

## Znaczenie peptydów BNP i NT-proBNP w świetle aktualnych wytycznych postępowania diagnostycznego i farmakologicznego w niewydolności serca

### *The importance of BNP and NT-proBNP peptides in the light of current diagnostic and pharmacological management guidelines in heart failure*

Agnieszka Skotnicka<sup>1</sup>, Aneta Klotzka<sup>2</sup>, Anna Jablecka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, *Collegium Chemicum*, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

Zespół kliniczny niewydolności serca jest jednym z najpoważniejszych schorzeń dotyczących społeczeństwa krajów rozwiniętych. Postępowanie terapeutyczne ma na celu obniżenie śmiertelności oraz zmniejszenie częstości epizodów hospitalizacji oraz zapobieganie klinicznemu postępowi zespołu i remodelingowi mięśnia sercowego. Kluczowym wyzwaniem systemu opieki zdrowotnej jest potencjalizacja możliwych do osiągnięcia efektów dostępnymi strategiami terapeutycznymi poprzez włączenie narzędzi wspomagających takich jak mierniki skuteczności procesu, czy prowadzenie opieki holistycznej. Punktem wyjścia dla pomyślnej strategii jest klinicznie trafna definicja zespołu. Międzynarodowy zespół ekspertów dziedziny zaproponował uniwersalną definicję niewydolności serca o kluczowym znaczeniu dla klinicyстів, organów zarządzających opieką zdrowotną i ustawodawców, jak i pacjentów. Wprowadzenie i stosowanie nowej definicji niewydolności serca może stanowić istotną składową strategii zwiększania efektywności klinicznej i farmakoekonomicznej realizowanej opieki medycznej pacjentów z niewydolnością serca przy stale rosnącej eksploatacji zasobów systemu opieki medycznej, biorąc pod uwagę prognozy dla zespołu i rosnącej populacji pacjentów. Ponadto dotychczas uzyskane dowody wskazują, iż istnieje znacząca korzyść z wykorzystywania monitorowania poziomu biomarkera dla niewydolności serca, jakim są peptydy natriuretyczne w obniżaniu odsetka hospitalizacji, ogólnej śmiertelności oraz pomimo pewnych niejednoznacznych dowodów istnieje szansa na poszerzenie doświadczeń w zakresie wykorzystania NP prowadzenia responsywnej terapii. (*Farm Współ 2021; 14: 276-283*) doi: 10.53139/FW.20211435

*Słowa kluczowe: definicja niewydolności serca, niewydolność serca, opieka wielodyscyplinarna, peptydy natriuretyczne*

#### Abstract

Heart failure has become one of the medical conditions of the most clinical significance and impact on today's health in developed countries. Therapeutic management focuses on the reduction of mortality and hospitalisation rate as well as prevention of clinical progression of the syndrome and heart muscle remodelling. The key issue is the potentialisation of possible clinical goals by available therapeutic strategies and applying tools and measures of this process in a holistic model of care. The international expert panel proposed a new universal definition of heart failure of significant impact on the healthcare governing bodies, legislators and patients. A new definition may become a meaningful component of the strategy for increasing the clinical and pharmacoeconomic effectiveness of medical care in heart failure in the light of constantly increasing consumption of resources and the size of patients' population. In addition, available evidence highly suggest that there is a potential benefit from monitoring of natriuretic peptide levels in reduction of hospitalisation, mortality and, despite some inconclusive research results, there is an opportunity to use natriuretic peptide in biomarker-led therapy. (*Farm Współ 2021; 14: 276-283*) doi: 10.53139/FW.20211435

*Keywords: definition of heart failure, heart failure, multidisciplinary care, natriuretic peptides*

## Wstęp

Zespół kliniczny niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*) jest jednym z najpoważniejszych schorzeń dotykających społeczeństwa krajów rozwiniętych [1]. Odsetek pacjentów, zarówno w Polsce jak na świecie stale rośnie. Mimo, że wydłuża się długość życia pacjentów z HF, nie maleje śmiertelność, a równolegle istotnie rosną koszty opieki medycznej [2]. W minionych 25 latach liczba chorych podwoiła się w krajach Unii Europejskiej, zaś w Polsce wzrosła niemal trzykrotnie [3]. Prognozuje się, iż do 2030 roku HF zostanie zdiagnozowana u ok. 3% światowej populacji. 80,63% populacji światowej pacjentów z HF to chorzy powyżej 60 roku życia, w Polsce to 88,47%. Najliczniejszą grupę pacjentów na świecie stanowią 75-79-latkowie, zaś w Polsce i EU to 80-84-latkowie [3]. Niewydolność serca w Polsce cechuje najwyższa śmiertelność wśród wszystkich klasyfikowanych jednostek chorobowych. W 2018 roku w Polsce HF była bezpośrednią przyczyną co dziesiątego zgonu i rozpoznawana jako jedna z przyczyn co trzeciego zgonu. Polskich pacjentów charakteryzuje niska przeżywalność, która w okresie 5 lat wynosi średnio 59,4%, a ponad 40% pacjentów nie przeżywa 5 lat, ponad połowa pacjentów w wieku powyżej 80 lat przeżywa jedynie ok. 3 lata od rozpoznania [3].

Postępowanie terapeutyczne ma na celu zmniejszenie śmiertelności, częstości epizodów hospitalizacji i zapobieganie klinicznemu postępowi HF oraz wystąpieniu progresywnego, niepożądanego remodelingu mięśnia sercowego [4]. Pomimo rozwoju zaawansowanych metod leczenia, nasilenie objawów często nie słabnie, obniżając znacząco jakość życia chorych [5,6]. Zoptymalizowana terapia nie niweluje objawów, klasa NYHA (ang. *New York Heart Association*, skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego), wskazana podczas diagnozy początkowej nie ulega poprawie nawet u 50% pacjentów [7,8].

Wysiłki związane ze zwiększaniem efektywności postępowania terapeutycznego wyraźnie przekładają się na koszty opieki. Przytłaczający odsetek nakładów pochłania hospitalizacja, która służy głównie do stabilizacji objawów [9-11]. W Polsce odsetek hospitalizacji, uchodzącej za „najdroższą formę opieki”, przekracza 2,5 krotnie średnią krajów należących do Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, ang. *Organisation for Economic Co-operation*

*and Development*). Wskazanie objawów priorytetowych z punktu widzenia przedszpitalnego postępowania terapeutycznego mogłoby prowadzić do znacznego obniżenia konsumpcji nakładów [12].

Uwzględniając rozmiar wyzwania dla systemu opieki zdrowotnej, jakim jest HF zarówno w Polsce jak i na świecie, kluczowym celem jest potencjalizacja możliwych do osiągnięcia efektów dostępnymi strategiami terapeutycznymi, włączenie mierników skuteczności opieki i prowadzenie opieki holistycznej. Punktem wyjścia dla każdej strategii zaś jest klinicznie trafna, diagnostyka zarówno wstępna jak i monitorująca trajektorię zespołu.

## Aktualne definicje

Aktualnie HF definiowana jest jako zespół kliniczny o zróżnicowanej etiologii i patofizjologii. Wspólnym elementem wszystkich funkcjonujących w piśmiennictwie definicji jest rozpoznanie HF jako zespołu klinicznego z klasterem objawów przedmiotowych i podmiotowych. Zróżnicowanie treści definicji wynika przede wszystkim z wieloaspektowego podłoża przyczynowego ich tworzenia, od użytku podręcznikowego, skupiającego się na patofizjologii, definicji związanych z analizą przebiegu, w przypadku skali ryzyka Framingham, czy też tworzonych pod konkretne zaprojektowane badanie kliniczne. Wspólnym elementem wszystkich definicji (tabela I) jest określenie HF zespołem klinicznym z klasterem objawów podmiotowych i przedmiotowych ze współistniejącymi zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi w mięśniu sercowym. W 2021 r. zarówno eksperci z Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ACC/AHA (ACC, ang. *American College of Cardiology* i AHA, ang. *American Heart Association*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) opublikowali aktualizację wytycznych w zakresie niewydolności serca, uwzględniając udokumentowane postępy w terapii oraz diagnostyce.

Wytyczne postępowania w HF wydane przez ESC i ACC/AHA z 2021 roku odchodzą od uogólnionej definicji i przedstawiają charakterystykę każdego z fenotypów oraz stadiów HF [13,14]. Traktują każdy fenotyp i stadium odrębnie, z dostosowanym postępowaniem terapeutycznym, sterowanym wytycznymi (GDMT, ang. *guideline-directed medical therapy*). Ponadto towarzystwo ACC/AHA opublikowało komunikat naukowy z podsumowaniem dotychczasowych

Tabela I. Oficjalne i obowiązujące definicje niewydolności serca

Table I. Official current definitions of heart failure

Nazwa organizacji	Rok publikacji	Definicja
Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [ESC, ang. <i>European Society of Cardiology</i> ]	2021, 2016	Niewydolność serca to zespół typowych objawów podmiotowych (tj. duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), którym mogą towarzyszyć odchylenia w badaniu przedmiotowym (takie jak poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe), spowodowane zaburzeniami w budowie i/lub czynności serca, które powodują zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienia wewnątrzsercowe w spoczynku lub w trakcie wysiłku
<i>American Heart Association, AHA</i>	2021 & 2017	*Brak uogólnionej definicji obejmującej zespół, a wyszczególnienie specyficznych odmian HF;
	2013	Niewydolność serca jest złożonym zespołem klinicznym, rozwijającym się na skutek wszelkich zmian strukturalnych czy też upośledzenia funkcjonalnego napełniania komorowego lub upośledzonej funkcji wyrzutowej komór. Główne objawy HF to bezdech, męczliwość, które mogą obniżyć wydolność wysiłkową, prowadzić do retencji płynów, na skutek czego rozwija się zastoinowość trzewna, płucna czy obrzęki obwodowe. Część pacjentów doświadcza istotnego upośledzenia wydolności wysiłkowej i obrzęków zaś w małym nasieniu, u innych dominują obrzęki, bezdech i męczliwość
<i>Japanese Heart Failure Association, JCS Japanese Circulation Society, JCS/JHFS, JHFS</i>	2017	Niewydolność serca to zespół kliniczny, na który składa się szereg objawów takich jak duszność, apatia, obrzęki czy obniżona wydolność wysiłkowa na skutek upośledzenia mechanizmów kompensacyjnych mięśnia sercowego prowadzących do rozwoju patologicznych zmian strukturalnych i funkcjonalnych

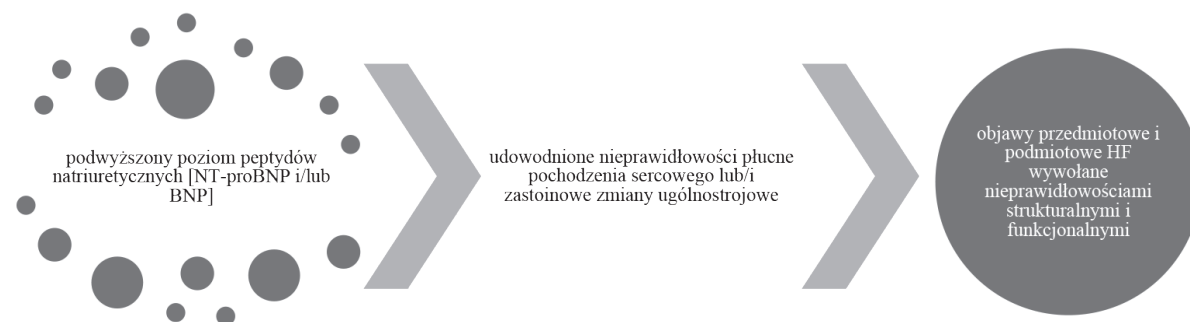
doniesień w zakresie epigenetyki, farmakogenetyki oraz proteomiki pod kątem terapii celowanej HF na etapach prewencji, diagnozy i terapii, co jest spójne z ogólnosiwiatowym trendem postępowania.

Ogłoszenie kolejnej aktualizacji wytycznych w zakresie HF poprzedziła publikacja międzynarodowego zespołu ekspertów dziedziny prezentująca tzw. *uniwersalną definicję niewydolności serca*. Opracowanie uniwersalnej i jednolitej definicji HF ma kluczowe znaczenie dla klinicystów, organów zarządzających opieką zdrowotną, prawodawców i ustawodawców,

jak i pacjentów. Niesie ona bowiem za sobą szanse na skuteczniejsze i porównywalne działanie w świetle stale rosnącego rozpowszechnienia HF, rosnących kosztów bezpośrednich i pośrednich oraz rosnącą dysproporcją w opiece medycznej pacjentów z HF [15].

### Uniwersalna definicja niewydolności serca

Niewydolność serca jest zespołem klinicznym charakteryzującym się potwierdzonymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi (tabela II), aktual-



Rycina 1. Uniwersalna definicja HF [1]

Figure 1. Universal definition of HF [1]

Tabela II. Objawy podmiotowe i przedmiotowe typowe dla niewydolności serca [HF] [1-3]

Table II. Signs and symptoms of heart failure [HF] [1-3]

OBJAWY PODMIOTOWE	OBJAWY PRZEDMIOTOWE
TYPOWE	SZCZEGÓŁOWE
duszność, <i>orthopnoë</i> , napadowa duszność nocna, zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego, męczliwość, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku, obrzęki okołokostne, duszność podczas schyłania ( <i>bendopnea</i> )	zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, objaw wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca, przemieszczenie uderzenia koniuszkowego
MNIEJ TYPOWE	MNIEJ SWOISTE
nocny kaszel, świszczący oddech, utrata apetytu i uczucie pełności, splątanie myśli, depresja, kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenia	wzrost masy ciała powyżej 2 kg na tydzień, utrata masy ciała (w zaawansowanej HF), kacheksja, szmer sercowy, obrzęki obwodowe, trzeszczenia nad płucami, zmniejszony przepływ powietrza i stłumienie wypuku u podstawy płuc, tachykardia, niemiarowy puls, <i>tachypnoë</i> , wodobrzusze, zimne dystalne części kończyn, skąpomocz, niskie tętno, powiększenie wątroby

Tabela III. Poziomy referencyjne peptydu natriuretycznego w diagnostyce HF [2]

Table III. Reference levels of natriuretic peptide in diagnostic of HF [2]

Peptyd natriuretyczny	Ambulatoryjny	Podczas hospitalizacji [dekompensacja]
BNP [pg/ml]	≥ 35	≥ 100
NT-proBNP [pg/ml]	≥ 125	≥ 300

nie lub uprzednio występującymi, wywołanym strukturalnymi i/lub funkcjonalnymi nieprawidłowościami sercowymi (określonymi przez objętość wyrzutową EF <50%, nieprawidłowym powiększeniem jam serca E/E >15, umiarkowanym/ciężkim przerostem komór lub umiarkowanym/ciężkim uszkodzeniem zawężającym odpływ lub prowadzącym do niedomykalności zastawek) i z uprzednio lub aktualnie potwierdzonym przez podwyższony poziom peptydu natriuretycznego względem norm (tabela III) oraz zastoinowymi zmianami płucnymi lub ustrojowymi, obiektywnie udowodnionymi metodami diagnostycznymi jak badania obrazowe (np. RTG klatki piersiowej, ECHO) lub hemodynamiczne w spoczynku lub wysiłkowe, np. cewnikowanie serca. Nowo zaproponowana, uniwersalna definicja nadal „nie wychwytuje” pacjentów asymptomatycznych, u których można stwierdzić ryzyko rozwoju HF, aczkolwiek przy okazji jej tworzenia uwzględniono reklasyfikację stadiów i wskazano jasno fazy objawów przedklinicznych oraz tzw. stadium przed-chorobowe.

Definicja HF, podobnie jak w przypadku innych schorzeń stanowi punkt wyjścia dla celnej diagnozy i wdrożenia adekwatnego postępowania korygującego. Dla nie-specjalistów często niewystarczającym i niejasnym jest określenie „nieprawidłowe zmiany funkcjonalne i strukturalne w mięśniu sercowym”. Kiedy

i jakie identyfikowane zmiany mogłyby być podstawą diagnozy niewydolności serca?

Podstawową różnicą uniwersalnej definicji niewydolności serca od definicji ESC z 2016 roku jest rozpoznanie oparte na prezentacji klinicznej potwierdzonej nieprawidłowym poziomem biomarkera w postaci peptydów natriuretycznych (NP, ang. *natriuretic peptide*): N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz peptydu natriuretycznego typu B (BNP, ang. *B-type natriuretic peptide*). Nieprawidłowy, zarejestrowany poziom jednego, bądź obu z nich jest unikalnym parametrem „wychytującym” pacjentów o kontrolowanym przebiegu, a u których pomimo tymczasowego braku objawów HF (Tabela 2), doszło do pogorszenia się stanu zdrowia. Uniwersalna definicja „nie wyklucza” pacjentów prawidłowo leczonych, u których skuteczna farmakoterapia zapobiega na przykład rozwojowi obrzęków. Obowiązujące definicje przejrzystość ilustrują zaawansowane stadia HF ze swoistymi zmianami patofizjologicznymi, ale pomimo swej szczegółowości mają ograniczoną użyteczność w warunkach ambulatoryjnych i lecznictwie niespecjalistycznym ze względu na wysoką subiektywność objawów i konieczność prowadzenia inwazyjnej i wyspecjalizowanej diagnostyki. Szczególnie w przypadku wczesnego stadium HF u chorych jeszcze niezdiagnozowanych

przez kardiologa pożądane dla identyfikacji zespołu są parametry jednoznaczne, których interpretacja nie przysparza trudności i wątpliwości. Spośród zidentyfikowanych dotąd potencjalnych markerów diagnozy HF, markerem o profilu najbardziej zbliżonym dożądanego uznano peptydy natriuretyczne ze względu na ich przydatność diagnostyczną, prognostyczną oraz użyteczność w wykluczaniu HF jako między innymi przyczyny bezdechu. Kolejnym etapem jest konieczność opracowania szczegółowego protokołu diagnostycznego uwzględniającego metodykę pomiarową i korelację wyników z prezentacją kliniczną.

### **Praktyczny wymiar uniwersalnej definicji niewydolności serca i monitorowania poziomu NPs**

Przejrzysta diagnoza jest gwarantem rozpoczęcia odpowiednio dobranej farmakoterapii z jasno wskazanymi celami pośrednimi. Postępowanie terapeutyczne w HF przebiega przede wszystkim w oparciu o leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, połączenia antagonisty angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ARNI), antagonistów angiotensyny II, beta-adrenolityków, czy iwabradyny, które obniżają śmiertelność i liczbę hospitalizacji [16]. Niestety pomimo dostępnych narzędzi optymalizacji postępowania w przewlekłej HF, ograniczeniami osiągnięcia zamierzonych efektów terapeutycznych są zachowania pacjenta, niedostateczna wiedza niektórych segmentów systemu ochrony zdrowia w zakresie terapii, zawili system ochrony zdrowia i trudności w przepływie informacji [17,18]. Możliwość wykorzystania NPs do monitorowania stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, regulacji dawek leków w kontekście efektów terapii oraz monitorowanie efektywności terapii stanowić może przełomowy punkt w walce z HF [19,20]. Zmiany poziomu NPs zauważalne zarówno w przypadku zaostrzenia przebiegu, jak i poprawy kontroli objawowej zespołu dają podstawy do prowadzenia terapii responsywnej [19]. Dotychczas nie udało się jednoznacznie potwierdzić korzyści dla efektywności terapii [20], ale wiadomo, że monitorowanie poziomu NPs ma istotną wartość prognostyczną [19], skutkuje znaczącą redukcją śmiertelności [21], a według niektórych analiz obniża ogólną śmiertelność o 13%, hospitalizację o 20% [22], może też skutkować obniżeniem ogólnej śmiertelności nawet do 25% i 45% redukcją hospitalizacji [20]. Na podstawie aktualnych doniesień można stwierdzić, że

NPs, a szczególnie NT-proBNP wykazują istotną rolę w ocenie stopnia zaawansowania HFrEF oraz HFpEF, zarówno u pacjentów hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie [23]. Udało się również naświetlić potencjalne wartości graniczne i referencyjne dla oszacowania rokowania. NPs stanowią biomarker dla prognostyki zarówno u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) jak i niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). Potwierdzono, iż stężenie NT-proBNP powyżej 1000 pg/ml wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu lub hospitalizacji, i im wartość jest wyższa, tym gorsze jest rokowanie. Oznaczenie bazowego poziomu NPs jest nieocenionym narzędziem u pacjentów ambulatoryjnych. Utrzymujące się pomimo terapii stężenie powyżej 1000 pg/ml wymaga skierowania pacjenta do kardiologa w celu modyfikacji i intensyfikacji terapii [24]. Wykazano, iż poziom NT-proBNP pozwala znacznie dokładniej oszacować ryzyko przy schorzeniach współistniejących i rokowanie u pacjentów z HFpEF [19].

Wykorzystanie diagnostyczne poziomu NPs od lat systematycznie się rozpowszechnia. Określenie wartości stężeń NPs jest działaniem różnicującym zalecanym w celu wykluczenia, a nie ustalenia rozpoznania HF [16]. Poziom obu peptydów w zbliżonym stopniu koreluje z przebiegiem HF, ale należy pamiętać, iż jest też zależny od wielu niekardiologicznych czynników, jak wiek pacjenta, stopień otyłości, obecność schorzeń jak: anemia, niewydolność nerek, ciężkie poparzenia ciała [14]. Podczas interpretacji wyniku pomiaru poziomu NPs należy uwzględnić wdrożoną farmakoterapię, szczególnie z wykorzystaniem ARNI. Ponieważ peptyd BNP jest substratem dla neprylizyny, połączenie sakubitril/walsartan powoduje wzrost stężenia BNP we krwi, nie ilustrujący jednak właściwego obrazu klinicznego pacjenta w kontekście zaostrzenia się przebiegu HF. W przypadku pacjentów stosujących ARNI, peptydem służącym do monitorowania stanu zdrowia klinicznie trafniejszym jest NT-proBNP, nie będącym substratem dla neprylizyny. Wykazano, iż stosunek NT-proBNP do BNP znacząco się różni w przypadku obecności schorzeń współistniejących, jak np. migotanie przedsionkowe, co może oznaczać, że wartości referencyjne powinny uwzględniać czynniki indywidulne [25].

### **Perspektywa klinycystów**

Definicja niewydolności serca skonstruowana wyłącznie w oparciu o występujące mało specyficzne

(osłabienie, bezdech), subiektywne w ocenie nasilenia objawy podmiotowe może generować trudność w doborze jednolitego, usystematyzowanego postępowania terapeutycznego. Jednym z najważniejszych elementów uniwersalnej definicji jest umożliwienie identyfikacji pacjentów klinicznie bezobjawowych, gdzie o HF świadczy podwyższony poziom peptydów natriuretycznych (tzw. stadium przed-HF) w celu podjęcia działań prewencyjnych rozwoju HF [26]. Odpowiednio do poziomu NPs i prezentacji klinicznej mogą zostać wyznaczone cele i podjęte responsywne działania terapeutyczne. Ponadto oznaczanie stężenia NPs mogłoby częściowo ograniczyć konieczność wykonywania echokardiografii, i kierowanie na poszerzoną diagnostykę zależnie od poziomu NPs, co znacząco zwiększyłoby przepustowość pracowni echokardiograficznych i skróciło czas oczekiwania na badanie.

### Perspektywa badań klinicznych

Ustandaryzowanie definicji HF umożliwia wskazanie jednolitych punktów końcowych i porównywalność wyników badań klinicznych i proponowanych metod terapeutycznych [15].

### Perspektywa pacjenta

Niewydolność serca jako „choroba” widziana oczami pacjenta jest źródłem dezorientacji i zaniepokojenia. Jej postrzeganie wyłącznie poprzez objawy podmiotowe, subiektywnie interpretowane może prowadzić równie prawdopodobnie do mylnego przekonania o wyzdrowieniu i w coraz mniejszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych i dietetycznych, czy też pogłębiania się negatywnego demotywnego nastawienia pacjenta i obniżania jakości życia. W obu przypadkach negatywnie wpływa na efekty leczenia. Pacjent może być przez długi czas podmiotowo bezobjawowy (np. klasa I, wg. skali NYHA) przy jednoczesnym rozwoju zmian strukturalnych na poziomie komórkowym [27]. Niewydolność serca, szczególnie w formie przewlekłej jest zespołem postępującym i wyniszczającym, prowadzącym do ograniczenia aktywności. Ponadto sama nazwa w języku angielskim szczególnie „*failure*”, potocznie rozumiana jako awaria, porażka, czy w języku polskim „niewydolność” kojarzona jest z kalectwem, niedołęstwem i niedomaganiem wzbudza bardzo negatywne emocje u pacjentów i demotywnie ich do działania. Również przedstawiciele ochrony zdrowia tracą czujność w procesie optymalizacji terapii przy ustawianiu objawów

niewydolności serca [28].

We współcześnie propagowanym modelu opieki nad pacjentem z HF z aktywnym współudziałem świadomego pacjenta wskazanie bardziej obrazowych parametrów oceny HF, może zwiększyć alfabetyzm zdrowotny pacjentów i efektywność terapii.

### Perspektywa procesu opieki farmaceutycznej w niewydolności serca

W opiece nad pacjentami z HF znaczny udział mają nie-specjaliści, przedstawiciele podstawowej opieki medycznej i personel wspomagający, jak na przykład farmaceuci, fizjoterapeuci czy dietetycy. Przeważający udział po-diagnostyczny w opiece nad pacjentem z HF mają lekarze nie-kardiolodzy, tj. lekarze rodzinni. Opieka powinna być realizowana w modelu holistycznym, obejmującym postępowanie farmakologiczne oraz interwencje nefarmakologiczne, skutkując poprawą stanu zdrowia i jakości życia pacjentów [29]. Filarami holistycznego modelu postępowania powinny być edukacja pacjenta, optymalizacja farmakoterapii, wsparcie psychologiczne oraz zwiększanie dostępu do opieki specjalistycznej [30]. Udział w tym modelu powinien mieć farmaceuta i za pośrednictwem dedykowanej HF opieki farmaceutycznej (OF) usprawniać postępowanie terapeutyczne [31]. OF obejmuje optymalizację farmakoterapii i edukację prowadząc do zwiększania zaangażowania pacjentów, głównie do przestrzegania zaleceń w zakresie stosowania leków (ang. *medication adherence*) i dotyczących stylu życia [32]. Pomimo niepodważalnej skuteczności współczesnej farmakologii hamulcem terapii jest brak zrozumienia i dezorientacja pacjentów w zakresie stosowania leków oraz brak wiedzy na temat HF [33], opóźniona reakcja pacjenta lub jej całkowity brak na pogarszającą się kontrolę HF oraz brak umiejętności w zakresie samoopieki skutkując hospitalizacją [33,34]. Istnieje wyraźne powiązanie zaostrzenia przebiegu HF i możliwych do uniknięcia hospitalizacji z niepowodzeniem procesu samoopieki [35], dlatego zwiększenie efektywności tego trzonu opieki poprzez OF ma fundamentalną rolę w stabilizacji stanu zdrowia, optymalizacji terapii i poprawie jakości życia [36]. Pacjenci z HF objęci OF stają się bardziej otwarci w werbalizowaniu swoich obaw, czy wątpliwości, co pozwala trafniej dobrać zakres edukacji i eliminować bariery samoopieki [37]. Uniwersalna definicja HF, prognostycznie i terapeutycznie zasadna umożliwi realizację responsywnej opieki i monitorowanie efektywności

procesu optymalizacji farmakoterapii [15]. Wskazanie obiektywnego biomarkera, którego zmianę poziomu można korelować z prezentacją kliniczną i faktycznym stanem pacjenta również w OF, stanowi potencjalny drogowskaz skuteczności realizowanej farmakoterapii. Farmaceuta z uwagi na swoje miejsce w systemie opieki oraz swoją rolę w tejże opiece, nie dysponuje kompleksową diagnostyką, ani specjalistyczną wiedzą, ale dzięki możliwości odniesienia się do jednoznacznego parametru jak NPs w powiązaniu z subiektywną relacją pacjenta, w efekcie podjąć adekwatne, zależnie od faktycznego stanu zdrowia działania. Rolą OF jest identyfikacja i eliminacja rzeczywistych i potencjalnych problemów lekowych u pacjenta z HF i stanowi narzędzie optymalizacji prowadzonej farmakoterapii, daje możliwość wychwytywania problemów lekowych, nietolerancji czy interakcji lekowych pomiędzy wizytami specjalistycznymi, a w oparciu o jednoznaczne kryteria staje się bardziej responsywna.

### Ograniczenia uniwersalnej definicji HF

Uniwersalna definicja nie została jednoznacznie włączona do uaktualnionych w 2021 roku wytycznych ACC/AHA oraz ESC. Towarzystwa odeszły od uogólnionej definicji zespołu, prezentując charakterystykę odrębnych stadiów, co nie-specjalistom może niestety nie ułatwiać identyfikacji stanu chorobowego oraz interpretacji postępowania HF bez konieczności konsultacji z kardiologiem. Może to wynikać częściowo ze zbieżności publikacji uniwersalnej definicji niewydolności serca oraz wytycznych europejskich i amerykańskich.

Zaproponowana uniwersalna definicja HF wskazuje jednoznacznie aktualny trend rozwoju diagnostyki, dążący do zmniejszenia wagi kompo-

nenty subiektywnych objawów raportowanych przez pacjenta w identyfikacji zespołu oraz w ocenie stadium, a wskazaniu bardziej jednoznacznego parametru diagnostycznego, jak jest w przypadku innych schorzeń, na przykład ocenie filtracji kłębuszkowej i albuminurii w niewydolności nerek. Identyfikacja i opracowanie protokołu dla trajektorii HF powinno być kolejnym etapem nowelizacji definicji i wytycznych.

### Wnioski

Wykorzystanie uniwersalnej definicji HF może stanowić istotną składową strategii farmakoeconomicznej i zwiększania efektywności klinicznej responsywnej opieki medycznej w HF przy stale rosnącej eksploatacji zasobów systemu opieki medycznej, nieprzewidywalnej sytuacji, w jakiej może się znaleźć biorąc pod uwagę prognozy dla zespołu. Ponadto dotychczasowe dowody wskazują, iż istnieje znacząca korzyść z monitorowania poziomu NPs w postaci zmniejszenia odsetka hospitalizacji, ogólnej śmiertelności oraz pomimo pewnych niejednoznacznych i niedostatecznych dowodów istnieje szansa na poszerzenie doświadczeń w zakresie wykorzystania NPs jako biomarkerów responsywnej terapii [38].

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Agnieszka Skotnicka  
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku,  
*Collegium Chemicum*, Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań  
☎ (+48 61) 854 66 84  
✉ askotnic@ump.edu.pl

### Piśmiennictwo/References

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
2. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4-25.
3. Kałużna-Oleksy M. Niewydolność serca w Polsce. 2020.
4. Buckberg GD. Congestive heart failure: Treat the disease, not the symptom - Return to normalcy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(4):628-37.
5. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, et al. Symptoms, Depression, and Quality of Life in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2007;13(8):643-8.
6. Lum HD, Carey EP, Fairclough D, et al. Burdensome Physical and Depressive Symptoms Predict Heart Failure-Specific Health Status over One Year. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):963-70.
7. Witte KK, Drozd M, Walker AMN, et al. Mortality reduction associated with  $\beta$ -adrenoceptor inhibition in chronic heart failure is greater in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):136-42.
8. Allen LA, Tang F, Jones P, et al. Signs, symptoms, and treatment patterns across serial ambulatory cardiology visits in patients with heart failure: Insights from the NCDR PINNACLE® registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):80.

9. Park J, Suradi HS. State-of-the-art Structural Interventions in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019;5(3):147-54.
10. Hospitalisation key driver of costs associated with heart failure in the US. *PharmacoEconomics & Outcomes News.* 2020;861[1].
11. Nessler J, Kozierekiewicz A, Gackowski A, et al. Coordinated heart failure care in Poland: Towards optimal organisation of the health care system. *Kardiol Pol.* 2018;76(2):479-487.
12. Moser DK, Frazier SK, Worrall-Carter L, et al. Symptom variability, not severity, predicts rehospitalization and mortality in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2011;10(2):124-9.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology [ESC] With the special contribution of the Heart Failure Association [HFA] of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
14. Thomas M Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810.
15. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Feb 7;S1071-9164(21)00050-6.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2016;74(10):1037-147.
17. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1326-34.
18. Carroll R, Mudge A, Suna J, et al. Prescribing and up-titration in recently hospitalized heart failure patients attending a disease management program. *Int J Cardiol.* 2016;216:121-7.
19. Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart.* 2019;105(15):1182-9.
20. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-20.
21. Bajaj NS, Patel N, Prabhu SD, et al. Effect of NT-proBNP-Guided Therapy on All-Cause Mortality in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(8):951-2.
22. McLellan J, Bankhead CR, Oke JL, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020;25(1):33-7.
23. Lam CSP, Li Y-H, Bayes-Genis A, et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(6):447-51.
24. Nessler J, Straburzyńska-Migaj E, Windak A, et al. Expert consensus on the usefulness of natriuretic peptides in heart failure. *Kardiol Pol.* 2018;76(1):215-24.
25. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006541.
26. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31.
27. Sabbah HN. Silent disease progression in clinically stable heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):469-78.
28. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation.* 2007;116(7):737-44.
29. Sullivan MJ, Hawthorne MH. Nonpharmacologic interventions in the treatment of heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 1996;10(2):47-57.
30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
31. Cheng J. Current perspectives on the role of the pharmacist in heart failure management. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:1-11.
32. Clark AM, Spaling M, Harkness K, et al. Determinants of effective heart failure self-care: A systematic review of patients' and caregivers' perceptions. *Heart.* 2014;100(9):716-21.
33. Evangelista LS, Rasmussen KD, Laramée AS, et al. Health Literacy and the Patient With Heart Failure-Implications for Patient Care and Research: A Consensus Statement of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2010;16(1):9-16.
34. Riegel B, Dickson VV, Cameron J, et al. Symptom recognition in elders with heart failure. *J Nurs Scholarsh.* 2010;42(1):92-100.
35. Formiga F, Chivite D, Manito N, et al. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):237-41.
36. Moser DK, Dickson V, Jaarsma T, et al. Role of self-care in the patient with heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(3):265-75.
37. Lowrie R, Johansson L, Forsyth P, et al. Experiences of a community pharmacy service to support adherence and self-management in chronic heart failure. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):154-62.
38. Stienen S, Bhatt A, Ferreira JP, et al. Bias in natriuretic peptide-guided heart failure trials: time to improve guideline adherence using alternative approaches. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):11-21.