



3/luty 2020



Sekcja Niewydolności Serca  
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



## Newsletter Sekcji Niewydolności Serca PTK

Mamy ogromną przyjemność przedstawić Państwu trzeci numer Newslettera naszej Sekcji. Jak zwykle wybór artykułów nie był łatwy... Mając coraz większą świadomość ogromnego wpływu środowiska, w którym żyjemy na nasze zdrowie, widzimy lawinowy wzrost ilości badań poświęconych interakcji między środowiskiem a zdrowiem. Nie dziwi więc fakt przedstawionych zależności między zanieczyszczeniem a przebiegiem klinicznym niewydolności serca. Kolejne dwie prace dotyczą Rejestrów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dedykowanych niewydolności serca. Pomimo braku jednoznacznej korzyści ze stosowania nowej klasy leków – ARNI u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (badanie PARAGON-HF – opisane w pierwszym numerze Newslettera), pojawia się coraz więcej danych odnośnie dodatkowych korzyści ze stosowania ARNI u chorych z HFrEF. W przedstawionej pracy badano nowe potencjalne zastosowanie ARNI w chorych z wtórnym nadciśnieniem płucnym. W niniejszym numerze przedstawiono także rosnące znaczenie LVAD, nowatorskie badania osoczowego proteomu u chorych z niewydolnością serca, podsumowanie ustaleń dotyczących kardio-onkologii oraz prawdopodobne mechanizmy korzystnego działania floczyn w niewydolności serca. Mamy nadzieję, że krótka lektura Newslettera w szybki sposób przybliży Państwu najnowsze zagadnienia w niewydolności serca.

Życzymy przyjemnej lektury

### **Pregnant Women With Uncorrected Congenital Heart Disease Heart Failure and Mortality. Sliwa K, Baris L, Sinning C, et al. JACC Heart Fail. 2020;8:100-110.**

Na całym świecie wady wrodzone serca (CHD) pozostają ważną przyczyną zachorowań i zgonów kobiet w wieku rozrodczym. Celem pracy było zbadanie rokowania matek i płodów w przebiegu nieskorygowanych przypadków CHD. Przeanalizowano 10-letnie dane Europejskiego Rejestru EORP-ROPAC (EURObservational Research Programme Registry of Pregnancy and Cardiac disease). Spośród 5739 kobiet ciężarnych w 53 krajach, 3259 kobiet miało CHD, z czego 1059 było przypadkami nieskorygowanymi. Spośród nich 41% pochodziło z krajów rozwijających się. Śmiertelność matek i niewydolność serca (HF) u kobiet z nieskorygowaną CHD wyniosły odpowiednio 0,7% i 8,7%. Zespół Eisenmengera wiązał się z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowych (65,5%), śmiertelności matek (10,3%) i HF (48,3%). Pochodzenie z kraju rozwijającego się wiązało się z bardziej nasilonymi objawami HF przed ciążą ( $p < 0,01$ ) oraz gorszymi wynikami maczynymi i płodowymi, a także z 3-krotnie wyższym odsetkiem hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowych i wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu ( $p < 0,01$ ). Podsumowując, stwierdzono znaczące różnice pośród kobiet w ciąży z nieskorygowaną CHD i ze skorygowaną CHD, szczególnie wysokie ryzyko odnotowano u kobiet z zespołem Eisenmengera i z krajów rozwijających się.

### **Recent advances in cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019. Anker MS, Hadzibegovic S, Lena A, et al. ESC Heart Fail. 2019;6(6):1140–1148.**

Ponad 32 miliony ludzi na całym świecie choruje na choroby nowotworowe. Podczas gdy terapie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, immunoterapia, radioterapia i terapia celowana, stale się rozwijają, toksyczność sercowo-naczyniowa staje się coraz poważniejszym wyzwaniem dla kardiologów i onkologów. W zależności od rozpoznania i rodzaju leczenia przeciwnowotworowego wskaźniki kardiotoxyczności mogą się wahać od kilku procent aż do 48%, przy czym szeroko rozumiana niewydolność serca to przeważająca prezentacja kliniczna. Wystąpienie HF wiąże się z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym zaledwie 50%. Pozostałe często wstępujące schorzenia sercowo-naczyniowe związane z terapiami przeciwnowotworowymi obejmują: chorobę wieńcową, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, chorobę zakrzepowo-zatorową, wady zastawkowe, nadciśnienie płucne, udar mózgu i chorobę naczyń obwodowych. Szczególne grupy o zwiększonym krótko- i długoterminowym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych to populacje pediatryczne oraz

pacjenci w podeszłym wieku. W wybranych nowotworach nawet 1/3 pacjentów z rakiem ostatecznie umiera z powodu choroby sercowo-naczyniowej. Doprowadziło to do rosnącego zapotrzebowania medycznego na kardiologio-onkologię w Europie oraz zainteresowania klinycystów i badaczy. Podczas kongresu Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Atenach w 2019 r poświęcono kardio-onkologii cztery w pełni dedykowane sesje. Najważniejsze kwestie omówione na kongresie obejmowały wdrożenie i świadczenie usług kardiologicznych, współpracę między ekspertami kardiologicznymi oraz stratyfikację ryzyka, zapobieganie i wczesne rozpoznawanie kardiotoxyczności. Ponadto sesje poświęcone były różnym terapiom przeciwnowotworowym związanym z działaniem kardiotoxycznym i dostarczały wskazówek, jak leczyć pacjentów z rakiem, u których rozwija się choroba sercowo-naczyniowa przed, w trakcie i po leczeniu.

### **Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitor Therapy Reverses Pulmonary Hypertension in End-Stage Heart Failure Patients Awaiting Transplantation. Zern EK, Cheng S, Wolfson AM, et al. Circ Heart Fail. 2020;13:e006696.**

U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) nadciśnienie płucne (PH) rozwijające się wtórnie do choroby lewego serca pogarsza przebieg kliniczny, a także może dyskwalifikować pacjenta od przeszczepu serca (HTX). Według Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT) pacjenci z zaawansowanym PH [skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (PASP)  $\geq 50$  mmHg, gradient przez-płucny  $\geq 15$  lub płucny opór naczyniowy (PVR)  $\geq 3$  jednostek Wooda] nie powinni być kwalifikowani do HTX. Powyższa praca to doniesienie o nowym zastosowaniu grupy antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNI) w leczeniu PH w końcowym stadium HFrEF u pacjentów oczekujących na HTX. Badanie dotyczy pięciu inotropowo-zależnych pacjentów z HFrEF, leczonych w optymalny sposób, którzy z powodu podwyższonego PASP (55–72 mmHg) lub PVR (2,3–3,7) zostali zdyskwalifikowani od HTX. U pacjentów dodatkowo zastosowano terapię ARNI. Wdrożony lek skutecznie odwracał PH, podczas gdy pozostałe wazodylatatory były nieskuteczne. Chociaż mechanizmy i potencjalne korzyści ze stosowania ARNI w przebiegu PH pozostają nieznanne, zaobserwowano zmniejszenie gradientu przez-płucnego. Dalsze badania wpływu ARNI na krążenie i funkcję komórek u pacjentów z chorobą lewego serca mogą zaoferować nowe możliwości terapeutyczne u bardzo obciążonych pacjentów. Przypadki te ilustrują nowatorską i potencjalnie skuteczną terapię ARNI w leczeniu pacjentów z HFrEF z ciężkim PH oczekującym na przeszczep serca.

**Plasma proteomic approach in patients with heart failure: insights into pathogenesis of disease progression and potential novel treatment targets. Cao TH, Jones DJ, Voors, AA, et al. *Eur J Heart Fail.* 2020, 22: 70-80.**

Podwalinami braku odpowiedzi pacjentów z niewydolnością serca (HF) na terapię mogą być nie tylko różnice w charakterystyce klinicznej, ale również w wariantach genetycznych i ekspresji białek. Osocze jest oknem na ludzki proteom, jego odpowiedź na chorobę i terapię. Jednak analiza osocza jest niezwykle trudna ze względu na szeroki zakres dynamiki stężeń białka, mogących sięgać 10–12 rzędów wielkości i ich złożoność strukturalną. W prezentowanej publikacji zbadano osoczowy proteom 50 pacjentów z HF, którzy zmarli lub zostali ponownie hospitalizowani, których następnie porównano z 50 pacjentami z HF, dopasowanymi do wieku i płci, u których nie notowano powyższych zdarzeń. Peptydy analizowano za pomocą dwuwymiarowej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas w trybie wysokiej rozdzielczości (HDMSE). Zidentyfikowano 3001 białek, z których 51 miało znacznie zwiększoną ekspresję, a ekspresja 46 białek była znacznie obniżona. Badanie wykazało, że u pacjentów z HF, którzy zmarli lub zostali hospitalizowani, aktywowane były m. in. szlaki glutationu, argininy i proliny oraz pirogronianu. Te nowe ścieżki patogenetyczne mogą być potencjalnymi celami terapii w przyszłości.

**Impact of environmental factors on heart failure decompensations. Escolar V, Lozano A, Larburu N, et al. *ESC Heart Fail.* 2019; 6: 1226–1232.**

Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, iż zanieczyszczenie powietrza jest przyczyną około 7 milionów zgonów rocznie na świecie, z czego 2,5 miliona z powodu chorób serca (25%). Narażenie środowiskowe jest ważnym, ale niedocenianym czynnikiem ryzyka, przyczyniającym się do rozwoju i ciężkości chorób sercowo-naczyniowych, takich jak niewydolność serca (HF). W badaniu przeanalizowano dane z lat 2012-2017 dotyczących przyjęć do szpitali oraz pogody i jakości powietrza, które obejmowały łącznie 8338 hospitalizacji u 5343 różnych pacjentów. W okresie ciepłym w Europie (od czerwca do października) było znacznie mniej przyjęć niż w okresie zimnym (od grudnia do marca), z wyraźną coroczną sezonowością przyjęć. Temperatura powietrza była najbardziej znaczącym czynnikiem środowiskowym ( $p < 0,001$ ) związanym z przyjęciami do szpitali

**Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. Li J, Woodward M, Perkovic V, et al. *JACC Heart Fail.* 2020;8(1):57-66.**

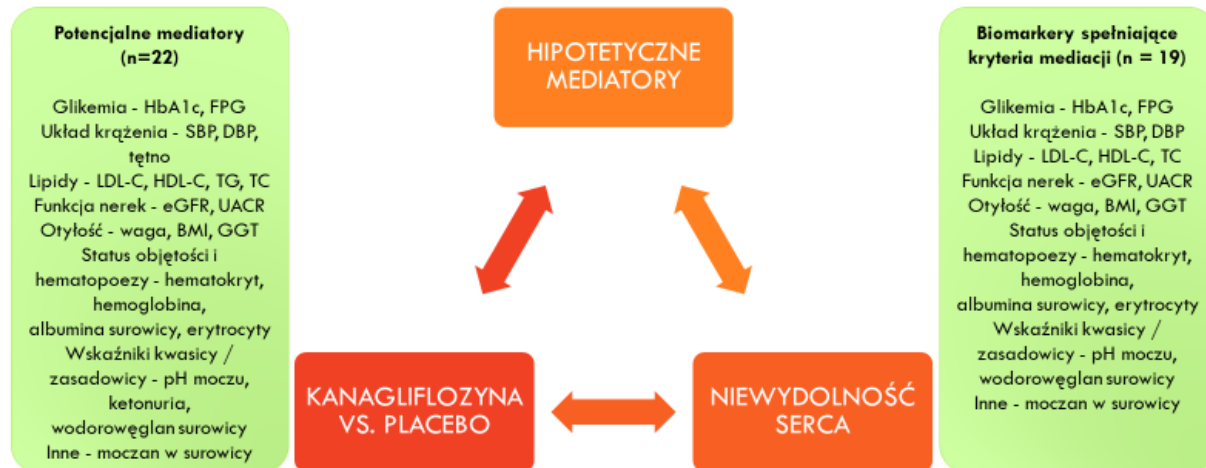
Badania nad zastosowaniem inhibitorów ko-transportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2) wykazały znaczne zmniejszenie ryzyka zaostrzeń HF. Głównym działaniem inhibitorów SGLT2 jest zapobieganie ponownemu wchłanianiu glukozy przez nerki, jednak inne efekty, w tym natriureza i zmniejszenie objętości płynów ustrojowych, mogą mieć znaczenie w rozwoju objawów HF. W programach CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study; NCT01032629 i CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal; NCT01989754) współczynnik ryzyka (HR) dla hospitalizacji z powodu HF wynosił 0,67 (95%CI 0,52-0,87). Celem tego badania była identyfikacja potencjalnych mediatorów wpływu kanagliflozyny na HF. Po randomizacji obserwowano wczesne zmiany 3 biomarkerów: stosunek w moczu albuminy do kreatyniny, wodorowęglan w surowicy i kwas moczowy w surowicy, które zidentyfikowano jako pośredniczące we wpływie kanagliflozyny na HF (rycina poniżej). W badaniu 14 czynników zostało zakwalifikowanych jako istotne, tj. skurczowe ciśnienie krwi, lipoproteina o niskiej gęstości (LDL), lipoproteina o dużej gęstości (HDL), cholesterol całkowity, stosunek w moczu albuminy do kreatyniny, waga, wskaźnik masy ciała, gamma glutamylotransferaza (GGTP), hematokryt, stężenie hemoglobiny, albumina w surowicy, stężenie erytrocytów, wodorowęglan i kwas moczowy w surowicy. Zidentyfikowano również biomarkery o najsilniejszym działaniu pośredniczącym, tj. stężenie erytrocytów (45%), stężenie hemoglobiny (43%) i kwas moczowy w surowicy (40%). Reasumując opisano różnorodny zestaw potencjalnych mediatorów wpływu kanagliflozyny na HF, które wspierają zarówno istniejące, jak i nowe hipotetyczne patomechanizmy.

z powodu zaostrzenia HF. Również występowanie substancji takich jak dwutlenek siarki, który jest znanym prekursorem kwaśnych deszczy i tlenek azotu, powstający w układach spalania i pojazdach silnikowych, były istotnymi czynnikami w analizie ( $p < 0,05$ ). Przeciwnie, parametry wilgotności i stanu zanieczyszczenia powietrza pyłem PM10 nie miały istotnego znaczenia w kontekście występowania zaostrzeń HF.

**Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. Lainščak M, Milinković I, Polovina M, et al. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:92-102.**

Regularnie prowadzone i publikowane rejestry Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego mają ogromną rolę w rzeczywistym zrozumieniu epidemiologii chorób serca, która może nie być w pełni odzwierciedlona w „wyrwykowych” badaniach klinicznych. Badanie to miało na celu ocenę ewentualnych różnic w postępowaniu i przebiegu klinicznym u chorych z przewlekłą HF ze względu na wiek i płeć. Spośród 16 354 pacjentów objętych długoterminowym rejestrem przeanalizowano 9 428 pacjentów z przewlekłą HF (mediana wieku – 66 lat; 28,5% kobiet; średnia frakcja wyrzutowa lewej komory – 37%). Wskaźniki stosowania terapii medycznej ukierunkowanej wytycznymi (GDMT) były wysokie (inhibitory konwertazy angiotensyny/blokery receptorów angiotensyny, beta-blokery i antagoniści receptorów mineralokortykoidowych przepisywano odpowiednio u: 85,7%, 88,7% i 58,8% chorych). Surowe wskaźniki GDMT były niższe u kobiet niż u mężczyzn (wszystkie różnice  $p \leq 0,001$ ), a stosowanie GDMT spadało wyraźnie wraz ze starzeniem się u obu płci po 1 roku obserwacji. Wiek nie był niezależnym predyktorem GDMT, jednak wiek  $> 75$  lat był istotnym wskaźnikiem niepełnego wykorzystania GDMT. Wskaźniki umieralności z jakiegokolwiek przyczyny były niższe u kobiet niż u mężczyzn (7,1% vs. 8,7%;  $p = 0,015$ ), podobnie jak wskaźniki hospitalizacji z dowolnej przyczyny (21,9% vs. 27,3%;  $p < 0,001$ ). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny rosły wraz z wiekiem u obu płci. Płeć nie była niezależnym predyktorem rocznej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Ryzyko śmiertelności było znacznie niższe u pacjentów w młodszym wieku w porównaniu do pacjentów w wieku  $> 75$  lat.

## MEDIATORY WPLYWU KANAGLIFLOZYNY NA NIETYDOLNOŚĆ SERCA



BMI - wskaźnik masy ciała; DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi; eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; FPG - stężenie glukozy; GGT - gammalutamylotransferaza; HbA1c - stężenie hemoglobiny A1c; HDL-C - cholesterol lipoproteinowy o wysokiej gęstości; LDL-C - cholesterol lipoproteinowy o niskiej gęstości; SBP - skurczowe ciśnienie krwi; TC - poziom cholesterolu całkowitego; TG - trójglicerydy; UACR - stosunek albuminy do kreatyniny w moczu.

Li, J. et al. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8(1):57–66.

### Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent. Goldstein D, Naka Y, Horstmanshof D, et al. *JAMA Cardiol*. 2020.

Urządzenia długoterminowo wspomagające pracę lewej komory serca (LVAD) są coraz częściej stosowane w leczeniu zaawansowanej niewydolności serca (HFrEF). Powyższe badanie miało ustalić, czy wyniki leczenia różnią się w zależności od przedoperacyjnych kategorii – jako pomost do przeszczepu serca (ang. *bridge to transplant* – BTT) lub pomost do kandydatury (ang. *bridge to candidacy* – BTC) w porównaniu z terapią docelową (ang. *destination therapy* – DT). Badanie było wtórną analizą badania MOMENTUM-3, porównującego magnetyczne urządzenie HeartMate 3 (HM3) z pompą HeartMate II (HMII) o przepływie osiowym. Pacjenci zostali przydzieleni do LVAD, niezależnie od zamierzonego celu terapii (BTT/BTC lub DT). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od udaru lub ponownej operacji usunięcia lub wymiany wadliwego urządzenia po 2 latach. Spośród 1020 pacjentów (515 z urządzeniami HM3 [50,5%] i 505 z urządzeniami HMII [49,5%]), 396 (38,8%) było w grupie BTT/BTC i 624 (61,2%) w grupie DT. Spośród pacjentów początkowo uznanych za niekwalifikujących się do HTX, 84 z 624 pacjentów (13,5%) przeszło HTX w ciągu 2 lat od wszczepienia LVAD. W analizie punktu końcowego implantacja HM3 była korzystniejsza niż HMII u pacjentów w wszystkich grupach: w BTT/BTC (76,8% vs. 67,3% dla przeżycia wolnego od udaru i reoperacji; HR 0,62 95%CI 0,40-0,94; p=0,02) i w grupie DT (73,2% vs. 58,7%; HR 0,61 95%CI 0,46-0,81; p<0,001).

Korzystając z okazji bardzo serdecznie zapraszamy Państwa na naszą doroczną Konferencję Sekcji NS, która odbędzie się w dniach **19-20 czerwca 2020 roku w Warszawie**. Program Konferencji został już ustalony i znajduje się na stronie internetowej konferencji (<https://konferencja.niewydolnosc-serca.pl>) wraz ze wszystkimi szczegółami organizacyjnymi (rejestracja, noclegi, etc.). Przypominamy o możliwości zgłaszania streszczeń przez platformę PTK. Termin nadsyłania streszczeń mija 30 kwietnia br. Zaplanowaliśmy dwie sesje plakatowe: I – niewydolność serca (diagnostyka, leczenie, rokowanie) i II – ostra niewydolność serca, choroby współistniejące. Bardzo liczymy na Państwa aktywny udział, a dla najlepszych prac przewidziane są Nagrody – grany wyjazdowe na Kongres Asocjacji Niewydolności Serca ESC w 2021 roku!!



Opracowała: lek. Katarzyna Holcman

Konsultował: dr hab. n. med. Paweł Rubiś

Projekt: lek. Ewa Dziewięcka

Adres korespondencyjny: Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, Kraków