



## Newsletter Asocjacji Niewydolności Serca PTK

Przekazujemy Państwu ostatni numer Newslettera w tym roku, roku o którym większość z nas chciałby pewnie jak najszybciej zapomnieć. Po niezwykle ciężkich jesiennych miesiącach pojawia się nadzieja, że wraz z masowymi szczepieniami – straszne widmo pandemii zacznie powoli błędnąć!!

Pomimo wszystkich przeciwności – nauka, w tym kardiologia wychodzi obronną ręką z tych problemów, czego dowodem jest wysoka ilość i jakość publikacji naukowych, także z obszaru niewydolności serca. Jak wszystkie wydarzenia także i doroczny kongres Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) odbył się w przestrzeni wirtualnej. Podobnie jak przy wcześniejszych kongresach on-line ACC czy ESC nie obniżyło to poziomu naukowego i edukacyjnego. W niniejszym numerze krótko przedstawiamy dwa duże badania: GALACTIC-HF i AFFIRM-AHF, które prezentowano po raz pierwszy na kongresie AHA i które mogą wpłynąć na postępowanie w niewydolności serca. Losy chorych oczekujących na przeszczep serca na przestrzeni trzech dekad są przedmiotem kolejnej publikacji. W kolejnej pracy autorzy podjęli się nowatorskiego badania znaczenia drenażu limfatycznego w HFrEF, określając upośledzony drenaż limfatyczny jako nowy potencjalny cel terapeutyczny. Interakcja między poziomem NT-proBNP a efektem terapeutycznym Vericiguatu jest sub-analizą niedawno opublikowanego badania VICTORIA. Ze względu na rosnącą częstość chorób nowotworowych znaczenie kardio-onkologii stale rośnie. W opublikowanym stanowisku podano szereg praktycznych zaleceń dotyczących oceny kardio-toksyczności terapii przeciw-nowotworowych. Ostatnich kilka lat to okres niezwykle dynamicznych badań nad inhibitorami ko-transportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) w chorobach sercowo-naczyniowych, w tym niewydolności serca. Stanowisko Asocjacji Niewydolności Serca (HFA) podsumowuje aktualną wiedzę oraz daje wskazówki dotyczące stosowania SGLT2i.

Życzymy przyjemnej lektury,

### **Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. Teerlink JR, et al. N Engl J Med. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2025797.**

Nowa klasa leków, tzw. selektywne aktywatory miozyny sercowej, której przedstawicielem jest Omecamtiv mecarbil poprawiała czynność serca u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), jednak wpływ leku na rokowanie w HFrEF pozostawał nieznany. W badaniu GALACTIC-HF losowo przydzielono 8256 pacjentów z objawową HFrEF (FW $\leq$ 35%) do Omecamtiv mecarbil (n=4120, w dawkach 25 mg, 37,5 mg lub 50 mg dwa razy dziennie) lub placebo (n=4112), oprócz standardowej terapii niewydolności serca. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy składał się z: (1) hospitalizacji lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca lub (2) zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podczas obserwacji wynoszącej 21,8 miesiąca punkt końcowy wystąpił u 1523 pacjentów (37%) w grupie Omecamtiv mecarbil i u 1607 pacjentów (39,1%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka – HR 0,92; 95% CI 0,86-0,99; p=0,03). Łącznie odpowiednio 808 pacjentów (19,6%) i 798 pacjentów (19,4%) zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,01; 95% CI 0,92-1,11). Nie było istotnej różnicy między grupami pod względem zmiany nasilenia objawów HF, ocenianych wg kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*. Częstość komorowych zaburzeń rytmu serca była podobna w obu grupach. **Wnioski:** w badaniu GALACTIC-HF wykazano, że Omecamtiv mecarbil redukuje częstość występowania złożonego punktu końcowego, przede wszystkim dzięki zmniejszeniu częstości zaostrzeń niewydolności serca.

### **Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Ponikowski P, et al. Lancet. 2020; 396: 1895-1904.**

Dożylne podanie karboksymaltozy żelazowej redukuje objawy i poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłą HF i niedoborem żelaza. Celem badania AFFIRM-AHF była ocena

wpływu karboksymaltozy żelazowej na wyniki leczenia pacjentów, ustabilizowanych po epizodzie ostrej niewydolności serca (AHF). Badanie AFFIRM-AHF było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem przeprowadzonym w 121 ośrodkach w Europie, Ameryce Południowej i Singapurze. Kwalifikowani byli pacjenci hospitalizowani z powodu AHF z współistniejącym niedoborem żelaza (definiowanym jako ferrytyna  $<100$   $\mu$ g lub  $100-299$   $\mu$ g z wysyceniem transferyny  $<20\%$ ) i FW  $<50\%$ . Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do: dożylnego podawania karboksymaltozy żelazowej lub placebo przez okres 24 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych do 52 tygodni po randomizacji. Screeningowi poddano 1525 pacjentów, z których 1132 zostało losowo przydzielonych do badanych grup. W trakcie obserwacji złożony punkt końcowy wystąpił u 293 pacjentów z grupy aktywnej i 372 w grupie placebo (RR 0,79; 95% CI 0,62-1,01; p=0,059). Nie było różnicy w zgonach z przyczyn sercowo-naczyniowych między dwiema grupami [77 (14%) w grupie karboksymaltozy żelazowej vs. 78 (14%) w grupie placebo; RR 0,96; 95% CI 0,70-1,22, p=0,81]. W grupie karboksymaltozy żelazowej wystąpiło łącznie 217 hospitalizacji z powodu HF, a w grupie placebo 294 (RR 0,74; 95% CI 0,88-0,94; p=0,013). **Wnioski:** wśród pacjentów tuż po epizodzie AHF, leczenie preparatem karboksymaltozy żelazowej było bezpieczne i zmniejszało ryzyko hospitalizacji z powodu HF, bez widocznego wpływu na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wielkie gratulacje dla Profesorów Ewy Jankowskiej i Piotra Ponikowskiego, którzy są głównymi autorami badania AFFIRM-AHF (pierwszy i ostatni autor publikacji w Lancet). Tak wielki sukces na polu światowej kardiologii polskich naukowców nie zdarza się często.

**Survival on the Heart Transplant Waiting List. Bakhtiyar SS, et al. JAMA Cardiol. 2020; 5: 1227-1235.** Urządzenia wspomagające pracę komory serca (VAD, LVAD) mają dobrze udokumentowane

i stale rosnące znaczenie w leczeniu zaawansowanej HF. Celem badania była ocena wyników przeżycia wśród pacjentów na liście oczekujących na przeszczep serca (HTX) w ciągu ostatnich 3 dekad, a także zbadanie związku między zastosowaniem VAD oraz polityki alokacji *United Network for Organ Sharing* (UNOS) z rocznym rokowaniem. W retrospektywnej analizie wykorzystano bazę danych UNOS obejmującą 95 323 kandydatów do HTX w latach 1987-2017. Analiza obejmowała nieskorygowaną i skorygowaną analizę przeżycia, w której głównym punktem końcowym był zgon na liście oczekujących. W analizie wskaźnik rocznego przeżycia na liście oczekujących wzrósł z 34,1% w latach 1987-1990 do 67,8% w latach 2011-2017 ( $p < 0,001$ ). Roczne przeżycie na liście oczekujących kandydatów z implantowanym VAD wzrosło z 10,2% w latach 1996-2000 do 70% w latach 2011-2017 ( $p < 0,001$ ). Podobnie w przypadku zmieniających się wskazań do mechanicznego wspomagania krążenia, roczny czas przeżycia na liście oczekujących pacjentów bez VAD wzrósł z 53,9% w latach 1996-2000 do 66,5% w latach 2011-2017 ( $p < 0,001$ ). W dekadzie poprzedzającej politykę alokacji UNOS z 2006 r. 1-letni okres przeżycia na liście oczekujących wynosił 51,1%, podczas gdy w następnej dekadzie wzrósł do 63,9% ( $p < 0,001$ ). **Wnioski:** w ciągu 3 dekad zaobserwowano bardzo dużą poprawę przeżycia pacjentów z krańcową HF, zgłoszonych do HTX. Poprawa dotyczyła wszystkich grup chorych, tj. z implantowanym lub nie VAD, oraz niezależnie od alokacji i klasyfikacji UNOS.

#### **Reduced Lymphatic Reserve in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.** *Rossitto G, et al. J Am Coll Cardiol. 2020; 76: 2817-2829.*

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) jest zespołem klinicznym ściśle związanym z licznymi chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie, otyłość, choroba wieńcowa, cukrzyca, migotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek, etc. Dysfunkcja mikronaczyniowa odgrywa ważną rolę w patogenezie HFpEF. Należy jednak podkreślić, że nie zbadano jeszcze mechanistycznego związku między mikrokrążeniem a nadmiernym gromadzeniem płynów (zastojem), który jest jedną z głównych manifestacji HFpEF. Niniejsze prace miały na celu zbadanie mechanizmów wymiany płynu włośniczkowo-śródmiaższowego w HFpEF, w tym drenażu limfatycznego i sił osmotycznych wywieranych przez hipertoniczny nadmiar  $\text{Na}^+$  w tkankach. Autorzy podjęli się trudnej metodologicznie pracy oceniającej znaczenie drenażu limfatycznego w HFpEF. Pacjenci z HFpEF i zdrowi ochotnicy dobrani pod względem wieku i płci ( $n = 16$  na grupę) zostali poddani: 1) biopsji skóry w celu wykonania immunohistochemii naczyniowej, ekspresji genów i analiz chemicznych (woda,  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ ) oraz 2) pletyzmografii żylniej w celu oceny współczynnika obwodowej filtracji mikronaczyniowej (pomiar wynaczynienia płynu włośniczkowego) i ciśnienia izowolumetrycznego (powyżej którego drenaż limfatyczny nie może kompensować wynaczynienia płynu). Wykonane biopsje skóry pacjentów z HFpEF wykazały zmniejszenie gęstości małych naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz niższą ekspresję markerów różnicowania i funkcji limfatycznych (LYVE-1 oraz PROX-1) w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto wśród pacjentów z HFpEF współczynnik filtracji mikronaczyniowej był niższy, a drenaż limfatyczny był upośledzony. **Wnioski:** autorzy wykazali, że obwodowe naczynia limfatyczne u pacjentów z HFpEF wykazują istotne zmiany strukturalne i molekularne, a ponadto nie są w stanie skutecznie kompensować, poprzez śródmiaższowy drenaż, wynaczynienia i retencji płynów. Zmniejszona rezerwa limfatyczna może stanowić nowy cel terapeutyczny w HFpEF.

#### **N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study.** *Ezekowitz JA, et al. JACC Heart Fail. 2020; 8: 931-939*

Pomiar poziomu NT-proBNP jest podstawą diagnostyki, stratyfikacji ryzyka i obiektywnej obserwacji pacjentów z HF. W związku z tym poziomy NT-proBNP były szeroko stosowane jako kryterium włączenia do badań klinicznych oraz jako wtórne punkty końcowe, zwłaszcza w badaniach oceniających efekty nowych terapii. Vericiguat w porównaniu z placebo zmniejszył poziom śmiertelności sercowo-naczyniowej lub pilnych hospitalizacji u pacjentów z HFrEF w niedawno opublikowanym badaniu VICTORIA (komentowanym również w Newsletterze nr 4). Celem niniejszego badania była ocena efektu terapeutycznego Vericiguatu w odniesieniu do wyjściowego poziomu NT-proBNP. W dodatkowych analizach stwierdzono istotną interakcję między efektami leczenia a poziomem NT-proBNP. W grupie pacjentów z wartościami NT-proBNP  $\leq 4000$  pg/ml ( $n=3100$ ) zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 23% (HR 0,77; 95% CI 68-0,88), a w grupie chorych z NT-proBNP  $\leq 8000$  pg/ml ( $n=4133$ ) o 15% (HR 0,85; 95% CI: 0,76-0,95). Natomiast w grupie chorych z NT-proBNP  $> 8000$  pg/ml ( $n = 672$ ) wzrósł o 16% (HR 1,16; 95% CI: 0,94-1,41) dla pierwszorzędnego punktu końcowego. **Wnioski:** autorzy omawianego badania wykazali zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego, a także jego składowych, wśród pacjentów otrzymujących Vericiguat z poziomem NT-proBNP  $\leq 8000$  pg/ml.

#### **Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society.** *Lyon AR, et al. Eur J Heart Fail. 2020; 22: 1945-1960.*

Terapie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, immunoterapia i radioterapia stale się rozwijają i są coraz bardziej skuteczne. Z drugiej strony toksyczność sercowo-naczyniowa terapii przeciwnowotworowych jest bardzo poważnym problemem ograniczającym skuteczność leczenia i kluczowym czynnikiem prowadzącym do zwiększenia chorobowości i śmiertelności. W zależności od rozpoznania i rodzaju leczenia przeciwnowotworowego wskaźniki kardiotoxyczności mogą być bardzo różne, aczkolwiek HF to przeważająca prezentacja wśród pacjentów. Stanowisko Grupy Roboczej ds. Kardiologii i Onkologii Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (HFA ESC) we współpracy z Międzynarodowym Towarzystwem Kardiologicznym (*International Cardio-Oncology Society*) przedstawia praktyczne, łatwe w użyciu i oparte na dowodach narzędzia do stratyfikacji ryzyka pacjentów onkologicznych, przeznaczone dla onkologów, hematologów i kardiologów. Szczególny nacisk jest położony na wyjściową stratyfikację ryzyka pacjentów onkologicznych, tj. przed otrzymaniem terapii przeciwnowotworowej, która może doprowadzić do HF lub innych poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Przedstawiono podstawowe strategie stratyfikacji ryzyka dla pacjentów otrzymujących następujące rodzaje terapii przeciwnowotworowych: chemioterapia antacyklinowa, terapie ukierunkowane na HER2, takie jak trastuzumab, inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, inhibitory kinazy drugiej i trzeciej generacji w przewlekłej białaczce szpikowej, terapie szpiczaka mnogiego (inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące), inhibitory RAF i MEK, terapie deprivacji

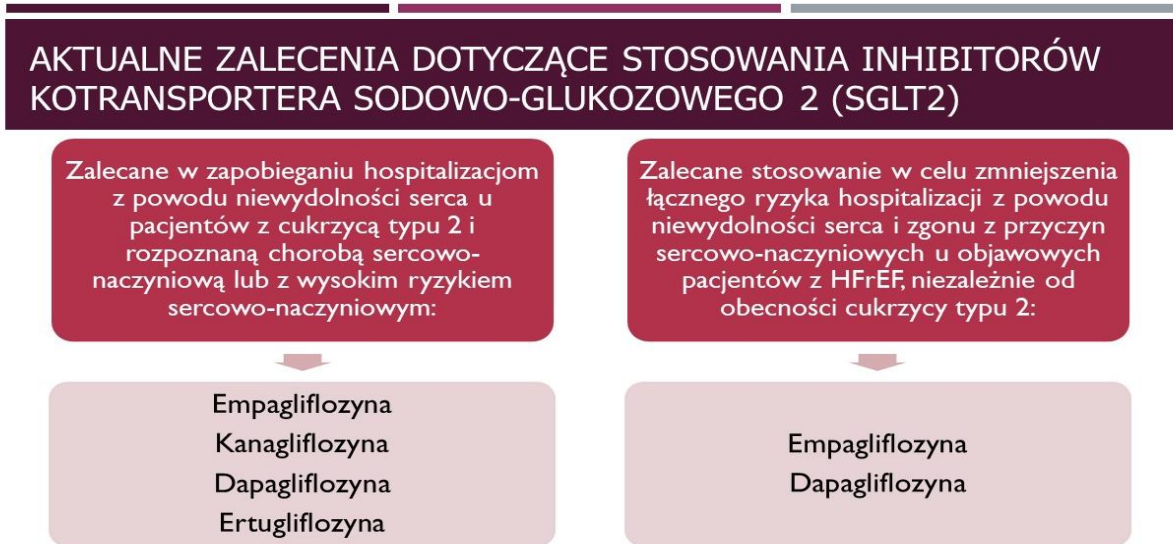
androgenów. Zastosowanie nowych form stratyfikacji ryzyka pozwoli klinicystom na podzielenie pacjentów z chorobą nowotworową na niskie, średnie, wysokie i bardzo wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych przed rozpoczęciem

leczenia. Długo-terminowym celem jest spersonalizowanie terapii onkologicznej w celu zminimalizowania ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej.

#### **Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. Seferović PM, et al. Eur J Heart Fail. 2020; 22: 1984-1986.**

W świetle nowych badań Eksperti HFA ESC opublikowali aktualizację stanowiska na temat roli inhibitorów ko-transportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) w niewydolności serca. Niedawno opublikowane badanie VERTIS-CV wykazało, że ertugliflozyna w porównaniu do placebo zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) (HR 0,70; 95% CI 0,54–0,90). Korzyści były podobne zarówno u pacjentów z i bez wcześniej rozpoznanej HF. Ponadto w grupie 3730 pacjentów z objawową HFrEF z lub bez T2DM badanie EMPEROR-Reduced wykazało istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu HF, u pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg w porównaniu z placebo (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,86; p<0,001). Istotne, że korzyści były niezależne od obecności T2DM, wyjściowej czynności nerek lub stosowania leków w leczeniu HFrEF (w tym ARNI – inhibitorów receptora dla angiotensyny i neprylizyny). Autorzy niedawno opublikowanej metaanalizy, w której wykorzystano dane z badania z DAPA-HF oraz EMPEROR zbadali wpływ hamowania SGLT2 dapagliflozyną lub empagliflozyną w szerszym spektrum pacjentów z HF. Metaanaliza wykazała zmniejszenie śmiertelności z wszystkich przyczyn (HR 0,87; 95% CI 0,77–0,98; p=0,018). Podobnie hamowanie SGLT2 zmniejszyło ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,74; 95% CI 0,68–0,82; p<0,0001), a także pierwszej hospitalizacji z powodu HF (HR 0,69; 95% CI 0,62–0,78; p<0,0001). Wyniki były tożsame w grupach chorych z i bez T2DM. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa obu leków były korzystne i nie odnotowano zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, w tym zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek, zmniejszenia objętości płynów, ciężkiej hipoglikemii, złamań kości, amputacji lub zgorzeli Fourniera.

W związku z tym w dokumencie opublikowanym przez HFA wystosowano następujące zalecenia:



OPRACOWANO W OPARCIU O: SEFEROVIĆ PM, ET AL. HEART FAILURE ASSOCIATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY UPDATE ON SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS IN HEART FAILURE. EUR J HEART FAIL. 2020 NOV;22(11):1984-1986.

Opracowała: dr n. med. Katarzyna Holcman  
Konsultował: dr hab. n. med. Paweł Rubiś  
Opracowanie graficzne: lek. Ewa Dziewięcka  
Adres korespondencyjny: Klinika Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego CM, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków

