

Aktualne i przyszłe koncepcje leczenia zastoinowej niewydolności serca u psów

Rafał Niziołek

z Prywatnej Weterynaryjnej Praktyki Kardiologicznej w Warszawie

W latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku za przyczynę niewydolności krążenia uznawano choroby serca uniemożliwiające odpowiedni dopływ krwi do tkanek i narządów mimo prawidłowego wypełnienia naczyń krwionośnych. Obecnie po odkryciu mechanizmów hemodynamicznych w zastoinowej niewydolności serca aktualna jest definicja Poole-Wilsona (1985), który określił niewydolność krążenia jako zespół kliniczny wywołany nieprawidłowościami serca o charakterystycznym obrazie hemodynamicznym, któremu towarzyszy upośledzenie funkcji nerek oraz odpowiedź ze strony układów nerwowego i hormonalnego (1). Definicja ta w pełni oddaje obecny stan wiedzy na ten temat oraz kierunki rozwoju terapii niewydolności krążenia. Dodatkowe reakcje ze strony narządów docelowych oraz kontrolujących stan homeostazy organizmu stały się powodem zmiany podejścia terapeutycznego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Obecnie propaguje się prewencyjne działania, których celem jest opóźnienie wystąpienia objawów klinicznych choroby, a nie leczenie jej skutków pod postacią zastoiny płucnej lub obrzęków obwodo-

wych. Nowoczesne podejście do leczenia skupia się przede wszystkim na ograniczeniu śmiertelności pacjentów z jednoczesnym efektem poprawy jakości życia. W medycynie człowieka istotnym celem postępowania jest też ograniczenie liczby oraz czasu hospitalizacji, co przyczynia się do zmniejszenia kosztów leczenia.

W kardiologii weterynaryjnej również obserwuje się działania służące prewencji chorób układu krążenia, a doświadczenia kardiologii ludzi są z powodzeniem wykorzystywane do terapii psów i kotów. Podstawowym problemem w medycynie weterynaryjnej jest udowodnienie efektywności danej metody leczniczej na większej grupie pacjentów. Dopiero od niedawna przeprowadzane są duże wielośrodkowe badania kliniczne według standardów dobrej praktyki klinicznej, a ich wyniki stają się podstawą do leczenia z wykorzystaniem tzw. medycyny opartej na faktach (EBM – evidence based medicine). Należy spodziewać się coraz bardziej szczegółowych opracowań dotyczących leczenia, które w przyszłości pozwolą na opracowanie ogólnych standardów po-

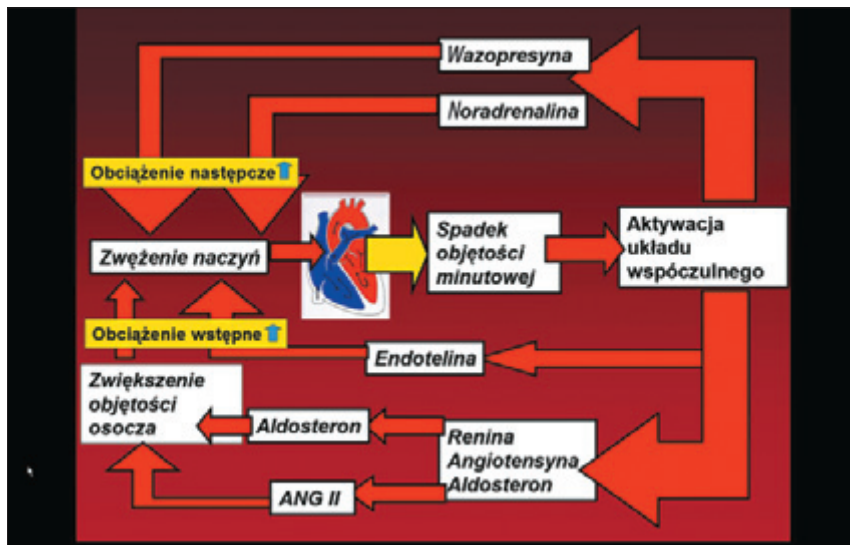
Present and future strategies of congestive heart failure treatment

Niziołek R. • Private Veterinary Practice for Cardiology, Warsaw.

Routine treatment of congestive heart failure, based on the use of diuretics, ACE inhibitors and positive inotropic agents, is gradually replaced by updated methods. Good knowledge of neurohormonal mechanisms involved in development of congestive heart failure is the basis of a distinct change in therapy, which is aimed at preventive treatment during the early phase of disease. Beta-adrenergic agents protecting heart muscle from the negative influence of catecholamines and other substances released during congestive heart failure, are being introduced. Additional nephroprotective strategies may become effective during long-term therapy because kidney dysfunction plays a major role in the development of heart failure. These strategies are being successfully adopted in veterinary medicine. Beta-blockers and spironolactone are often used together with standard medication – furosemide and an ACE inhibitor. Pimobendan has proven to be very effective, especially in the treatment of dilated cardiomyopathy. An overview of current concepts in the therapy will allow to learn of the new direction in congestive heart failure treatment, which may offer our patients a longer and better life.

Keywords: congestive heart failure, pathophysiology, treatment, management.

stępowania w leczeniu zastoinowej niewydolności serca.



Ryc. 1. Błędne koło zaburzeń w zastoinowej niewydolności serca. Spadek objętości minutowej serca wywołuje aktywację układu współczulnego, co wywołuje reakcje neurohormonalne, których skutkiem jest wzrost obciążenia następczego i wstępnego. Poznanie mechanizmów rządzących organizmem w stanie niewydolności krążenia pozwoliło na opracowanie wielu skutecznych zasad terapeutycznych



Ryc. 2. Skutki aktywacji układu współczulnego w niewydolności krążenia są wielotorowe. Katecholaminy prowadzą do wzrostu siły skurczu oraz zwiększenia częstości akcji serca przy jednoczesnej redystrybucji krwi oraz skurczu naczyń tętniczych

Niniejszy przegląd ma na celu usystematyzowanie metod postępowania w zastoinowej niewydolności serca u psów i kotów oraz omówienie efektywności terapii z wykorzystaniem poszczególnych grup leków. Prezentowane poglądy, jeśli nie zostały do tej pory opracowane dla weterynarii, są oparte o standardy medycyny człowieka.

Patofizjologia zastoinowej niewydolności serca

Rozsądne i optymalne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca wymaga zrozumienia jej patofizjologii. Do niedawna stan ten uważany był za zespół zmian hemodynamicznych, obecnie uważa się go za zespół neuro-

hormonalny, który rozpoczyna się na skutek zaburzeń hemodynamicznych, ale objawy kliniczne i rokowanie są zależne od wpływu układu wydzielania wewnętrznego.

Wraz ze spadkiem pojemności minutowej serca wywołanej zmniejszeniem się kurczliwości mięśnia sercowego (w kardiomiopatii rozstrzeniowej) czy cofaniem się krwi do lewego przedsionka (w niedomykalności zastawki dwudzielnej) dochodzi w organizmie chorego do aktywacji różnych mechanizmów kompensacyjnych (**ryc. 1**). W pierwszej kolejności ma miejsce pobudzenie układu współczulnego (**ryc. 2**), którego zadaniem jest dostosowanie pogarszającego się stanu układu krążenia do zmniejszonego zapotrzebowania organizmu. Pod wpływem uwalnianych z nadnerczy katecholamin następuje przyspieszenie ak-

cji serca oraz zwiększenie jego kurczliwości, czego skutkiem jest wzrost pojemności minutowej. Dodatkowo katecholaminy uaktywniając receptory betaadrenergiczne zlokalizowane w aparacie przykłębuszkowym, wywołują uwalnianie reniny oraz aktywację drugiego mechanizmu kompensacyjnego, którym jest układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA; 2).

Niezależnie od stymulacji współczulnej, aktywacja układu RAA odbywa się na skutek spadku perfuzji nerkowej wywołanej ograniczeniem pojemności minutowej serca. Początkowo aktywacja tego mechanizmu przynosi organizmowi korzyści, ale z czasem wywołuje niekorzystne zmiany. Angiotensyna II nasila skurcz naczyń tętniczych oraz doprowadza do zwiększenia wyrzutu aldosteronu z kory nadnerczy (**ryc. 3**; 3, 4). Hormon ten zwiększa resorpcję zwrotną sodu i wody w kanalikach nerkowych, zwiększając jednocześnie utratę potasu. Jest to mechanizm mający na celu zwiększenie ilości krwi krążącej. Niedawno odkryto, że w miocytach, a także w naczyniach krwionośnych występuje całkowicie integralny układ RAA, zaś receptory dla angiotensyny II obecne są w całym organizmie (5). Wielu badaczy uważa serce za jeden z elementów układu dokrewnego, a hormonem przez nie wydzielanym jest angiotensyna II, będąca najistotniejszym czynnikiem w patofizjologii zespołu zastoinowej niewydolności serca.

Angiotensyna II wywołuje kompensacyjny przerost miocytów (przerost dośrodkowy i odśrodkowy mięśnia sercowego), w znaczący sposób wpływa na siłę skurczu serca, a także poprzez bezpośredni wpływ na przerost włókien mięśniowych naczyń krwionośnych utrwała ich skurcz, doprowadzając do ograniczenia przepływu krwi i przyczynia się do niedokrwienia mięśnia sercowego (6, 7, 8, 9).

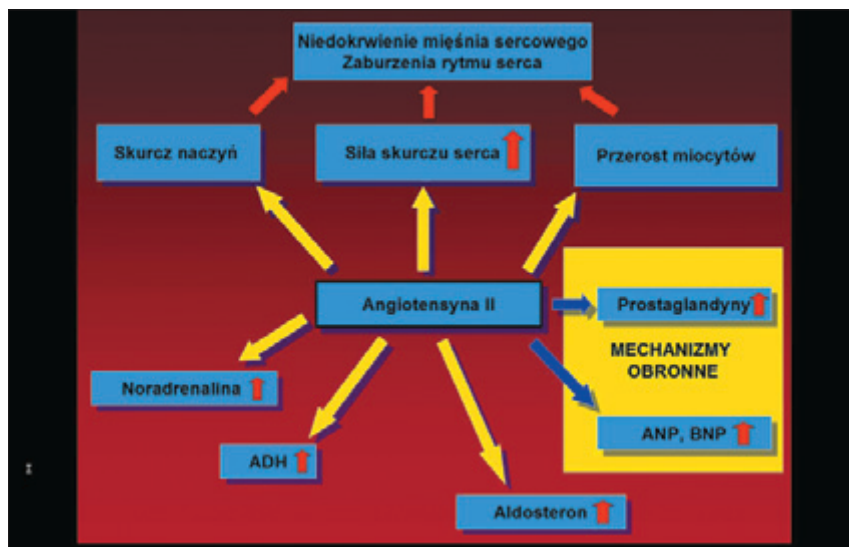
Angiotensyna II poprzez wpływ na aparat przykłębuszkowy stymuluje również dalsze uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, zwiększa uwalnianie wazopresyny (hormonu antydiuretycznego – ADH) z przysadki nerwowej i wydzielanie aldosteronu z kory nadnerczy. Efekty działania tych dwóch ostatnich substancji to przede wszystkim zatrzymywanie wody i sodu oraz jednocześnie usuwanie jonów magnezu i wapnia. Aldosteron wywołuje wchłanianie zwrotne sodu, przy jednoczesnym hamowaniu zwrotnym magnezu i wzroście wydalania potasu. Hormon antydiuretyczny wywołuje retencję wody w kanaliku dystalnym i zbiorczym. Klinicznie obserwuje się nasilenie pragnienia przy jednoczesnym spadku wytwarzania moczu, co doprowadza do stopniowego pogarszania się stanu pacjenta przez wzrost obciążenia wstępnego (10).

Obciążenie wstępne to tak zwane obciążenie serca od strony żyłnej, zależne przede wszystkim od objętości krwi krążącej. W niewydolności krążenia do wzrostu tego obciążenia dochodzi bardzo wcześnie. Retencja wody i sodu jest bardzo wczesną reakcją nerek, wyprzedzając znacznie reakcje innych narządów.

Angiotensyna II, noradrenalina oraz ADH doprowadzają równocześnie do wzrostu obciążenia następczego, czyli obciążenia serca od strony tętniczej. Za te zmiany odpowiedzialne są przede wszystkim ich efekty naczyniokurczące, co zwiększa opór obwodowy. Ponadto niedobór jonów magnezu, który jest regulatorem napięcia mięśni gładkich, sprzyja wzrostowi stężenia jonów wapnia wewnątrz komórek mięśni gładkich i tym samym opóźnia reakcję na bodźce naczyniorozszerzające.

Niedawno odkryto nową substancję produkowaną przez mięsień sercowy – endotelinę-1 (ET-1). Jest to jedna z najsilniej działających substancji naczyniokurczących w organizmie. W zdrowym sercu produkowana jest w minimalnych ilościach i praktycznie nie odgrywa żadnej roli. W przypadku istniejącej patologii stymulacja mięśnia sercowego przez neurohormony, cytokiny oraz zmiany napięcia mięśniowego (wzrost obciążenia wstępnego) doprowadza do syntezy znacznie większych ilości endoteliny. Substancja ta wpływa na mięśnie gładkie, wywołując skurcz naczyń nerkowych, płucnych, a co najistotniejsze również wieńcowych. Endotelina indukuje retencję sodu, co wraz ze zwężeniem naczyń odgrywa istotną rolę w rozwoju niewydolności krążenia. Skurcz naczyń pod wpływem ET-1 utrzymuje wysokie stężenie aldosteronu, noradrenaliny oraz angiotensyny II. Endotelina ma ponadto właściwości proarytmiczne i prozapalne. Jej działanie na układ krążenia jest ze wszech miar niekorzystne, wywołując przerost mięśnia sercowego, hiperplazję oraz włóknienie ścian naczyń krwionośnych. Endotelina istnieje w trzech postaciach – ET-1, ET-2 i ET-3, ale tylko ET-1 ma znaczenie w niewydolności krążenia (11, 12). Obecnie uważa się, że endotelina, tak jak peptydy natriuretyczne (ANP, BNP), adrenalina oraz aldosteron, może być ważnym markerem w diagnozowaniu chorób układu krążenia.

W wielu badaniach klinicznych u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca stwierdzono wzrost stężenia cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu (TNF- α – tumor necrosis factor α) oraz interleukina IL-6 (13). Szczególnie duże stężenie TNF- α stwierdza się u pacjentów z kacheksją. Czynniki martwicy nowotworu wywołuje rozstrzeń, przebudowę oraz dysfunkcję lewej komory serca (14). Badania Freeman i wsp. wykaza-



Ryc. 3. Angiotensyna II jest uważana za najbardziej istotny i szkodliwy składnik reakcji neurohumoralnych w niewydolności krążenia

ły istotną zależność pomiędzy stężeniem TNF- α a stanem wyniszczenia psa z niewydolnością krążenia (15). Szczególnie silne wyniszczenie kardiopochodne występuje w kardiomiopatii rozstrzeniowej.

W organizmie pacjenta w stanie niewydolności krążenia istnieją mechanizmy, które stają się przeciwwagą dla destruktywnego działania efektów kompensacyjnych wywołanych przez katecholaminy, endotelinę, układ RAA oraz ADH. Najbardziej istotnymi są: peptydy natriuretyczne z przedsionków i komór oraz w mniejszym stopniu prostaglandyny wytwarzane w nerkach w mniejszej ilości z innych tkanek i narządów). U zdrowego pacjenta mechanizmy naczyniokurczące i naczyniorozszerzające występują w doskonałej równowadze. Skurczowi naczyń pod wpływem angiotensyny II, endoteliny I oraz noradrenaliny przeciwstawiają się rozszerzające naczynia peptydy natriuretyczne: przedsionkowy (ANP – atrial natriuretic peptide), mózgowy (BNP – brain natriuretic peptide) i typu C (CNP-c – natriuretic peptide) oraz bradykinina i adrenomedulina.

Przedsionkowe peptydy natriuretyczne wydzielane są przez miocyty przedsionków pod wpływem zwiększonego napięcia wywołanego wzrostem ich wypełnienia, ciśnienia wewnątrzprzedsionkowego i kompensacyjnej tachykardii. Peptydy natriuretyczne biorą udział w utrzymaniu stałego ciśnienia tętniczego krwi – hamują aktywność presyjną angiotensyny, wazopresyny, noradrenaliny i endoteliny. Jednym z podstawowych działań przedsionkowego peptydu natriuretycznego jest zdolność do nasilania natriurezy, co wywołuje wzrost wytwarzania moczu. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny ogranicza ponadto działanie naczyniokurczące hamując wpływ aldosteronu i reniny (16, 17). ANP uważa się za jeden z najbar-

dziej dokładnych markerów niewydolności krążenia. Mózgowy peptyd natriuretyczny może być również markerem choroby serca (18, 19). Głównym efektem działania BNP jest spadek ciśnienia krwi i bradykardia wywołane działaniem rozszerzającym naczyń.

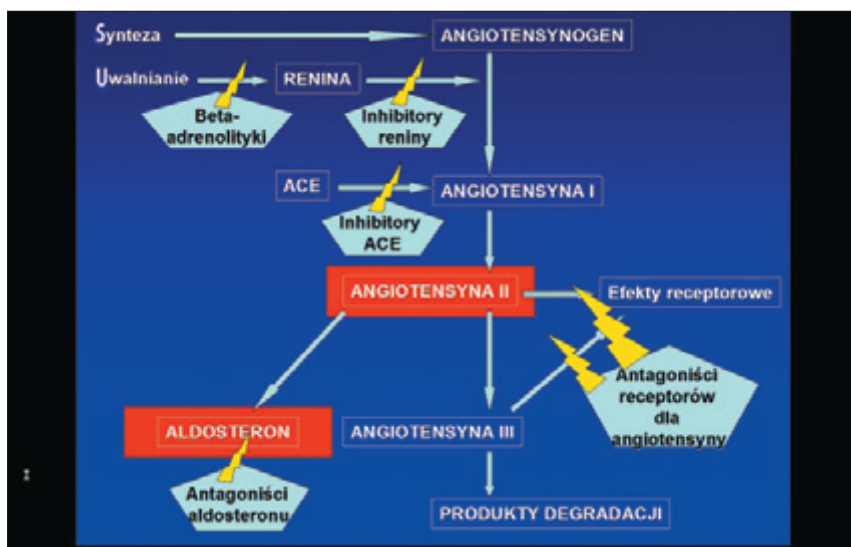
W nerkach w odpowiedzi na zmniejszenie efektywnego przepływu krwi dochodzi do uwalniania prostaglandyn. Działają one naczyniorozszerzająco, diuretycznie i natriuretycznie. Są one jednak całkowicie eliminowane z krążenia w czasie obiegu krwi przez krążenie płucne, co znacząco zmniejsza ich efekt systemowy. Dlatego ich ogólne znaczenie w niewydolności krążenia jest marginalne.

Współczesne postępowanie terapeutyczne w zastoinowej niewydolności serca

Jak wynika z przedstawionych informacji zespół niewydolności krążenia jest bardzo złożonym mechanizmem patofizjologicznym, w którym dominującą rolę odgrywają czynniki naczyniokurczące i naczyniorozszerzające. Celem leczenia jest zapewnienie znaczącej poprawy klinicznej i właściwości hemodynamicznych serca i naczyń krwionośnych oraz nasilenie odciażającej diurezy. Idealny lek powinien szybko działać, wywierać jak najmniej objawów ubocznych, a także być skutecznym nawet przy długim stosowaniu (brak rozwoju tolerancji na lek). Czy taki lek istnieje? Niestety nie. Dlatego skuteczna terapia zastoinowej niewydolności serca podejmowana jest z użyciem kilku istotnych grup leków. Terapia wielolekowa zapewnia dużą skuteczność, gdyż leki działają dość precyzyjnie i mniejsze są efekty uboczne ich stosowania (ryc. 4).



Ryc. 4. Możliwości leczenia zastoinowej niewydolności serca. U psów nie stosuje się uzupełniania jonów potasu z uwagi na dużą ich oporność na to działanie diuretyków pętlowych (furosemidu)



Ryc. 5. Układ przemian renina-angiotensyna-aldosteron ma kluczowe znaczenie w patofizjologii zastoinowej niewydolności serca. Na schemacie przedstawiono terapeutyczne punkty uchwytu: leki α -adrenolityczne hamują komórki aparatu przykłębuszkowego wytwarzające reninę; inhibitory reniny nie są obecnie stosowane; inhibitory enzymu konwertującego są istotnym elementem prawie wszystkich terapii; odkrycie działania spironolaktonu, jako antagonisty aldosteronu oraz bezpośrednich antagonistów receptorów angiotensyny wyznaczają nowe kierunki leczenia

Leki hamujące konwertazę angiotensyny

Hamowanie aktywności układu RAA (ryc. 5) jest uznaną metodą leczenia zastoinowej niewydolności serca. Jedną z najlepiej zbadanych grup leków działających na układ RAA są inhibitory konwertazy angiotensyny. Wiele badań zarówno w medycynie człowieka, jak i w weterynarii udowodniło spadek śmiertelności oraz zachorowalności u pacjentów z niewydolnością krążenia po zastosowaniu inhibitorów ACE (ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors; 20).

