



32/2024 – Grudzień 2024



ASOCJACJA
NIWYDOLNOŚCI SERCA
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
KARDIOLOGICZNEGO



Newsletter Asocjacji Niewydolności Serca PTK

To już ostatni numer Newslettera w tym roku! Choć myślimy pewnie już „błądzimy” w okresie świąteczno-noworocznym, to aura za oknem przypomina raczej Święta Wielkanocne. Choć szansa na „białe święta” wdaje się coraz mniejsza, to jednak nie tracimy nadziei ... Liczymy, że albo w „wirze” przygotowań albo „kilka dni po” znajdziecie Państwo na przysłowiową chwilę na Newsletter.

Tym razem mocno staraliśmy o wybór ciekawych i naprawdę „nietuzinkowych” badań, z których część ma szansę naprawdę „zaistnieć” w praktyce. Zaczynamy od coraz powszechniejszej, także i u nas, kamizelki defibrylującej jako bardzo cennej alternatywy dla ICD, przynajmniej w średnio-terminowym okresie. Zajmując się na co dzień „ciężkimi” pacjentami na OIOK-ach czy OIOM-ach zdarza nam się, czasem w „akcie rozpaczy” zlecić dożylnie steroidy – niejednorodnie uzyskując „zadziwiająco poprawę”. Można powiedzieć „w końcu” takie postępowanie w ostrej niewydolności serca zostało wstępnie sprawdzone. Czy badanie CORTAHF doda nam dodatkowy i sprawdzony „oreź”? Zachęcamy do zapoznania się z konsensem HFA na temat potencjalnej kardiotoxyczności immunologicznej terapii onkologicznej. W następnej pracy przedstawiono silne argumenty dotyczące konieczności kontynuacji udokumentowanej terapii niewydolności serca u pacjentów, u których dochodzi do poprawy morfologii i czynności serca. Ciekawych wyników dostarczyła kolejna analiza badania PARAGON-HF dotycząca zależności zaburzeń poznawczych, a przebiegiem niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Czy dieta oparta o estry ketonowe może być skuteczna w HFpEF i cukrzycy typu 2? Przewlekły stan zapalny ma uznane miejsce w patogenezie chorób układu krążenia choć w dalszym ciągu brak jednoznacznie skutecznej i bezpiecznej terapii „przeciw-zapalnej”. Czy znany lek – kolchycyna, badana w różnych chorobach kardiologicznych, może pomóc w ostrej niewydolności serca? Na tak postawione pytanie próbowano odpowiedzieć w badaniu COLICA.

Życzymy przyjemnej lektury

Dell’Era G, et al. Wearable defibrillator to improve accuracy in selecting candidates to implantable defibrillator: A real-world experience. *ESC Heart Fail* 2024;11:3993–9.

Wskazanie do wszczęcia kradiowertera-defibrylatora (ang. *implantable cardioverter-defibrillator – ICD*) w celu zapobiegania nagłej śmierci sercowej (ang. *sudden cardiac death – SCD*) opiera się przede wszystkim na wartości frakcji wyrzutowej (ang. *ejection fraction – EF*) $\leq 35\%$. Zastosowanie kamizelki defibrylującej (ang. *wearable cardioverter defibrillator – WCD*) w przypadku dynamicznych zmian EF może pomóc uniknąć przedwczesnej implantacji ICD i ograniczenia kosztów ponieważ może dojść do istotnej poprawy EF w trakcie obserwacji. Niniejsze retrospektywne równoległe badanie kohortowe obejmowało pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną EF (ang. *heart failure with reduced EF – HFrEF*) mających wysokie ryzyko arytmii, którzy zostali zrekrutowani we wczesnej (ostrej) fazie choroby. Wyodrębniono kohortę wczesnego ICD oraz kohortę WCD. Do badania włączono 41 kolejnych pacjentów: 26 w grupie WCD i 15 w grupie wczesnego ICD. Wiek, EF, przyczyna HFrEF oraz terapia farmakologiczna w obu kohortach były podobne. W trakcie okresu obserwacji trzech pacjentów (11,5%) w kohorcie WCD oraz czterech (26,7%) w kohorcie wczesnego ICD rozwinęło istotne arytmie komorowe ($p=0,22$) – u tych pacjentów w okresie obserwacji nie obserwowano poprawy EF. Podczas obserwacji 13 pacjentów (50%) w grupie WCD oraz 7 (46,7%) w grupie wczesnego ICD doświadczyło poprawy EF ($p=0,84$). Średni koszt na pacjenta wyniósł 23934 € w kohorcie wczesnego ICD w porównaniu do 19167 € w kohorcie WCD (–19,9%). Oszczędności kosztów związane z zastosowaniem WCD wydają się jeszcze wyższe, gdy prognozuje się je na okres 10 lat (–41,2%). **Wnioski:** WCD może stanowić opłacalną strategię do dokładniejszego wyboru kandydatów do implantacji ICD w celu pierwotnej profilaktyki u pacjentów z HFrEF mających wysokie ryzyko SCD. Zastosowanie WCD zapewnia skuteczną ochronę przed SCD i zmniejsza koszty w porównaniu do szerokiego wczesnego wszczęcia ICD.

Cotter G, et al. Burst steroid therapy for acute heart failure: The CORTAHF randomized, open-label, pilot trial. *Eur J Heart Fail* 2024;26:2282–92.

Terapia steroidowa w pulsach, skuteczna w ostrych chorobach układu oddechowego, może potencjalnie przynieść korzyści w ostrej niewydolności serca (ang. *acute HF – AHF*), u których

aktywacja procesów zapalnych jest związana z niekorzystnym rokowaniem. Badanie CORTAHF oceniło, czy terapia steroidowa w pulsach zmniejsza stan zapalny i prowadzi do poprawy jakości życia oraz wyników klinicznych w AHF. Pacjenci z AHF, stężeniem NTpro-BNP >1500 pg/ml oraz wysokoczułym białkiem C-reaktywnym (hs-CRP) >20 mg/L zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej doustnie 40 mg prednizonu raz dziennie przez 7 dni lub do grupy standardowej, bez ślepej próby. Pacjenci byli monitorowani przez 90 dni. Łącznie w badaniu wzięło udział 101 pacjentów. W dniu 7. I-rzędowy punkt końcowy, czyli hs-CRP, zmniejszył się w obu grupach – skorygowane stosunki średnich geometrycznych wyniosły 0,3 w grupie prednizonu i 0,4 w grupie standardowej ($p=0,0498$). 90-dniowe ryzyko pogorszenia HF, ponownej hospitalizacji lub zgonu było istotnie niższe w grupie prednizonu (10,4%) niż w grupie standardowej (30,8%) (HR 0,31; 95%CI 0,11–0,86; $p=0,016$). Wynik w skali analogowej EQ-5D zwiększył się bardziej w grupie prednizonu w dniu 7. Działania niepożądane, szczególnie hiperglikemia, wystąpiły częściej w grupie prednizonu, bez różnicy w częstości infekcji. **Wnioski:** W tym małym otwartym badaniu w AHF terapia steroidowa w cyklach była związana z redukcją stanu zapalnego, mierzonym poziomami hs-CRP w dniu 7. (punkt końcowy). Wtórne punkty końcowe wykazały poprawę jakości życia oraz zmniejszenie 90-dniowego ryzyka zgonu lub pogorszenia HF.

Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer – a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology” *Eur J Heart Fail* 2024;26:2055–76.

Pojawienie się terapii immunologicznych zrewolucjonizowało leczenie nowotworów złośliwych zarówno guzów litych, jak i nowotworów hematologicznych w ciągu ostatniej dekady. Zatwierdzone terapie, które aktywują układ odpornościowy w celu atakowania komórek nowotworowych, można ogólnie podzielić na dwie klasy. Pierwsza klasa to przeciwciała, które hamują sygnały kontrolne układu odpornościowego, znane jako inhibitory punktów kontrolnych odporności (ang. *immune checkpoint inhibitors – ICIs*). Druga klasa to komórkowe terapie immunologiczne, w tym terapie komórkami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (ang. *chimeric antigen receptor T lymphocyte – CAR-T*), terapie komórkami ‘naturalnymi zabójcami’ (ang. *natural killer – NK*) oraz limfocytami infiltrującymi guz (ang. *tumour infiltrating lymphocyte – TIL*). Kliniczna skuteczność wszystkich tych terapii przeważnie

przewyższa ryzyko, niemniej jednak istnieje ryzyko działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym (ang. *immune-related adverse events – irAEs*), które często są nieprzewidywalne pod względem czasu wystąpienia, a ich skutki kliniczne mogą sięgać od łagodnych (np. wysypka) do ciężkich, a nawet śmiertelnych (np. zapalenie mięśnia sercowego, zespół uwalniania cytokin), oraz mogą być odwracalne bądź trwałe (np. endokrynopatie). Mechanizmy leżące u podstaw patologii irAE różnią się między różnymi powikłaniami i zespółami irAE, odzwierciedlając szerokie fenotypy kliniczne oraz zmienność indywidualnych odpowiedzi immunologicznych. Stosunkowo nowe zjawisko – toksyczność sercowo-naczyniowa związana z układem odpornościowym jest coraz lepiej rozumiana i ewoluowała od początkowego skupienia się na rzadkim, ale bardzo poważnym zapaleniu mięśnia serca związanym z ICI, prowadzącym do wstrząsu kardiogenego do częstszych powikłań, w tym mniej ciężkich zapaleń mięśnia serca związanych z ICI, zapaleniem osierdzia, arytmiami, w tym chorobami układu przewodzącego i blokami serca, HF bez stanu zapalnego, zespole tako-tsubo oraz chorobie wieńcowej. W opisywanym stanowisku naukowym na temat kardiotoxyczności terapii immunologicznych w leczeniu nowotworów podsumowano patofizjologię, epidemiologię, diagnostykę oraz leczenie terapii ICI, CAR-T, NK oraz TIL. Podkreślono również luki w literaturze oraz obszary, na których powinny skupić się przyszłe badania (podsumowanie zamieszczono na poniższej rycinie).

Talha KM, et al. Consequences of Discontinuing Long-Term Drug Treatment in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 2024;84:2215–32.

Pomimo jednoznacznych danych na skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania leków w HF – niejednokrotnie pojawia się pokusa, zarówno u lekarzy i pacjentów, do zmniejszania dawek, a nawet odstawiania leków w przypadku korzystnego i stabilnego przebiegu klinicznego. Poza znanym badaniem TRED-HF, w którym jednoznacznie wykazano, że odstawianie leków w kardiomiopatii rozstrzeniowej, nawet przy uzyskaniu odwrotnego remodelingu, skutkuje nawrotem choroby u większości pacjentów, jest mało danych dotyczących tego problemu. Autorzy niniejszego opracowania przeanalizowali kilka scenariuszy: (1) utrata efektu terapeutycznego podczas leczenia bez zaobserwowanych zmian po zaprzestaniu stosowania, (2) osłabienie lub utrata efektu terapeutycznego podczas leczenia z następowym pogorszeniem po zaprzestaniu stosowania, (3) utrzymywanie się efektów ubocznych podczas leczenia, po którym następuje pogorszenie stanu zdrowia po zaprzestaniu stosowania (np. milrinon), oraz (4) utrzymywanie się korzystnego efektu terapeutycznego podczas leczenia, po którym następuje pogorszenie stanu zdrowia po zaprzestaniu stosowania (większość leków stosowanych w HF). Na podstawie „fragmentarycznych” danych, najbardziej przekonujące dowody na utrzymanie skuteczności leków wykazano dla: digoksyny, diuretyków, inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I). Dostępne dowody na pogorszenie stanu klinicznego po wycofaniu antagonistów neurohormonalnych w dużej mierze opierają się na badaniach obserwacyjnych. Wyniki tych badań są jednak trudne do interpretacji z powodu wpływu czynników zakłócających, jak np. z faktu, że leki były wycofywane z istotnych powodów klinicznych (np. ciężka hiperkaliemia czy hipotonia), które mogły mieć bezpośredni wpływ na złe rokowanie. Niemniej jednak, większość dostępnych dowodów wskazuje na istotne pogorszenie HF w ciągu kilku tygodni po wycofaniu rekomendowanych leków.

Shen L, et al. Clinical Correlates and Prognostic Impact of Cognitive Dysfunction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. Circulation 2024;150.

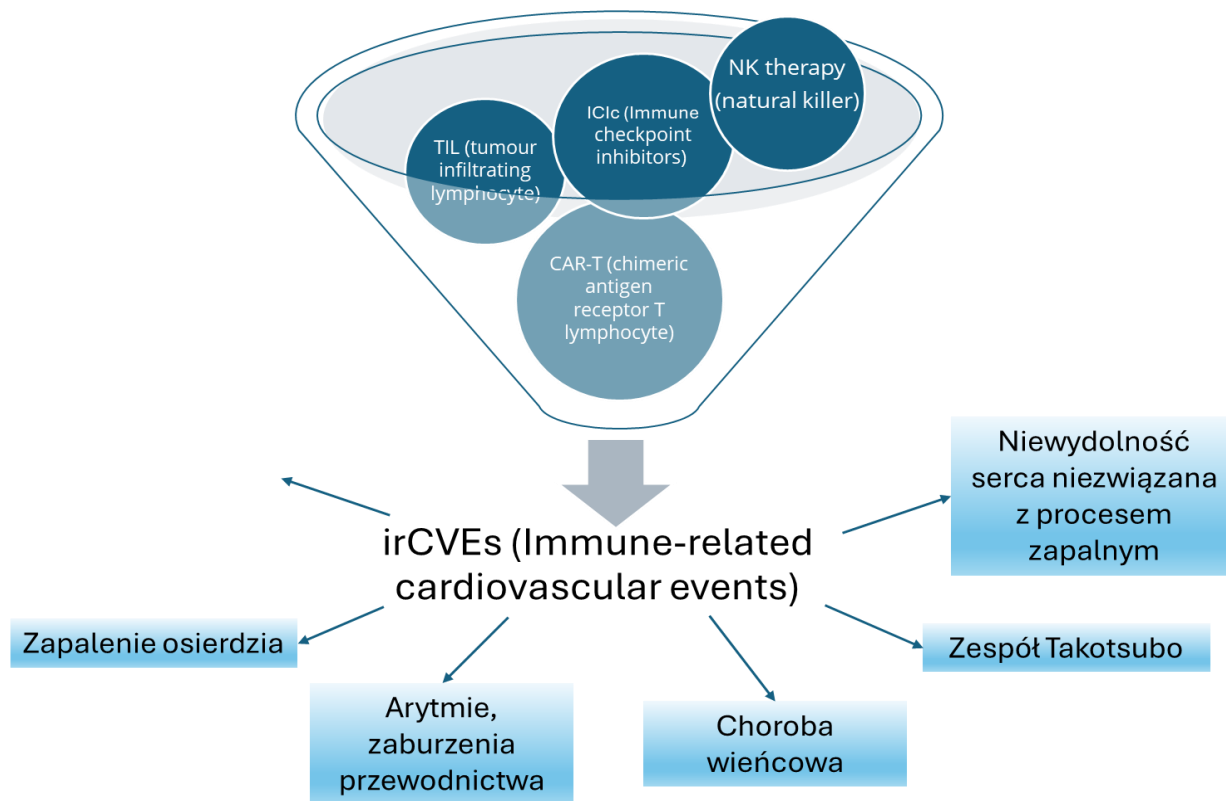
Zaburzenia funkcji poznawczych są powszechne u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), jednak kliniczne implikacje oraz związki prognostyczne są słabo poznane. Analizowano funkcje poznawcze, stosując kwestionariusz *Mini-Mental State Examination* (MMSE), u pacjentów z badania PARAGON-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*). Przeprowadzono analizy regresji logistycznej w celu określenia zmiennych związanych z niższymi wynikami MMSE w momencie rozpoczęcia badania oraz spadkiem wyników MMSE po 48 tygodniach. Na początku badania, funkcje poznawcze były prawidłowe (wynik MMSE 28-30) u 1809 z 2895 pacjentów (62,5%); graniczne (24-27) u 794 (27,4%) i upośledzone (<24) u 292 (10,1%) pacjentów. Zmienne związane z niższym wynikiem MMSE na początku oraz spadkiem w okresie obserwacji obejmowały: starszy wiek, wywiad udaru mózgu/TIA, a także niższe stężenie albumin. W porównaniu z pacjentami, którzy mieli wyjściowe wyniki MMSE 28-30, pacjenci z niższą punktacją mieli zwiększone ryzyko złożonego punktu końcowego, jakim było hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,27; 95%CI 1,06-1,53) dla wyników 24-27 oraz (HR 1,58; 95%CI 1,21-2,06) dla wyników <24. Podobnie, upośledzenie funkcji poznawczych było związane z 50% wyższym ryzykiem całkowitych (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji i zgonów. Spadek punktacji MMSE w trakcie obserwacji był związany z wyższym ryzykiem zgonu. **Wnioski:** U pacjentów z HFpEF nawet umiarkowane upośledzenie funkcji poznawczych na początku badania było związane z gorszymi wynikami, w tym z większym ryzykiem zgonu, a dalszy spadek punktacji MMSE w trakcie obserwacji był silnym predyktorem śmiertelności, niezależnym od innych zmiennych prognostycznych.

Gopalasingam N, et al. Randomized Crossover Trial of 2-Week Ketone Ester Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Circulation 2024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069732

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) jest główną przyczyną zachorowalności i umieralności u pacjentów z cukrzycą typu 2. Obserwowano, że szybkie zwiększenie stężenia ciał ketonowych (3-hydroksymaślanu) ma korzystne efekty hemodynamiczne u pacjentów z HFpEF bez cukrzycy. Nieznany jest jednak wpływ doustnego leczenia estrami ketonowymi (KE) u pacjentów z cukrzycą i HFpEF. W badaniu wzięto udział 24 pacjentów z cukrzycą i HFpEF, którzy ukończyli 6-tygodniowe randomizowane, podwójnie ślepe badanie krzyżowe (ang. *crossover*). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie KE przez 2 tygodnie [25 g D-β-hydroksymaślanu-(R)-1,3-butanodiolu] 4 razy dziennie oraz izokaloryczne i izowolumiczne placebo, oddzielone 2-tygodniowym okresem przerwy. Na koniec każdego okresu leczenia przeprowadzono cewnikowanie prawostronne, echokardiografię i badania laboratoryjne, a także podczas 4-godzinnego odpoczynku po pojedynczej dawce badanego produktu. Wykonywano także cewnikowanie prawostronne podczas testu wysiłkowego. I-rzędowym punktem końcowym był rzut serca podczas 4-godzinnego odpoczynku. **Wyniki:** Poziomy 3-hydroksymaślanu były 10-krotnie wyższe po leczeniu KE (1010±56 μmol/L; p<0,001) w porównaniu do placebo (91±55 μmol/L). W porównaniu do placebo, leczenie KE zwiększyło rzut serca o 0,2 L/min (95%CI 0,1 do 0,3) oraz obniżyło ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych w spoczynku o 1 mm Hg (95%CI –2 do 0) i na szczycie wysiłku o 5 mm Hg (95%CI –9 do –1). Leczenie KE istotnie zmniejszyło stosunek ciśnienia do przepływu (Δ ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych/Δ rzut serca) podczas wysiłku (p<0,001) oraz zwiększyło objętość wyrzutową o 10 mL (95%CI 0 do 20) na szczycie wysiłku. Leczenie KE przesunęło w prawo stosunek ciśnienie/objętość końcowo-rozkurczowa, co sugeruje zmniejszenie sztywności lewej komory i poprawę podatności.

Korzystne odpowiedzi hemodynamiczne na leczenie KE zaobserwowano również u pacjentów leczonych inhibitorami ko-transportera sodowo-glukozowego typu 2 oraz analogami peptydu-1 podobnego do glukagonu. **Wnioski:** U pacjentów z cukrzycą i HFpEF, 2-tygodniowe doustne leczenie estrami ketonowymi zwiększyło rzut serca oraz zmniejszyło ciśnienia napętnienia i sztywność lewej komory. Modułacja poziomów ciał ketonowych w krążeniu stanowi potencjalny nowy sposób leczenia u pacjentów z cukrzycą i HFpEF.

0,6 ($p < 0,001$) dla białka C-reaktywnego i 0,72 ($p = 0,019$) dla interleukiny-6. Nie stwierdzono różnic w epizodach pogorszenia HF (14,9% dla kolchicyny vs. 16,8% dla placebo; $p = 0,69$), jednak zapotrzebowanie na dożylny furosemid w trakcie obserwacji było niższe w grupie kolchicyny ($p = 0,043$). Biegunka występowała nieco częściej w grupie kolchicyny, ale nie wpływała na różnice w wycofaniu leków (8,5% vs. 8,8%). **Wnioski:** Kolchicyna była bezpieczna i skuteczna w redukcji stanu zapalnego u pacjentów z AHF; jednak kolchicyna i placebo wykazały porównywalne efekty na zmniejszenie NT-proBNP i zapobieganie nowym epizodom pogorszenia niewydolności serca.



Pascual-Figal D, et al. Colchicine in acutely decompensated heart failure: the COLICA trial. Eur Heart J 2024;45:4826–36. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAE538>

Ostra niewydolność serca (AHF) sprzyja aktywacji procesów zapalnych, co jest związane z gorszym przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Kolchicyna okazała się skuteczna w wielu schorzeniach sercowo-naczyniowych, charakteryzujących się aktywacją zapalną, ale nigdy nie była oceniana w kontekście AHF.

To wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie kontrolowane placebo obejmowało pacjentów z AHF, wymagających ≥ 40 mg dożylnie podawanego furosemidu, bez względu na frakcję wyrzutową. Pacjenci zostali losowo przypisani w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia do grupy otrzymującej kolchicynę lub placebo, z dawką nasycającą 2 mg, a następnie 0,5 mg co 12 godzin przez 8 tygodni. **Wyniki:** 278 pacjentów (mediana wieku 75 lat, EF 40%, początkowe stężenie NT-proBNP 4262 pg/ml) zostało losowo przydzielonych do grupy kolchicyny ($n = 141$) lub placebo ($n = 137$). I-rzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako średnie zmniejszenie poziomu NT-proBNP po 8 tygodniach, nie różnił się między grupą kolchicyny ($-62,2\%$; 95%CI $-68,9\%$ do $-54,2\%$), a grupą placebo ($-62,1\%$; 95%CI $-68,6\%$ do $-54,3\%$). Redukcja markerów zapalnych była znacząco większa w grupie kolchicyny: stosunek zmiany



Opracowanie: lek. Katarzyna Graczyk
 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