostrzeń POChP, co pokazują przeprowadzone badania [13].

Jak zatem łączyć leki, aby uzyskać optymalny efekt terapeutyczny? W rozważaniach należy wyjść od fizjologii receptorów, na które oddziałują wspomniane leki.

Lekami wpływającymi na układ adrenergiczny i cholinergiczny mającymi zastosowanie w NS i POChP są:

- agoniści receptorów β -adrenergicznych – pobudzają receptory β -adrenergiczne podobnie jak noradrenalina i adrenalina, powodując:
 - » rozkurcz mięśniówki oskrzeli,
 - » rozkurcz naczyń wieńcowych,
 - » zwiększenie siły skurczu serca;
- antagoniści receptorów β -adrenergicznych – hamują przewodnictwo adrenergiczne, przyczyniając się do:
 - » zmniejszenia częstości akcji serca,
 - » zmniejszenia kurczliwości mięśni przedsionków i komór,
 - » zmniejszenia szybkości przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym,
 - » obniżenia FEV1 (nieselektywne);
- antagoniści receptorów muskarynowych – blokują pobudzanie receptorów muskarynowych (M1–M3) przez acetylocholiny w drogach oddechowych oraz odruch skurczowy oskrzeli zależny od nerwu błędnego i acetylocholiny. W ten sposób wpływają na efekt bronchodylatacyjny.

Leki β 2-adrenomimetyczne

Poprzez zmiany cząsteczkowe, szczególnie zmiany rodzaju grupy podstawnej wiążącej się z atomem

azotu pierścienia adrenaliny, udało się stworzyć preparaty β -sympatykomimetyczne, które powodują pobudzenie receptorów β 2-adrenergicznych. Efekt β 2-mimetyczny wzmacnia w komórkach produkcję cAMP, który aktywuje kinazę proteazową typu A. W wyniku szeregu reakcji dochodzi do przerwania skurczu oskrzeli. Ponadto β 2-sympatykomimetyki pobudzają aktywność ruchową rzęsek, dzięki czemu usprawnione jest usuwanie śluzu oraz zahamowane wydzielanie mediatorów zapalnych, co umożliwia ich ograniczone działanie przeciwzapalne. Kardiologiczne działania niepożądane poprzez modyfikację struktury nieselektywnych β -sympatykomimetyków mogą być w ten sposób znacząco zmniejszone. Mimo to selektywność β 2-sympatykomimetyków wobec receptorów β 2-adrenergicznych nie jest absolutna, lecz względna. Modyfikacja ta umożliwia ich zastosowanie w obturacyjnych chorobach płuc. Powszechnie stosowane leki w formie wziewnej przedstawiono w tabeli 1. Podawane są najczęściej wziewnie, ponieważ w ten sposób w dużym stopniu unika się ich działań niepożądanych (drżenie, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, wzrost ciśnienia krwi). Krótko działające wziewne β 2-sympatykomimetyki są lekami pierwszego rzutu w doraźnym leczeniu ostrego skurczu oskrzeli.

Antagoniści receptorów muskarynowych

Drugą grupą farmaceutyków o działaniu bronchodylatacyjnym są wziewne leki cholinolityczne, które blokują bronchokonstrykcyjny wpływ acetylocholiny na receptory M3. Według raportu GOLD 2019 ich dołączenie do terapii jest wskazane przy niewystarczającym efekcie β 2-adrenomimetyków wziewnych. Do tej grupy należą leki przedstawione w tabeli 2.

β 2-adrenomimetyk plus antagonist receptorów muskarynowych

Główne cele leczenia POChP to zmniejszenie nasilenia objawów i redukcja ryzyka przyszłych zaostrzeń. Według raportu GOLD 2019 terapia długo działającymi antagonistami receptorów muskarynowych (LAMA) w połączeniu z długo działającymi β 2-mimetykami (LABA) odgrywa główną rolę w leczeniu POChP i pomaga osiągnąć te cele przy nieskuteczności jednego ze stosowanych leków wziewnych. Rzadsze występowanie umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń choroby, wymagających podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych w połączeniu z antybiotykami lub bez nich, jest

Tabela 1. Powszechnie stosowane leki β 2-adrenomimetyczne w formie wziewnej

Grupa	Leki	Czas działania (godz.)
krótko działające β 2-adrenomimetyki (SABA)	salbutamol, fenoterol	4–6
długo działające β 2-adrenomimetyki (LABA)	formoterol, salmeterol	12
	indakaterol, olodaterol, wilanterol (w Polsce dostępne tylko w preparatach złożonych)	24

Tabela 2. Antagoniści receptorów muskarynowych

Grupa	Leki	Czas działania (godz.)
krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych (SAMA)	bromek ipratropium, bromek oksytropium (nieдоступny w Polsce)	4–6
długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (LAMA)	bromek glikopirynium, bromek tiotropium, bromek umeklidynium	24

Tabela 3. Preparaty skojarzone dostępne na rynku polskim

Skojarzenie	Leki	Nazwa handlowa
SABA + SAMA	fenoterol/ipratropium	Berodual
	salbutamol/ipratropium	Ipramol
LABA + LAMA	indakaterol/glikopirynium	Ultibro
	wilanterol/umeklidynium	Anoro
	olodaterol/tiotropium	Spiolto

SABA – krótko działające β 2-mimetyki, LABA – długo działające β 2-mimetyki, SAMA – krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych, LAMA – długo działający antagoniści receptorów muskarynowych

argumentem przemawiającym za wdrażaniem podwójnej terapii (LABA + LAMA) zapewniającej optymalną bronchodylatację. W leczeniu przewlekłym stosowanie wziewnych leków długo działających jest skuteczniejsze i wygodniejsze. Łączenie leków rozszerzających oskrzela należących do różnych grup może zwiększyć skuteczność leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia skutków ubocznych w porównaniu ze zwiększeniem dawki jednego leku. W tabeli 3 zestawiono dostępne na rynku polskim preparaty skojarzone.

Metyloksantyny

Prawdopodobnie metyloksantyny działają jak niewybiórcze inhibitory fosfodiesterazy, ale oprócz rozkurczu oskrzeli opisywano również wiele innych efektów, których znaczenie jest przedmiotem dyskusji. Czas działania teofiliny jest zmienny (do 24 godzin w przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu), a metabolizm zależy od wielu czynników. Metyloksantyny ze względu na mniejszą skuteczność i większe ryzyko poważnych działań niepożądanych są lekami drugiego wyboru wobec wziewnych leków rozszerzających oskrzela, stanowiących podstawę leczenia objawowego. Według raportu

GOLD 2019 nie zaleca się terapii teofiliną, chyba że inne bronchodylatory są niedostępne lub zbyt drogie [8].

Leki β 1-adrenolityczne

β -adrenolityki mają udowodnioną skuteczność w leczeniu NS. Leki te zmniejszają częstość akcji serca i jego zapotrzebowanie na tlen. Objawy uboczne to zbyt duży spadek ciśnienia tętniczego, nadmierne zwolnienie częstości akcji serca, skurcz oskrzeli. β -blokery są dużą grupą leków o zróżnicowanym profilu działania, której szczegółowe omówienie wychodzi poza tematykę artykułu. W związku z omawianymi zagadnieniami istotna jest podgrupa o selektywnym działaniu na receptory β 1-adrenergiczne, szczególnie użyteczna w kardiologii. Kliniczne określenie kardioselektywności nie jest poprawne, gdyż receptory β 1 występują nie tylko w sercu, lecz także w obrębie innych narządów, jednak ich gęstość w sercu jest szczególnie duża. Należy zwrócić uwagę, że podanie selektywnych antagonistów receptorów β 1-adrenergicznych, szczególnie w dużych dawkach, może prowadzić do pogorszenia przebiegu obturacyjnych chorób płuc. Selektowność oddziaływania tych leków na

