



23/2023 – Czerwiec 2023



ASOCJACJA  
NIWYDOLNOŚCI SERCA  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
KARDIOLOGICZNEGO



## Newsletter Asocjacji Niewydolności Serca PTK

W przeddzień długo oczekiwanych wakacji przekazujemy czerwcowy numer Newslettera. Za nami dwa ważne wydarzenia dla społeczności zajmującej się niewydolnością serca. Pod koniec maja w Pradze odbył się doroczny Kongres Heart Failure Association (HFA), na którym nie zabrakło nowości. Z kolei pod koniec ubiegłego tygodnia mogliśmy uczestniczyć w dorocznym Kongresie naszej Asocjacji. Na naszym Kongresie nie zabrakło odwołań do majowej Konferencji HFA. Mając na uwadze szczególnie miejsce jaką ma kongres HFA, postanowiliśmy w obecnym numerze w „telegraficznym” skrócie podsumować najważniejsze nowości z Pragi. Dodatkowo w ostatnich tygodniach ukazały się dwa ważne stanowiska Ekspertów HFA – jedno poświęcone profilowaniu pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), a drugie definicji, epidemiologii i postępowaniu w zaostrzeniu przewlekłej niewydolności serca. Oczywiście z racji dużych rozmiarów tych dwóch dokumentów, staramy się raczej „zasygnalizować” te dwa stanowiska i przedstawić „kluczowe punkty”.

Podczas kongresu HFA przedstawiono m. in. nowe sub-analizy ważnych projektów – takich jak STRONG-HF, TRANSFORM-HF, IRONMAN czy MONITOR-HF, które w najbliższej przeszłości mogą przełożyć się na nasze postępowanie. Wiele z tych badań poświęcono „starej-nowej” koncepcji „zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca” (ang. heart failure worsening – WHF), której jak wspomniano jest poświęcone nowe stanowisko HFA. Najnowsza sub-analiza badania STRONG-HF przyniosła ważne informacje o skuteczności i bezpieczeństwie szybkiej intensyfikacji rekomendowanej przez wytyczne terapii, także u starszych pacjentów po epizodzie ostrej niewydolności serca. W sub-analizie projektu TRANSFORM-HF nie obserwowano przewagi Torasemidu nad Furosemidem w poprawie objawów oraz jakości życia. Z kolei w nowej analizie badania IRONMAN raportowano podobną skuteczność dożylną terapii derisomaltosą żelazową zarówno u młodszych i starszych pacjentów. Niewątpliwym przełomem mogą okazać się wyniki badania I fazy, w którym po zastosowaniu preparatu – NI006 czyli ludzkiego rekombinowanego przeciwciała anti-ATTR obserwowano regresję depozytów transtyretyny (amyloidu) w mięśniu serca u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. W badaniu PARAGLIDE-HF stwierdzono większą redukcję poziomu NT-proBNP u stabilnych pacjentów z HFmrEF i HFpEF po epizodzie WHF poddanych terapii sakubitrem/walsartanem w porównaniu do walsartanu. Natomiast w badaniu MONITOR-HF stwierdzono, że monitorowanie hemodynamiczne za pomocą dedykowanych urządzeń CardioMEMS-HF, implantowanych do tętnicy płucnej, poprawiało jakość życia i redukowało częstość hospitalizacji z powodu WHF u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej HF.

Życzymy przyjemnej lektury.

**Arrigo M, Biegus J, Asakage A et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure in elderly patients: A sub-analysis of the STRONG-HF randomized clinical trial. Eur J Heart Fail. 2023 May 29. doi: 10.1002/ejhf.2920.**

W badaniu STRONG-HF udowodniono, że szybkie wprowadzenie i intensyfikacja terapii rekomendowanymi lekami (ang. guideline-directed medical therapy – GDMT) po epizodzie ostrej niewydolności serca (ang. acute heart failure – AHF) jest skuteczne i bezpieczne. W niniejszej sub-analizie projektu STRONG-HF zbadano skuteczność oraz bezpieczeństwo szybkiej eskalacji GDMT u starszych chorych hospitalizowanych z powodu AHF. I-rzędowy punkt końcowy, którym był zgon lub ponowna hospitalizacja z powodu HF po 180-dniach wystąpił jednakowo często u starszych (>65 lat, n=493, 74±5 lat) jak i młodszych pacjentów (53±11 lat) – skorygowany HR 1.02 (95%CI 0.73-1.44; p=0.89). Starsi pacjenci otrzymywali nieco niższe dawki GDMT do 21 dnia, ale mieli podobne dawki GDMT w dniu 90 i 180. Korzystny wpływ intensywnego leczenia GDMT na I-rzędowy punkt końcowy był liczbowo większy u młodszych (aHR 0.51; 95%CI 0.32-0.82) niż u starszych pacjentów (aHR 0.73; 95%CI 0.46-1.15; skorygowana interakcja p=0.3), co było częściowo związane z większą ilością zgonów u starszych pacjentów w trakcie pandemii COVID-19. Natomiast po wykluczeniu „zgonów COVID-19” efekt intensywnej GDMT był podobny u młodszych i starszych chorych. Intensywna GDMT prowadziła do większej poprawy jakości życia u młodszych niż u starszych pacjentów. Intensywna GDMT charakteryzowała się podobną częstością zdarzeń niepożądanych u starszych i młodszych pacjentów. **Wnioski:** Opieka oparta o model wysokiej intensywności leczenia GDMT, wdrożona tuż po epizodzie AHF, okazała się skuteczna i bezpieczna u pacjentów w całym badanym spektrum wiekowym.

**Greene SJ, Velazquez EJ, Anstrom KJ et al. Effect of Torsemide vs Furosemide on Symptoms and Quality of Life Among Patients Hospitalized for Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized**

**Clinical Trial. Circulation. 2023 May 22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064842**

Projekt TRANSFORM-HF to otwarte badanie porównujące skuteczność terapii diuretycznej za pomocą Furosemidu lub Torasemidu. Podstawowym wynikiem badania TRANSFORM-HF był brak różnic w śmiertelności między dwoma diuretykami. Niniejsza sub-analiza była ukierunkowana na zbadanie ewentualnych różnic w nasileniu objawów HF i jakości życia między pacjentami leczonymi Furosemidem i Torasemidem. Do badania włączono 2859 pacjentów hospitalizowanych z powodu HF, niezależnie od wielkości EF, którzy byli zrandomizowani do grup leczonych Torasemidem i Furosemidem w stosunku 1:1. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score* (KCCQ-CSS) (ocena skorygowanej średniej różnicy w stosunku do wartości wyjściowej; zakres 0-100 ze 100 wskazującymi na najlepszy stan zdrowia; klinicznie istotna różnica  $\geq 5$  punktów) i *Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-2* (PHQ-2) (zakres 0-6; wynik  $\geq 3$  wskazujący na depresję). Mediana początkowa KCCQ-CSS wynosiła 42 (27-60) w grupie Torsemidu i 40 (24-59) w grupie Furosemidu. Po 12 miesiącach nie było istotnej różnicy między Torasemidem a Furosemidem w zmianie KCCQ-CSS w stosunku do wartości wyjściowych (skorygowana średnia różnica 0.06; 95%CI -2,26-2,37; p=0.96) lub odsetek pacjentów z wynikiem PHQ-2  $\geq 3$  (15.1% vs. 13.2%; p=0.34).

**Wnioski:** Leczenie Torasemidem w porównaniu z Furosemidem nie poprawiło objawów ani jakości życia w ciągu 12 miesięcy. Nie odnotowano też różnic względem EF, wcześniejszej terapii diuretykami i wyjściowego stanu zdrowia.

