

KARDIOLOGIA

Rozmawiała Iwona Kazimierska

Niewydolność serca – w oczekiwaniu na nowe europejskie wytyczne

Dlaczego rok 2021 może być przełomowy w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca, mówi prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek, FESC, kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, przewodnicząca elekt Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Podczas VII Łódzkich Warsztatów Niewydolności Serca, które odbyły się w lutym, powiedziała pani, że rok 2021 będzie przełomowy w leczeniu chorych na niewydolność serca.

Potwierdzam, że ten rok powinien być wyjątkowy dla pacjentów z niewydolnością serca. Po raz pierwszy mamy taką sytuację, że kilka nowych leków, o nowych mechanizmach działania, zostało przebadanych w ostatnim czasie pod kątem zastosowania u chorych na niewydolność serca. To są badania na wielotysięcznych populacjach, wszystkie pozytywne, tzn. udokumentowano w nich korzyści z leczenia nową cząsteczką dla pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF).

Latem tego roku zostaną ogłoszone nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*) i jako środowisko kardiologiczne jesteśmy przekonani, że uwzględnia one bardzo dobre wyniki tych dużych badań klinicznych nad nowymi molekułami. Stąd też nadzieja na przełom w leczeniu niewydolności serca.

Poprzednie europejskie wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia niewydolności serca zostały ogłoszone w 2016 r. Jak już pani wspomniała, od tego czasu opublikowano wiele istotnych badań poświęconych tym zagadnieniom. Które z nich uważa pani za najważniejsze?

W wytycznych z 2016 r. pojawiła się po raz pierwszy grupa leków ARNI. Jedynym jej przedstawicielem jest sakubitryl/walsartan. Od tego czasu lek ten był badany w kolejnych populacjach pacjentów z niewydolnością serca. Badania PIONEER i TRANSITION wykazały korzyści z zastosowania ARNI u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HFrEF, u których sakubitryl/walsartan włączono już w okresie przed wypisem, nie czekając z tym do leczenia ambulatoryjnego. Kolejne ważne badania to te, które dotyczyły zastosowania inhibitorów SGLT-2 (flozyn) u pacjentów z udokumentowaną HFrEF leczonych am-



”

Latem tego roku zostaną ogłoszone nowe wytyczne ESC i jako środowisko kardiologiczne jesteśmy przekonani, że uwzględnia one pozytywne wyniki dużych badań klinicznych nad nowymi molekułami

bulatoryjnie, stabilnych pod względem objawów klinicznych, którym dodano flozynę do standardowej terapii niewydolności serca. Te badania to DAPA-HF z dapagliflozyną (2019 r.) i EMPEROR-Reduced z empagliflozyną (2020 r.).

Z kolei badanie GALACTIC (2020 r.) przeprowadzono z bardzo ciekawym lekiem, omekamtiwem mekarbitem, będącym aktywatorem miozyny sercowej, pierwszym przedstawicielem nowej klasy leków o działaniu miotropowym, który bezpośrednio wpływa na mechanizm kurczliwości mięśnia sercowego. W badaniu tym osiągnięto dla leku badanego redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, na który składały się zgon sercowo-naczyniowy lub zdarzenia związane z zaostrzeniem niewydolności serca (hospitalizacja bądź nagła wizyta). Warto podkreślić również badanie VICTORIA poświęcone nowej cząsteczce o nazwie werici-

guat, będącej stymulatorem cykazy guanylowej (sGC). Wykazano korzyści ze stosowania tego leku w populacji pacjentów z HFrEF, którzy niedawno byli hospitalizowani, a więc w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń typowych dla niewydolności serca, takich jak ponowna hospitalizacja z powodu zaostrzenia choroby.

W nowych wytycznych zapewne zostaną uwzględnione flozyny.

Tak uważamy. Obecnie w środowisku kardiologicznym toczy się dyskusja na temat pozycjonowania tej grupy leków w kontekście dotychczasowych algorytmów postępowania terapeutycznego. Gdzie jest ich miejsce w terapii, w którym momencie powinny być włączane u pacjenta z niewydolnością serca? Wam nadzieję, że wskażą to wytyczne.

