



Newsletter Sekcji Niewydolności Serca PTK

Pandemia COVID-19 stała się naszą codziennością i choć cały czas czekamy na jej koniec, to z drugiej strony wiemy, że pozostanie jeszcze z nami długo (oby jak najkrócej). Mamy już za sobą okres niedowierzania, negacji czy buntu. Teraz powoli uczymy się z nią żyć i coraz lepiej przystosowujemy się do nowych okoliczności. Wiemy, że COVID-19 to nie cały nasz świat. Dobrym tego przykładem jest cały czas prężnie rozwijająca się nauka, w tym ta o niewydolności serca. Swoistym paradoksem, który pewnie doczeka się wkrótce naukowych terminów i opracowań, jest znacznie zwiększona liczba prac naukowych zgłaszanych do redakcji wiodących pism kardiologicznych. Czy więcej „wolnego czasu” przełożyło się na dodatkowe analizy/opracowania/nowe koncepcje? Czyli z „naszej perspektywy” – nic nowego – poświęciliśmy tyle samo (albo jeszcze więcej) czasu na wybór artykułów do niniejszego numeru Newslettera – bo jest w czym wybierać.

O sakubitrylu/walsartanie napisano już dużo, w kolejnej pracy ściśle analizowano wskazania do tej terapii zgodnie z aktualnymi wytycznymi, które z pewnością wymagają już aktualizacji w świetle nowych badań. Niekodujące RNA, w tym mikroRNA, to jeden z gorętszych tematów badawczych, także w niewydolności serca. W dobie COVID-19 i kardiologii nie można uciec od tematu – enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), który jest receptorem dla koronawirusa SARS-CoV-2. Autorzy przedstawiają dane na temat stężeń osoczowych ACE2 u pacjentów leczonych znanym nam wszystkim lekiem. Jak często dochodzi do pełnej poprawy lewej komory po LVAD, która umożliwi eksplantację urządzenia? Z tym niezwykle trudnym zagadnieniem zmierzali się autorzy rejestru EUROMACS. W kolejnej pracy przedstawiono opracowanie dotyczące transplantacji serca u chorych z kardiomiopatią spowodowaną amyloidozą. Wyniki z wiodących amerykańskich ośrodków są bardzo obiecujące. Choć tradycyjnie zawał mięśnia serca utożsamiamy z HFrEF, badacze pokazują, że przebyty zawał może wystąpić u blisko u 1/3 pacjentów z HFpEF. Nie wyobrażamy już sobie życia bez peptydów natriuretycznych ale cały czas toczą się badania nad „jeszcze lepszymi” markerami. Czy ‘urinary proteomic classifier (HF1)’ będzie jednym z nich? Kardiotoxyczność to „zmora” onkologii i jej znaczenie będzie z pewnością rosnąć w najbliższych latach dlatego tak ważne jest „uporządkowanie” tego zagadnienia.

Życzymy przyjemnej lektury.

Early Experience of Sacubitril-Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Real-World Clinical Setting. *Nordberg Backelin C, Fu M, Ljungman C. ESC Heart Fail. 2020;7(3):1049-1055.*

Sakubitryl/walsartan okazał się bardziej skuteczny niż enalapryl u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF). W niniejszym badaniu analizowano dostępność, stosowane dawki oraz tolerancję sakubitrylu/walsartanu w rzeczywistych warunkach klinicznych. Analizie poddano wszystkich pacjentów z HFrEF wypisywanych ze szpitala w ciągu jednego roku. Dane odnośnie zastosowanej farmakoterapii, objawów, zdarzeń sercowo-naczyniowych zebrano z dokumentacji medycznej. Pacjentów kwalifikowano do sakubitrylu/walsartanu zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Dodatkowo pacjentów, którzy otrzymali <50% docelowej dawki ACE-I/ARB, ale poza tym spełniający kryteria ESC, uznano za potencjalnie kwalifikujących się. W drugiej części (badanie tolerancji) uwzględniono wszystkich pacjentów otrzymujących sakubitryl/walsartan w tym samym okresie. Zarejestrowano dane dotyczące dawki, czasu dostosowania dawki oraz działań niepożądanych i zdarzeń. **Wyniki:** W ciągu roku hospitalizowano łącznie 1355 pacjentów (średni wiek 78±13 lat) z powodu HF, z czego 619 pacjentów miało HFrEF. W tej grupie chorych, 20% jednoznacznie kwalifikowało się do rozpoczęcia terapii sakubitrylem/walsartanem, a dodatkowo 8% można było „granicznie” zakwalifikować. U 95 (15%) pacjentów (średni wiek 65±12 lat), którzy kwalifikowali się do terapii zgodnie z wytycznymi ESC, włączono sakubitryl/walsartan. Pacjenci, u których rozpoczęto ARNI byli młodszy (65 lat), częściej mieli kardiomiopatię rozstrzeniową (31%), częściej mieli terapię resynchronizującą i ICD w porównaniu z pacjentami, którzy nie kwalifikowali się do sakubitrylu/walsartanu. Ponad połowa pacjentów (59%) osiągnęła docelową dawkę leku, a 15% przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były łagodne działania niepożądane ze strony przewodu

pokarmowego, podwyższone stężenie kreatyniny, złe samopoczucie i zawroty głowy. Co ciekawe, stwierdzono, że kobiety [OR: 3,58; 95%CI 1,07–2,00; p=0,03] i poziom NT-proBNP ≥ mediany (OR 0,48; 95%CI 0,26–0,90; p=0,02) były związane z przedwczesnym zakończeniem leczenia. **Wnioski:** Wśród pacjentów z HFrEF wypisywanych ze szpitala ponad 20% kwalifikowało się do nowej terapii; jednak w rzeczywistości leczenie otrzymało ok. 15% pacjentów. Generalnie sakubitryl/walsartan był dobrze tolerowany, ale u ok. 40% pacjentów nie osiągnęto docelowej dawki.

Cardiac-peripheral Transvenous Gradients of microRNA Expression in Systolic Heart Failure Patients. *Inbar Ben-Zvi I, Volinsky N, Grosman-Riman L et al. ESC Heart Fail. 2020;7(3):835-843.*

Ostatnie lata to okres bardzo intensywnych badań dotyczących znaczenia w fizjologii i patologii niekodujących cząsteczek RNA. Dotychczas najwięcej badań koncentrowało się wokół mikroRNA (miR), których rola jest coraz lepiej rozumiana. Celem badania była ocena poziomu mikroRNA we krwi zatok wieńcowych (CS) u pacjentów z HFrEF, uzyskanej podczas implantacji urządzenia do terapii resynchronizacyjnej (CRT) oraz porównaniu stężeń mikroRNA z ich obwodową ekspresją w układzie żylnym. Poziom mikroRNA we krwi CS określono łącznie u 60 pacjentów: 39 pacjentów z HFrEF i u 21 pacjentów z grupy kontrolnej. Następnie porównano poziomy czterech mikroRNA specyficznych dla serca (miR-21-5p, miR-92b-3p, miR-125b-5p i miR-133a-3p) między próbkami z CS a próbkami obwodowej krwi żyłnej u chorych HFrEF i z grupy kontrolnej. **Wyniki:** W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z HF mieli wyższy poziom miR-125b-5p i miR-133-3p we krwi żyłnej obwodowej. W grupie HF poziom ekspresji miR-125b-5p był wyższy, a miR-92 i miR-21-5p był niższy w CS, w porównaniu z obwodowym krążeniem żylnym. **Wnioski:** U chorych z HFrEF występują wyraźne różnice w ekspresji miRNA we krwi zatok żylnych w porównaniu z ekspresją w obwodowej krwi żyłnej. Zmiany poziomów mikroRNA na poziomie mięśnia

serca być może mogą lepiej odzwierciedlać ich związek z patogenezą niewydolności serca niż sama tylko analiza krążących obwodowych mikroRNA.

Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. Sama IE, Alice Ravera A, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810-17.

Choroba COVID-19 spowodowana koronawirusem SARS-CoV-2 występuje szczególnie często u osób w starszym wieku (zwłaszcza mężczyzn) oraz osób obciążonych wieloma chorobami współistniejącymi, w tym chorobami układu krążenia. Enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) jest funkcjonalnym receptorem dla SARS-CoV-2. W badaniu zweryfikowano hipotezę czy osoby stosujące inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) i mające wyższe stężenie ACE2 są bardziej wrażliwe na SARS-CoV-2. W badaniu zmierzono stężenia ACE2 u 1485 mężczyzn i 537 kobiet z HF (kohorta wyjściowa). Następnie wyniki zwalidowano u 1123 mężczyzn i 575 kobiet (kohorta walidacyjna). **Wyniki:** Średni wiek wynosił 69 lat dla mężczyzn i 75 lat dla kobiet. Najsilniejszym predyktorem podwyższonych stężeń ACE2 w obu kohortach była płeć męska. W grupie wyjściowej stosowanie inhibitorów ACE (ACE-I), blokerów receptora angiotensyny (ARB) lub antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) nie było związane ze stężeniem ACE2 w osoczu. Z kolei w grupie walidacyjnej ACE-I i ARB były niezależnymi predyktorami niższego stężenia ACE2 w osoczu, podczas gdy zastosowanie MRA był niezależnym predyktorem wyższych stężeń ACE2 w osoczu. **Wnioski:** W dwóch niezależnych kohortach pacjentów z HF stężenia ACE2 w osoczu były wyższe u mężczyzn, ale stosowanie ACE-I lub ARB nie było związane z wyższymi stężeniami ACE2 w osoczu. Dane te mogą częściowo wyjaśniać nieco wyższą częstość występowania COVID-19 u mężczyzn, ale nie popierają doniesień sugerujących, że ACE-I lub ARB zwiększają podatność na COVID-19 poprzez zwiększenie stężenia ACE2 w osoczu.

Outcomes of Patients After Successful Left Ventricular Assist Device Explantation: A EUROMACS Study. Antonides KF, Schoenrath F, de By TMMH et al. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1085-94.

Regeneracja mięśnia sercowego u chorych po implantacji urządzenia wspomagającego pracę serca (LVAD), pozwalająca na eksplantację urządzenia występuje u kilku procent przypadków. W badaniu tym analizowano pacjentów z Europejskiego Rejestru Mechanicznego Wspomagana Krążenia w aspekcie wystąpienia zdarzeń sercowych w długoterminowej obserwacji po implantacji LVAD. Przeprowadzono analizę przeżycia Kaplana-Meiera dotyczącą wystąpienia złożonego punktu końcowego, składającego się ze zgonu, przeszczepu serca, ponownego wszczepienia LVAD lub nawrotu HF. Wszczepionymi urządzeniami były Heart Mate II u 14 (50%), HVAD u 11 (39%), Heart Mate III u 2 (7%) i 1 nieznaną z medianą czasu trwania wsparcia wynoszącą 410 dni (zakres: 59-1286). **Wyniki:** Mediana czasu obserwacji po eksplantacji wyniosła 26 miesięcy (0,3-73 miesięcy). Zidentyfikowano 45 (1,4%) przypadków, u których obserwowano poprawę funkcji skurczowej serca i w związku z tym eksplantowano LVAD. W porównaniu z tymi, u których nie wystąpiła poprawa kurczliwości ww. pacjenci byli młodszy (44 vs. 56 lat, $p < 0,001$), mieli krótszy czas trwania choroby serca i rzadziej mieli kardiomiopatię niedokrwinną (9 vs. 42%, $p < 0,001$). Kontrolę po eksplantacji urządzenia wykonano u 28 (62%) pacjentów. 82% pacjentów było w klasie I lub II NYHA, beta-adrenolityki stosowało 85% chorych, ACE-I 71%, a diuretyki pętlowe 50% pacjentów. W ciągu pierwszych 30 dni u żadnego chorego nie wystąpił złożony punkt końcowy, natomiast w ciągu

2 lat jedynie u 12% pacjentów. **Wnioski:** Przeżywalność pacjentów po eksplantacji LVAD jest wysoka. Tylko niewielki odsetek chorych miał nawrót niewydolności serca lub inne poważne zdarzenia.

Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. Barrett CD, Alexander KM, Zhao H et al. *JACC Heart Fail.* 2020 Jun;8(6):461-468.

Amyloidoza jest rzadką chorobą układową polegającą na produkowaniu oraz odkładaniu w różnych organach nieprawidłowo „sfaldowanych” białek (m. in. transtyretyny, łańcuchów lekkich przeciwciał monoklonalnych, apolipoproteiny, etc.), prowadząc do postępującego uszkodzenia danego narządu, a w zaawansowanych przypadkach, doprowadzając do konieczności transplantacji zajętego organu. U części pacjentów może ona zająć również serce. W badaniu przedstawiono wyniki transplantacji serca u pacjentów z postacią sercową amyloidozy na podstawie obserwacji z dwóch amerykańskich ośrodków (Centrum Medycznym Uniwersytetu Stanforda oraz Centrum Medycznym Kaiser Permanente Santa Clara). **Wyniki:** W okresie badania u 31 pacjentów (13 z amyloidozą łańcuchów lekkich oraz 18 z amyloidozą transtyretynową) wykonano przeszczep serca. Pacjenci z amyloidozą transtyretynową byli starsi, częściej byli płci męskiej, mieli gorszą wyjściową czynność nerek oraz charakteryzowali się dłuższym czasem oczekiwania w porównaniu z pacjentami z amyloidozą łańcuchów lekkich oraz pacjentami kierowanymi z innych powodów do transplantacji serca. Po przeszczepie nie obserwowano różnic w częstości krwawienia pooperacyjnego, niewydolności nerek, infekcji czy odrzucania przeszczepu. Nie stwierdzono również istotnej różnicy w śmiertelności między pacjentami, którzy mieli amyloidozę a pacjentami, którzy przeszli przeszczep serca z powodu innych wskazań. **Wnioski:** U starannie wyselekcjonowanych pacjentów z amyloidozą (zarówno łańcuchów lekkich jak i transtyretynową) z zajęciem serca, przeszczep serca może być skuteczną opcją terapeutyczną, z wynikami podobnymi jak u pacjentów kierowanych do transplantacji z innych przyczyn.

Myocardial Infarction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Pooled Analysis of 3 Clinical Trials. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL et al. *JACC Heart Fail.* 2020;S2213-1779(20)30142-6.

Tradycyjnie zawał mięśnia serca kojarzy się z HFrEF. Nie można jednak zapominać, że zawał serca występuje także u chorych z HFpEF, aczkolwiek problem ten jest słabiej poznany. Autorzy na podstawie analizy trzech badań randomizowanych: CHARM-Preserved, I-Preserve i TOPCAT, przeprowadzonych u chorych z HFpEF (łącznie 8916 pacjentów) zbadali związek między przebyłym zawałem mięśnia sercowego a wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych w HFpEF. Wyjściowo 2 668 pacjentów (30%) miało wywiad zawału serca. Zawał serca był niezależnie związany z większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,7 vs. 3,5 zdarzeń/100 pacjento-lat, skorygowany HR: 1,42 [95%CI: 1,23 do 1,64; $p < 0,001$). Przyczyną tej różnicy była częstość występowania nagłej śmierci sercowej (1,9 vs. 1,2 zdarzeń/100 pacjento-lat, skorygowane HR: 1,55; 95% I: 1,23 do 1,97; $p < 0,001$). Natomiast nie było różnic w częstości hospitalizacji z powodu HF (5,9 vs. 5,5 zdarzeń/100 py, skorygowane HR: 1,05, 95%CI: 0,92 do 1,19) lub zgonu z powodu wcześniejszego zawału serca. Podczas obserwacji zawał serca wystąpił u 336 pacjentów (3,8%). Ryzyko zgonu z powodu sercowo-naczyniowego wzrosło 31-krotnie w ciągu pierwszych 30 dni po pierwszym zawale i pozostawało o 58% wyższe 1 rok po zawale serca. Ryzyko pierwszej lub kolejnej hospitalizacji z powodu HF wzrosło 2,4-krotnie po przebyłym zawale serca.

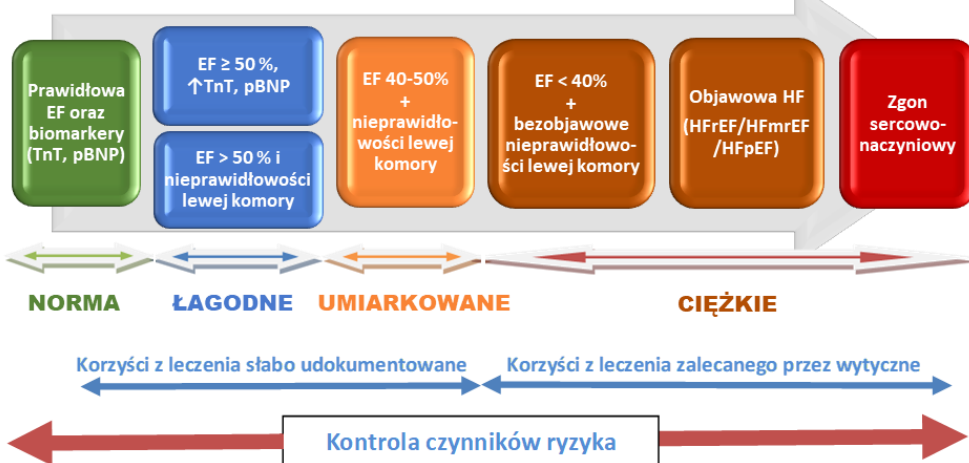
Wnioski: Blisko 1/3 pacjentów z HFpEF ma wywiad przebytego zawału serca. Przebytym wcześniej zawałem serca u chorych z HFpEF wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i nagłym zgonem.

The Novel Urinary Proteomic Classifier HF1 Has Similar Diagnostic and Prognostic Utility to BNP in Heart Failure. Campbell RT, Adam Jasilek A, Harald Mischak H et al. ESC Heart Fail. 2020. doi: 10.1002/ehf2.12708.

Badania nad biomarkerami to jedna z najdynamiczniej rozwijających się obszarów w HF. W niniejszym projekcie oceniano użyteczność diagnostyczną i prognostyczną nowego moczowego klasyfikatora proteomicznego (HF1), w porównaniu z peptydem natriuretycznym (BNP) u chorych z HF. Czynnikiem HF1 składa się z 85 unikalnych fragmentów peptydów wydalanych z moczem, które odzwierciedlają metabolizm kolagenu. W tym celu przeprowadzono analizę proteomu moczu za pomocą elektroforezy kapilarnej w połączeniu ze spektrometrią mas u 829 uczestników. **Wyniki:** Spośród nich 622 miało HF (504 przewlekłą HF i 118 ostrą HF), a 207 stanowiło grupę kontrolną (62 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bez HF i 145 zdrowych osób). Obszar pod krzywą ROC (AUC) przy wykorzystaniu HF1 do diagnozowania HF (przypadki vs. kontrole) wynosił 0,94 (95% CI, 0,92-0,96). Natomiast AUC dla BNP wynosiło 0,98 (95% CI, 0,97-0,99). Dodanie HF1 do BNP zwiększyło AUC do 0,99 (0,98-0,99) i doprowadziło do poprawy netto reklasyfikacji o 0,67 (95% CI, 0,54-0,77; p < 0,001). Wśród 433 pacjentów z HF obserwowanych przez średnio 989 dni zaobserwowano 186 zgonów. HF1 miał gorszą wartość predykcyjną w stosunku do BNP w przewidywaniu śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i nie zwiększał wartości predykcyjnej w połączeniu z BNP. **Wnioski:** Moczowy klasyfikator proteomiczny HF1 wykazywał wartość diagnostyczną dla HF podobną jak BNP, jednak miał mniejszą użyteczność prognostyczną niż BNP.

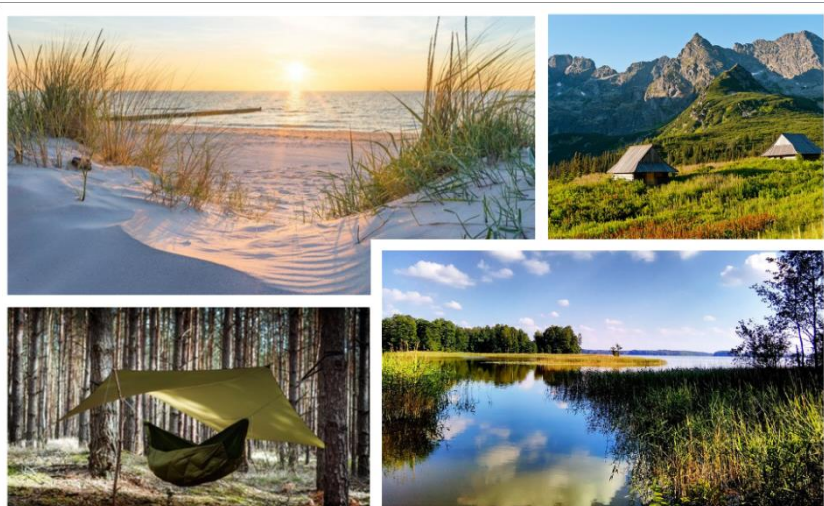
Classification, Prevalence, and Outcomes of Anticancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: The CARDIOTOX Registry. José López-Sendón, Carlos Álvarez-Ortega, Pilar Zamora Auñón et al. Eur Heart J. 2020;41(18):1720-1729.

Kardiotoksyczność (CTox) jest głównym efektem ubocznym farmakoterapii onkologicznej. W badaniu tym scharakteryzowano kryteria uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu terapii onkologicznej, które mogą pomóc w codziennej praktyce. Do badania prospektywnie włączono 865 pacjentów w wieku $54,7 \pm 13,9$ (mężczyźni 16,3%), u których zaplanowano leczenie onkologiczne z zastosowaniem chemioterapii o umiarkowanym /wysokim ryzyku CTox. Wyróżniono cztery stopnie postępującego uszkodzenia mięśnia sercowego (**Rycina 1**): **1. norma:** prawidłowy poziom biomarkerów (troponina T i NT-proBNP) oraz prawidłowa funkcja lewej komory (LV); **2. łagodne uszkodzenie:** (a) frakcja wyrzutowa (EF) $\geq 50\%$ i podwyższony poziom biomarkerów lub (b) EF $\geq 50\%$ i inne zaburzenia funkcji LV; **3. umiarkowane uszkodzenie:** EF 40-49% i inne zaburzenia funkcji LV; **4. ciężkie uszkodzenie:** (a) bezobjawowa EF < 40%, (b) objawowa HF (HFrEF, HFmrEF, HFpEF). Kardiotoksyczność została zdefiniowana jako pojawienie się nowego uszkodzenia lub pogorszenie istniejącej dysfunkcji mięśnia sercowego, w wyniku terapii onkologicznej, w okresie 24 miesięcy. **Wyniki:** CTox stwierdzono łącznie u 37,5%: u 31,6% o łagodnym nasileniu, o umiarkowanym u 2,8% i ciężkim uszkodzeniu mięśnia sercowego u 3,1%. Wskaźnik śmiertelności w grupie z ciężkim uszkodzeniem wyniósł 22,9 zgonów na 100 pacjentów rocznie w porównaniu do 2,3 zgonów na 100 pacjentów rocznie w pozostałych grupach, współczynnik ryzyka (HR) 10,2 (95% CI 5,5-19,2; p < 0,001). **Wnioski:** U większości pacjentów poddawanych terapii onkologicznej stwierdza się cechy uszkodzenia/dysfunkcji LV podczas lub po leczeniu. Niemniej jednak ciężki CTox wpływający na rokowanie występował stosunkowo rzadko. Wyniki te powinny zostać uwzględnione przy ustalaniu protokołów leczenia onkologicznego w praktyce klinicznej.



Rycina 1. Uszkodzenie mięśnia sercowego u pacjentów poddawanych terapii onkologicznej

Pomimo tego, że w tym roku dla większości z nas było więcej „wolnego” czasu niż zwykle, to wszyscy marzymy o wakacjach. Choć wiemy, że tegoroczne letnie wakacje będą inne niż poprzednie (choćby rzadziej wyjedziemy za granicę), to perspektywa górskiej wędrowki, kąpieli w chłodnym Bałtyku czy cieplejszym mazurskim jeziorze lub drzemka na hamaku na skąpanej w słońcu leśnej polanie jest nie do przecenienia. Tego WSZYSTKIEGO (i jeszcze więcej) życzymy na nadchodzące letnie miesiące!



Opracowała: lek. Sylwia Wiśniowska-Śmiątek
 Konsultował: dr hab. n. med. Paweł Rubiś
 Opracowanie graficzne: lek. Ewa Dziewięcka
 Adres korespondencyjny: Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM,
 KSS im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków