



22/2023 – Kwiecień 2023



ASOCJACJA  
NIWYDOLNOŚCI SERCA  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
KARDIOLOGICZNEGO



## Newsletter Asocjacji Niewydolności Serca PTK

Tuż przed „majówką” przesyłamy kolejny numer Newslettera, w którym w tradycyjnie zwięzły sposób przedstawiamy kilka ważnych doniesień z ostatnich dwóch miesięcy.

Od jakiegoś czasu w literaturze z zakresu niewydolności serca przewijała się kontrowersyjna koncepcja „paradoksu otyłości”, wg której chorzy z niewydolnością serca i otyłością rokują lepiej od tych bez otyłości. O ile jest to niezwykle nowatorska i być może atrakcyjna teoria, z pewnością stoi w opozycji do wielu innych badań epidemiologicznych. W poniższej pracy autorzy porzucili tradycyjny wskaźnik BMI na rzecz innych parametrów antropometrycznych, lepiej odzwierciedlających ilość tkanki tłuszczowej. Czy w takim ujęciu w dalszym ciągu obecny jest „paradoks otyłości” w niewydolności serca? Czy kolejne podejście do terapii regeneracyjnej za pomocą mesenchymalnych komórek prekursorowych przyniosło rzeczywisty przełom? Wiemy, że leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza w początkowym okresie stosowania mogą prowadzić do przejściowego pogorszenia czynności nerek. Podobnie po włączeniu sakubitrylu/walsartanu może dochodzić pogorszenia czynności nerek, które nie wpływa jednak negatywnie na długo-terminowy korzystny efekt tej terapii. Wtórne nadciśnienie płucne w przebiegu niewydolności serca to najczęstszy typ nadciśnienia płucnego. Z drugiej strony wszystkie terapie, tak korzystne w łagodnym nadciśnieniu płucnym, okazały się nieskuteczne, a nawet szkodliwe w tym typie nadciśnienia płucnego. Badacze z programu SPHERE-HF sprawdzali czy selektywny doustny agonista receptora  $\beta_3$  adrenergicznego Mirabegronem poprawia wyniki leczenia we wtórnym nadciśnieniu płucnym. Kolejnych danych na temat udziału systemowego stanu zapalnego w patogenezie ostrej niewydolności serca dostarczyli badacze mierzący poziom interleukiny 6 za pomocą nowoczesnego testu o bardzo wysokiej wartości diagnostycznej. W programie LEVO-D oceniano korzyści z powtarzanych wlewów Levosimendanu u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, którzy nie są kandydatami do przeszczepu serca ani LVAD. Ostatnim artykułem jest niezwykle ciekawa próba statystycznego modelowania komputerowego 'in silico', porównująca rewaskularyzację chirurgiczną i przezskórną w niewydolności serca na tle niedokrwienym.

Życzymy przyjemnej lektury.

### Butt J, Petrie M, Jhund P, et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *Eur Heart J.* 2023; 1;44(13):1136-1153.

Chociaż wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) jest najczęściej stosowaną miarą antropometryczną, nowsze wskaźniki, takie jak stosunek obwodu talii do wysokości (ang. *waist to height ratio* – WHR) mogą lepiej odzwierciedlać lokalizację i ilość tkanki tłuszczowej, a także masę szkieletu i być tym samym większą wartością diagnostyczną. Wartość prognostyczną kilku nowszych wskaźników antropometrycznych porównano z tradycyjnym BMI u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and reduced ejection fraction* – HFrEF). I-rzędowym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Związek między wskaźnikami antropometrycznymi a wynikami leczenia był wszechstronnie korygowany z uwzględnieniem innych zmiennych prognostycznych, w tym peptydów natriuretycznych. Zidentyfikowano "paradoks otyłości-przeżycia" związany z mniejszym ryzykiem śmiertelności u osób z BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała), ale został on wyeliminowany przez skorygowanie o inne zmienne prognostyczne. Paradoks ten był mniej widoczny w przypadku WHR (jako przykładu wskaźnika nieuwzględniającego masę ciała), a został wyeliminowany w skorygowanym ryzyku względnym dla ogólnej śmiertelności (HR 1,1; 95%CI 0,87-1,39). Natomiast na podstawie analizy BMI jak i WHR wykazano, że większa otyłość wiązała się z większym ryzykiem osiągnięcia I-rzędowego punktu końcowego. **Wnioski:** U pacjentów z HFrEF alternatywne pomiary antropometryczne nie wykazały dowodów na "paradoks otyłości-przeżycia". Nowsze wskaźniki, które nie uwzględniają masy ciała, wykazały, że większa otyłość była związana z większym ryzykiem poważnych zdarzeń w HFrEF.

### Perin E, Borow K, Henry Tm et al. Randomized Trial of Targeted Transcatheter Mesenchymal Precursor Cell Therapy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar;81(9):849–863.

Terapia regeneracyjna przy użyciu „komórek macierzystych” może być atrakcyjną formą leczenia niewydolności serca. Z drugiej strony dotychczasowe wyniki badań są w większości rozczarowujące. Mezenchymalne komórki prekursorowe (MPCs) są allogenicznymi, immuno-selekcjonowanymi komórkami o właściwościach przeciwzapalnych, które mogłyby poprawić wyniki leczenia HFrEF. W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu oceniano pojedynczą procedurę endokardialnego podawania MPCs u 565 pacjentów z HFrEF, którzy byli leczeni zgodnie z wytycznymi. I-rzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia zdarzeń spowodowanych zdekompensowaną HFrEF lub zagrażającymi życiu arytmiami komorowymi. II-rzędowe punkty końcowe obejmowały składowe I-rzędowego punktu końcowego oraz czas do pierwszego śmiertelnego zdarzenia sercowego i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. I-rzędowy punkt końcowy wystąpił z równą częstością w obu grupach (HR 1,17; 95%CI 0,81-1,69), podobnie jak i inne poważne zdarzenia sercowe oraz II-rzędowe punkty końcowe. W porównaniu z grupą kontrolną, MPCs zwiększyły frakcję wyrzutową, szczególnie u pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym (ocenianym na podstawie poziomu białka C-reaktywnego  $\geq 2$  mg/L). MPCs zmniejszyły ryzyko zawału serca lub udaru mózgu o 58% (HR 0,42; 95%CI: 0,23-0,76) oraz ryzyko innych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 28% (HR 0,72; 95%CI 0,51-1,03) w populacji objętej analizą (n=537) oraz odpowiednio o 75% (HR 0,25; 95%CI 0,09-0,66) i 38% (HR 0,62; 95%CI: 0,39-1,00) u pacjentów ze stanem zapalnym. **Wnioski:** Częstość I- i II-rzędowych punktów końcowych nie różniła się między grupą leczoną MPCs a placebo. Obserwowano pozytywne sygnały w analizach eksploracyjnych, które sugerują, że MPCs mogą poprawiać wyniki leczenia, zwłaszcza u pacjentów z zapaleniem.

Chatur S, Claggett B, McCausland F, et al. Variation in Renal Function Following Transition to Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Apr;81(15):1443–1455. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca po wprowadzeniu sakubitrylu/walsartanu może wystąpić przejściowe pogorszenie

czynności nerek. Nie wiadomo czy wystąpienie takiej sytuacji wpływa na długoterminowe korzyści leczenia sakubitrylem/walsartanem. Celem badania była ocena związku między wystąpieniem spadku szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) >15% po początkowej ekspozycji na sakubitryl/walsartan, a późniejszymi wynikami w badaniach PARADIGM-HF i PARAGON-HF. Wśród uczestników zrandomizowanych – 11% w PARADIGM-HF i 10% w PARAGON-HF doświadczyło spadku eGFR >15% podczas stosowania sakubitrilu/walsartanu. eGFR częściowo powrócił do normy, niezależnie od kontynuacji stosowania sakubitrilu/walsartanu lub zmiany na inhibitor układu renina-angiotensyna (RASi) po randomizacji. Początkowy spadek eGFR nie był związany z wynikami klinicznymi w obu badaniach. Korzyści z leczenia sakubitrylem/walsartanem vs. RASi w zakresie I-rzędowych punktów końcowych były podobne i niezależne od wyjściowego spadku eGFR, zarówno w badaniu PARADIGM-HF (grupa ze spadkiem eGFR – HR 0,69; 95%CI 0,53-0,9 i grupa bez spadku eGFR – HR 0,8; 95%CI 0,73-0,88; wartość p dla interakcji – 0,32) i PARAGON-HF (grupa ze spadkiem eGFR – HR 0,84; 95%CI 0,52-1,36 i grupa bez spadku eGFR – HR 0,87; 95%CI 0,75-1,02; wartość p dla interakcji – 0,92). Efekt leczenia sakubitrylem/walsartanem pozostawał stały w całym zakresie spadków eGFR. **Wnioski:** Umiarkowany spadek eGFR podczas przechodzenia z RASi na sakubitryl/walsartan nie jest związany z niekorzystnymi wynikami leczenia, a długoterminowe korzyści z jego stosowania są zachowane w niewydolności serca. Wczesne zmiany eGFR nie powinny zniechęcać do kontynuowania leczenia sakubitrylem/walsartanem ani zablokować eskalację dawek.

**García-Álvarez A, Blanco I, García-Lunar I, et al.  $\beta$ 3 adrenergic agonist treatment in chronic pulmonary hypertension associated with heart failure (SPHERE-HF): a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Eur J Heart Fail. 2023 Mar;25(3):373-385.**

Wtórne nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary hypertension – PH*) związane z chorobami lewego serca jest coraz częściej występującym problemem, które dotychczas nie doczekało się dedykowanego leczenia i wiąże się gorszym rokowaniem. Niniejsze badanie miało na celu określenie, czy leczenie selektywnym agonistą receptora  $\beta$ 3 adrenergicznego Mirabegronem poprawia wyniki u pacjentów ze złożonym pre- i postkapilarnym PH (CpcPH). Badanie SPHERE-HF jest wieloośrodkowym, randomizowanym, równoległym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano stabilnych pacjentów z CpcPH związanym z objawową niewydolnością serca. Łącznie 80 pacjentów przydzielono do Mirabegronu (50 mg dziennie, miareczkowany do 200 mg dziennie, n=39) lub placebo (n=41) przez 16 tygodni. Spośród nich 66 pacjentów pomyślnie ukończyło protokół badania i zostało zakwalifikowanych do głównej analizy. I-rzędowym punktem końcowym była zmiana naczyniowego oporu płucnego (ang. *pulmonary vascular resistance – PVR*) w cewnikowaniu prawego serca. II-rzędowe punkty obejmowały zmianę frakcji wyrzutowej prawej komory (ang. *right ventricular ejection fraction – RVEF*) w badaniu rezonansu magnetycznego serca lub tomografii komputerowej, inne parametry hemodynamiczne, klasę czynnościową i jakość życia. Badanie było negatywne dla I-rzędowego punktu końcowego (średnia różnica skorygowana placebo – 0,62 jednostek Wooda, 95%CI 0,38-1,61). Natomiast u pacjentów otrzymujących Mirabegron stwierdzono istotną poprawę RVEF (średnia różnica skorygowana placebo – 3%, 95%CI 0,4-5,7%; p=0,026), bez istotnych różnic w innych II-rzędowych punktach. **Wnioski:** SPHERE-HF jest pierwszym badaniem klinicznym, w którym oceniono potencjalne korzyści z zastosowania leków  $\beta$ 3 adrenergicznych w PH spowodowanym chorobą lewego serca. Badanie było negatywne, ponieważ Mirabegron nie zmniejszył naczyniowego oporu płucnego, który był I-rzędowym punktem końcowym u pacjentów z CpcPH. Obserwowano izolowaną poprawę czynności prawej komory bez wpływu na inne parametry hemodynamiczne, klasę czynnościową i jakość życia.

**Michou E, Wussler D, Belkin M, et al. Quantifying inflammation using interleukin-6 for improved phenotyping and risk stratification in acute heart failure. Eur J Heart F. 2023 Feb; 25(2):174-184.**

Ogólnoustrojowy stan zapalny może odgrywać kluczową rolę w patofizjologii ostrej niewydolności serca (ang. *acute heart failure – AHF*). Celem badania była ocena roli systemowego stanu zapalnego w patofizjologii, fenotypie i stratyfikacji ryzyka pacjentów z AHF. Używając bardzo dokładnego testu immunologicznego dla interleukiny-6 (IL-6, granica wykrywalności 0,01ng/L), oceniono ilościowo stan zapalny w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów zgłaszających się z ostrą dusznością na oddział ratunkowy. I-rzędowym punktem końcowym była roczna śmiertelność. Wśród 2042 pacjentów, 1026 (50,2%) miało rozpoznane AHF, z czego 83,7% miało podwyższone stężenie IL-6 (>4,45 ng/L). Stężenie IL-6 było istotnie wyższe u pacjentów z AHF w porównaniu z pacjentami z innymi przyczynami duszności [11,2 (6,1-26,5) vs. 9,0 (3,2-32,3) ng/L; p<0,005]. Podwyższone stężenie IL-6 było niezależnie związane z wysokim stężeniem NT-proBNP i troponiny T, a także klinicznym rozpoznaniem infekcji. Wśród różnych fenotypów AHF, stężenia IL-6 były najwyższe u pacjentów we wstrząsie kardiogenym [25,7 (14,0-164,2) ng/L] i najniższe u pacjentów z nadciśnieniową AHF [9,3 (4,8-21,6) ng/L]. Zapalenie określone za pomocą IL-6 było silnym i niezależnym predyktorem rocznej śmiertelności zarówno u wszystkich pacjentów z AHF, jak i u tych bez klinicznie jawnej infekcji w momencie prezentacji (skorygowane HR 1,45; 95%CI 1,15-1,83 vs. 1,48 95%CI 1,09-2,00). Dodanie IL-6 znacząco poprawiło wartość diagnostyczną skali ryzyka BIoSTAT-CHF. **Wnioski:** U wysokiego odsetka pacjentów z AHF stwierdza się subkliniczny systemowy stan zapalny, określony ilościowo za pomocą stężenia IL-6. Systemowy stan zapalny może wpływać na prezentację (fenotyp) AHF oraz na ryzyko zgonu.

**Dobarro D, Donoso-Trenado V, Solé-González E. Intermittent inotropic support with levosimendan in advanced heart failure as destination therapy: The LEVO-D registry. ESC Heart F. 2023 April;10(2):1193–1204.**

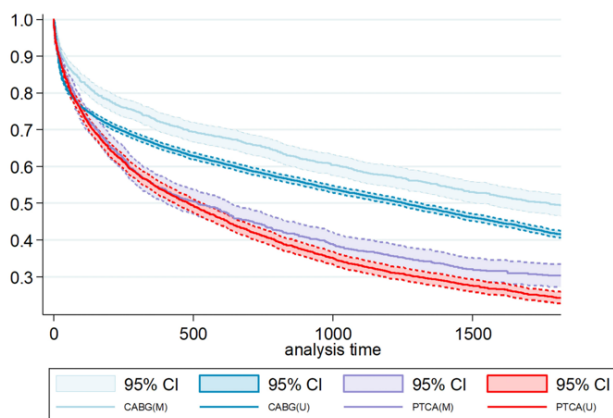
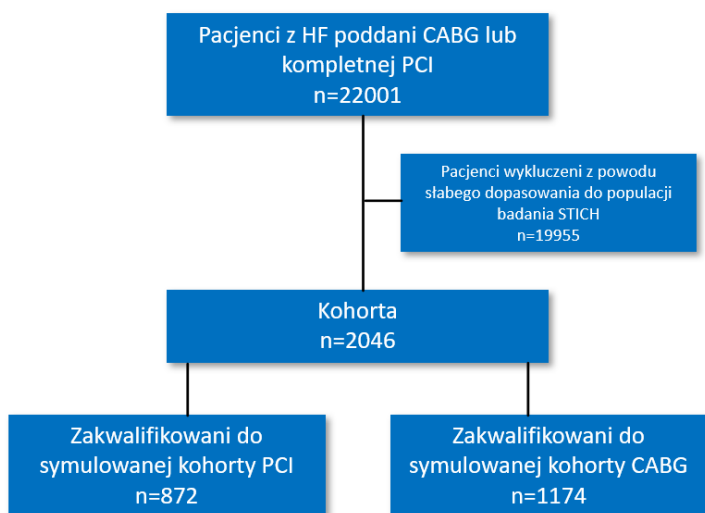
Pacjenci z zaawansowaną niewydolnością serca (ang. *advanced heart failure*), którzy nie są kandydatami do transplantacji serca lub mechanicznego długo-terminowego wspomaganie lewej komory (LVAD) cechują się bardzo złym rokowaniem. Istniejąca obiecujące wstępne dane, że powtarzane wlewy Lewosimendanu mogą zmniejszyć liczbę zaostżeń w przebiegu zaawansowanej HF. W niniejszym rejestrze opisano procedury, bezpieczeństwo i czynniki związane z odpowiedzią na powtarzany wlew Lewosimendanu u pacjentów z zaawansowaną HF. Do rejestru nie włączono pacjentów z HF de novo lub poddanych innym dodatkowym procedurom wpływającym na rokowanie. Do badania włączono 403 pacjentów spośród których 78% wymagało co najmniej jednej pilnej hospitalizacji w roku poprzedzającym. Odsetek zgonów w ciągu 1 roku wynosił 26,8%, a mediana przeżycia 24,7 (IQR 20,4-26,9) miesięcy. 43,7% pacjentów spełniało kryteria dobrej odpowiedzi na Lewosimendan (brak zgonu, hospitalizacji z powodu dekomensacji lub nieplanowanej wizyty w ciągu 1 roku) W porównaniu z rokiem poprzedzającym nastąpiła znacząca redukcja liczby przyjęć do szpitala z powodu HF (38,7% vs. 77,9%; p<0,001), nieplanowanych wizyt HF (22,7% vs. 43,7%; p<0,001) lub łącznego zdarzenia obejmującego też zgonu (56,3% vs. 81,4%; p<0,001) w ciągu roku. Na podstawie danych opracowano skalę LEVO-D, która pomaga przewidzieć efekt terapeutyczny w ciągu 1 roku po zastosowaniu Lewosimendanu, która obejmuje następujące parametry: TEER (+2), leczenie beta-blokerami (+1,5), hemoglobina >12 g/dL (+1,5), stosowanie Amiodaronu (+1,5), zaostżenie w ciągu roku przed włączeniem Lewosimendanu (+1,5) i częstość akcji serca > 70 uderzeń na minutę (+2). Pacjenci z wynikiem mniejszym niż 1 mieli bardzo małe prawdopodobieństwo odpowiedzi (21,5% wolnych od śmierci lub zdarzeń HF w 1 roku), podczas gdy ci z wynikiem powyżej 1,5 mieli większe szanse na odpowiedź (68,4% wolnych od śmierci lub zdarzeń HF w 1 roku).

**Wnioski:** W tej dużej serii pacjentów z zaawansowaną HF leczonych Lewosimendanem jako terapią docelową wykazano istotne zmniejszenie liczby niekorzystnych zdarzeń z powodu niewydolności serca w ciągu roku od pierwszego podania leku. Prosty wskaźnik LEVO-D Score może być pomocny przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w tej bardzo obciążonej populacji.

**Pathak S, Lai F, Miksza J, et al. Surgical or percutaneous coronary revascularization for heart failure: an in silico model using routinely collected health data to emulate a clinical trial, Eur Heart J. 2023 Feb 1;44(5):351-364.**

W dalszym ciągu rewaskularyzacja w niewydolności serca jest przedmiotem kontrowersji. Ponadto wybór rewaskularyzacji za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przeszskórnej interwencji wieńcowej (PCI) u pacjentów z HFrEF na tle niedokrwinnym nie jest poparty wysokiej jakości dowodami. W niniejszym badaniu modelowano komputerowo 'in silico' efekty rewaskularyzacji za pomocą CABG lub PCI w HFrEF na podstawie rutynowo gromadzonych danych z angielskiej opieki zdrowotnej. Kohortę badania wybrano poprzez dopasowanie docelowej grupy badania, zidentyfikowanej na podstawie Hospital Episode Statistics w Anglii, do danych indywidualnych pacjentów z kluczowego dla rewaskularyzacji w HF badania STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). 1-rzędowym punktem końcowym była 5-letnia śmiertelność z wszystkich przyczyn lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do analizy pierwotnej zastosowano analizę zmiennych instrumentalnych

(IVA), a wyniki wyrażono jako średnie efekty leczenia (ATE) z 95% przedziałami ufności (CI). Populacja docelowa obejmowała 13 519 pacjentów z HF poddanych CABG lub złożonej PCI w okresie od kwietnia 2009 do marca 2015 r. Po dopasowaniu kohorta badania obejmowała 2046 pacjentów. Nieskorygowany wskaźnik wyników pierwotnych wyniósł 51,1% w grupie CABG i 70,0% w grupie PCI. Wykazano, że CABG było związane z niższym ryzykiem wystąpienia 1-rzędowego punktu końcowego. **Wnioski:** U osób z HFrEF na tle niedokrwinnym modelowanie in silico sugeruje, że CABG wiąże się z mniejszą liczbą zgonów lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 5 lat w porównaniu z kompleksową PCI. Konieczne jest przeprowadzanie rzeczywistego badania oceniającego efekt rodzaju rewaskularyzacji (CABG vs. PCI) w niewydolności serca na tle niedokrwinnym.



Krzywa Kaplana-Meiera CABG vs PCI dla populacji dopasowanej (M) i niedopasowanej (U)

### Kampania Świadomości Niewydolności Serca 2023

w koordynacji z Heart Failure Association (HFA)

**#HeartFailureAwarenessDay**

Motto: "to detect the undetected"

więcej na:

FB Asocjacji Niewydolności Serca PTK

<https://www.niewydolnosc-serca.pl/>

media ogólnopolskie



Opracowanie: lek. Mateusz Winiarczyk

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. Prawdnicza 80, 31-202 Kraków



Dni Świadomości Niewydolności Serca 1-7 maja 2023  
Asocjacja Niewydolności Serca PTK