receptory β_1 -adrenergiczne nie jest bowiem absolutna – w mniejszym stopniu wpływają one również na receptory β_2 -adrenergiczne. Istotna wydaje się wiedza o powinowactwie konkretnych β -blokerów do receptorów β_1 i β_2 , ponieważ jest ono różne w przypadku poszczególnych leków, np. dla metoprololu proporcja ta wynosi 2 : 1, dla bisoprololu 14 : 1, a dla nebiwololu 45 : 1 [10].

W NS stosowane są bisoprolol, bursztynian metoprololu, karwedilol, nebiwolol. Dwa ostatnie wykazują działanie wazodylatacyjne w wyniku blokowania receptorów α_1 -adrenergicznych (karwedilol) i rozszerzenia naczyń krwionośnych poprzez uwalnianie tlenu azotu (nebiwolol). Przez długi czas uważano, że stosowanie leków β -adrenolitycznych jest przeciwwskazane w NS ze względu na ich działanie inotropowo ujemne. W wielu klinicznych badaniach wykazano jednak, że w wyniku podawania β -blokerów bez częściowej aktywności agonistycznej znacznie obniża się śmiertelność. Z tego względu β -adrenolityki należą obecnie do niezbędnych środków w leczeniu NS. To zjawisko polegające na poprawie sprawności mięśnia sercowego, początkowo uważane za paradoks, można wyjaśnić następująco: bezpośrednio po wprowadzeniu terapii dochodzi zgodnie z oczekiwaniami do zmniejszenia frakcji wyrzutowej i wartości ciśnienia tętniczego krwi. W efekcie, pod wpływem β -blokera, liczba receptorów β , która uprzednio była zmniejszona z powodu nadmiernej stymulacji ze strony układu współczulnego (odwrócenie regulacji w dół), ulega normalizacji. Zapobiega to również apoptozie komórek mięśnia sercowego (albo przynajmniej ją zmniejsza) indukowanej przez wysokie stężenie katecholamin. Poza tym dochodzi do zmniejszenia wydzielania reniny wywołanego przez układ adrenergiczny i w ten sposób pośrednio reguluje się układ RAAS (renina–angiotensyna–aldosteron). Terapia β -blokerami powinna być wdrażana stopniowo, pod

ściłą kontrolą, od bardzo małych dawek (ok. 10% dawki docelowej). Pozytywne efekty wywoływane przez tę grupę leków polegają głównie na regulacji homeostazy i dlatego pojawiają się z opóźnieniem. Po ok. 3 miesiącach leczenia wzrasta frakcja wyrzutowa lewej komory serca przy jednoczesnym spadku późnorozkurczowego ciśnienia w komorach, co jest jednoznaczne z ekonomizacją pracy serca. Leki z tej grupy nie zostały przebadane w fazie dekomensacji NS. Terapię β -blokerami należy rozpoczynać u stabilnych pacjentów przy zastosowaniu małych dawek i stopniowo zwiększać je do maksymalnych dawek tolerowanych (tab. 4). U osób przyjmowanych do szpitala z powodu ostrej fazy niewydolności serca (AHF) leczenie β_1 -adrenolitykami powinno być wdrażane ostrożnie, po ustabilizowaniu stanu klinicznego, w szpitalu.

Praktyczne wskazówki dotyczące farmakoterapii niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Nie stosuj nieselektywnych β -blokerów – obniżą FEV1.

W tym mechanizmie może dojść do dużego nasilenia objawów chorobowych ze strony układu oddechowego i pogorszenia jakości życia. Nie należy stosować u pacjentów z POChP sotalolu i propranololu. Inne nieselektywne β -blokery są obecnie rzadziej wykorzystywane w farmakoterapii.

