



Newsletter Asocjacji Niewydolności Serca PTK

Newsletter naszej Asocjacji wchodzi w trzeci rok swojej działalności!! Przez okres dwóch lat przygotowaliśmy 12 numerów, w których w telegraficznym skrócie podsumowaliśmy 92 artykuły. Oczywiście to tylko ułamek spośród wszystkich publikacji na temat niewydolności serca, które ukazały się w tym okresie. Z drugiej strony wiemy, że nawet przy najszczęśliwszych chęciach i „mnóóóóóó” wolnego czasu (którego nie mamy), nie możemy zapoznać się ze wszystkimi publikacjami. Streszczenia/podsumowania/komentarze/etc. badań są dostępne w „Internecie”. Wybór między różnymi mediami nie jest prosty, dlatego tym bardziej dziękujemy za wszystkie miłe słowa i komentarze, które mobilizują do dalszej pracy.

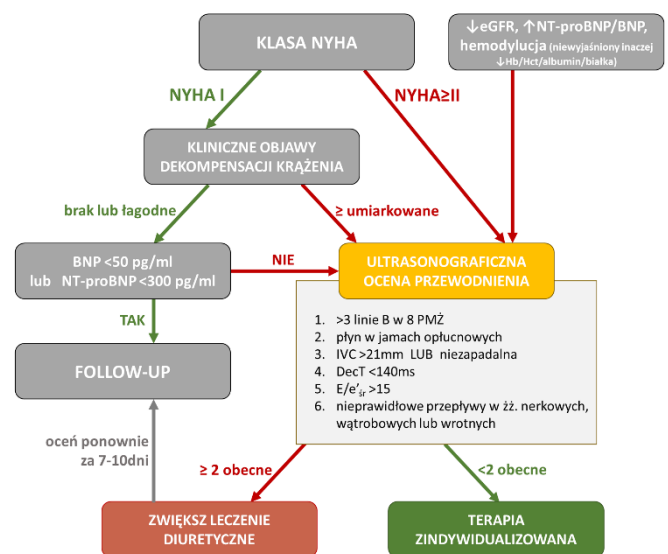
W 13 (nomen-omen) numerze Newslettera przygotowaliśmy podsumowania 8 badań/stanowisk, które ukazały się w ostatnich dwóch miesiącach. W tym czasie zostały również opublikowane, na łamach *European Heart Journal* i *European Journal of Heart Failure*, długo oczekiwane wytyczne niewydolności serca. Bez piśmiennictwa dokument ten liczy imponujące 96 stron + 36 stron ważnych materiałów dodatkowych!! Wytyczne były już „na gorąco” omawiane na naszej wrześniowej Konferencji i są obecnie przedmiotem licznych wykładów/seminariów/warsztatów/etc. Zapewne w niedługim czasie wytyczne zostaną opublikowane na łamach *Kardiologii Polskiej* wraz z komentarzami eksperckimi.

W październikowym numerze nie mogło zabraknąć kluczowego badania *EMPEROR-Preserved*, które po raz pierwszy w historii dostarcza wysokiej jakości danych na skuteczność terapii inhibitorami SGLT2 (empagliflozyną) w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). Pozostając w tematyce HFpEF – przedstawiamy analizę skuteczności przeszłokórnej korekcji wtórnej niedomykalności mitralnej w tej grupie chorych. Pomimo faktu, że wytyczne są bardzo szczegółowe to z oczywistych powodów nie są w stanie dokładnie omówić wszystkich tematów. Tutaj przychodzą z pomocą konsensusy/stanowiska Ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca ESC. Przedstawiamy poniżej konsensus dotyczący biomarkerów i parametrów obrazowych. Z codziennej praktyki wiemy, że niestety rzeczywista terapia nie zawsze oznacza optymalną terapię niewydolności serca. Autorzy jednego badania analizują wysokiej jakości dane pochodzące z baz medycznych trzech wysoko rozwiniętych krajów. W drugiej pracy analizowano terapię sakubitriem/walsartanem w kontekście oryginalnych kryteriów włączenia do badania *PARADIGM-HF*. Warto w tym kontekście zastanowić się nad jakością raportowania danych w Polsce, które są z kolei podstawą opracowań. Każda choroba współistniejąca pogarsza rokowanie w niewydolności serca. Nie inaczej jest z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Na podstawie analizy dwóch kluczowych programów *RALES* i *EMPHASIS-HF* oceniono terapię antagonistami mineralokortykoidowymi (MRA) u chorych z HFrEF i POChP. O ile terapia resynchronizująca (CRT) jest standardem leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), to stymulacja pęczka Hisa (HBP) jest nową intensywnie badaną metodą. Autorzy porównali bezpośrednie efekty hemodynamiczne pomiędzy pacjentami leczonymi CRT i HBP. Zbliżająca się wielkimi krokami zima to czas układać się do „zimowego snu” dla wielu żyjących u nas zwierząt. Czy hormon snu – melatonina ma wartość w niewydolności serca?

