



9/2021 - Luty 2021



ASOCJACJA  
NIWYDOLNOŚCI SERCA  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
KARDIOLOGICZNEGO



## Newsletter Asocjacji Niewydolności Serca PTK

Witamy Wszystkich naszych Czytelników w Nowym Roku!! Każdy z nas pewnie chciałaby, żeby to rzeczywiście był NOWY ROK, ale niestety ciągle obecny jest z nami winowajca wszystkich problemów ubiegłego roku. Nie da się ukryć, że epidemia COVID-19 od miesięcy pustoszy nasze życie. Mamy jednak nieustającą nadzieję, że otucha, która włąła się w nasze serca z chwilą rozpoczęcia masowych szczepień nie zostanie zniweczona dalszą eskalacją epidemii „zmutowanymi” wirusami.

Pomimo bardzo trudnych czasów i związanych z tym m. in. problemów w prowadzeniu badań naukowych, postęp w niewydolności serca dokonuje się niemal codziennie. Niniejszy numer zaczynamy od niezwykle nowatorskiej metody terapeutycznej polegającej na wytworzeniu połączenia (przecieku) między lewym a prawym przedsionkiem, co ma prowadzić do obniżenia ciśnienia w lewym przedsionku i łożysku płucnym. Już wielokrotnie pisaliśmy o nowej klasie leków – inhibitorach kotransportera glukozy-sodowego typu 2 (SGLT2i), które wręcz „szturmują” kardiologię. W badaniu SOLOIST-WHF oceniano czy sotagliflozyna (SGLT2i) włączona bezpośrednio po dekomensacji krążenia jest skuteczna i bezpieczna u pacjentów z niewydolnością serca (HF). Doskonale znamy wagę chorób współistniejących w HF. Poniżej przedstawiamy doniesienia dotyczące rzadziej wymienianych chorób – centralnego bezdechu sennego i zaburzeń poznawczych. Chociaż centralny bezdech senny jest częsty w HF – to tak naprawdę nie wiemy, jak postępować w takiej konstelacji. Autorzy meta-analizy wskazują na konieczność indywidualizacji terapii bezdechu w HF. W kolejnej pracy badacze zmierzali się z trudnym zagadnieniem zaburzeń poznawczych w HF. Czy to początki ‘psychokardiologii’? Niestety współistnienie HF z COVID-19 to wręcz ‘śmiertelne’ połączenie. Według danych amerykańskich prawie 1 na 4 pilnie hospitalizowanych pacjentów z HF i COVID-19 umiera w trakcie hospitalizacji. Wszyscy wiemy jak niedoskonała jest obecna stratyfikacja ryzyka nagłego zgonu w HF, zwłaszcza w kardiomiopatii rozstrzeniowej. Włóknienie mięśnia sercowego, oceniane na podstawie rezonansu magnetycznego, dostarcza nieocenionych dodatkowych danych pozwalających znaczenie precyzyjnie oszacować ryzyko SCD i umożliwić bardziej ‘świadomą’ kwalifikację do kardiowertera-defibrylatora (ICD). Newsletter staramy się zakończyć optymistycznie, wskazując na opublikowany konsensus Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC), dotyczący nowości terapeutycznych w HF, które znacząco modyfikują dotychczasowe postępowanie u naszych chorych.

Życzymy przyjemnej lektury.

### One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial-Flow-Regulator for left-atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the AFR-PRELIEVE study.

*Eur J Heart Fail. 2021. 10.1002/ehf.2119.*

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (LV) prowadząca do podwyższenia ciśnienia w lewym przedsionku i wtórnego nadciśnienia płucnego jest kluczowym elementem patogenezy HF. Od kilku lat czynione są próby polegające na zmniejszeniu ciśnienia w lewym przedsionku poprzez implantację w przegrodę międzyprzedsionkową fenestrowanego urządzenia, powodującego przeciek lewo-prawy w celu „odbarczenia” lewego przedsionka. Badanie PRELIEVE było prospektywnym, nierandomizowanym, wielośrodkowym badaniem, w którym oceniono efekty implantacji zapinki Atrial Flow Regulator (AFR) u 53 pacjentów z HF (HF<sub>rEF</sub>, n=24 i HF<sub>pEF</sub>, n=29) i ciśnieniem zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP)  $\geq$  15 mmHg w spoczynku lub  $\geq$  25 mmHg podczas wysiłku. **Wyniki:** Po 12 miesiącach obserwowano zmniejszenie objawów HF (obniżenie klasy NYHA), wydłużenie dystansu w 6-mintowym teście chodu oraz poprawę jakości życia, ocenioną wg kwestionariusza KCCQ. Nie obserwowano natomiast istotnych zmian w poziomie NT-proBNP ani zmian wielkości lewego przedsionka i LV, ani LV frakcji wyrzutowej (EF). Notowano natomiast zmniejszenie wskaźnika E/E'. Po trzech miesiącach spoczynkowe PCWP zmniejszyło się istotnie o ok. 5 mmHg (p $\leq$ 0,001). Drożną zapinkę (potwierdzony przeciek lewo-prawy w badaniu echokardiograficznym) stwierdzono u 92% pacjentów, zarówno po 3 jak i 12 miesiącach. **Bezpieczeństwo terapii:** u jednego pacjenta doszło do embolizacji urządzenia, wymagającej chirurgicznego usunięcia układu. Nie obserwowano udarów, pogorszenia czynności prawego serca ani istotnego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej. Sześciu pacjentów hospitalizowano z powodu pogorszenia HF, a trzech zmarło. **Wnioski:** Implantacja zapinki AFR jest wykonalna u pacjentów z HF. Nie zaobserwowano okluzji zapinki, udaru ani nowego zaostrzenia prawokomorowej HF podczas rocznej obserwacji, podczas widocznej klinicznej poprawy.

### Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. SOLOIST-WHF trial. *N Engl J Med. 2021;384:117-128.*

Jednoznaczne korzyści, przy wysokim profilu bezpieczeństwa, ze stosowania SGLT2i (empagliflozyny, dapagliflozyny) u pacjentów z HF niezależnie od obecności cukrzycy typu 2 (T2DM) były wielokrotnie już

raportowane, także na łamach Newslettera. Podstawowym celem badania SOLOIST-WHF było zbadanie czy sotagliflozyna (SGLT2i) zastosowana bezpośrednio po dekomensacji u pacjentów z HF i T2DM jest skuteczna i bezpieczna. Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji/pilnych wizyt z powodu HF. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu braku finansowania. Do badania włączono 1222 pacjentów (608 do grupy sotagliflozyny i 614 do grupy placebo), a czas obserwacji wynosił 9,0 miesięcy. **Wyniki:** Wśród pacjentów wystąpiło 600 pierwotnych zdarzeń końcowych (245 w grupie sotagliflozyny i 355 w grupie placebo). Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat był niższy w grupie sotagliflozyny niż w grupie placebo (51 vs. 76,3; HR 0,67 [95%CI 0,52-0,85]; p<0,001). Korzyści ze stosowania sotagliflozyny były spójne w określonych wcześniej podgrupach pacjentów ze stratyfikacją według czasu podania pierwszej dawki. **Bezpieczeństwo terapii:** biegunka występowała częściej w przypadku sotagliflozyny niż placebo (6,1% vs. 3,4%), podobnie jak ciężka hipoglikemia (1,5% vs. 0,3%), natomiast odsetek hipotonii i ostrego uszkodzenia nerek były porównywalne między grupami (4,1% vs. 4,4%). **Wnioski:** Pacjenci z T2DM po niedawnym zaostrzeniu HF, u których rozpoczęto leczenie sotagliflozyną tuż przed wypisem ze szpitala lub bezpośrednio po wypisie mieli istotną redukcję liczby zgonów i pilnych hospitalizacji w porównaniu do placebo przy zwiększonym ryzyku ciężkiej hipoglikemii.

### Therapeutic value of treating central sleep apnea by adaptive servo-ventilation in patients with heart failure:

**A systematic review and meta-analysis.** *Heart Lung. 2021;50:344-351.* Centralny bezdech senny (CSA) występuje stosunkowo często w HF i jest związany z gorszym rokowaniem. Z drugiej strony optymalne postępowanie w HF i CSA nie jest ustalone, a randomizowane badanie SERVE-HF z 2015 roku nie wykazało korzyści z adaptacyjnej serwo-wentylacji (ASV) w tej grupie chorych. W niniejszej metaanalizie oceniono wyniki stosowania ASV u 2208 chorych z 8 badań. Celem badania było zidentyfikowanie profilu pacjentów, które mogłyby odnieść korzyści z terapii ASV. **Wyniki:** Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została zmniejszona przez ASV. Natomiast pacjenci ze spadkiem nocnej saturacji  $\leq$  80% mieli mniejsze ryzyko MACE podczas leczenia ASV w porównaniu ze zwykłą opieką (HR 0,18; p<0,001). Ponadto korzyści

z ASV różniły się u pacjentów stratyfikowanych względem klasy NYHA i wartości EF. Korzyści z ASV odnosili jedynie pacjenci w klasie NYHA I-II lub EF > 33%, natomiast u pacjentów w klasie NYHA III-IV lub EF ≤ 33% nie obserwowano żadnej poprawy (RR 0,35; p<0,001). **Wnioski:** O ile ASV nie przynosi korzyści u wszystkich pacjentów z HF i CSA, to korzystne efekty można uzyskać w podgrupach chorych: (1) z poważną nocą hipoksemią oraz (2) mniej zaawansowaną HF. Wyniki niniejszej meta-analizy po raz kolejny podkreślają konieczność indywidualizacji terapii niewydolności serca.

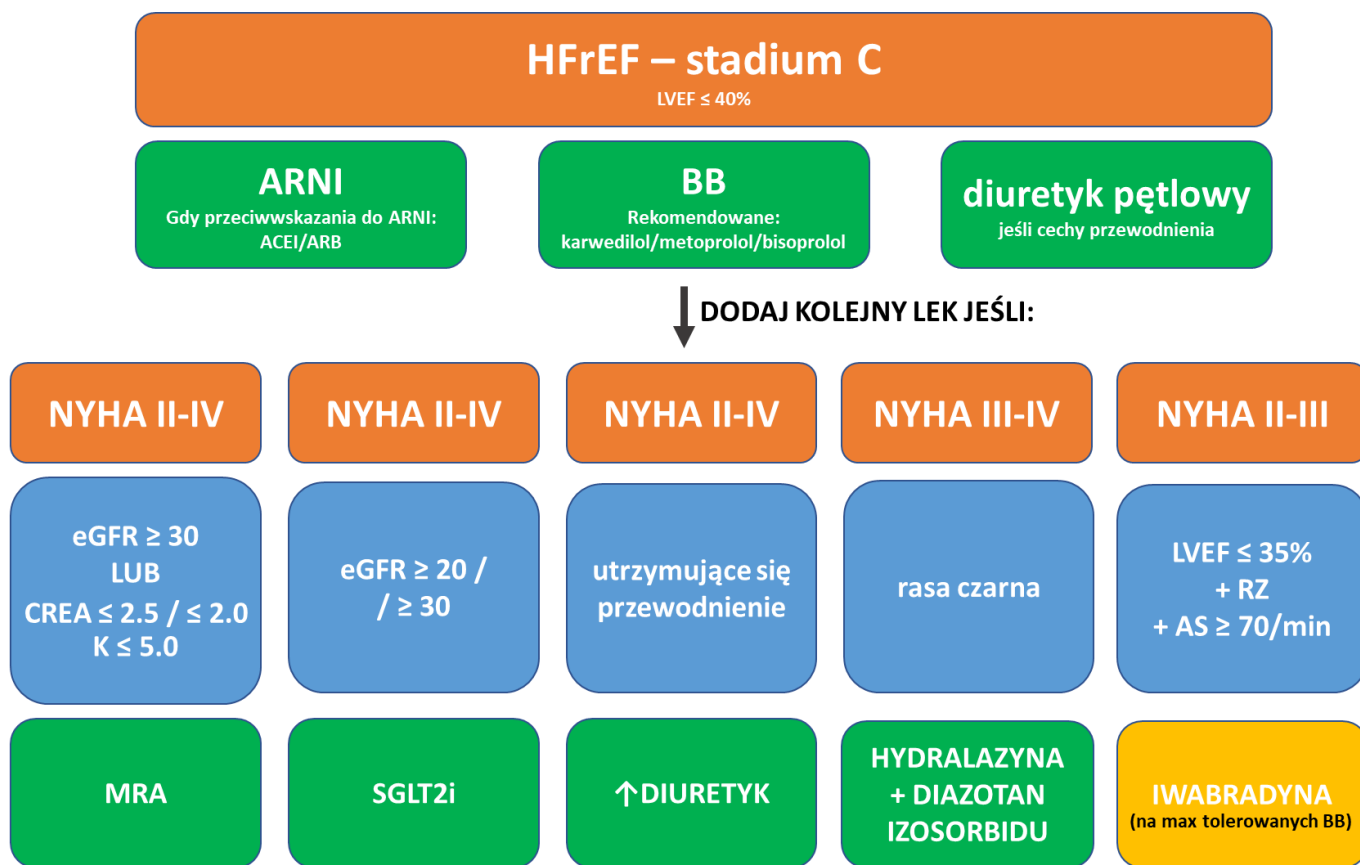
**Temporal changes in total and hippocampal brain volume and cognitive function in patients with chronic heart failure. COGNITION.MATTERS-HF cohort study.** *Eur Heart J.* 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab003.

Zaburzenia funkcji poznawczych nasilają się z wiekiem, także u pacjentów z HF. Z drugiej strony morfologiczne podstawy tego zjawiska są słabo udokumentowane. W niniejszym badaniu oprócz kompleksowej oceny neurologicznej i psychologicznej, przeprowadzono także za pomocą rezonansu magnetycznego, pomiary objętości mózgu i hipokampa. Do badania włączono 148 pacjentów ze stabilną HF (wiek 64,5 lat; 16,2% kobiet; 77% w klasie NYHA I-II). Wizyty kontrolne przeprowadzono po 1 i 3 latach. **Wyniki:** Wyjściowa średnia objętość hipokampu była o ok. 13% niższa w porównaniu do grup kontrolnych. Jednak 3-letnie zmniejszenie objętości hipokampu było niewielkie (o ok. 62 mm<sup>3</sup>). Odpowiadało to względnej zmianie objętości o -1,8%, która jest typowo obserwowana w trakcie fizjologicznego procesu starzenia się. Ponadto objętość hipointensywnej istoty białej wzrastała w granicach normalnego starzenia. Funkcje poznawcze podczas 3-letniego okresu obserwacji pozostawały stabilne, a jedynie parametry charakteryzujące 'intensywność uwagi' uległy pogorszeniu. Po 3 latach sprawność

funkcji poznawczych, ocenianych we wszystkich domenach, była związana z objętością hipokampu. **Wnioski:** U pacjentów ze stosunkowo łagodnie nasiloną HF obserwowano wyjściowo obniżoną objętość hipokampu co było związane z upośledzeniem funkcji poznawczych. W 3-letnim okresie obserwacji nie stwierdzono przyspieszonej atrofii mózgu ani istotnego pogorszenia funkcji poznawczych.

**Expert Consensus Decision Pathway 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment. A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee.** *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772-810.

W opublikowanym w tym miesiącu obszernym (39 stron) konsensusie Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC) aktualizowano rekomendacje postępowania w HF. W dokumencie znalazło się szereg nowości terapeutycznych, wkomponowanych w nowe algorytmy postępowania, które skrótowo przedstawiono na rycinie poniżej. Ponadto autorzy dokumentu kładą silny nacisk na wprowadzenie koncepcji interdyscyplinarnych zespołów ds. niewydolności serca (HF Team). Podstawowymi zadaniami takich zespołów mają być: (1) kompleksowe diagnozowanie i ocena progresji choroby, (2) wprowadzanie terapii (w tym nowoczesnych), eskalowanie dawek i monitorowanie leczenia, (3) edukacja pacjentów z HF, (4) przekazywanie profesjonalnych zaleceń odnośnie leczenia niefarmakologicznego jak i rodzaju dopuszczalnego wysiłku fizycznego, treningu, diety, etc., (5) pomoc psychologiczna oraz socjalna, (6) profesjonalne zalecenia odnośnie leczenia paliatywnego oraz terminalnego, oraz (7) koordynacja opieki w zakresie leczenia chorób współistniejących.



**GFR [ml/min/1,73m<sup>2</sup>], CREA = kreatynina [mg/dl], K = potas [mEq/l].**

**Skróty:** RZ – rytm zatokowy, AS – akcja serca, ARNI – inhibitor receptora dla nerylizyny/bloker receptora dla angiotensyny II, ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, ARB – bloker receptora dla angiotensyny II, BB – beta-bloker, MRA – antagonist receptoru dla mineralokortykosteroidów, SGLT2i – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2.

**Oznaczenia:** kolor zielony – zalecenia klasy I; kolor żółty – zalecenia klasy IIa; kolor niebieski lub pomarańczowy – warunek włączenia leku.

## The Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy.

*Circulation*. 2021. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048477

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) jest jedną z podstawowych przyczyn HF z obniżoną EF (HF<sub>r</sub>EF), zwłaszcza wśród młodszych pacjentów, i wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu z powodu postępującej HF oraz arytmicznego nagłego zgonu sercowego (SCD). Chociaż coraz więcej danych wskazuje na to, że włóknienie (blizna) mięśnia serca, jest ważnym markerem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym arytmii komorowych, to w dalszym ciągu EF pozostaje kluczowym parametrem determinującym ryzyko arytmiczne i kwalifikacje do pierwotnej profilaktyki SCD za pomocą ICD. W niniejszym badaniu oceniono związek między EF i włóknieniem serca, ocenianym w rezonansie magnetycznym (CMR), a śmiertelnością i powikłaniami arytmicznymi w DCM. Do prospektywnego badania włączono 1020 pacjentów z DCM, u których wykonano CMR w celu oceny EF i obecności blizny miokardium (włóknienie zastępcze, jakościowa i ilościowa ocena obszarów późnego wzmocnienia kontrastowego – LGE). **Wyniki:** W ciągu 5,2 lat zmarło 277 (27%) pacjentów. W analizie przeżycia EF ≤ 35% i obecność blizny (LGE) były silnie związane ze śmiertelnością całkowitą i sercową. Ponadto podczas gdy blizna była silnie związana z SCD, to nie stwierdzono takiego związku między EF a ryzykiem SCD. W analizie wieloczynnikowej EF i blizna były niezależnymi predyktorami ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu sercowego. Dodatkowo wielość blizny (ilościowa ocena LGE) była silnie związana z SCD. **Wnioski:** Blizna mięśnia sercowego i EF są kluczowymi parametrami determinującymi ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu sercowego u pacjentów z DCM. Jakościowa i ilościowa ocena włóknienia zastępczego poprawia stratyfikację ryzyka SCD w DCM. Postulowane włączenie oceny stopnia włóknienia (blizny miokardium) do algorytmu postępowania może poprawić selekcję kandydatów do profilaktyki SCD za pomocą ICD.

## Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Hospitalized With COVID-19.

*J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 2021; 9: 65–73.

Obecność chorób współistniejących determinuje przebieg COVID-19. Celem badania była ocena przebiegu szpitalnego pacjentów z HF i COVID-19. W niniejszej analizie porównano szpitalne losy chorych, którzy byli pilnie hospitalizowani z powodu COVID-19 oraz z osobami hospitalizowanymi z innych przyczyn w okresie od kwietnia do września 2020 roku. Spośród amerykańskiej dużej bazy Premier Healthcare Database wyodrębniono 1 212 153 pacjentów z HF w wywiadzie, 132 312 spośród nich było hospitalizowanych w w/w okresie. 23 843 (18%) było hospitalizowanych z ostrą HF, 8 383 (6,4%) z powodu COVID-19 i 100 068 pacjentów (75,6%) z innych powodów. **Wyniki:** Hospitalizacja z powodu COVID-19 wiązała się z największym prawdopodobieństwem zgonu wewnątrzszpitalnego.

Kilkutygodniowa, niewidziana od lat mroźna zima chyba pomału się już kończy. Choć jest jeszcze szansa na zimową górską wędrowkę. Może w ten weekend...?!

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,

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków

Aż 24,2% pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 zmarło w szpitalu w porównaniu z 2,6% pacjentów hospitalizowanych z ostrą HF. Związek ten był najsilniejszy w kwietniu (OR 14,5; 95%CI 12,2-17,1) w porównaniu do kolejnych miesięcy (OR 10,1; 95%CI: 8,9-11,4). Wśród pacjentów z HF hospitalizowanych z powodu COVID-19 płeć męska (OR 1,26), otyłość olbrzymia (OR 1,25) oraz wiek (OR 1,35; 95%CI 1,29-1,42 na 10 lat) wiązały się z większym prawdopodobieństwem śmiertelności wewnątrzszpitalnej. **Wnioski:** Pacjenci z HF hospitalizowani z powodu COVID-19 są w grupie wysokiego (bardzo wysokiego) ryzyka poważnych powikłań, a prawie 1 na 4 pacjentów umiera w trakcie hospitalizacji.

## Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study.

*Eur Heart J* 2021;42:178–88.

MikroRNA, należące bardzo szerokiej grupy nie-kodujących RNA od co najmniej dekady są przedmiotem licznych badań. Biologia mikroRNA jest coraz lepiej poznana, stąd też pojawiające się próby badań klinicznych, których celem jest terapeutyczne oddziaływanie na mikroRNA. Wcześniejsze badania wykazały związek między mikroRNA-132-3p (miR-132) a remodelingiem serca w HF. W modelach przedklinicznych nowa cząsteczka – CDR132L, która jest specyficznym anti-sensownym oligonukleotydem hamującym miR-132, okazała się korzystna w zapobieganiu remodelingowi serca. Celem niniejszego badania klinicznego fazy 1b była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz wpływu CDR132L na przebieg choroby u pacjentów z HF na tle niedokrwionym. Było to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone z eskalacją dawki. Do badania włączono 28 pacjentów z HF z EF 30-50% i NT-proBNP > 125 ng/l. Pacjenci byli zrandomizowani do grupy otrzymującej CDR132L (w wzrastających dawkach: 0,32, 1, 3 i 10 mg/kg masy ciała) lub placebo (0,9% roztwór soli fizjologicznej) w dwóch wlewach dożylnych w odstępie 4 tygodni. **Wyniki:** CDR132L był bezpieczny i dobrze tolerowany, bez widocznej toksyczności ograniczającej eskalację dawki. Efektywne stężenie uzyskano dla dawki ≥ 1mg/kg. Leczenie CDR132L spowodowało trwałe i zależne od dawki obniżenie poziomu miR-132 w osoczu. Pacjenci, którym podawano CDR132L ≥ 1 mg/kg, wykazywali istotne zmniejszenie poziomu NT-proBNP o 23,3% w porównaniu do grupy kontrolnej, w której wystąpił wzrost o 0,9%. CDR132L powodowało również istotne zwężenie szerokości zespołu QRS i wykazywało korzystny wpływ na poziom krążących markerów włóknienia. **Wnioski:** Jest to pierwsze badaniem kliniczne z wysoce selektywną terapią inhibitorami mikroRNA w HF. Cząsteczka CDR132L była bezpieczna i dobrze tolerowana, o liniowej farmakokinetyce. Chociaż ograniczeniem badania była mała liczba pacjentów, jednak wstępna skuteczność tego preparatu uzasadnia dalsze badania kliniczne.