Nie obawiaj się stosować kardioselektywnych β -blokerów – retrospektywne obserwacje wskazują na efekt neutralny, a nawet pozytywny w zmniejszaniu częstości dekomensacji POChP [12, 13].

Zalecany nebiwolol rozszerza naczynia (działa również przez uwalnianie tlenu azotu), więc potencjal-

Tabela 4. Stosowanie β -blokerów w niewydolności serca

Lek	Dawka początkowa (mg)	Dawka docelowa (mg)	Uwagi praktyczne
bisoprolol	1,25	10	silnie zwalnia akcję serca, działa silnie przeciwaritmicznie
karwedilol	2 × 3,125	2 × 25	słabo zwalnia akcję serca, dużo dawek pośrednich
bursztynian metoprololu (nie winian)	12,5–25	200	silnie zwalnia akcję serca, silnie działa przeciwaritmicznie
nebiwolol	1,25	10	szczególnie kardioselektywny, poprzez tlenek azotu – korzystny przy współistnieniu chromania przestankowego, dobrze zbadany u osób starszych (powyżej 70. roku życia) [14]

nie może zmniejszyć nadciśnienie płucne. β -blokery zmniejszą napęd współczulny w dekompensacji POChP. Szczególnie duży potencjał zwalniania akcji serca ma bisoprolol.

β -blokery mogą zapobiec działaniu arytmogennemu i incydentom niedokrwinnym podczas intensyfikacji leczenia wziewnymi β 2-agonistami przy dekompensacji POChP [13].

Klinicznie szczególnie dużym potencjałem antyarytmicznym charakteryzuje się bursztynian metoprololu i bisoprolol.

Warto zwrócić uwagę na suplementację magnezem, który ma działanie nie tylko przeciwaritmiczne, zwalniające akcję serca, lecz także zapomniane działanie rozszerzające oskrzela w mechanizmie rozkurczu mięśniówki gładkiej [15, 16]. Niektóre badania wskazują, że może on uwrażliwiać receptory β na działanie β -mimetyków, co potwierdził większy potencjał bronchodylacyjny salbutmolu przy jednoczesnej suplementacji siarczanem magnezu dożylnie [17]. Procesy przetwarzania żywności przyczyniają się do niewystarczającej podaży magnezu w diecie. Bogate w magnez pełne ziarna zbóż i orzechy są wypierane przez produkty przetworzone o jego mniejszej zawartości. Dodatkowo stosowanie diuretyków pętlowych czy tiazydowych może się przyczynić do niedoborów tego pierwiastka.

Kardioselektywne β -blokery (najwyższą kardioselektywnością wykazuje się nebiwolol) są idealnym wyborem przy współistniejącej POChP.

Selektywność w stosunku 45 : 1 dla nebiwololu wydaje się najbardziej korzystna dla chorych z NS i POChP. Maksymalna dawka wynosi 10 mg (oznacza to dla wszystkich preparatów dostępnych w Polsce maksymalnie 2 tabletki). Lek może być stosowany raz dziennie.

Istnieje przekonanie, że przy stosowaniu długo działających wziewnych β 2-mimetyków (LABA) i cholinolityków (LAMA) częściej występują arytmie nadkomorowe i komorowe. Należy jednak zwrócić uwagę, że zaburzenia rytmu są związane z błędnym stosowaniem teofiliny, zatorowością płucną, hipokaliemią, hipomagnezemią, hipoksemią i przewlekłą chorobą nerek.

W kwestii błędnego stosowania teofiliny należy ponownie odwołać się do zaleceń GOLD 2019. Według najnowszych wytycznych teofilina nie jest lekiem zalecanym.

Wciąż zbyt rzadko stosowany jest magnez – wskazany zarówno w zaleceniach kardiologicznych, jak

i (o czym nieco zapomniano) pulmonologicznych. Wyniki badań pokazują, że dieta większości osób nie zawiera wystarczającej ilości pokarmów bogatych w magnez, takich jak produkty pełnoziarniste, zielone warzywa liściaste i orzechy. Preparatem magnezu o najlepszej przyswajalności jest jego sól organiczna. Dobra rozpuszczalność, stabilność i biodostępność powodują, że w porównaniu z innymi związkami cytrynian magnezu jest najbardziej dostępnym preparatem stosowanym w suplementacji magnezu, zarówno ostrej, jak i przedłużonej [18].

W razie podejrzenia zatorowości płucnej przy objawach dekompensacji NS lub POChP należy w sposób jednoznaczny zatorowość wykluczyć. D-dimery, które mogą być zwiększone również w dekompensacji POChP lub NS, mają ograniczone znaczenie. Niski poziom CO_2 w badaniu gazometrycznym wskazuje na silne podejrzenie zatoru płucnego. Dlaczego wykluczenie lub potwierdzenie zatorowości płucnej jest tak ważne? Przyczyny są dwie: 1) leczenie zatorowości jest specyficzne, swoiste i nie pokrywa się z leczeniem NS i POChP, 2) zastosowanie β -blokerów w dużych dawkach jest przeciwwskazane, gdyż zwiększona akcja serca w zatorowości płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym, który nie może być hamowany β -blokadą.

Stosowanie krótko działających β 2-adrenomimetyków (SABA) prowadzi do szybkiego obniżenia poziomu potasu w surowicy krwi (takie działanie salbutamolu przyjmowanego wziewnie jest nawet wykorzystywane w doraźnym leczeniu hiperkaliemii). Oznacza to, że hipokaliemia może być dość powszechna wśród pacjentów z POChP. Zarówno niedobór potasu, jak i jego uzupełnianie niosą ze sobą potrzebę rozpatrzenia niedoboru i suplementacji magnezu. Suplementacja jest tym istotniejsza, im bardziej weźmiemy pod uwagę dwa fakty: 1) nie można uzupełnić poziomu potasu w komórce, dopóki poziom magnezu nie będzie prawidłowy – potas na wejście do komórki potrzebuje magnezu [19], 2) prawidłowy poziom magnezu w surowicy krwi nie świadczy o poziomie tego pierwiastka w komórce – możliwe są duże niedobory w komórce przy prawidłowej magnezemii. Uzupełnianie wymaga prawidłowej kaliemii. Suplementacja magnezu (przy jednoczesnej podaży witaminy B_6 – kofaktora [19]) wydaje się niezwykle korzystna z uwagi na jego nieco pomijane działanie bronchodylacyjne. Hipoksemia w mechanizmie kompensacji pobudza układ adrenergiczny, zwiększając predyspozycje do arytmii.

W związku z przewlekłą chorobą nerek należy zwrócić uwagę na leki stosowane w NS, a wydalane przez nerki. Należą do nich antagoniści aldosteronu – spironolakton, eplerenon. Są one przeciwskazane w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (GFR < 30 ml/min), gdyż mogą być szczególnie niebezpieczne ze względu na wzrost stężenia potasu w krwi.

Zaostrzenie POChP jest czynnikiem szczególnie silnie wpływającym na powstawanie arytmii.

Zaostrzenie POChP samo w sobie powoduje krótkotrwałe zmiany w sercu – udokumentowano podwyższenie poziomu peptydów natriuretycznych podczas zaostrzenia. Rozciągnięty mięsień, podlegający podwyższonym ciśnieniom (poziom NT-proBNP koreluje z ciśnieniem płucnym podczas zaostrzenia [20]), ma zwiększoną tendencję do zaburzeń rytmu.

Podsumowanie

Farmakoterapia NS i POChP jest wyzwaniem, które coraz częściej będzie nas dotyczyło. Współistnienie tych dwóch jednostek chorobowych z roku na rok wzrasta w związku z wydłużaniem się życia i coraz powszechniejszym występowaniem chorób cywilizacyjnych. Wyciągając wnioski z powyższych rozważań oraz z patofizjologii chorób, można zmieścić, że zaostrzenie jednej z nich będzie prowadziło do dekompensacji drugiej, współistniejącej. Wyselekcjonowane leki o profilu działania ukierunkowanym na czynnik sprawczy pozwalają skutecznie kontrolować przebieg tych przewlekłych schorzeń, a leczenie jednego nie wyklucza jednoczesnego skutecznego leczenia drugiego z nich. Właściwa farmakoterapia uzupełniona postępowaniem pozafarmakologicznym pozwala minimalizować częstość zaostrzeń i utrzymać najwyższą możliwą jakość życia. W NS i POChP ważny jest odpowiedni tryb życia – zaprzestanie palenia tytoniu, regularny umiar-

Tabela 5. Zestawienie najważniejszych informacji o niewydolności serca (NS) i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)

	Niewydolność serca	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> wzrost zachorowalności wraz ze starzeniem się populacji niedoszacowane statystyki 	<ul style="list-style-type: none"> < 6% populacji dorosłych
Symptomatologia	<ul style="list-style-type: none"> nadmierna męczliwość symetryczne obrzęki kończyn dolnych 	<ul style="list-style-type: none"> odkrztuszanie wydzieliny
	<ul style="list-style-type: none"> kaszel (w POChP przewlekły, produktywny, w NS – suchy, pokąsływanie szczególnie w nocy*) duszność (w POChP przewlekła, zależna od podaży tlenu, w NS początkowo wysiłkowa, następnie spoczynkowa) 	
Farmakoterapia	<ul style="list-style-type: none"> β-bloker ACEI/antagonista receptora angiotensyny II antagonista receptorów aldosteronu antagonista receptora angiotensyny II oraz inhibitor neprylizyny 	<ul style="list-style-type: none"> krótco działające β2-adrenomimetyki długo działające β2-adrenomimetyki krótco działający antagoniści receptorów muskarynowych długo działający antagoniści receptorów muskarynowych Do rozważenia: <ul style="list-style-type: none"> inhibitory PDE4 (roflumilast) wziewne kortykosteroidy mukoregulatory (erdosteina) długoterminowa antybiotykoterapia (azytromycyna, erytromycyna)
	<ul style="list-style-type: none"> magnez w sercu płucnym (niekorzystna przebudowa prawej komory) – klasyczne leki stosowane w niewydolności serca: antagonista receptorów aldosteronu, ACEI, do rozważenia β-bloker** 	

ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę

*Suche pokąsływanie niezależne od pozycji i pory dnia to możliwe działanie niepożądane ACEI.

**Jednym z elementów niekorzystnej przebudowy serca pod wpływem POChP może być niedomykalność zastawki płucnej; teoretycznie należałoby umiarkowaną i ciężką niedomykalność płucną traktować podobnie jak umiarkowaną i ciężką niedomykalność aortalną. Taka wada aortalna jest zasadniczo przeciwskazaniem do agresywnego leczenia β-blokerem, gdyż zwolnienie akcji serca spowoduje wydłużenie rozkurczu, a tym samym zwiększenie czasu trwania fali zwrotnej. Ostatecznie może to doprowadzić do przeciążenia objętościowego komory przed niedomykalnością – zatem (analogicznie) dekompensacji prawokomorowej przy współwystępowaniu istotnej niedomykalności płucnej.