Życzymy przyjemnej lektury.

Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure: a consensus document by the Biomarkers and Imaging Study Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Maura B, Aimo A, Al-Mohammad A et al. *Eur J Heart Fail.* 2021. doi: 10.1002/ehj.2339.

Biomarkery, najczęściej utożsamiane z krążącymi we krwi związkami biochemicznymi, ale także parametry oceniane za pomocą diagnostyki obrazowej, są podstawą nowoczesnej diagnostyki i monitorowania pacjentów z niewydolnością serca (HF). Krążące biomarkery i parametry obrazowe dostarczają kluczowych i wzajemnie uzupełniających się informacji, stanowiąc podstawę algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych. Wytyczne HF, z racji oczywistych ograniczeń objętościowych, nie są w stanie szczegółowo potraktować tego niezwykle dynamicznie rozwijającego się obszaru. Dlatego Asocjacja Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa kardiologicznego (HFA-ESC) opracowała konsensus systematyzujący najnowsze algorytmy diagnostyczne. Dokument wyodrębnia algorytmy w zależności od ich zastosowania, tj. screeningowe, diagnostyczne, służące do monitorowania oraz stratyfikacji ryzyka. Algorytm służący do screeningu w kierunku HF koncentruje się na populacji chorych z czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca typu 2 (DMT2) oraz nadciśnienie tętnicze i opiera się na pomiarach peptydów natriuretycznych (BNP, NT-proBNP) i troponin oraz badaniu echokardiograficznym. W ostatnich latach diagnostyka niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) została podsumowana w postaci dwóch algorytmów: bardziej szczegółowego – HFA-PFF i nieco prostszego – H₂FPEF. W niniejszym konsensusie zintegrowano obydwa algorytmy. Na szczególną uwagę zasługuje algorytm służący do oceny stopnia zastoju (przewodnienia, ang. *congestion*), który w kompleksowy i zintegrowany sposób uwzględnia dane kliniczne, parametry echokardiograficzne i ultrasonografii płuc oraz BNP/NT-proBNP (Rycina 1). Znane ograniczenia przydatności BNP/NT-proBNP u pacjentów z migotaniem przedsionków, otyłością czy przewlekłą chorobą nerek są również przedstawione od strony praktycznej, w tym sugerowane wartości odcięcia BNP/NT-proBNP.



Ryc 1. Algorytm HFA-ESC do oceny przewodnienia w HFrEF,

Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction patients with chronic obstructive pulmonary disease in EMPHASIS-HF and RALES. Yeoh SE, Dewan P, Serenelli M et al. *Eur J Heart Fail.* 2021. doi: 10.1002/ehj.2350.

Zarówno HFrEF jak i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) są bardzo poważnymi chorobami przewlekłymi. Tym bardziej współistnienie HFrEF i POChP wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością, m. in. dlatego że optymalna terapia może nie być stosowana u wszystkich chorych (np. ograniczanie stosowania beta-blokerów). W niniejszym badaniu autorzy badali wpływ terapii antagonistami mineralokortykoidowymi (MRA) na wyniki pacjentów z HFrEF i POChP. W tym celu przeanalizowano populację 4397 pacjentów z HFrEF z dwóch dużych programów badawczych – *RALES* i *EMPHASIS-HF*, które były kamieniami milowymi wprowadzającymi terapię MRA do standardu leczenia HFrEF. I-rzędowym złożonym

punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HFrEF. POChP było zdiagnozowane u 625 (14,2%) pacjentów. Pacjenci z POChP byli starsi, częściej płci męskiej, palący papierosy i rzadziej leczeni beta-blokerami. U pacjentów z POChP częstość zdarzeń (na 100 osobolat) dla I-rzędowego punktu końcowego i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny wyniosła odpowiednio 25,2 (95%CI 22,1-28,7) i 17,2 (95%CI 14,9-19,9) w porównaniu z 19,9 (95%CI 18,8-21,1) i 12,8 (95%CI 12,0-13,7) u osób bez POChP. Ryzyko hospitalizacji z dowolnej przyczyny i nagłego zgonu było również wyższe u pacjentów z POChP. Korzyści ze stosowania MRA w porównaniu z placebo były jednoznaczne zarówno u pacjentów z jak i bez POChP dla wszystkich punktów końcowych. Hiperkaliemia wywołana MRA występowała rzadziej u pacjentów z POChP. **Wnioski:** W analizowanych badaniach RALES i EMPHASIS-HF co siódmy pacjent z HFrEF miał również POChP. Pacjenci z HFrEF i POChP mieli gorszy przebieg niż bez POChP. Korzyści z terapii MRA w HFrEF są niezależne od obecności POChP.

Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). Savarese G, Bodegard J, Norhammar A et al. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1499-1511. doi: 10.1002/ehj.2271.

Skuteczność zgodnej z wytycznymi terapii HFrEF (ang. *guideline-directed medical therapy – GDMT*), opartej o ACE-I/ARB, beta-blokery, MRA i ARNI została po wielokroć potwierdzona. Z drugiej strony w dalszym ciągu terapia HFrEF jest prowadzona nieoptymalnie u wielu chorych (co odnosi się również do dawkowania leków). Analizie poddano bazy danych opieki zdrowotnej z trzech wysokorozwiniętych krajów: Szwecji, Wielkiej Brytanii i USA w latach 2016-2019. Kryterium włączenia była niedawna hospitalizacja z powodu HF (HHF), która poprzedzała rozpoczęcie GDMT. Następnie pogrupowano pacjentów względem stosowanego leku, tj. ACEi, ARB, beta-bloker, MRA i ARNI, a następnie stratyfikowano według dawki początkowej. Obserwacja trwała 12 miesięcy. Punktem końcowym było osiągnięcie zalecanej dawki docelowej w każdej grupie lekowej, przerwanie leczenia lub wystąpienie kolejnej hospitalizacji lub zgonu. Dane odnośnie zalecanej aktualnej dawki lub odstawienia leku oceniano na podstawie zrealizowanych recept. Pacjenci, u których po raz pierwszy włączano poszczególne grupy leków to: ACE-I (n = 8426)/ARB (n = 2303), beta-blokery (n = 10 476), MRA (n = 17 421) i ARNI (n = 29 546). W ciągu 12 miesięcy docelową dawkę leku osiągnęło odpowiednio 15%, 10%, 12% i 30% pacjentów, a przerwanie leczenia stwierdzono odpowiednio u 55%, 33%, 24% i 27% pacjentów. Rzadko zwiększano dawkę MRA, a odsetek zakończenia terapii tą grupą leków był wysoki i wynosił 40%. Częstość występowania HHF lub zgonów wahała się od 40,0-86,9/100 pacjento-lat w badanych grupach. **Wnioski:** Pomimo znanego wysokiego ryzyka występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych po hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF wciąż obserwuje się niewystarczającą eskalację dawek zalecanych grup lekowych. Badanie dostarcza kolejnych danych na konieczność szybkiego (nawet w ramach jednej hospitalizacji) wprowadzania GDMT, ponieważ późniejsza optymalizacja leczenia jest nie jest realizowana u wielu chorych. Osobnym zagadnieniem jest nadspodziewanie wysoki odsetek dyskontynuacji GDMT w HFrEF.

Efficacy of His Bundle Pacing on LV Relaxation and Clinical Improvement in Heart Failure and LBBB. Kato H, Yangisawa S, Sakurai T et al. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;S2405-500X(21)00594-6.

Terapia resynchronizująca (CRT) jest skuteczną i uznaną metodą leczenia HFrEF u prawidłowo zakwalifikowanych chorych. Rozwinięciem koncepcji CRT jest nowsza metoda – bezpośrednia stymulacja pęczka Hisa (HBP), która może stanowić alternatywę dla „klasycznej” CRT. W niniejszej pracy autorzy porównywali wpływ HBP na odpowiedź hemodynamiczną u chorych z HFrEF w stosunku do CRT. Do badania włączono czterestu kolejnych pacjentów z HFrEF i typowym LBBB, którzy mieli wskazania do CRT. Odpowiedź hemodynamiczną, zarówno w HBP jak i CRT, oceniono w cewnikowaniu lewo-stronnym (wysokiej rozdzielczości mikro-cewnik wprowadzony do lewej komory). Mierzono: indeks kurczliwości (maksymalny wskaźnik wzrostu ciśnienia – dP/dtmax) i indeks relaksacji (ujemne dP/dtmax i wskaźnik tau). Poprawę

