

Najnowsze zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia niewydolności serca – podsumowanie

Newest recommendation of European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure – summary

lek. Maciej Jelonek

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

W dniach 21–24 maja 2016 r. odbył się we Florencji kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, podczas którego przedstawiono najnowsze wytyczne dotyczące rozpoznawania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca [1]. Analizując opublikowany tekst, szybko można dojść do wniosku, że w stosunku do wytycznych z 2012 r. nie wprowadzono radykalnych zmian, jednak w sekcji dotyczącej zarówno rozpoznawania, jak i leczenia niewydolności serca doszukać się można kilku istotnych różnic.

W najnowszych wytycznych autorzy zaproponowali modyfikację dotychczasowej klasyfikacji chorych z niewydolnością serca. Do tej pory dokonywano podziału na dwie grupy: grupę ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz grupę z zachowaną frakcją wyrzutową. W najnowszych wytycznych postanowiono wyodrębnić grupę chorych z nieznacznie zmniejszoną frakcją wyrzutową, definiowaną jako $> 40\%$, a $< 50\%$. Ponadto zmieniono próg procentowy dla chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową z dotychczasowych 35% na 40% . Zmiany te nie mają jednak wpływu na pozostałą treść wytycznych – zostały wprowadzone jako sugestie dla autorów przyszłych badań klinicznych, aby uwzględniać je podczas ich projek-

owania. Gdy pojawią się wiarygodne dane naukowe, być może uda się zoptymalizować terapię dla chorych z grupy o nieznacznie zmniejszonej frakcji wyrzutowej.

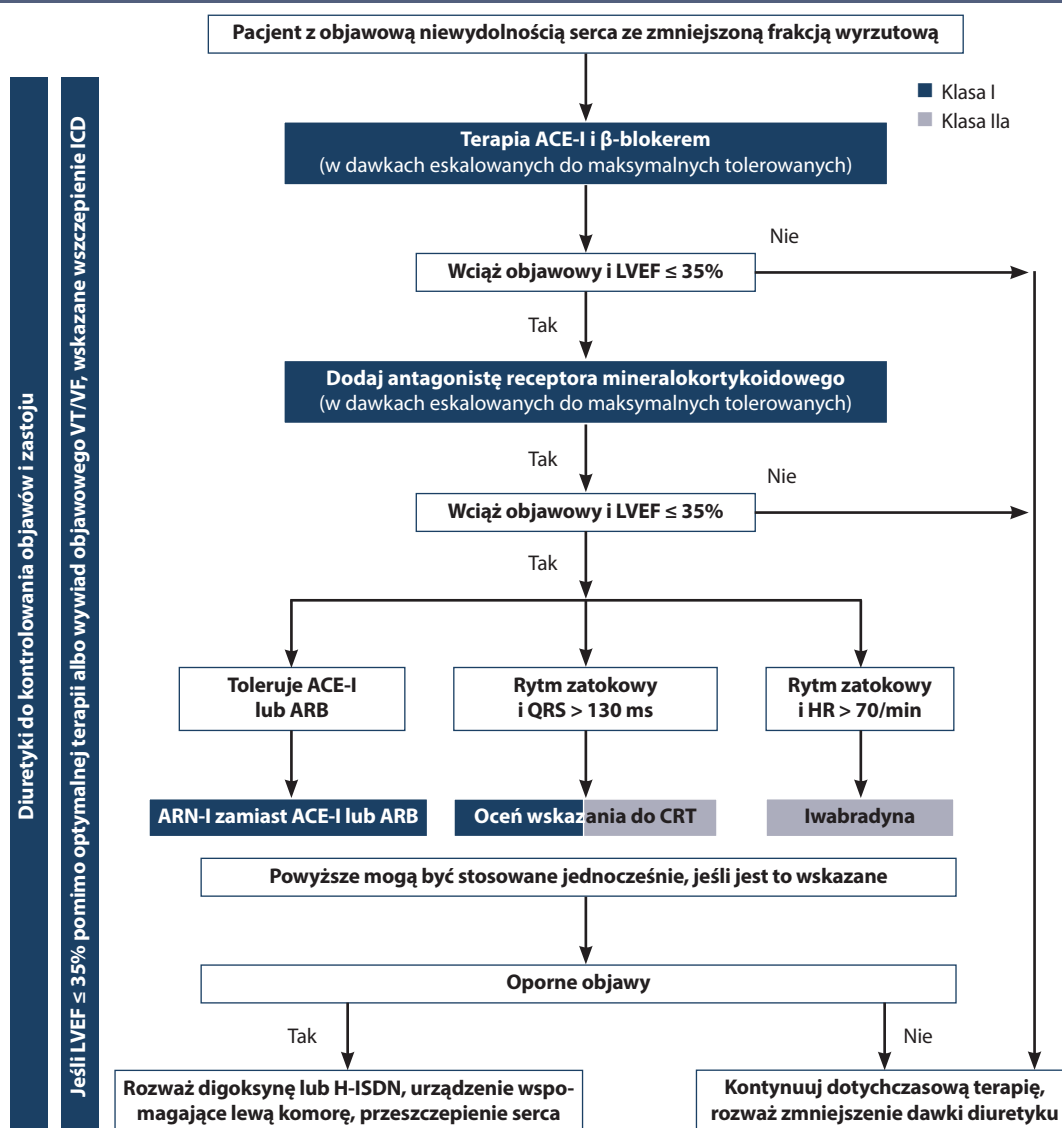
W rozpoznawaniu niewydolności serca w wytycznych z 2016 r. wzmocniono rolę peptydów natriuretycznych w badaniach wykluczających niewydolność serca jako przyczynę objawów charakterystycznych dla tej niewydolności. Dotychczas, zgodnie z wytycznymi z 2012 r., można było zrezygnować z echokardiografii (UKG) tylko w przypadku pacjentów z zupełnie prawidłowym obrazem elektrokardiografii (EKG) i niskimi stężeniami peptydów natriuretycznych. Obecnie stężenie BNP < 35 pg/ml lub NT-proBNP < 125 pg/ml u pacjentów, których stan zdrowia stopniowo się pogarsza, oraz BNP < 100 pg/ml lub NT-proBNP < 300 pg/ml u pacjentów z ostrymi objawami wykluczają niewydolność serca. Osłabiono natomiast rolę zdjęcia rentgenowskiego (RTG) klatki piersiowej. Choć badanie to jest wciąż uznawane za pomocne w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza u pacjentów z ostrymi dolegliwościami, zostało usunięte z rutynowego algorytmu postępowania. Może to usprawnić proces diagnostyczno-terapeutyczny u chorych leczonych ambulatoryjnie, umożliwiając dostosowanie terapii tylko na podstawie

objawów klinicznych, bez konieczności poświęcania czasu na wykonywanie dodatkowych badań.

Prawdziej rewolucji dokonano w sekcji dotyczącej leczenia niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ryc. 1). 11 września 2014 r. opublikowano artykuł podsumowujący wyniki badania PARADIGM-HF [2], w którym analizowano nowy lek – inhibitor neprylizyny, czyli endogennej metaloproteinazy rozkładającej peptydy działające na mięśniówkę naczyń, w tym także peptydy natriuretyczne. Zwiększając ich stężenie w organizmie, obniża się opór obwodowy. Ponadto spada

wówczas obciążenie następcze serca i poprawia się jego funkcja. Peptydy natriuretyczne, jak sama nazwa wskazuje, działają też natriuretycznie, zwiększając diurezę. Nic dziwnego, że postanowiono wykorzystać ich naturalne występowanie u chorych z niewydolnością serca. Do badania PARADIGM-HF włączono w sumie ponad 8000 pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i randomizowano ich do dwóch grup. Grupa kontrolna przyjmowała inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę będący dotychczasowym złotym standardem – enalapril w dawce 2 × 10 mg, grupa badana natomiast – sakubitryl z walsartanem (LCZ696)

Rycina 1. Schemat postępowania w niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.



ACE-I (angiotensin-converting-enzyme inhibitors) – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB (angiotensin receptor blockers) – inhibitor receptora dla angiotensyny; ARN-I (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) – inhibitor receptora dla angiotensyny i neprylizyny; CRT (cardiac resynchronization therapy) – terapia resynchronizująca serce; H-ISDN (hydralazine and isosorbide dinitrate) – hydralazyna i dwuazotan izosorbidu; ICD (implantable cardioverter defibrillator) – kardiowerter defibrylator; LVEF (left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory; VT/VF (ventricular tachycardia/ventricular fibrillation) – częstoskurcz komorowy/migotanie komór.

w dawce 2 × 200 mg. Jako pierwotny punkt końcowy określono zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca. Jako wtórny punkt końcowy oceniano także między innymi zgon z jakichkolwiek przyczyn. Badanie zakończono przedwcześnie ze względu na zdecydowaną przewagę preparatu badanego w stosunku do grupy kontrolnej w prewencji występowania pierwotnego i wtórnego punktu końcowego (tab. 1).

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że do badania PARADIGM-HF kwalifikowani byli jedynie pacjenci z podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych – jest to zupełnie zrozumiałe ze względu na mechanizm działania nowego leku. Autorzy zapewniają, że przekrój ostatecznie rekrutowanych chorych odpowiada przekrojowi populacji ogólnej osób z niewydolnością serca. Trzeba jednak pamiętać, że nie u wszystkich pacjentów, nawet tych z ciężką niewydolnością serca, występuje istotnie

Tabela 1. PARADIGM-HF – wyniki.

	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)	Hazard ratio or difference (95% CI)	P value
Pierwotny, złożony punkt końcowy – liczba (%)				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (0,73–0,87)	< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71–0,89)	< 0,001
Pierwsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71–0,89)	< 0,001
Wtórny punkt końcowy – liczba (%)				
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76–0,93)	< 0,001
Zmiana w punktacji na skali KCCQ* w ocenie po 8 miesiącach	-2,99 ± 0,36	-4,63 ± 0,36	1,64 (0,63–2,65)	0,001
Nowo powstałe migotanie przedsionków	84 (3,1)	83 (3,1)	0,97 (0,72–1,31)	0,83
Pogorszenie się czynności nerek	94 (2,2)	108 (2,6)	0,86 (0,65–1,13)	0,28

* KCCQ – *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.
Hazard ratio or difference – ryzyko względne lub różnica.
P value – wartość P.

Można się również zastanawiać, dlaczego nie stosowano połączenia inhibitora neprylizyny z inhibitorem konwertazy angiotensyny – przecież to one, a nie blokery receptora dla angiotensyny, miały wcześniej udokumentowaną skuteczność w redukowaniu śmiertelności chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Jak się okazuje, początkowo podejmowano taką próbę, jednak tego typu połączenie powodowało występowanie poważnych obrzęków naczynioruchowych. W przypadku połączenia z walsartanem nie obserwowano takich działań niepożądanych (tab. 2).

Nie można jednak nie wspomnieć, że spośród osób pierwotnie rekrutowanych do badania prawie 20% przedwcześnie przerwało stosowanie leku, najczęściej ze względu na działania niepożądane. W większości przypadków była to hipotonia, która występowała istotnie częściej u osób przyjmujących sakubitryl z walsartanem, choć rzadziej prowadziła do zaprzestania terapii; więcej osób przerywało leczenie w grupie przyjmującej enalapril.

podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych – np. wśród osób otyłych. Należy zatem zachować czujność i ordynować lek u tych chorych, u których ma on szansę działać.

Kolejną zmianą w sposobie leczenia pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową jest szersze zastosowanie iwabradyny. Autorzy wytycznych z 2016 r. ponownie przyjrzeni się badaniu [3] oraz jego analizie *post-hoc* oceniającej wpływ wyjściowej dawki β-blokera na skuteczność terapii iwabradyną [4]. Okazało się, że na skuteczność iwabradyny nie miała istotnego wpływu dawka wcześniej przyjmowanego β-blokera, a jedynie wyjściowa czynność serca. Dlatego w nowych wytycznych autorzy polecają rozważyć włączenie iwabradyny nie tylko u chorych z czynnością serca > 70/min pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki β-blokera, lecz także u tych nietolerujących β-blokera. Pozostałych wskazań nie zmieniono – utrzymująca się frakcja wyrzutowa < 35% u pacjentów stosujących inhi-

Tabela 2. PARADIGM-HF – najczęstsze działania niepożądane.

Liczba (%)	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)	P value
Hipotonia			
Objawowa	588 (14,0)	388 (9,2)	< 0,001
Objawowa z ciśnieniem skurczowym krwi < 90 mmHg	112 (2,7)	59 (1,4)	< 0,001
Podwyższone stężenie kreatyniny			
≥ 2,5 mg/dl	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
≥ 3,0 mg/dl	63 (1,5)	83 (2,0)	0,10
Podwyższone stężenie potasu			
> 5,5 mmol/l	674 (16,1)	727 (17,3)	0,15
> 6,0 mmol/l	181 (4,3)	236 (5,6)	0,007
Kaszel	474 (11,3)	601 (14,3)	< 0,001
Obrzęk naczynioruchowy			
Niewymagający leczenia lub wymagający stosowania jedynie leków antyhistaminowych	10 (0,2)	5 (0,1)	0,19
Wymagający stosowania katecholamin lub glikokortykosteroidów, niewymagający hospitalizacji	6 (0,1)	4 (0,1)	0,52
Wymagający hospitalizacji bez niedrożności dróg oddechowych	3 (0,1)	1 (< 0,1)	0,31
Niedrożność dróg oddechowych	0	0	-

P value – wartość P.

bitor konwertazy angiotensyny lub bloker receptora dla angiotensyny oraz bloker receptora dla aldosteronu.

Zmiany objęły także wskazania do terapii resynchronizującej (CRT, *cardiac resynchronization therapy*). W wytycznych z 2012 r. rozważano tę terapię jedynie u chorych w klasach NYHA II–IV i z czasem trwania zespołów QRS nawet od 120 ms w przypadku bloku lewej odnogi pęczka Hisa. W 2013 r. opublikowano wyniki badania Echo-CRT [5], a następnie, w 2015 r., ich dalszą analizę [4], w których wykazano nie tylko brak skuteczności takiej terapii u pacjentów z czasem trwania zespołów QRS < 130 ms, ale także ryzyko zwiększenia śmiertelności. Dlatego w nowych wytycznych CRT jest przeciwwskazane u wszystkich chorych z czasem trwania QRS < 130 ms.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Maciej Jelonek

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
tel.: (22) 599-28-28
e-mail: mjelonek@spcsk.pl

STRESZCZENIE

W artykule omówiono najważniejsze zmiany w diagnostyce i leczeniu niewydolności serca wprowadzone w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 r. Szczególną uwagę poświęcono inhibitorowi neprylizyny oraz szerszemu stosowaniu iwabradyny.

Słowa kluczowe: wytyczne, ESC, 2016, Entresto, PARADIGM-HF

ABSTRACT

In this article we discuss major changes in diagnosis and treatment of heart failure that were published in European Society of Cardiology guidelines 2016. Special attention was given to neprilysin inhibitor and wider application of ivabradine.

Key words: guidelines, ESC, 2016, Entresto, PARADIGM-HF

Piśmiennictwo:

1. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D. et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129-2200.
2. McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S. et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 993-1004.
3. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al.: Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 75-81.
4. Steffel J., Robertson M., Singh J.P. et al.: The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1983-1989.
5. Ruschitzka F., Abraham W.T., Singh J.P. et al.: Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1395-1405.