Tabela 6. Informacje praktyczne szczególnie warte zapamiętania

Standardy terapii NS i POChP przy współistnieniu tych dwóch jednostek chorobowych mogą wydawać się rozbieżne, jeśli skupimy się na lekach wpływających na układ adrenergiczny i cholinergiczny. Problemy z optymalizacją terapii potwierdzają badania kliniczne, które wskazują, że β -adrenolityk jest przepisywany 58% pacjentów z rozpoznaną POChP z jednoznaczными wskazaniami do jego stosowania, natomiast wśród pacjentów bez współistniejącej POChP odsetek ten wynosi 97%
Według raportu GOLD 2019 nie zaleca się terapii teofiliną, chyba że inne bronchodylatory są niedostępne lub zbyt drogie
Istotna wydaje się wiedza o powinowactwie konkretnych β -blokerów do receptorów β_1 i β_2 , ponieważ jest ono różne w przypadku poszczególnych leków, np. dla metoprololu proporcja ta wynosi 2 : 1, dla bisoprololu 14 : 1, a dla nebiwololu 45 : 1
β -blokerzy nie zostały przebadane w fazie dekomensacji NS

kowany wysiłek fizyczny, szczepienia ochronne, a także współpraca lekarza z pacjentem opierająca się na kontroli sposobu aplikacji leków wziewnych – dobieranie najwłaściwszej dla danej osoby formy ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia *compliance*. Przy dobrej współpracy lekarza z pacjentem skuteczne leczenie jest możliwe, przynosi poprawę komfortu życia pacjenta, a jednocześnie satysfakcję lekarza. W tabelach 5 i 6 zebrano informacje zawarte w artykule oraz informacje praktyczne szczególnie warte zapamiętania.

Piśmiennictwo

- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP i wsp. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072.
- Stewart S, Ekman I, Ekman T i wsp. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 573-580.
- Rywik TM, Zieliński T, Piotrowski W i wsp. Heart failure patients from hospital settings in Poland: Population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiol J* 2008; 15: 169-180.
- Jankowska EA, Kalicinska E, Drozd M i wsp. Comparison of clinical profile and management of outpatients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction treated by general practitioners and cardiologists in contemporary Poland: The results from the DATA-HELP registry. *Int J Cardiol* 2014; 176: 852-858.
- Jankowska E, Kurian B, Zajackowski C i wsp. Management of patients with systolic heart failure by cardiologists versus general practitioners in Poland: do we implement ESC guidelines efficiently? *Eur Heart J* 2011; 32 (Abstract Suppl.): 919.
- Korewicki J, Rywik S, Rywik T. Management of heart failure patients in Poland. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 215-219.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K i wsp. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128.
- Global Strategy for Diagnosis, Management, Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019, <http://www.goldcopd.org>.
- Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010; 104: 773-779.
- Leitao Filho FS, Alotaibi NM, Yamasaki K i wsp. The role of beta-blockers in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2017; 12: 125-135.
- Dransfield MT, McAllister D, Anderson JA i wsp. Beta-blocker therapy and clinical outcomes in patients with moderate COPD and heightened cardiovascular risk: an observational sub-study of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 608-614.
- Oda N, Miyahara N, Ichikawa H i wsp. Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1119-1124.
- Duffy S, Marron R, Voelker H i wsp. Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res* 2017; 18: 124.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ i wsp.; SENIORS Investigators. 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.
- Fassler CA, Rodriguez M, Badesch DB i wsp. Magnesium toxicity as a cause of hypotension and hypoventilation. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1604-1606.
- Mansueto P, Di Lorenzo G, Scola S i wsp. L'ipomagnesiemia nell'anziano. *Giorn Gerontol* 1992; 40: 718-719.
- González JA, García CH, González PA. Effect of intravenous magnesium sulfate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 384-387.
- Iskra M, Krasinska B, Tykarski A. Magnesium – physiological role, clinical importance of deficiency in hypertension and related diseases, and possibility of supplementation in the human body. *Nadciśnienie Tętnicze* 2013; 17: 447-459
- Szczeklik A, Gajewski P. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. W: *Interna Szczeklika – mały podręcznik 2017/2018*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; 1278.
- Adrish M, Nannaka VB, Cano EJ i wsp. Significance of NT-pro-BNP in acute exacerbation of COPD patients without underlying left ventricular dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1183-1189.

Adres do korespondencji:

lek. Anna Wizner
 Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
 e-mail: a_wizner@wp.pl