**Kalra PR, Cleland JG, Petrie MC et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet. 2022 Dec 17;400(10369):2199-2209. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9**  
Dożylna karboksymaltoza żelazowa redukuje ilość hospitalizacji i poprawia jakość życia oraz tolerancję wysiłkową w HFREF i

niedoborze żelaza (ang. *iron deficiency – ID*). W badaniu IRONMAN dowiedziano iż dożylnie podawane żelazo w formie **derisomaltozy żelazowej** zmniejsza częstość zgonów i hospitalizacji z powodu HF. IRONMAN był prospektywnym, randomizowanym badaniem przeprowadzonym w 70 szpitalach w Wielkiej Brytanii. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z HF i EF  $\leq 45\%$  i wysyceniem transferyny  $< 20\%$  lub ferrytyną  $< 100 \mu\text{g/l}$ . 1137 pacjentów było losowo przydzielonych 1:1 do dożylnego podania derisomaltozy żelazowej lub standardowego leczenia. I-rzędowymi punktami końcowymi były nawracające hospitalizacje i zgony sercowo-naczyniowe. Niniejsza sub-analiza projektu IRONMAN była ukierunkowana na zbadanie efektu derisomaltozy żelazowej w różnych kategoriach wiekowych. W sub-analizie pacjentów podzielono na 4 kategorie wiekowe: I  $< 67$ ; II 67-73; III 73-79 oraz najstarsi chorzy IV  $\geq 79$  lat. W badaniu było 285 pacjentów  $\geq 79$  lat. Starsi pacjenci mieli gorszą funkcję nerek oraz wyższy poziom NT-proBNP oraz odznaczali się niższym poziomem hemoglobiny przy podobnym poziomie ferrytyny i TSAT jak młodszy pacjenci. Redukcja ryzyka (RR) przedstawiała się następująco w poszczególnych grupach: I – 0.81 (0.5-1.33); II – 0.86 (0.55-1.33); III – 1.05 (0.71-1.56) i IV – 0.66 (0.45-0.96). **Wnioski:** Nie obserwowano różnic w skuteczności terapii ID za pomocą derisomaltozy żelazowej u najstarszych chorych w porównaniu do młodszych pacjentów. Podaż dożylna kompleksu derisomaltozy żelazowej zwiększała poziom hemoglobiny także w grupie najstarszych chorych.

**Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med.* 2023 May 20. doi: 10.1056/NEJMoa2303765.**

Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR) jest postępującą i śmiertelną chorobą powodowaną przez odkładanie się nieprawidłowego sfałdowanej transtyretyny w mięśniu serca. Pomimo postępów w farmakoterapii spowalniającej progresję choroby, nie opracowano dotychczas leku powodującego regresję depozytów amyloidu z mięśnia serca. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badania klinicznego pierwszej fazy oceniającej nową metodę leczenia z użyciem NI006 czyli ludzkiego rekombinowanego przeciwciała anty-ATTR opracowanego w celu usuwania amyloidu ATTR przez komórki fagocytarne układu odpornościowego. Do badania włączono (w stosunku 2:1) 40 pacjentów z kardiomiopatią ATTR (formą niegenetyczną, tzw. dzika i genetyczną) i przewlekłą HF. Pacjenci otrzymywali odpowiednio dożylny wlew NI006 lub placebo co 4 tygodnie przez 4 miesiące. Następnie pacjentów przydzielono do sześciu grup, różniących się z rosnącymi dawkami NI006 (w zakresie od 0,3 do 60 mg/kilogram masy ciała). W badaniu oceniano profil farmakokinetyczny oraz bezpieczeństwo leku, a także wykonano badania obrazowe serca (scyntyografię i rezonans magnetyczny z T1-mapowaniem i oceną objętości pozakomórkowej – ECV) w celu oceny skuteczności badanego farmaceutyku. Wstępne wyniki wykazały iż stosowanie NI006 nie wiązało się z wystąpieniem poważnych zdarzeń niepożądanych. Profil farmakokinetyczny NI006 był zgodny z profilem farmakokinetycznym przeciwciała IgG. Przy dawkach co najmniej 10 mg na kilogram masy ciała wychwyty znacznika sercowego w scyntygrafii oraz parametr rezonansu – ECV, świadczące o zaawansowaniu choroby, wydawały się zmniejszać w okresie 12 miesięcy. Redukcji uległa także mediana poziomu NT-proBNP jak i troponiny. **Wnioski:** W badaniu I fazy wykazano, że ludzkie rekombinowane przeciwciała NI006 w leczeniu chorych z kardiomiopatią amyloidową ATTR okazało się być bezpieczne i nie wiązało się z wystąpieniem poważnych zdarzeń niepożądanych. Ponadto wstępne wyniki wskazują na możliwość regresji depozytów amyloidu z mięśnia serca.

**Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2023 May 11:S0735-1097(23)05429-3.**

Zarówno wytyczne amerykańskie jak i europejskie rekomendują rozważenie terapii sakubitrem/walsartanem w HF z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *HF with mildly reduced EF – HFmrEF*). Dodatkowo wytyczne amerykańskie dopuszczają stosowanie sakubitru/walsartanu w HFpEF. Projekt PARGLIDE-HF był ukierunkowany na zbadanie czy terapia sakubitrem/walsartanem u pacjentów z HFmrEF i HFpEF (EF $>40\%$ ) po epizodzie WHF jest bezpieczna i skuteczna. 466 pacjentów z HF i EF $>40\%$  po WHF byli zrandomizowani 1:1 do sakubitru/walsartanu lub walsartanu. I-rzędowym punktem końcowym była uśredniona zmiana NT-proBNP w okresie 4 – 8 tygodni od włączenia leków. II-rzędowy hierarchiczny punkt końcowy obejmował: zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizację z powodu HF, pilną wizytę z powodu HF i zmianę NT-proBNP. Redukcja poziomu NT-proBNP była większa u chorych leczonych sakubitrem/walsartanem (współczynnik zmiany 0.85; 95%CI 0.7-0.9; p=0.049). Hierarchiczny punkt końcowy faworyzował sakubitru/walsartan ale nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy (win ratio: 1.19; 95%CI 0.93-1.52; p=0.16). Lepsze efekty sakubitru/walsartanu były obserwowane u chorych z EF $<60\%$ . W grupie aktywnej częściej występowało niedociśnienie ale rzadziej niewydolność nerek. **Wnioski:** U stabilnych pacjentów z HFmrEF i HFpEF po epizodzie WHF sakubitru/walsartan prowadził do większej redukcji NT-proBNP.

**Brugts JJ, Radhoe SP, Clephas PR, et al. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2023 May 19;S0140-6736(23)00923-6.**

Potencjalne korzyści z monitorowania ciśnienia w tętnicy płucnej w HF zbadano dotychczas jedynie w warunkach amerykańskich. Celem projektu było zbadanie czy monitorowanie ciśnienia w tętnicy płucnej za pomocą urządzenia CardioMEMS-HF (Abbott Laboratories) przełoży się na poprawę wyników leczenia w HF. I-rzędowym punktem końcowym była różnica punktacji wg *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), ocenianej po 12 miesiącach. W latach 2019 – 2022 zrandomizowano 348 pacjentów do CardioMEMS-HF (n=176; 51%) lub grupy kontrolnej (n=172; 49%). Średni wiek – 69 lat (IQR 61-75), a EF 30% (23-40%). Po 12 miesiącach średnia różnica w punktacji KCCQ wyniosła 7.13 (95%CI 1.51-12.75; p=0.013) pomiędzy grupami (+7.05 w grupie CardioMEMS, p=0.0014 i -0.08 w grupie kontrolnej p=0.97). Powikłania mechaniczne związane z urządzeniem CardioMEMS były minimalne. **Wnioski:** Monitorowanie hemodynamiczne poprawiało jakość życia i redukowało częstość hospitalizacji z powodu WHF u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej HF, którzy byli optymalnie leczeni.

**Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023 Apr 26. doi: 10.1002/ejhf.2874.**

Celem stanowiska HFA jest podkreślenie definicji, charakterystyki klinicznej, postępowania i prewencji zaostrzeń przewlekłej niewydolności serca (ang. *worsening heart failure – WHF*). WHF definiuje się jako pogorszenie (nasilenie) objawów przedmiotowych i podmiotowych u pacjentów z przewlekłą HF, wymagającą intensyfikacji terapii, w tym leczenia diuretycznego. W tym kontekście należy odróżnić WHF od ostrej niewydolności serca (AHF), która obejmuje również HF de novo, a także szczególne prezentacje – takie jak: obrzęk płuc, niewydolność prawej komory i wstrząs kardiogeny. W zależności od ciężkości WHF - postępowanie może polegać na:

- **Hospitalizacji** – dożylnie leczenie, obowiązkowe gdy: objawy hypoperfuzji i niskiego rzutu, niska saturacja ( $<92\%$ ), objawy spoczynkowe (NYHA IV)
- **Wizyta na SOR** – dożylnie diuretyki, wypis w ten sam dzień
- **Wizyta w ambulatorium** – dożylnie leczenie pozaszpitalne

Niezależnie od miejsca leczenia należy dążyć do skrócenia czasu do wprowadzenia diuretyków (ang. *door-to-furosemide time*). W celu przełamania „oporności na diuretyki” często konieczne są kombinacje diuretyków o różnych mechanizmach działania. Pojawiają się doniesienia o możliwości stosowania podskórnych wstrzyknięć Furosemidu, co może być szczególnie użyteczne w opiece ambulatoryjnej. Niezależnie od wielkości EF, kluczową przyczyną WHF jest wzrost ciśnień wewnątrzsercowych. Jednoznacznie udowodnionym sposobem prewencji WHF jest wczesna inicjacja i maksymalizacja wszystkich leków modyfikujących przebieg niewydolności serca.

**Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient Phenotype Profiling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to Guide Therapeutic Decision Making A Scientific Statement of the Heart Failure Association (HFA).** *Eur J Heart Fail.* 2023 April;10(2):1193–1204.

Pacjenci z HFpEF to heterogenna grupa z bardzo częstym współistnieniem (aż do 80%) chorób towarzyszących. Na podstawie szczegółowej analizy etiologii, patofizjologii i możliwości terapeutycznych HFpEF została podzielona na dwie duże podgrupy:

- **Pierwotna HFpEF** – pierwotne (inicjujące) upośledzenie funkcji rozkurczowej (relaksacji lub podatności). Wyróżniono wiele (często nakładających się przyczyn), do których zalicza się: starzenie, płeć żeńska, cukrzyca typu 2, otyłość, bezdech senny, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba nerek, niedobór żelaza, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, tachykardia, „niekompetencja chorotropowa”, czynnościowe niedomykalności mitralna i trójdzielna, kacheksja i sarkopenia, hiper-prawidłowa frakcja wyrzutowa, choroba nowotworowa,
- **Wtórna HFpEF** – można jednoznacznie wykazać przyczynę odpowiedzialną za dysfunkcję rozkurczową, tzw. *HFpEF mimics*. Do kluczowych przyczyn wtórnej HFpEF zalicza się: (1) kardiomiopatię restrykcyjną – na tle chorób infiltracyjnych – amyloidozy, hemochromatozy czy glikogenozy, endomiokardialne włóknienie, stan po radioterapii klatki piersiowej czy zespoły hipereozynofilowe; (2) kardiomiopatię przerostową; (3) zaciśnięte zapalenie osierdzia; (4) wady zastawkowe.

W zdecydowanej większości postaci HFpEF podstawą terapii są inhibitory kotransportera glukozy-sodowego typu 2 (SGLT2i, flozyny) razem z diuretykami. Szczegółowa diagnostyka przyczynowa jest bardzo ważna ponieważ może ukierunkować leczenie w kierunku bardziej „personalizowanego” podejścia.



Opracowanie: dr n. med. Sylwia Wiśniowska-Śmiątek  
 Edycja: dr n. med. 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