W ubiegłym roku pojawiła się koncepcja terapii chorych na niewydolność serca opierająca się na pięciu filarach: lek wpływający na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAASi)/ ARNI + β -adrenolityk (BB) + antagonist receptoru mineralokortykoidowego (MRA) + inhibitor SGLT-2 + diuretyk. Czy jest to obecnie rekomendowany model terapii?

Czekamy na wytyczne. Nie możemy lokalnie rekomendować takiej terapii przed ogłoszeniem nowych zaleceń. Mamy natomiast amerykańskie stanowisko eksperckie (ACC), w którym ARNI znajduje się w pierwszej linii leczenia pacjenta z HFrEF, obok BB i MRA. Znalazła się tam również informacja, że inhibitor SGLT-2 można włączać na każdym etapie leczenia, nie czekając na uzyskanie docelowych dawek wcześniej wymienionych przez mnie grup leków. Mamy zatem pewną wskazówkę, żeby nie czekać, lecz włączać tę grupę leków stosunkowo wcześniej, bo poprawiają one rokowanie pacjenta. Potem będzie można dążyć do dawek maksymalnych zalecanych w wytycznych dla standardowej terapii.

Grupa ARNI, a dokładnie jedyny jej przedstawiciel – sakubitryl/walsartan – pojawił się w wytycznych z 2016 r. Obecnie ma on ugruntowaną pozycję w leczeniu chorych na niewydolność serca. Czy uważa pani, że lek ten jest wystarczająco często zalecany przez polskich kardiologów?

Niestety nie. Wynika to przede wszystkim z ceny, ponieważ nie uzyskał on refundacji. W wielu innych krajach europejskich jest refundowany. Terapia jest dość kosztowna. Trzeba pamiętać, że nie jest to jedyny lek przyjmowany przez chorych na niewydolność serca. Myślę też, że wszystko co nowe, wymaga przełamania pewnych barier i przyzwyczajenia, które funkcjonują u każdego chyba lekarza, jeśli chodzi o przepisywanie leków. Molekuła jest stosunkowo nowa. Zasób wiedzy na temat ARNI cały czas się powiększa, jesteśmy przed ogłoszeniem kolejnego badania dotyczącego zastosowania tej grupy leków u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, więc nasza wiedza będzie jeszcze szersza.

Obecnie w Polsce jedynie ok. 5 tys. pacjentów jest leczonych sakubitrylem/walsartanem. Populacja pacjentów z HFrEF stanowi mniej więcej połowę wszystkich chorych na niewydolność serca, których jest w naszym kraju ok. 1,2 mln. Więc są jeszcze bardzo duże obszary do zagospodarowania.

W niewydolności serca istotnym parametrem oprócz ciśnienia tętniczego jest częstość rytmu serca. W celu zwolnienia tętna u chorych z rytmem zatokowym stosuje się β -blokery i iwabradynę. Ta druga jest u nas wciąż niedoceniana, co pokazuje chociażby rejestr QUALIFY. Jak pani sądzi, z czego to wynika?

Iwabradyna jest akurat refundowana, a więc nie ma tu bariery finansowej. Lek ten powinien być proponowany w leczeniu HFrEF, jeżeli chory ma rytm zatokowy, a jego częstość wynosi powyżej 75 uderzeń na minutę. Należy pamiętać, że nie mała część pacjentów z HFrEF ma migotanie przedsionków, które jest kryterium wykluczającym zastosowanie iwabradyny. Ale pozostali, po spełnieniu kryteriów, o których mówiłam, jak najbardziej powinni być leczeni tym lekiem. Myślę, że problem polega na tym, że większość pacjentów z niewydolnością serca jest pod stałą opieką lekarzy rodzinnych, w gabinecie kardiolo-

”

Pacjenci z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory to najbardziej heterogenna populacja pacjentów kardiologicznych. Traktowanie całej tej grupy według jednego kryterium terapeutycznego okazało się niemożliwe



Fot. istockphoto

ga pojawiają się raz na jakiś czas. Lekarze rodzinni mogą mieć obawy co do dołączenia kolejnego leku zwalniającego pracę serca u pacjenta z uszkodzonym sercem. Sądzę, że to jest bariera, która powoduje, że po ten lek sięga się za rzadko, i uważam, że jedyna. Iwabradyna jest lekiem bezpiecznym, generalnie dobrze tolerowanym przez chorych – nie powoduje obniżenia ciśnienia, nie wpływa na pogorszenie funkcji nerek czy układu oddechowego.

Do tej pory rozmawialiśmy o chorych na niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. A czego możemy się spodziewać, jeśli chodzi o pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)? Czy trwają jakieś badania z udziałem tej grupy chorych?

To jest druga połowa całej populacji chorych z niewydolnością serca. Ci pacjenci nie mieli dotychczas przeznaczonego specjalnie dla nich leczenia, które poprawiałyby ich rokowanie. Na całym świecie jest bardzo duży problem z tą grupą chorych – poważne rokowanie, częste hospitalizacje. Przeprowadzono badanie z sakubitrylem/walsartanem (PARAGON) z udziałem chorych na HFpEF, w którym podczas terapii ARNI w pewnych subpopulacjach pacjentów z tym rodzajem niewydolności serca udokumentowano takie same korzyści kliniczne jak u chorych z HFrEF leczonych ARNI. To spowodowało, że 16 lutego tego roku amerykańska *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała nowe wskazanie dla leku sakubitryl/walsartan, którym jest właśnie niewydolność serca z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej prawidłowej, czyli poniżej 60 proc. W Europie nie mamy jeszcze takiej komfortowej sytuacji. Sądzę, że procedura rejestrowania przez *European Medicines Agency* (EMA) wkrótce się rozpocznie.

Są jeszcze inne fakty na horyzoncie. Znowu wracamy do inhibitorów SGLT-2. Z uwagi na plejotropowe właściwości tej grupy leków są bardzo duże nadzieje, że pacjenci z HFpEF odniosą korzyści z ich stosowania. Przytoczę badanie SOLOIST-WHF z sotagliflozyną, do którego rekrutowano chorych na niewydolność serca bez względu na

frakcję wyrzutową hospitalizowanych z powodu zaostrzenia. W podgrupie z zachowaną frakcją wyrzutową okazało się, że również istnieją korzyści ze stosowania tej fozyny w zakresie redukcji ryzyka pierwszorzędnego punktu końcowego. Ponadto toczą się badania dotyczące chorych z HFpEF zarówno dla dapagliflozyny, jak i empagliflozyny, ale musimy trochę poczekać na ich wyniki.

Jest jeszcze bardzo ciekawy aspekt niewydolności serca, która rozwija się u osób z otyłością. Tu pomocna może być grupa leków wykorzystywanych przez diabetologów, a mianowicie agoniści receptora GLP-1. Są one skuteczne w redukcji masy ciała, podaje się je w iniekcjach, mają działanie przeciwzapalne i liczne właściwości plejotropowe. Istnieją przesłanki, że pacjenci z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory oraz otyłością mogliby odnieść korzyści z tego leczenia. Dodam, że pacjenci z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory to najbardziej heterogenna populacja pacjentów kardiologicznych. Traktowanie całej tej grupy według jednego kryterium terapeutycznego okazało się niemożliwe. Dlatego teraz poszukuje się możliwości dobrego leczenia w różnych profilach klinicznych tej jednostki chorobowej. Na przykład zarejestrowanie ARNI przez FDA dla chorych, którzy mają frakcję wyrzutową poniżej prawidłowej, jest już zawężeniem fenotypu.

Czy w najbliższym czasie możemy się spodziewać rejestracji nowych cząsteczek w leczeniu chorych na niewydolność serca?

Na pewno wkrótce dojdzie do rejestracji empagliflozyny w HFrEF, bo dapagliflozyna uzyskała rejestrację w listopadzie ubiegłego roku. Myślę, że kolejnym lekiem będzie wericiguat, który przez FDA został zarejestrowany na początku 2021 r. – teraz czekamy na rejestrację europejską. Dalsze kroki to być może rejestracja sakubitrylu/walsartanu w HFpEF. Nie wiem, jaka będzie sytuacja z lekiem omekantiw mekarbil. Wprawdzie wyniki badania są pozytywne, ale czy zmniejszenie ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca o poniżej 10 proc. będzie wystarczające dla instytucji odpowiedzialnych za rejestrację? ■