Brak czynnej postaci enzymu konwertującego wywołuje zahamowanie powstawania angiotensyny II i zmniejszenie niekorzystnych efektów jej działania. Ponadto zahamowany jest rozpad kinin w tkankach

i osoczu, w szczególności bradykininy. Spadek stężenia krążącej angiotensyny II doprowadza do obniżenia ciśnienia tętniczego na drodze zahamowania jej presyjnego działania na naczynia oraz zmniejszenia retencji wody i sodu (poprzez zmniejszenie wyrzutu aldosteronu). Długotrwałe leczenie doprowadza do zahamowania przebudowy mięśniówki gładkiej ściany naczyń. Utrzymanie się dużego stężenia nierozłożonej bradykininy powoduje rozszerzenie naczyń, poprzez wywołaną przez bradykininę stymulację wytwarzania tlenu azotu przez śródbłonek naczyńniowy. Angiotensyna II ma również silny wpływ na komórki mięśnia sercowego. Doprowadzając do hipertrofii kardiomiocytów oraz hiperplazji i hipertrofii fibroblastów, wywołuje

zmniejszenie ilości elementów kurczliwych (zmniejsza sprawność skurczową serca), zwłóknienie przestrzeni śródmiąższowej i usztywnienie ściany komór (zmniejsza sprawność rozkurczową). Obserwowana jest również pod jej wpływem hipertrofia i hiperplazja ściany naczyń wieńcowych, mózgowych i nerkowych oraz wyzwalanie i utrzymywanie się migotania przedsionków (4, 13, 20, 21).

Skuteczność terapeutyczna tej grupy leków została bardzo dokładnie zbadana, również w weterynarii. Od 1995 r. przeprowadzono sześć dużych badań klinicznych na psach, z których cztery udowodniły skuteczność terapii z użyciem inhibitorów ACE (COVE, IMPROVE, LIVE, BENCH; (22, 23, 24, 25). W pozostałych dwu VET-PROOF (2002) i SVEP (2002) skuteczność tej grupy leków była niewielka, ale badania przeprowadzane u psów z bezobjawową niedomykalnością mitralną (26, 27). Z badań tych wynika, że nie ma obecnie wskazań do stosowania inhibitorów ACE w terapii prewencyjnej niedomykalności zastawki dwudzielnej. Skuteczność tych leków jest znacznie większa u psów z objawami klinicznymi zastoju płucnego oraz rozstrzenią lewego przedsionka (radiologiczne lub echokardiograficzne zmiany wielkości lewego przedsionka).

Antagoniści aldosteronu

Aldosteron, jak wcześniej wspomniano, odgrywa niezwykle istotną rolę w patomechanizmie niewydolności krążenia. Poza ewidentnie niekorzystnymi działaniami, takimi jak nasilenie resorpcji zwrotnej sodu, wydalanie potasu, retencja wody, aldosteron indukuje na drodze aktywacji receptorów steroidowych nasilenie włóknienia mięśnia sercowego oraz dalszy przerost. Potwierdzono, że u części pacjentów przewlekle leczonych inhibitorami ACE obserwowany jest tzw. mechanizm ucieczki aldosteronu (alternatywna ścieżka metaboliczna). Wyniki niedawno zakończonych badań nad wykorzystaniem spironolaktonu w leczeniu zastoinowej niewydolności krążenia u ludzi przyniosły zaskakująco korzystne rezultaty. Do standardowego leczenia klasyczną trzadą kardiologiczną – digoksyną, furosemidem oraz ACE inhibitorem dołączono spironolakton – lek antagonizujący działanie aldosteronu. Okazało się, że dołączenie tego leku spowodowało zmniejszenie śmiertelności o 27%. Badanie przerwano wcześniej niż planowano (28).

W weterynarii nie potwierdzono jeszcze skuteczności spironolaktonu w badaniach klinicznych, wielu kardiologów skłania się jednak do ich włączenia do standardowego zestawu leków. Są szczególnie zalecane w przypadkach niewydolności prawokomo-

rowej z wodobrzuszem opornym na leczenie furosemidem. Należy pamiętać, że włączenie spironolaktonu do terapii wymaga regularnych kontroli stężenia potasu oraz badania wydolności nerek (kontrola stężenia kreatyniny i mocznika we krwi).

Wczesna blokada β -receptorów

Jedną z pierwszych reakcji w rozwijającej się zastoinowej niewydolności serca jest aktywacja układu współczulnego, czego efektem jest wzrost stężenia noradrenaliny w osoczu. Udowodniono wpływ tej substancji na śmiertelność w zespole niewydolności krążenia. Badania Cohna i wsp. wykazały znaczny spadek przeżycia pacjentów wykazujących wzrost stężenia noradrenaliny we krwi. Niekorzystny wpływ wiąże się z działaniem proarytmicznym, bezpośrednim toksycznym wpływem na mięsień sercowy i spadkiem liczby receptorów β_1 w miocytach (29).

Zastosowanie leków β -adrenolitycznych u chorych z zastoinową niewydolnością serca jest uważane za największe osiągnięcie ostatnich lat. Mimo dużej ilości badań wykazujących korzyści ze stosowania tej grupy leków, liczba pacjentów przyjmujących betaadrenolityki rośnie bardzo powoli. Związane jest to z klasycznym kardiologicznym dogmatem, w którym leki β -adrenolityczne z uwagi na negatywne działanie inotropowe uznawane są za szkodliwe w sytuacji istniejącej niewydolności skurczowej mięśnia sercowego. Szczególnego znaczenia grupa ta nabiera jako leki prewencyjne stosowane we wczesnej fazie choroby. Jak się okazało w toku wielu badań klinicznych ich korzystny wpływ w terapii wczesnej niewydolności krążenia to wygaszanie nadmiernej, kompensacyjnej stymulacji adrenergicznej, a co za tym idzie zmniejszenie aktywności noradrenaliny.

Celem doraźnym terapii niewydolności krążenia jest ograniczenie objawów klinicznych (duszność, kaszel, obrzęki, nietolerancja wysiłkowa). Cel odległy to przede wszystkim długotrwała poprawa efektywności pracy lewej komory serca, spowolnienie postępujących nieprawidłowości struktury mięśnia komory (tzw. niekorzystny remodeling) oraz zmniejszenie częstości przypadków zaostrzeń niewydolności i w konsekwencji zmniejszenie śmiertelności całkowitej. W latach 80. wczesne badania kliniczne nad zastosowaniem leków β -adrenolitycznych w niewydolności krążenia nie wykazały spodziewanego korzystnego efektu (30, 31). Nie mogło być inaczej skoro trwały one tylko 3 miesiące. Obecnie wiadomo, że do uzyskania spodziewanego efektu potrzeba znacznie dłuższego czasu ich stosowania. Udowodniono znaczący spadek śmiertelności oraz

wyraźną poprawę kliniczną (zwiększenie frakcji wyrzutowej; 32, 33, 34).

Skuteczność leków β -adrenolitycznych w terapii niewydolności krążenia u psów nie została jeszcze dokładnie sprawdzona. Większość psów trafiających po raz pierwszy na badania kardiologiczne miała już dość zaawansowaną postać niewydolności, dotyczy to szczególnie psów z kardiomiopią rozstrzeniową. W takiej postaci choroby, która w sposób skryty trwa u tych psów już kilka lat, przeżywalność mimo leczenia wynosi średnio 5 miesięcy. Przypadkiem szczególnym są doberman, u których średni czas przeżycia wynosi 9,5 tygodnia (35, 36). Efektywność leków β -adrenolitycznych wzrasta wraz z czasem ich stosowania, u psów z objawami klinicznymi leki te najprawdopodobniej nie zdążą jeszcze w pełni rozwinąć swojego działania. Rush i wsp. w badaniach z metoprololem u psów z niedomykalnością mitralną i kardiomiopią rozstrzeniową dowiedli dużego bezpieczeństwa tej grupy leków (37). Inne badanie przeprowadzone z atenololem na psach z jatrogenną niedomykalnością mitralną wykazało również jego pozytywny wpływ na mięsień sercowy (38, 39).

Karwedilol należy do trzeciej generacji leków β -adrenolitycznych o dodatkowym działaniu antagonistycznym na receptory α_1 . Przeprowadzono szereg badań u ludzi, które wykazały znaczącą poprawę hemodynamiczną (wzrost frakcji wyrzutowej, zmniejszenie oporu obwodowego) oraz zmniejszenie objawów klinicznych i przeżywalności pacjentów (40, 41, 42). Również w weterynarii przeprowadzono kilka badań klinicznych, które udowodniły dużą skuteczność terapeutyczną w zaawansowanych stadiach niewydolności krążenia zarówno w niedomykalności mitralnej, jak i kardiomiopii rozstrzeniowej. Stwierdzono wyraźne wydłużenie czasu przeżycia oraz zmniejszenie zapotrzebowania na leki diuretyczne (43, 44, 45).

Duża niechęć do stosowania tej grupy leków związana jest z ich ubocznymi działaniami. Najczęstszymi są: bradykardia, hipotensja z objawami osłabienia, a niejednokrotnie omdleniami oraz pogorszenie zastoinowej niewydolności krążenia (42). Dlatego też zaleca się początkowe stosowanie niskich dawek leków, stopniowe ich podwyższanie oraz regularne kontrole pacjenta podczas leczenia.

Leki działające inotropowo dodatnio

W 1985 r. minęło 200 lat od chwili, kiedy u ludzi po raz pierwszy zastosowano preparat naporstniczy do leczenia niewydolności serca, wówczas nazywanej puchliną wodną. Na początku XXI wieku okazuje się, że preparaty zawierające glikozydy

nasercowe stopniowo wychodzą z użycia. Digoksyna nie ma obecnie żadnej przewagi nad innymi lekami stosowanymi w zastoinowej niewydolności serca – inhibitorami ACE oraz diuretykami. Przestała być lekiem pierwszego rzutu u wielu pacjentów, przydatna jest wówczas, gdy potrzebne są jej pozostałe właściwości – działania antyarytmiczne oraz wpływ na baroreceptory. Porter i wsp. oraz Creager i wsp. dowiedli, iż zaburzenie prawidłowej funkcji układu autonomicznego to przede wszystkim osłabienie reakcji baroreceptorów, w szczególności występujących w zatoce szyjnej (46, 47). Osłabienie ich reakcji na zmiany ciśnienia krwi w zastoinowej niewydolności serca prowadzi do dalszej przewagi układu adrenergicznego i zwiększonego wydzielania wazopresyny oraz reniny. Krum i wsp. oraz Ferguson i wsp. w doświadczeniach na pacjentach z zastoinową niewydolnością serca wykazali korzystne działania digoksyny (48, 49). W tych eksperymentach uzyskano poprawę wrażliwości baroreceptorów oraz zmniejszenie przewagi układu współczulnego. W wielu przypadkach niewielki zakres bezpieczeństwa (zwłaszcza w czasie stosowania dużych dawek furosemidu) oraz liczne przeciwwskazania czynią z niej lek daleki od ideału. Dlatego też w chwili obecnej digoksynę oraz inne preparaty z grupy glikozydów należy raczej uznawać za leki antyarytmiczne o słabym działaniu inotropowo dodatnim. Duże kliniczne badania nad digoksyną – PROVED, RADIANCE i ostatnie badanie DIG (Digitalis Investigation Group) dowiodły przede wszystkim dużej ekonomiki terapii z użyciem digoksyny. Digoksyna zmniejszyła liczbę hospitalizacji pacjentów leczonych inhibitorami ACE i diuretykami po jej dodaniu do wcześniejszej kuracji (50, 51, 52).

W weterynarii, przede wszystkim z powodów ekonomicznych, digoksyna nadal ma duże zastosowanie, szczególnie dobrze sprawdza się jako lek antyarytmiczny w przypadku migotania przedsionków, między innymi w kardiomiopii rozstrzeniowej. Czasem stosowana jest jako lek inotropowo dodatni, ale jej znaczenie gwałtownie maleje. Może być używana do kontroli rytmu serca, jako lek pierwszego rzutu w tachykardii towarzyszącej niedomykalności zastawki dwudzielnej, lecz zwykle jest umiarkowanie skuteczna i musi być wspomagana β -blokerami lub blokerami kanałów wapniowych (53, 54).

Duże nadzieje wiązano z grupą inhibitorów fosfodiesterazy III (PDE III). W 1991 r. zakończyło się badanie, w którym oceniano skuteczność milrynonu w zmniejszaniu śmiertelności pacjentów z niewydolnością serca. Badanie, które objęło około 1300 pacjentów bardzo szybko przerwało z uwagi na wzrost śmiertelności o 28%

i wzrost ryzyka śmierci z powodów kardiologicznych o 34%. Wykazano, że nie można opierać leczenia zastoinowej niewydolności serca na wspomaganie osłabionej kurczliwości stosując leki działające na przemianę cAMP (55). Pomimo korzyści, jakie daje stosowanie amrynonu i milrynonu są one obecnie dość rzadko stosowane. Obecnie w badaniach klinicznych oceniana jest przydatność innego leku z tej grupy – toborinonu.

W 1987 r. jeden z wybitnych kardiologów Lionel Opie zaproponował koncepcję (wówczas teoretyczną) opartą o wykorzystanie w terapii niewydolności krążenia leków działających inodilatacyjnie. Sugerował zastosowanie kombinacji leku zwiększającego siłę skurczu, takiego jak dobutamina oraz leku o działaniu rozszerzającym naczynia bez wywoływania wtórnej tachykardii (ibopamina; 56). Wtedy jednego leku łączącego dwa mechanizmy działania jeszcze nie było. Obecnie, po dwudziestu latach, ta rewolucyjna koncepcja doskonale sprawdza się w praktyce (głównie w weterynarii).

Na rynku istnieją obecnie leki, których mechanizm działania inotropowo dodatniego opiera się na efekcie zwiększenia wrażliwości komórek mięśnia sercowego na wapń oraz efekcie naczyniorozszerzającym za sprawą umiarkowanego hamowania działania PDE III. Efekty dotyczące głównie naczyń obwodowych wywołują zmniejszenie ogólnego oporu naczyniowego (spadek obciążenia następczego) oraz zmniejszenie ciśnienia napełniania komory serca (spadek obciążenia wstępnego; 57). Do grupy leków o kombinowanym mechanizmie działania należą lewosimendan oraz pimobendan.

Każdy lek przed rejestracją musi przejść przez stadium badań na zwierzętach. Okazało się, że jeden z nich – pimobendan wykazuje silne działanie inotropowo dodatnie oraz naczyniorozszerzające. Po początkowym niepowodzeniu w badaniach na ludziach (badanie PICO), drugie badanie EPOCH wykazało znaczącą poprawę kliniczną u 35% pacjentów (21% w grupie placebo; 58, 59).

Równoległe z badaniami na ludziach trwają badania weterynaryjne. Niedawno zakończyły się badania Smitha i wsp., które udowodniły dużą skuteczność terapii pimobendanem u psów z niedomykalnością mitralną (60). Podobne rezultaty uzyskano w badaniach PERMIT i badaniach Mike'a O'Grady na uniwersytecie Guelph (61). Ostatnio opublikowane badanie VETSCOPE przeprowadzono na grupie 76 psów z niedomykalnością mitralną. W badaniu tym porównywano skuteczność monoterapii pimobendanem i benazeprilem przez okres ponad roku. Średni czas przeżycia psów w grupie otrzymują-

cej pimobendan wynosił 430 dni, zaś benazepril – 228 dni. VETSCOPE dowiódł dużej skuteczności terapeutycznej terapii pimobendanem, efektem leczenia było zmniejszenie wielkości serca według skali VHS (Vertebral Heart Score), zmniejszenie objawów klinicznych (zmiana kategorii klinicznej według standardów ISACHC) oraz dobrej tolerancji (62). W tym roku ogłoszone zostaną wyniki bardzo dużego jak na warunki weterynaryjne badania wieloośrodkowego dotyczącego skuteczności pimobendanu.

Wcześniejsze wskazania do leczenia pimobendanem psów z kardiomiopatią rozstrzeniową dowiodły jego dużej skuteczności, szczególnie wyraźną poprawę zaobserwowano u dobermanów w badaniu Fuentes i wsp. (63) oraz w porównaniu skuteczności terapii kardiomiopatii rozstrzeniowej i niedomykalności mitralnej w badaniu 28-dniowym (PiTCH) oraz obserwacji długotrwałej (PiTCH 2). Różnice w czasie przeżywalności były znaczące, w badaniu Fuentes wykazano 280 dni przeżycia w grupie leczonej i 72 dni w grupie placebo oraz w badaniu PiTCH 2 – 217 dni dla pimobendanu i 42 dni dla placebo (64, 65).

Nowe koncepcje terapeutyczne

W świetle obecnego podejścia do terapii chorób serca skupiającej się na powstrzymaniu niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego (prewencja zamiast leczenia, aktywne leczenie zamiast pasywnego przeżycia) obowiązującym modelem leczenia jest hamowanie mechanizmów neurohumoralnych wywoływanych zmianami funkcjonowania mięśnia sercowego. Sukces terapeutyczny leków hamujących enzym konwertujący angiotensynę wraz z wcześniej rozpoczętą terapią doprowadzającą do tak zwanej „regulacji w dół” receptorów β -adrenergicznych (leki β -adrenolityczne) otworzyły drogę innym bardziej rewolucyjnym metodom leczenia.

W chwili obecnej w zaawansowanej zastoinowej niewydolności serca wzmoczenie lub podtrzymanie diurezy osiągnąć jest za sprawą dużych dawek diuretyków pętlowych – początkowo furosemidu, następnie dodawanie innych leków moczopędnych, zgodnie z regułą tak zwanej sekwencyjnej blokady nefronu – spironolaktonu oraz tiazydów (66). Wiąże się to z poważnymi konsekwencjami dla pacjenta: potencjalnym nadmiernym odwodnieniem, zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej oraz przede wszystkim zaburzeniami elektrolitowymi.

Dość duże znaczenie przywiązuje się do roli wazopresyny arginowej i jej roli jako substancji kurczącej naczynia obwodowe i wieńcowe. Pod wpływem tego hormonu dochodzi do aktywacji receptorów V_{1A} na

komórkach mięśni gładkich naczyń i mięśnia sercowego oraz wzrostu objętości płynów na skutek stymulacji nerkowych receptorów V_2 (67). Nowa grupa leków, tak zwane akwaretyki (antagoniści receptorów V_{1A} i V_2 dla wazopresyny) – koniwaptan i tolwaptan mają silne efekty diuretyczne z bardzo niewielkim (w porównaniu do obecnie stosowanych) efektem natriurezy oraz brakiem aktywacji układu RAA. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań niepożądanych dotyczących zmiany częstości rytmu serca, ciśnienia krwi oraz stężenia elektrolitów (67, 68). Badania te wykazały korzystne efekty hamowania działania wazopresyny w zaawansowanej niewydolności krążenia. Z tych powodów nowa klasa leków może wkrótce stać się przydatna w leczeniu zastoinowej niewydolności krążenia.

Podwyższone stężenie endoteliny ET-1 doprowadza do nasilonej retencji płynów i wzrostu oporu obwodowego. Stwierdzono występowanie dwóch rodzajów receptorów dla endoteliny: ETA, które znajdują się w komórkach mięśni gładkich (związań naczyń) oraz ETB na komórkach śródbłonna (rozszerzanie naczyń; 69). W badaniach na psach z niewydolnością krążenia dowiedziono korzystnego wpływu na funkcjonowanie nerek (wzrost filtracji kłębuszkowej i perfuzji nerek) oraz hemodynamicznych właściwości układu krążenia pod wpływem antagonistów receptora ETA (70). Inne badania kliniczne nieswoistego antagonisty obu receptorów endotelinowych – bosentanu, wykazały poprawę tolerancji wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych oraz wydłużenie czasu do pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów z terminalną fazą niewydolności krążenia – przewlekłego płucnego nadciśnienia tętniczego. Na razie na przeszkodzie do wprowadzenia leku do terapii stoją znaczne koszty leczenia (71).

Płucne nadciśnienie tętnicze jako schyłkowe stadium niewydolności krążenia ze zmianami w naczyniach płucnych, oporna na leczenie prawokomorową niewydolnością krążenia z nawracającym wodobrzuszem i przebudową prawej komory oraz przedsiomka dość często spotykane jest u psów z niedomykalnością mitralną w stadium terminalnym. U ludzi problem ten stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne, które niejednokrotnie wymusza operacje przeszczepu płuc i serca. Dość duże nadzieje wiąże się z terapią kombinowaną z użyciem bosentanu (antagonisty receptorów endotelinowych), prostanoidów, takich jak epoprosterenol (hamowanie aktywności syntazy prostacykliny; 72) oraz, co może wydawać się dziwne, sildenafilem (Viagra, Pfizer). Sildenafil należy do grupy inhibitorów fosfodiesterazy V, której nadmierne stężenie obserwuje się w naczyniach płuc-

nych. Zahamowanie jej działania obniża ciśnienie tętnicze w płucach oraz zmniejsza płucny opór naczyniowy (73). Sildenafil w niedalekiej przyszłości może stać się lekiem klinicznie użytecznym w leczeniu zaawansowanej niewydolności krążenia. Ponadto pimobendan dzięki podobnemu wpływowi na fosfodiesterazę może potencjalizować działanie sildenafilu.