kliniczną i echokardiograficzną oceniano po roku. 9 (64%) pacjentów otrzymało HBP, a 5 pacjentów CRT. Wskaźnik kurczliwości (dP/dtmax) wzrósł podobnie u chorych z HBP jak i CRT (18,8 ± 6,4% vs. 18 ± 0,2%; p=0,81). Natomiast indeks relaksacji uległ istotnej poprawie jedynie u pacjentów z HBP w porównaniu z CRT (ujemne dP/dtmax: 14,3% ± 5,5% vs. 3,1% ± 8,1%; p<0,001; tau: 7,2% ± 4,3% vs. -0,8% ± 8,1%; p=0,001). Ponadto w badaniu obserwowano istotną poprawę klasy NYHA, frakcji wyrzutowej, objętości końcowo-skurczowej oraz BNP zarówno u pacjentów z HBP jak i CRT. **Wniosek:** HBP, podobnie jak CRT, poprawia funkcję skurczową i rozkurczową u pacjentów z HFrEF i LBBB.

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction.

Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461. Choć mogłoby wydawać się to nieprawdopodobne, pomimo iż blisko połowa populacji z HF to pacjenci z HFpEF, to do tej pory nie zatwierdzono żadnego leku, który by w sposób jednoznaczny zmniejszał częstość „twardych” punktów końcowych w tej grupie chorych. Badanie EMPEROR-Preserved jest przełomem w HFpEF. Celem badania była ocena wpływu empagliflozyny (inhibitor kotransportera glukozy-sodowego typu 2 – SGLT2-i) na przebieg kliniczny HFpEF. Było to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Do badania włączono 5988 pacjentów w klasie NYHA II-IV z frakcją wyrzutową (EF) > 40%, którzy zostali zrandomizowani do empagliflozyny 1x10mg lub placebo. I-rzędowy złożony punkt końcowy obejmował: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu zaostrzenia HF. Obserwacja trwała 26,2 miesiąca, a I-rzędowy punkt końcowy wystąpił u 415 (13,8%) spośród 2997 pacjentów przyjmujących empagliflozynę i 511 (17,1%) spośród 2991 pacjentów stosujących placebo (HR 0.79; 95%CI 0.69-0.90; p<0.001). Redukcja częstości I-rzędowego punktu wynikała przede wszystkim ze zmniejszenia częstości hospitalizacji HF. Korzyści ze stosowania empagliflozyny były niezależne od obecności cukrzycy typu 2 (DMT2). Zaobserwowano wyższą częstość niepowikłanych infekcji narządów płciowych oraz układu moczowego, a także hipotonii u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. **Wnioski:** Empagliflozyna okazała się skuteczna w redukcji złożonego punktu końcowego u chorych z HFpEF niezależnie od DMT2.

Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair for mitral regurgitation improves heart failure symptoms in heart failure with preserved ejection fraction patients. Groger m, Scheffler JK, Schosser F et al. *ESC Heart Fail.* 2021. doi: 10.1002/ehf2.13561

Wtórna (czynnościowa) niedomykalność mitralna (MR), będąca efektem remodelingu serca, pogarsza przebieg kliniczny i rokowanie w HF. Udowodniono korzyści z przeszłokórnej korekcji MR metodą brzeg do brzegu (ang. *edge-to-edge, pMVR*) urządzeniem MitraClip u odpowiednio zakwalifikowanych chorych z HFrEF. Zjawisko wtórnej MR oraz znaczenie pMVR w HFpEF są słabo poznane. W niższym badaniu oceniano wyniki korekcji wtórnej MR za pomocą pMVR u pacjentów z HFpEF i podwyższonym ciśnieniem w lewym przedsionku (ang. *left atrial pressure – LAP*) i/lub podwyższonym ciśnieniem napełniania lewej komory (ang. *left ventricular end-diastolic pressure – LVEDP*). Analizie poddano 211 pacjentów z EF > 50%, u których wykonano pMVR. Pacjentów podzielono na podstawie wartości LAP (</≥15 mmHg) i LVEDP (</≥16 mmHg). 49% pacjentów miało podwyższone LAP, a LVEDP było podwyższone u 55%. Pacjenci z podwyższonym LAP/LVEDP charakteryzowali się typowymi cechami klinicznymi HFpEF, tj. wyższymi poziomami NT-proBNP, wyższą częstością nadciśnienia płucnego i migotania przedsionków. Natomiast klasa NYHA jak i stopień MR były jednakowe w obu grupach. Zabieg pMVR u pacjentów z HFpEF powodował istotne złagodzenie objawów HF, prowadził do zmniejszenia stopnia MR i klasy NYHA. Ponadto w ciągu 12 miesięcy po zabiegu obserwowano istotne zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu HF w porównaniu do okresu sprzed zabiegu MitraClip. **Wnioski:** Przeszkórna naprawa zastawki mitralnej metodą MitraClip w przypadku umiarkowanej i ciężkiej MR może być skuteczną opcją leczenia w celu złagodzenia objawów u pacjentów z HFpEF.

Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Giovinazzo S, Carmisciano L, Toma M et al. ESC Heart Fail. 2021;8(5):3547-3556. doi: 10.1002/ehf2.13547*

Od momentu publikacji fundamentalnego badania PARADIGM-HF, potwierdzającego przewagę sakubitrylu/walsartanu (ARNI) nad ACE-I w terapii HFrEF minęło 6 lat. ARNI jest obecnie podstawą terapii HFrEF, a jego zużycie systematycznie rośnie. Z drugiej strony ważne są rzeczywiste dane na temat stosowania tego leku i odniesienie ich do oryginalnych kryteriów włączenia do badania PARADIGM-HF. Przeanalizowano 21 artykułów obejmujących w sumie 16952 chorych z HFrEF, którzy byli leczeni ARNI, a jako punkt odniesienia przyjęto kohortę z badania PARADIGM-HF. Metaanaliza dostarczyła następujących wyników: średni wiek populacji był wyższy od kohorty PARADIGM-HF (różnica +3,84 lata), natomiast częstość etiologii niedokrwiennej, nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy były niższe. Z kolei stosowanie MRA było częstsze. Biorąc pod uwagę dawkowanie ARNI to pełną dawkę (tj. 2 x 97/103mg) stosowano u 35%, a zaprzestanie leczenia stwierdzono u 13% pacjentów. Częstość występowania hiperkaliemii (sześć badań, łączna liczba pacjentów 1076), śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (pięć badań, 684 pacjentów) oraz hospitalizacji (trzy badania, 390 pacjentów) wynosiła odpowiednio: 12/100 osobołat, 8/100 osobołat i 24/100 osobołat. **Wnioski:** Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono istotne różnice w charakterystyce pacjentów europejskich, którym włączano ARNI w warunkach rzeczywistych, a populacją w badaniu PARADIGM-HF, także w zakresie osiągnięcia docelowej dawki leku.

Effect of melatonin supplementation on endothelial function in heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blinded clinical trial. *Hoseini SG, Heshmat- Ghahdarjani K, Khosrawi S et al. Clin Cardiol. 2021;44(9):1263-1271.*

Znaczenie melatoniny w terapii HFrEF jest obecnie przedmiotem randomizowanego badania MeHR. W niniejszej pracy zbadano wpływu suplementacji melatoniną na czynność śródbłonna u pacjentów z HFrEF. Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup w stosunku 1:1, otrzymujących 10 mg melatoniny lub placebo. Lek podawano przez okres 24 tygodni. I-rzędowym punktem końcowym były zmiany parametru oceniającego funkcję śródbłonna po interwencji, tzw. odsetek dylatacji zależnej od przepływu (ang. *flow-mediated dilatation – FMD*). W badaniu wzięto udział 92 pacjentów (wiek: $62,7 \pm 10,3$ lat; 87% mężczyzn, EF $28,6 \pm 8,1\%$). Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w FMD po leczeniu na korzyść grupy z melatoniną. Nie było natomiast istotnej różnicy w średniej wartości skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi po leczeniu, całkowitej zdolności antyoksydacyjnej surowicy i dialdehydu malonowego (MDA) w surowicy pomiędzy grupami. Analiza podgrup wykazała znaczącą poprawę FMD i MDA w grupie melatoniny u pacjentów bez cukrzycy, podczas gdy nie zaobserwowano różnicy między badanymi parametrami u pacjentów z cukrzycą. **Wnioski:** W badaniu stwierdzono, że suplementacja melatoniną w HFrEF może poprawić funkcję śródbłonna, niemniej jednak ten korzystny efekt dotyczył pacjentów bez cukrzycy.



Opracowała: dr n. med. Sylwia Wiśniowska-Śmiełek

Edycja: lek. Ewa Dziewięcka

Konsultował: Prof. UJ dr hab. n. med. Paweł Rubiś

Adres korespondencyjny: Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM,

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków