



19/2022 – Październik 2022



ASOCJACJA  
NIWYDOLNOŚCI SERCA  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
KARDIOLOGICZNEGO



## Newsletter Asocjacji Niewydolności Serca PTK

Dziewiętnastym numerem Newslettera wchodzimy już w czwarty rok!! Przez ten czas staraliśmy się wypracować model obejmujący podsumowania najważniejszych doniesień w obszarze niewydolności serca, które zostały opublikowane w wiodących 'journalach' kardiologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem dedykowanych europejskich i amerykańskich pism poświęconych 'stricto' niewydolności serca, w ostatnich dwóch miesiącach. Niejednokrotnie wybór spośród kilkudziesięciu, a czasem nawet kilkuset, artykułów do Newslettera nastęrczał trudności ale staramy się zachowywać 'równowagę', w której jest miejsce na przełomowe badania randomizowane, wytyczne i stanowiska, artykuły oryginalne o różnej tematyce, czasem dotyczącej nawet badań podstawowych. Staraliśmy się także różnicować tematy poprzez nowe metody diagnostyczne, nowe leki, badania epidemiologiczne i dotyczące rzadkich zagadnień, różne populacje chorych z niewydolnością serca – począwszy do chorych ambulatoryjnych a kończąc na przeszczepach serca i mechanicznym wspomaganii krążenia czy nowatorskich koncepcjach, typu „first-in-human”. Dziękujemy za miłe słowa ale i wszystkie uwagi, które są bardzo cenne. Wszystkie numery Newslettera są dostępne na stronie naszej Asocjacji (<https://www.niewydolnosc-serca.pl/>). Dziękujemy, że byliście z nami przez ostatnie trzy lata i zapraszamy na kolejne... Znaczenie albuminurii jest oczywiste w diagnozowaniu i klasyfikowaniu przewlekłej choroby nerek, natomiast znacznie mniej wiadomo o albuminurii w kontekście niewydolności serca. W komentowanym badaniu potwierdzono, że albuminuria może być 'nowym' markerem zastoju. O niedoborze żelaza pisaliśmy już wielokrotnie natomiast czy skuteczność terapii Dapagliflozyna zależy od niedoboru żelaza? Wtórne nadciśnienie płucne w przebiegu HF jest częstym zjawiskiem, obciążonym złym rokowaniem. Czy swoisty lek stosowany z powodzeniem w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego – Riociguat poprawia hemodynamikę w HFpEF? Co jakiś czas pojawiają się bardzo nowatorskie koncepcje terapeutyczne, z pewnością jedną z nich jest ablacja prawego nerwu trzewnego większego jako leczenia wpływającego na redystrybucję płynów. W niniejszym numerze krótko opisujemy właśnie taką metodę zastosowaną po raz pierwszy u ludzi. Pacjenci z niewydolnością serca to także osoby z chorobami rzadkimi. Poniżej podsumowujemy wyniki japońskiego rejestru ILLUMINATE-CS dedykowanego pacjentom z sercową postacią sarkoidozy, a także unikalne dane z rejestru obejmującego 600 osób z chorobami mitochondrialnymi. Hasło „czas to miesiąc” od lat przyświeca nam w terapii ostrego zawału mięśnia serca. Jak ważny jest czas od przyjęcia do szpitala do momentu włączenia diuretyków w ostrej niewydolności serca – odpowiadają autorzy badania REPORT-HF. Niniejszy numer kończymy potencjalnie „nowym” fenotypem niewydolności serca – czyli grupą chorych z 'supra-normal' frakcją wyrzutową. Czy rzeczywiście HFsnEF stanie się nowym podtypem HF – okaże się z czasem ale już dziś wiadomo, że ta grupa chorych charakteryzuje się unikalnymi cechami.

Życzymy przyjemnej lektury.

### **Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure Boersma EM et al. Eur Heart J. 2022 Sep 23;ehac528. doi: 10.1093/eurheartj/ehac528**

Albuminuria występuje często u pacjentów z niewydolnością serca (ang. *heart failure* – HF) jednak jej znaczenie nie jest jednoznacznie określone. Celem pracy było określenie znaczenia albuminurii w HF oraz poszukiwanie związku pomiędzy charakterystyką kliniczną, wybranymi krążącymi biomarkerami a albuminurią u pacjentów z HF z obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową (HFREF i HFPF). Wyniki: Ocenie poddano 2315 pacjentów z programu BIostat-CHF, a otrzymane wyniki zwalidowano z niezależną kohortą (1431 chorych). Mikroalbuminurię i makroalbuminurię zdefiniowano jako stosunek albuminy do kreatyniny (UACR) >30 mg/gCr i >300 mg/gCr w próbce moczu. Częstość występowania mikro- i makroalbuminurii wynosiła odpowiednio 35,4% i 10%. Pacjenci z albuminurią odznaczali się wyższą klasą czynnościową według NYHA, nasilonymi objawami podmiotowymi oraz przedmiotowymi zastoju oraz wyższymi stężeniami biomarkerów, takich jak: adrenomedullina, antygen nowotworowy Ca-125 oraz NT-proBNP. Obecność albuminurii była związana z wyższym ryzykiem śmiertelności i re-hospitalizacji z powodu HF w obu kohortach. Najsilniejszy niezależny związek z albuminurią stwierdzono dla NT-proBNP. **Wnioski:** Albuminuria jest związana z klinicznymi, echokardiograficznymi oraz biochemicznymi markerami zastoju, zarówno u chorych z de novo rozpoznaną jak i zastrzoną niewydolnością serca, a także w HFREF i HFPF.

### **Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. Docherty KF et al. Circulation. 2022 Sep 27;146(13):980-994. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511**

Niedobór żelaza jest uznanym schorzeniem współistniejącym i celem leczenia w HF. Niniejsze badanie jest wtórną analizą projektu DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure*), w którym określono częstość oraz skutki niedoboru żelaza, a także wpływ Dapagliflozyny na markery metabolizmu żelaza. Wyniki: Niedobór żelaza zdefiniowano jako poziom ferrytyny <100 ng/ml lub

wysycenie transferyny <20% gdy poziom ferrytyny był od 100 do 299 ng/ml. Dodatkowo oznaczono biomarkery metabolizmu żelaza, w tym rozpuszczalny receptor transferyny, erytropoetynę i hepcydynę na początku badania i 12 miesięcy po randomizacji. I-rzędowy punkt końcowy składał się z zaostrzenia HF (hospitalizacja wymagająca leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Częstość niedoboru żelaza w badaniu wynosiła 43,7%. I-rzędowy punkt końcowy występował częściej u pacjentów z niedoborem żelaza (16,6 na 100 osobolat) w porównaniu z pacjentami bez niedoboru (10,4 na 100 osobolat; p<0,001). Wpływ Dapagliflozyny na I-rzędowy punkt końcowy był jednakowy w obu grupach (HR 0,74; 95%CI 0,58-0,92 vs. HR 0,81; 95%CI 0,63-1,03; interakcja p=0,59). Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Wysycenie transferyny, poziom ferrytyny i hepcydyny były niższe, a całkowita zdolność wiązania żelaza i rozpuszczalny receptor transferyny wyższe w przypadku Dapagliflozyny w porównaniu z placebo. **Wnioski:** Niedobór żelaza był powszechny w badaniu DAPA-HF i wiązał się z gorszym rokowaniem. Dapagliflozyna prawdopodobnie zwiększa zużycie żelaza niezależnie od jego wyjściowego poziomu.

### **Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemodynamic trial.**

Dash TM et al. Eur Heart J. 2022 Sep 21;43(36):3402-3413. doi: 10.1093/eurheartj/ehac389

Dotychczasowe próby swoistego leczenia nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* - PH) w HF (grupa 2) są w większości rozczarowujące. Z drugiej strony obecność PH pogarsza przebieg kliniczny i rokowanie w HFREF, a także w HFPF. Optymalne postępowanie w HFPF i towarzyszącym PH jest nieznane. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przewlekłego leczenia Riociguatem, który jest stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylowej i lekiem stosowanym u pacjentów z tętnicznym PH. Jest to badanie fazy IIb. Kryteriami włączenia do badania były średnie

ciśnienie w tętnicy płucnej  $\geq 25$  mmHg, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych  $>15$  mm Hg oraz frakcja wyrzutowa lewej komory  $\geq 50\%$ . Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup: doustnego leczenia Riocyguatem ( $n=58$ ) w dawce  $0,5$  mg  $3 \times 1$  – zwiększanej do  $3 \times 1,5$  mg lub grupy placebo ( $n=56$ ). I-rzędowym punktem oceny skuteczności leku była zmiana pojemności minutowej serca (CO) mierzonej cewnikowaniem prawostronnym (RHC) w spoczynku, w okresie 26 tygodni od włączenia leczenia. Po 26 tygodniach CO wzrosło o  $0,37 \pm 1,3$  l/min w grupie Riocyguatu i spadło o  $0,11 \pm 0,92$  l/min w grupie placebo. Pięciu pacjentów zaprzestało zażywania Riocyguatu z powodu efektów ubocznych **Wniosek:** Riocyguat wykazał się korzystnym wpływem na hemodynamikę w PH w przebiegu HFpEF ale nie poprawiał objawów klinicznych.

**Transvenous Right Greater Splanchnic Nerve Ablation in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: First-in-Human Study** Fudium M et al, *JACC Heart Fail.* 2022 Oct;10(10):744-752. doi: 10.1016/j.jchf.2022.05.009.

Niecodzienne i nowatorskie metody są stale eksplorowane w HF i choć większość z nich to „ślepe uliczki”, to część ma szansę stać się nowymi narzędziami terapeutycznymi. W niniejszym badaniu przeprowadzonym po raz pierwszy u ludzi (*first-in-human*), oceniono czy ablacja prawego nerwu trzewnego większego (ang. *right-sided greater splanchnic nerve – GSN*) może mieć znaczenie u chorych z HFpEF. Ideą ablacji GSN jest redukcja skurczu naczyń trzewnych (unerwianych m. in. przez GSN) co mogłoby korzystnie wpłynąć na gospodarkę wodną (vasokonstrykcja naczyń trzewnych powoduje szybką redystrybucję płynów i zmianę objętości krwi co jest jednym z mechanizmów zastój). Wyniki: Badaniem objęto 11 pacjentów z HFpEF (8 kobiet, wiek  $70 \pm 8$  lat), NYHA II-III, frakcją wyrzutową  $\geq 50\%$  i podwyższonym ciśnieniem zaklinowania w kapilarach płucnych, stwierdzonym w spoczynku lub podczas wysiłku. Oceny pacjentów za pomocą: 6-minutowego testu chodu, echokardiografii i kwestionariusza oceny jakości życia – KCCQ dokonywano po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od ablacji GSN. Nie stwierdzono niepożądanych zdarzeń sercowych ani następstw klinicznych po ablacji prawego GSN przez okres 12 miesięcy. Obserwowano poprawę w zakresie: dystansu chodu, poziomu NT-proBNP i punktacji KCCQ. **Wnioski:** Ablacja GSN okazała się wykonalna i bezpieczna u chorych z HFpEF oraz prowadziła do poprawy wielu ocenianych wskaźników.

#### Cardiac Outcomes in Adults With Mitochondrial Diseases.

Savvatis K et al, *J Am Coll Cardiol.* 2022 Oct 11;80(15):1421-1430. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.716.

Choroby mitochondrialne to rzadkie choroby uwarunkowane genetycznie, dziedziczone w linii matczynej, związane z dysfunkcją oraz zaburzoną strukturą mitochondriów co prowadzi do miopatii, encefalopatii oraz neuropatii. Pacjenci z chorobami mitochondrialnymi są także narażeni na rozwój niewydolności serca oraz groźnych zaburzeń rytmu. Z drugiej strony wiele aspektów chorób mitochondrialnych jest słabo poznanych. W niniejszym badaniu zaproponowano modele predykcyjne do oszacowania ryzyka rozwoju HF i arytmii w tej grupie chorych. Wyniki: Do badania włączono 600 pacjentów z potwierdzoną genetycznie chorobą mitochondrialną. W okresie obserwacji 6,67 lat 29 chorych (4,9%) osiągnęło punkt końcowy związany z HF (19 chorych było pilnie hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF, 2 pacjentów miało transplantację serca, a 8 zmarło z powodu HF). Z kolei 30 (5,1%) pacjentów osiągnęło arytmiczny punkt końcowy (21 blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, 4 dysfunkcję węzła zatokowego, a 5 chorych miało nagły zgon serca). Predyktorami HF były: wariant  $m.3243A>G$  (HR 4,3; 95%CI 1,8-10,1); zaburzenia przewodzenia (HR 3; 95%CI 1,3-6,9); przerost lewej komory (HR 2,6; 95%CI 1,1-5,8); frakcja wyrzutowa  $<50\%$  (HR 10,2; 95%CI 4,6-22,3) i przedwczesne pobudzenia komorowe (HR 4,1; 95%CI 1,7-9,9). Z kolei niezależnymi predyktorami arytmii były: pojedyncze delecje mtDNA (HR 4,3; 95%CI 1,7-10,4); zaburzenia przewodzenia (HR 6,8; 95%CI 3,0-15,4) oraz frakcja wyrzutowa  $<50\%$  (HR 2,7; 95%CI 1,1-7,1). Wskaźniki C modeli regresji Coxa wyniosły 0,91 i 0,8 odpowiednio dla HF i punktu arytmicznego. **Wnioski:** Powyższe badanie przedstawia opracowany model

predykcyjny dla rozwoju HF i arytmii u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi.

**Risk stratification of patients with cardiac sarcoidosis: the ILLUMINATE-CS registry.** Nabeta K et al. *Eur Heart J.* 2022 Sep 21;43(36):3450-3459. doi: 10.1093/eurheartj/ehac323

Sarkoidoza to choroba zapalna, charakteryzująca się tworzeniem ziarniaków – skupisk komórek zapalnych w różnych narządach co w konsekwencji prowadzi do ich uszkodzenia. Choć choroba „kojarzona” jest głównie z manifestacją płucną, to zajęcie serca jest również możliwe, a gdy występuje wiąże się z niekorzystnym przebiegiem. Niniejsza praca prezentuje wyniki rejestru chorych z postacią sercową sarkoidozy (ang. *cardiac sarcoidosis - CS*). Wyniki: Retrospektywnej analizie poddano pacjentów z japońskiego rejestru sarkoidozy, u których zdiagnozowano CS w latach 2001-2017 na podstawie kryteriów Japońskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku. I-rzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu z dowolnej przyczyny, hospitalizacji z powodu HF i udokumentowanych epizodów arytmii komorowej zakończonej zgonem (ang. *fatal ventricular arrhythmia events – FVAE*). U 512 pacjentów wystąpiło łącznie 148 zdarzeń, w tym 56 hospitalizacji z powodu HF, 99 udokumentowanych FVAE i 49 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 1042 (518-1917) dni. Oszacowane 10-letnie ryzyko wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu HF i FVAE wyniosły odpowiednio: 48,1; 18; 21,1 i 31,9%. W regresji wieloczynnikowej niezależnymi predyktorami wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego były: przebyty częstoskurcz komorowy/migotanie komór (HR 2,53; 95%CI 1,59-4;  $p<0,001$ ); poziom NT-proBNP (HR 1,28; 95%CI 1,07-1,53;  $p=0,008$ ); frakcja wyrzutowa (HR 0,94 na 5% spadek; 95%CI 0,88-1;  $p=0,046$ ) oraz przebyta ablacja z powodu VT (HR 2,65; 95%CI 1,02-6,86;  $p=0,045$ ). **Wnioski:** Chociaż śmiertelność u chorych z CS jest stosunkowo niska, zdarzenia niepożądane są częste, głównie pod postacią FVAE. Pacjenci z niską LVEF, wysokimi stężeniami NT-proBNP, z wywiadem VT/migotania komór oraz wymagający ablacji z powodu VT są obciążeni wysokim ryzykiem.

**Association of time-to-IV-furosemide with mortality in acute heart failure: data from REPORT-HF** Ouwerkerk W et al, *Eur J Heart Fail.* 2022 Oct 4. doi: 10.1002/ehfj.2708

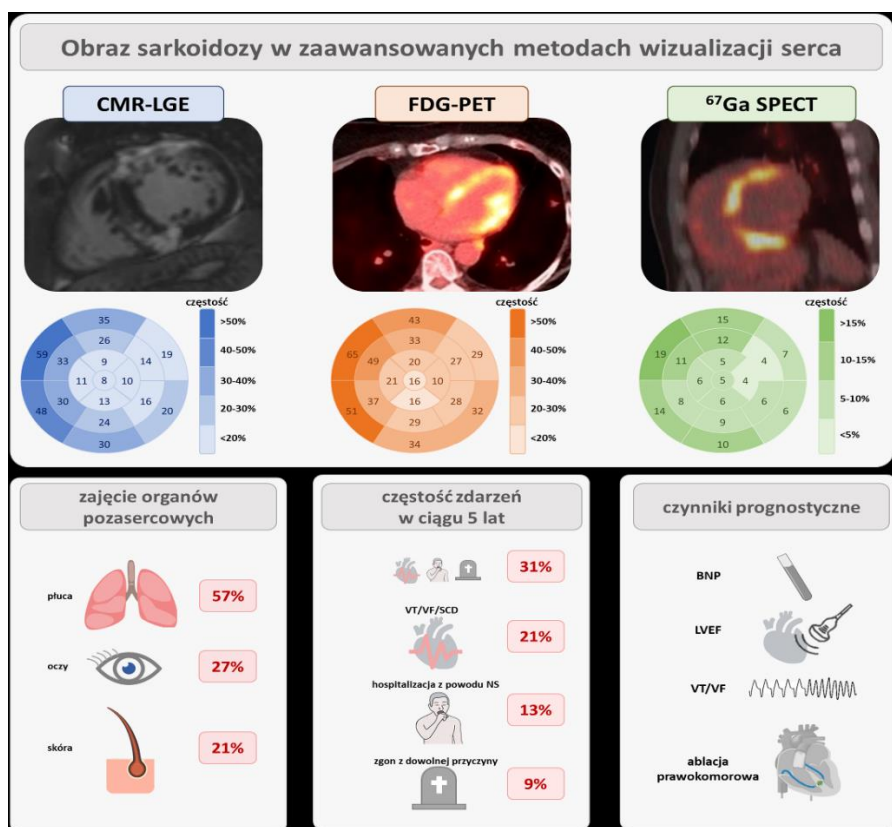
Intensywne leczenie diuretyczne jest podstawą terapii ostrej niewydolności serca (ang. *acute heart failure – AHF*). Szybkość włączenia diuretyków od momentu przyjęcia do szpitala nie jest określona. Na podstawie przeprowadzonego międzynarodowego rejestru REPORT-HF badano związek czasowy między podaniem dożylnych diuretyków (furosemidu) a śmiertelnością chorych z AHF. Analizie poddano 15 078 pacjentów oceniając u nich wystąpienie wcześniej śmiertelności wewnątrzszpitalnej (do 24 godzin) i śmiertelności 30-dniowej. Ocenę przeprowadzono również uwzględniając punktację ryzyka wg ADHERE, frakcję wyrzutową lewej komory i region geograficzny. Wyniki: Mediana czasu do przyjęcia leków moczopędnych wyniosła 67 minut (IQR 17-190). Kobiety, pacjenci z nasilonymi objawami AHF oraz pacjenci z Europy Wschodniej lub Azji Południowo-Wschodniej mieli krótszy czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia diuretykami. Nie stwierdzono zależności między czasem od włączenia dożylnych diuretyków a śmiertelnością wewnątrzszpitalną. Natomiast 30-dniowe ryzyko zgonu wzrastało liniowo wraz z wydłużaniem się czasu do włączenia diuretyków (podawanych między przybyciem do szpitala a 8 godziną po przybyciu do szpitala). Odsetek śmiertelności był najwyższy u chorych z wyższym ryzykiem ADHERE ale niezależny od wartości frakcji wyrzutowej i regionu geograficznego. **Wnioski:** W badaniu REPORT-HF dłuższy czas do włączenia diuretyku nie był związany z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną. Stwierdzono jednak związek ze zwiększoną śmiertelnością 30-dniową, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka, niezależnie od frakcji wyrzutowej i regionu geograficznego.

**Characteristics and clinical outcomes of patients with acute heart failure with a supranormal left ventricular ejection fraction**

van Essen BJ et al. Eur J Heart Fail. 2022 Sep 16. doi: 10.1002/ehfj.2695.

W ostatnim czasie wyodrębniono „nową” grupę pacjentów z HF, z tzw. super normalną frakcją wyrzutową (ang. *supra-normal ejection fraction – HFsnEF*), którą można rozpoznać gdy EF > 65%. Dotychczas udokumentowano, iż terapia medyczna pacjentów z HF może być skuteczna dla pacjentów z FW do 55-65%. Natomiast pacjenci z wyższą EF > 65%, czyli HFsnEF wydają się nie odnosić korzyści z zastosowania takiej terapii. Może to sugerować, że pacjenci z HFsnEF stanowią odrębną grupę chorych z HF. Wyniki: W wieloośrodkowym badaniu RELAX-AHF-2 oceniano wpływ Serelaksyny na 180-dniową śmiertelność sercowo-naczyniową (CV) oraz pogorszenie HF u pacjentów z ostrą HF (AHF). Na podstawie badania echokardiograficznego, wykonanego przy przyjęciu do szpitala u 6128 pacjentów, zakwalifikowano chorych do następujących typów HF: 155 (2,5%) – HFsnEF (EF>65%); 1440 (23,5%) – HFpEF (EF 50-65%); 1353 (22,1%) – HFmrEF (EF 41-49%)

i 3180 (51,9%) – HFrEF (EF<40%). Pacjenci z HFsnEF w porównaniu do pacjentów z HFpEF różnili się następująco: były to częściej kobiety, częściej nie-niedokrwinną etiologią HF, niższym poziomem NT-proBNP, rzadszym stosowanymi beta-blokerów oraz wyższym stężeniem mocznika we krwi. Śmiertelność ogólna nie różniła się statystycznie między grupami, chociaż u pacjentów z HFsnEF numerycznie była najwyższa. Obserwowano tendencję spadkową w odsetku zgonów sercowo-naczyniowych po 180 dniach: od HFrEF (290/359; 80,8%) do HFsnEF (14/24; 58,3%). Z kolei obserwowany trend było odwrotny w przypadku 180-dniowej śmiertelności nie-sercowo-naczyniowej. W żadnej z podgrup nie zaobserwowano korzystnego efektu leczenia Serelaksyną. **Wnioski:** Spośród ponad 6000 chorych z AHF, około 2,5% pacjentów zostało zaklasyfikowanych jako HFsnEF. Pacjenci z HFsnEF to przede wszystkim kobiety, z niższym poziomem peptydów natriuretycznych i wyższym ryzykiem zgonów z przyczyn nie sercowo-naczyniowych.



Rycina 1. Kluczowe informacje o sarkoidozie sercowej.



Opracowanie: dr n. med. Sylwia Wiśniowska-Śmiątek  
 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