W niewydolności krążenia dochodzi do zwiększenia stężenia peptydów natriuretycznych (ANP, BNP), ale po pewnym czasie ich działanie fizjologiczne ulega osłabieniu. Nesiritid jest rekombinowanym ludzkim mózgowym peptydem natriuretyczny, który dodawany do standardowej terapii poprawiał parametry hemodynamiczne serca i wydolności nerek (74). Trwają obecnie badania nad wprowadzeniem tego leku do klasycznych schematów leczenia.

Szczególnie duże zainteresowanie badaczy wzbudza nowa grupa leków hamujących układ RAA – inhibitory wazopeptydowe (VPI – vasopeptide inhibitors). Poza hamowaniem enzymu konwertującego angiotensynę działają one również na obojętną endopeptydazę (neutral endopeptidase – NEP), która rozkłada czynniki natriuretyczne i endotelinę ET-1 (75). Omataprilat wykazuje zrównoważone działanie hamujące na ACE i NEP, co przekłada się przede wszystkim na działanie nefroprotektoryjne. W doświadczeniach na chomikach lek ten okazał się skuteczny, przynosząc wyraźną poprawę hemodynamiczną, wpływając na przebudowę lewej komory serca, poprawiając przeżywalność w większym stopniu niż inhibitory ACE (76).

Podsumowując, obecnie dzięki rozpoznaniu mechanizmów neurohormonalnych występujących w stanie niewydolności krążenia możliwe staje się bardzo wczesne rozpoczęcie terapii prewencyjnej (leki β -adrenolityczne) oraz zapobieganie niekorzystnym zmianom w sercu i układzie krążenia w późniejszym etapie rozwoju niewydolności (inhibitory ACE, inhibitory NEP, antagoniści receptorów wazopresyny V_{1A} i V_{2} , blokery receptorów endotelinowych). Nowe preparaty korzystnie wpływają na układ sercowo-naczyniowy z wzrastającą rolą śródbłonka i modyfikacji jego funkcjonowania oraz działając ochronnie na nerki mogą przynieść korzyści w zapobieganiu i terapii zatrzymywania płynów i zmniejszając niekorzystną przebudowę mięśnia sercowego w przebiegu niewydolności krążenia.

Podczas rozważań nad podejściem do leczenia niewydolności krążenia warto mieć na uwadze stwierdzenie profesora sir Cyrila Chantlera: „Medycyna była kiedyś prosta, mało skuteczna i stosunkowo bezpieczna. Obecnie jest złożona, skuteczna i potencjalnie niebezpieczna” (77).

Piśmiennictwo

1. Timmis A. D., McCormack T.: *Heart Failure*. An Educational Series. Mosby-Wolfe Medical Communications, 1998.
2. Colucci W. S., Braunwald E.: Pathophysiology of heart failure. W: *Heart Disease*. Braunwald E. (ed.), W. B. Saunders Company, Philadelphia 1997, s. 394–420.
3. Bottari S. P., de Gasparo M., Steckelings M.: Angiotensin II receptor subtypes: characterization, signaling mechanisms, and possible physiological implications. *Frontiers Neuroendocrinol.* 1993, **14**, 123–171.
4. Szczepańska-Sadowska E.: Fizjologia i patofizjologia układu renina-angiotensyna-aldosteron. W: *Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron*. Opolski G., Filipiak K. J. (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2000, s. 3–20.
5. Griendstead W. C., Young J. B.: The myocardial renin-angiotensin system: existence, importance and clinical implications. *Am. Heart J.* 1992, **123**, 1039–1045.
6. Dembińska-Kieć A.: Mechanizmy przebudowy ściany naczyń i serca w chorobach układu krążenia. W: *Nadciśnienie tętnicze*. Januszewicz W., Sznajderman M., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E. (red), Medycyna Praktyczna, Kraków 2000, s. 51–55.
7. Sadoshima J., Izumo S.: Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT1 receptors subtype. *Circ. Res.* 1993, **73**, 413–423.
8. Schnee J. M., Hsueh W. A.: Angiotensin II, adhesion and cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.* 2000, **46**, 264–268.
9. Kavano H., Do Y. S., Kawano Y.: Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000, **101**, 1130–1137.
10. Fitzsimons J. T.: Angiotensin, thirst and sodium appetite. *Physiol. Reviews* 1998, **78**, 583–686.
11. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S.: A novel potent vasoconstrictor peptide induced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988, **322**, 411–415.
12. Rossi G.P., Sacchetto A., Cesari M., Pessina A.C.: Interactions between endothelin-1 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovasc. Res.* 1999, **43**, 300–307.
13. Halawa B.: Zmiany neurohormonalne w przewlekłej niewydolności krążenia. *Kardiologia Polska*, 1999, **51**, 56–63.
14. Bozkurt M., Kribbs S. B., Clubb E. J., Michael L. H.: Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor – a promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998, **97**, 1382–1391.
15. Freeman L. M., Rush J. E.: Nutritional alternations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J. Vet. Intern. Med.* 1998, **12**, 440–448.
16. Cody R. J., Atlas S. A., Laragh J. H.: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma level and renal, hormonal and hemodynamic responses to peptide infusion. *J. Clin. Invest.* 1986, **78**, 1362–1374.
17. Luchner A., Borgeson D. D., Grantham J. A.: Relationship between left ventricular stress and ANP gene expression during the evolution of rapid ventricular pacing-induced heart failure in the dog. *Eur. J. Heart Fail.* 2000, **2**, 379–386.
18. Gottlieb S. S., Kukin M. C., Ahern D., Packer M.: Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989, **13**, 1534–1539.
19. Hall C., Rouleau J. L., Moye L., de Champlain J., Bichet D., Klein M., Sussex B., Packer M., Rouleau J., Arnold M. O., Lamas G. A., Sestier F., Gottlieb S. S., Wun C. C., Pfeffer M. A.: N-terminal proatrial natriuretic factor: an independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1994, **89**, 1934–1942.
20. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987, **316**, 1429–1435.
21. Nakashima H., Kumagai U., Urata H.: Angiotensin II antagonist prevent electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000, **101**, 2612–2617.
22. COVE Study: Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure. Results of Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J. Vet. Intern. Med.* 1995, **9**, 243–252.
23. IMPROVE Study: Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of invasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril. *J. Vet. Intern. Med.* 1995, **9**, 234–242.
24. Ettinger S. J., Benitz A. M., Ericsson G. E.: Effect of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, **213**, 1573–1577.
25. BENCH Study: The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long term clinical trial. *J. Vet. Cardiol.* 1999, **1**, 7–18.
26. Kvart C., Haggstrom J., Pedersen H.D.: Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. SVEP (Scandinavian Veterinary Enalapril Study). *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 80–88.
27. Atkins C., Brown W., Crawford M.: VETPROOF Study Group. Renal safety of chronic enalapril therapy in dogs with compensated mitral regurgitation (abst). *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 246.
28. Pitt B., Zannad F., Remme W. J.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES). *N. Engl. J. Med.* 1999, **341**, 709–711.
29. Cohn J. N., Levine T. B., Olivari M. T.: Plasma norepinephrine as guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1984, **311**, 819–823.
30. Currie P. J., Kelly M. J., McKenzie A.: Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984, **3**, 203–209.
31. Ikram H., Fitzpatrick D.: Double blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981, **2**, 490–493.
32. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T.: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996, **94**, 2807–2816.
33. Bristow M. R., O'Connell J. R., Gilbert E. M.: Dose-response of chronic beta-blocker treatment in patients with heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. *Circulation* 1994, **89**, 1632–1642.
34. van Campen L.C., Visser F.C., Visser C.A.: Ejection fraction improvement by beta-blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, **32**(Suppl 1), 31–35.
35. Monnet E., Orton E. C., Salman M.: Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. *J. Vet. Intern. Med.* 1995, **9**, 12–17.
36. Tidholm A., Svensson H., Sylven C.: Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1997, **33**, 364–368.
37. Rush J. E., Freeman L. M., Hiler C., Brown D. J.: Use of metoprolol in dogs with acquired cardiac disease. *J. Vet. Cardiol.* 2002, **4**, 23–28.
38. Nemoto S., Hamawaki M., De Freitas G.: Differential effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, **40**, 149–154.
39. Tsutsui H., Spinale F. G., Nagatsu M.: Effect of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation. *J. Clin. Invest.* 1994, **93**, 2639–2648.
40. Packer M. et al. for the U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on the morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**, 1349–1355.
41. Packer M.: Double-blind, placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. *Circulation* 1996, **94**, 2793–2799.
42. Packer M., Coats A. J. S., Fowler M. et al. for the COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**, 1651–1658.
43. Oyama M. A.: Use of carvedilol in dogs with cardiomyopathy. W: *Proceedings of the 20th ACVIM Forum*, Dallas, Texas 2002, s. 79.
44. Amberger C. N.: Effect of carvedilol on ventricular function, symptoms and survival time in 25 dogs with heart failure ISACHC III. W: *Proceedings of 10th ESVIM Congress*, Neuchatel 2000, s. 77.
45. Hamlin R. L.: Carvedilol. W: *Proceedings of 19th ACVIM Congress*, Denver 2001.
46. Porter T. R.: Autonomic pathophysiology in heart failure patients: Sympathetic – cholinergic interrelations. *J. Clin. Invest.* 1990, **85**, 1362
47. Creager M. A.: Baroreflex regulation of regional blood flow in congestive heart failure. *Am. J. Physiol.* 1990, **258**, H1409

48. Krum H.: Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, **25**, 289.
49. Ferguson D. W.: Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989, **80**, 65.
50. Young J. B.: Multicenter, double-blind placebo controlled randomised withdrawal trial of the efficacy and safety of digoxin in patients with mild to moderate chronic heart failure not treated with converting enzyme inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992, **19(Supl.)**, 259A.
51. Packer M.: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin enzyme inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 1992, **329**, 1.
52. Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1997, **336**, 525–533.
53. Kittleson M. D.: Heart failure therapy: Is digoxin dead? *Proceedings of 43rd BSAVA Congress* 2000.
54. Kittleson M. D.: Efficacy of digoxin administration in dogs with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, **186**, 162–165.
55. Packer M., Carver J. R., Rodeheffer R. et al. for the PROMISE Study Research Group: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991, **325**, 1468–1475.
56. Opie L.H.: Inodilation – the way ahead in the early therapy of congestive heart failure?. *Cardiology* 1988, **75(Suppl 1)**, 138–147.
57. Kleemann R., Le Bobinnec G., Bruyere D., Baatz G., Justus C.: Clinical efficacy of the novel inodilator pimobendan in dogs suffering from congestive heart failure. *Clinical Research Abstracts of 41st British Small Animal Association Congress*, Birmingham 1998.
58. Lubsen J., Just H., Hjalmarsson A. C., Framboise D., Remme W. J.: Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the pimobendan in congestive heart failure (PICO) trial. *Heart* 1996, **76**, 223–231.
59. EPOCH Study Group: Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study EPOCH study. *Circulation* 2002, **66**, 149–157.
60. Smith P. J., French A., Van Israel N.: Long-term efficacy and safety of pimobendan in slight-to-moderate heart failure caused by myxomatous mitral valve disease in dogs. A prospective, single-blind, parallel, 6-month comparison with ramipril. W: *Proceedings of the ACVIM Forum*, Lakewood 2003.
61. O'Grady M.: Pimobendan in the management of CHF due to chronic mitral valve insufficiency: the veterinary experience. W: *Proceedings of 1st ICVD Symposium*, Paris 2005, s. 62–65.
62. Lombard C. W.: Veterinary study for the confirmation of pimobendan in canine endocardiosis – results of VetSCOPE. W: *Proceedings of 1st ICVD Symposium*, Paris 2005, s. 66–70.
63. Luis Fuentes V., Corcoran B., French A., Schober K. E., Kleeman R., Justus C.: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 255–261.
64. Lombard C. W.: Pimobendan in congestive heart failure. W: *Proceedings of the ACVIM Forum*, Lakewood 2003.
65. Lombard C. W.: Clinical experience with pimobendan. W: *Proceedings of the BSAVA Congress*, Birmingham 2002.
66. Le Bobbiniec G.: Diuretics and sequential nephron blockade. W: *Proceedings of ESVIC Meeting*, Berlin 2001, s. 27–29.
67. Udelson J. E., Smith W. B., Hendrix G. H.: Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V_{1A} and V_2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001, **104**, 2417–2423.
68. Gheorgiade M., Orlandi C., Burnett J. C.: Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of vasopressin antagonist in heart failure: outcome study with tolvaptan (EVEREST). *J. Card. Fail.* 2005, **11**, 260–269.
69. Wada A., Tsutomoto T., Fukai D.: Comparison of the effects of selective endothelin ETA and ETB receptor antagonists in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997, **30**, 1385–1392.
70. Lee T. M., Su S. E., Tsai C. H.: Effects of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002, **40**, 67–73.
71. Rubin L., Badesch D., Barst R.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**, 896–903.
72. Barst R., Rubin L., Long W.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**, 296–302.
73. Michelakis E., Tymchak W., Lien D.: Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2002, **105**, 2398–2403.
74. Rayburn B. K., Bourge R. C.: Nesiritide: a unique therapeutic cardiac peptide. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2001, **2(Suppl.2)**, 25–31.
75. Burnett J. C. Jr: Vasopetidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J. Hypertens.* 1999, **17**, 37–43.
76. Trippodo N. C., Fox M., Monticello T. M.: Simultaneous inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme by omapatrilat increased survival in heart failure hamsters greater than ACE inhibition. *Circulation* 1998, **98**, 781.
77. Chantler C.: The role and education of doctors in the delivery of health care. *Lancet* 1999, **353**, 1178–1181.