

## Leczenie przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową w świetle wytycznych ESC 2021

### *Treatment for chronic heart failure with reduced ejection fraction according to 2021 ESC guidelines*

Maciej Mazurek, Paulina Styś, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Niewydolność serca (HF, ang. *heart failure*) jest poważną jednostką chorobową, stanowiącą istotny problem kliniczny i ekonomiczny. Rozpoznanie to dotyczy 26 milionów osób na świecie i około 700 tysięcy w Polsce. Poważnym problemem są zaostrzenia choroby, często wymagające hospitalizacji, co stanowi istotne obciążenie systemu ochrony zdrowia. Celem artykułu jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat leczenia niewydolności serca, opartej na wytycznych ESC z 2021 roku. Aby zmniejszyć śmiertelność u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, należy zastosować leki z grup ACE-I lub ARNI, MRA, LBA, SGLT2i. W przypadku obecności zastoiny w krążeniu zastosowanie w leczeniu objawowym znajdują diuretyki pętlowe. Ich jednoczesne i optymalne stosowanie znacznie obniża śmiertelność oraz istotnie redukuje ryzyko ponownych hospitalizacji. Szczególną pozycję zajmują inhibitory SGLT2 (flozyny), które pierwotnie były dedykowane do leczenia cukrzycy typu 2. Najnowsze badania pokazują, że ich zastosowanie w terapii niewydolności serca istotnie poprawia rokowanie wszystkich pacjentów, niezależnie od rozpoznanej cukrzycy. (ACE-I, ang. *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors*; ARNI, ang. *angiotensin receptor-nephilysin inhibitor*; MRA, ang. *Mineralocorticoid receptor antagonist*; LBA, *Leki beta-adrenolityczne*; SGLT2i, ang. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*). (*Farm Współ* 2022; 15: 29-33) doi: 10.53139/FW.20221507

Słowa kluczowe: niewydolność serca, obniżona frakcja wyrzutowa, farmakoterapia

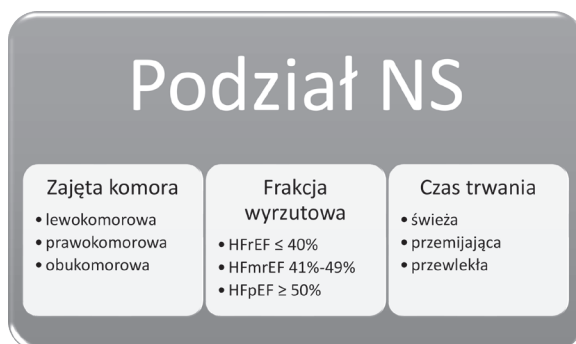
#### Abstract

Heart failure (HF) is a major condition, as well as a substantial clinical and economic problem. This diagnosis concerns 26 million people worldwide, including 700 thousand people in Poland. A major problem in this group of patients is an exacerbation of the disease, oftentimes leading to hospitalization. This generates high hospitalization costs, being a significant burden for the healthcare system at one time. The aim of the article is to summarize the actual treatment for HF, based on ESC 2021 guidelines. To reduce the mortality of every patient with HF, various groups of medications should be used, namely ACE-I or ARNI, MRA, BB, and SGLT2i. If fluid retention is present, loop diuretics should be added to reduce symptoms. Co-administration and optimal use of the drugs significantly lower mortality and reduce the risk of hospitalization at the same time. Particular attention should be paid to one new group of drugs in those guidelines – SGLT2i, which initially succeeded as a treatment for DM2 patients. The newest studies indicate that those medications have a beneficial effect on prognosis in patients with HF, regardless of diabetes history. (ACE-I, Angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARNI, angiotensin receptor-nephilysin inhibitor; MRA, Mineralocorticoid receptor antagonist; BB, Beta Blockers; SGLT2i, ang. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors). (*Farm Współ* 2022; 15: 29-33) doi: 10.53139/FW.20221507

Keywords: heart failure, reduced ejection fraction, pharmacotherapy

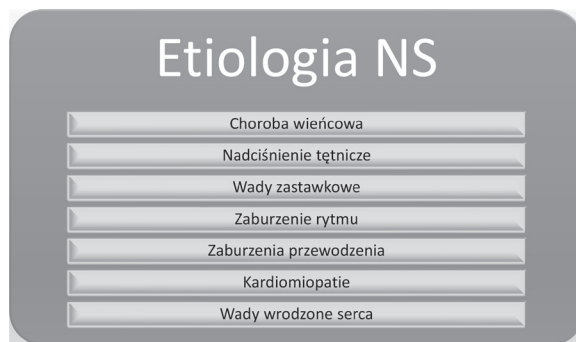
Niewydolność serca jest poważnym schorzeniem kardiologicznym, w którym z powodu zaburzeń czynności serca dochodzi do dysproporcji między zapotrzebowaniem metabolicznym tkanek, a możliwościami ich pokrycia. Tkankowe zaopatrzenie w tlen i substancje odżywcze jest niewystarczające w stosunku do potrzeb, bądź jest utrzymane dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania. Te zaburzenia leżą u podstaw objawów klinicznych charakterystycznych dla niewydolności serca. Do podstawowych z nich zaliczamy: pogorszenie tolerancji wysiłku, męczliwość i uczucie duszności. Do oceny nasilenia tych dolegliwości wykorzystywana jest czterostopniowa skala NYHA. Niewydolność serca dotyka około 26 milionów osób na świecie [1] i około 700 tysięcy Polaków [2]. W Polsce roczna śmiertelność na skutek tej choroby wynosi blisko 11% [3]. Niewydolność serca możemy podzielić ze względu na czas trwania, dominujący charakter dysfunkcji oraz zajęty jamę serca. Wyróżniamy kolejno niewydolność świeżo rozpoznaną, przemijającą i przewlekłą, skurczową i rozkurczową oraz prawokomorową, lewokomorową lub obukomorową (rycina 1). Kolejny klinicznie istotny podział opiera się na frakcji wyrzutowej (*ang. ejection fraction, EF*), czyli procencie objętości napływającej krwi, jaki jest wyrzucany przez lewą komorę podczas jednego skurczu. Biorąc pod uwagę to kryterium opisujemy niewydolność serca z obniżoną, nieznacznie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową.

Niewydolność serca zwykle jest konsekwencją innej choroby, leżącej u podłoża dysfunkcji kardio-



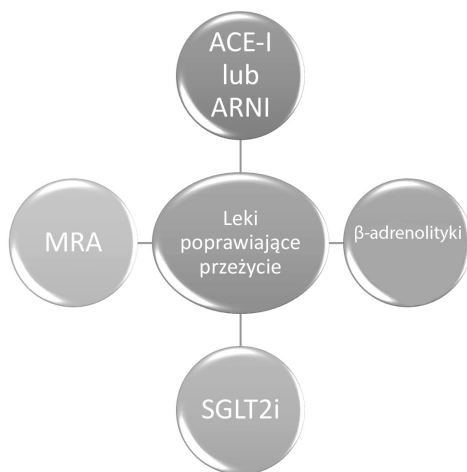
HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.

Rycina 1. Klasyfikacja niewydolności serca  
Figure 1. Classification of heart failure



Rycina 2. Wybrane przyczyny niewydolności serca  
Figure 2. Selected causes of heart failure

miocytów (rycina 2). Najczęstszą z nich jest choroba niedokrwienna serca [2]. Oprócz leczenia choroby podstawowej, będącej przyczyną niewydolności serca, konieczne jest wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii, mającej na celu ograniczenie niekorzystnego remodelingu ścian serca i naczyń krwionośnych, regulację neurohormonalną układu sercowo-naczyniowego oraz w pewnym zakresie regresję powstałych już zmian narządowych. Udowodniono skuteczność pięciu grup leków w redukcji śmiertelności pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, czyli najczęstszym podtypem dysfunkcji. Zaliczamy do nich: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub inhibitory receptora dla angiotensyny i neprylizyny (ARNI), beta-adrenolityki (LBA), antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) oraz inhibitory SGLT2 (flozyny). Zastosowanie wszystkich tych leków otrzymało najwyższą, pierwszą klasę rekomendacji ESC (rycina 3) [4]. Klasę pierwszą zaleceń przypisano również zastosowaniu diuretyków pętlowych w objawowym leczeniu retencji płynów. W celu optymalizacji leczenia i ograniczenia powikłań niewydolności serca konieczne jest, możliwie szybkie i jednoczesowe, wprowadzenie wymienionych grup leków. Jest to kluczowe, ponieważ tak skojarzona terapia istotnie poprawia rokowanie i komfort życia pacjentów. Optymalna farmakoterapia z wykorzystaniem wszystkich wyżej wymienionych grup leków znacząco redukuje śmiertelność w populacji pacjentów z niewydolnością serca. Skuteczne leczenie i redukcja częstości hospitalizacji tych pacjentów jest również niezwykle istotna z perspektywy zarządzania systemem ochrony zdrowia. O tym jak poważnym problemem klinicznym są rehospitalizacje świadczą liczne badania. Częstość



Rycina 3. Schemat leków poprawiających przeżycie w NS wg wytycznych ESC 2021

Figure 3. Diagram of drugs improving survival in HF patients according to 2021 ESC guidelines

ponownych przyjęć do szpitala w ciągu miesiąca od poprzedniej hospitalizacji wynosi ponad 18%, a na przestrzeni 90 dni ponad 30% [5]. Leczenie szpitalne z powodu zaostrzenia niewydolności serca generuje wysokie koszty i jest poważnym obciążeniem całości systemu. Stosując opisane leczenie, ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca jest istotnie zredukowane.

### Farmakoterapia

Inhibitory konwertazy angiotensyny są jednymi z podstawowych leków w leczeniu przewlekłej niewydolności serca [6]. Ich zastosowanie poprawia rokowanie pacjentów, zwiększając przeżywalność, wydolność, redukując nasilenie objawów klinicznych oraz częstość hospitalizacji. Ponadto, u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym, który jest wiodącą przyczyną niewydolności serca, obniżają ryzyko kolejnego takiego incydentu. Ich działanie polega na hamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) na poziomie angiotensyny II, będącej jej inhibitorem. Prowadzi to do ograniczenia syntezy aldosteronu, będącego końcowym hormonem szlaku. Przez hamowanie tego układu, ACE-I wykazują działanie hipotensyjne, zapobiegają remodelingowi lewej komory, w pewnym zakresie powodują regresję zmian, które już zaszły, działają nefroprotekcynie oraz stabi-

lizując na blaszki miażdżycowe. To ten ostatni efekt, wraz z działaniem hipotensyjnym, jest w znacznym stopniu odpowiedzialny za redukcję ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Należy jednak pamiętać o szczególnych sytuacjach klinicznych, które są przeciwwskazaniem do stosowania leków z tej grupy. Do najważniejszych z nich zaliczamy: ciążę i laktację, obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub tętnicy jedynej czynnej nerki, obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie oraz znaczą hiperkaliemię.

Podobne działanie wykazują leki będące antagonistami receptora AT1 dla angiotensyny II, czyli sartany. Działają one na ten sam układ RAA, hamując go na nieco dalszym etapie. Leki te powinny być zastosowane w przypadku nietolerancji ACE-I lub ARNI. Przedstawicielem tej grupy jest walsartan, który może być łączony z sakubitrylem w jednej tabletki ARNI. Drugi z tych leków jest inhibitorem neprylizyny, czyli enzymu odpowiedzialnego za rozkład peptydów natriuretycznych. Przez hamowanie tego procesu dochodzi do wzrostu ich stężeń (szczególnie ANP, BNP i bradykininy) wykazujących działanie wazodylatacyjne, natriuretyczne, hamujące aktywność współczulną i zapobiegające przebudowie lewej komory. Korzyści płynące z zastosowania tego połączenia lekowego zostały udowodnione w badaniu PARADIGM-HF. Badacze wykazali, że skojarzona terapia walsartanem z sakubitrylem pozwala na redukcję częstości zaostrzeń niewydolności serca, obniżenie śmiertelności całkowitej oraz sercowo-naczyniowej w porównaniu z terapią enalaprylem w populacji HFrEF. Dodatkowo w grupie leczonej ARNI odnotowano lepszą jakość życia, poprawę kontroli objawów i obniżone zapotrzebowanie na diuretyki pętlowe [7]. Z tego powodu zaleca się zastosowanie walsartanu z sakubitrylem w ambulatoryjnej opiece nad pacjentami z obniżoną frakcją wyrzutową i obecnością objawów, pomimo leczenia ACEi w maksymalnej dawce. Zastosowanie tego preparatu złożonego może być rozważone u hospitalizowanych pacjentów z niewydolnością serca. W tej grupie pacjentów również wykazano przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią z wykorzystaniem enalaprylu [8].

Następną grupą zalecaną u wszystkich pacjentów z HFrEF są leki hamujące aktywność układu współczulnego, czyli beta-adrenolityki. Redukują one śmiertelność, obniżają częstość hospitalizacji i zaostrzeń niewydolności serca [9]. Ponadto, spowalniają przebieg choroby oraz poprawiają wydolność pacjentów.

Obecnie za podłoże niewydolności przyjmuje się dysfunkcję neurohormonalną, stąd zahamowanie aktywności współczulnej jest kluczowym elementem do ograniczenia pogłębiania tych zaburzeń.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego, to substancje hamujące układ RAA na jeszcze późniejszym etapie, których skuteczność w leczeniu HF potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych [10]. Mechanizm ich działania polega na zablokowaniu łączenia aldosteronu, końcowego hormonu układu RAA, z tkankowymi receptorami. Dwa podstawowe leki zaliczane do tej grupy to spironolakton i eplerenon. Podstawową różnicą między tymi substancjami jest selektywność w stosunku do receptora mineralokortykoidowego. Spirololakton, będący nieselektywnym inhibitorem, wykazuje silniejszy i szerszy efekt terapeutyczny. Wiąże się to również z obecnością specyficznych działań niepożądanych. Szczególnie dotkliwym, niepożądanym efektem u mężczyzn może być ginekomastia. Obydwa wymienione leki mogą zarówno wywoływać, jak i nasilać istniejącą już hiperkaliemię, co wynika bezpośrednio z ich nerkowego mechanizmu działania. Należy szczególnie pamiętać o tym efekcie u pacjentów obciążonych schorzeniami nerkowymi oraz u osób przyjmujących substancje nefrotoksyczne i predysponujące do akumulacji jonów potasu (np. ACE-I lub NLPZ). Zastosowanie tych leków u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek wymaga szczególnej ostrożności i regularnej kontroli parametrów świadczących o ich wydolności.

Nową grupą leków, która jest zalecana wszystkim pacjentom z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową są inhibitory SGLT2 (flozyny). Podczas kongresu ESC w 2021 roku zaprezentowano wyniki przełomowych badań z zastosowaniem dwóch leków z opisywanej grupy - empagliflozyny i dapagliflozyny. Ich główny mechanizm działania polega na hamowaniu czynności kotransportera glukozy-sodowego typu 2 w kanaliku proksymalnym nefronu. W efekcie dochodzi do zahamowania resorpcji zwrotnej glukozy i nasilenia jej utraty z moczem. Skutkuje to obniżeniem glikemii, redukcją ciśnienia tętniczego i masy ciała. Dotychczas leki te znajdowały zastosowanie w terapii pacjentów z cukrzycą typu drugiego. W badaniu EMPEROR-Reduced oceniono wpływ empagliflozyny na funkcjonowanie pacjentów z HF rEF. W grupie badawczej do ówczynie optymalnej farmakoterapii niewydolności serca dołączono empagliflozynę niezależnie od tego czy pacjent ma rozpoznaną cukrzycę, czy

też nie. Grupę kontrolną stanowili pacjenci poddani optymalnej terapii medycznej, przyjmujący *placebo* zamiast flozyny. Złożonym pierwszorzędowym punktem końcowym była śmiertelność sercowo-naczyniowa i hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Wykazano, że dołączenie inhibitora SGLT2 redukuje ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego o 25% niezależnie od występowania cukrzycy [11]. Ponadto, w grupie leczonej empagliflozyną odnotowano mniejsze pogorszenie parametrów nerkowych oraz lepszą kontrolę objawów i poprawę jakości życia.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu DAPA-HF. W grupie badawczej do optymalnej terapii medycznej dołączono dapagliflozynę, a w grupie kontrolnej zastosowano *placebo*. W tym badaniu złożonym pierwszorzędowym punktem końcowym było pogorszenie niewydolności serca oraz zgon sercowo-naczyniowy. W grupie leczonej dapagliflozyną ryzyko wystąpienia tych zdarzeń zostało zredukowane o 26%. Ponadto, zaobserwowano redukcję całkowitej śmiertelności, lepszą kontrolę objawów i poprawę jakości życia [12]. Warto podkreślić, że dołączenie flozyny jest postępowaniem bezpiecznym dla pacjenta, niezależnie od rozpoznanej cukrzycy. W obu badaniach zastosowanie inhibitora SGLT2 nie wiązało się ze wzrostem częstości istotnych działań niepożądanych.

Wyżej opisane grupy leków mają najsilniej udokumentowaną skuteczność w grupie pacjentów z HF rEF, jednak najnowsze doniesienia wskazują potencjalne korzyści z ich zastosowania w populacji HFmrEF. O ile HFpEF ma często odmienne podłoże i dotyka klinicznie różnych pacjentów w porównaniu z HF rEF, o tyle grupa HFmrEF jest postrzegana jako populacja zdecydowanie bliższa grupie ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Ci pacjenci są jedynie na nieco wcześniejszym etapie choroby i z mniej zaawansowanym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Dowodem na to jest zmiana terminologii HFmrEF. Uprzednio skrót ten oznaczał niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową, natomiast obecnie jego rozwinięcie oznacza niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową. Wszystkie grupy leków stosowanych do obniżenia śmiertelności i ryzyka hospitalizacji mają w tej grupie klasę zaleceń IIa, co oznacza, że można rozważyć ich zastosowanie. Korzyści mogą wynikać z zastosowania ACEi/ARB, LBA, MRA, ARNI. Pierwszą klasę zaleceń przypisano jedynie zastosowaniu diuretyków w celu redukcji dolegliwości i leczenia objawowego przy obecności zastojów w krążeniu. W dalszym ciągu

istotnym problemem klinicznym jest leczenie pacjentów z HFpEF. Nie przedstawiono wiarygodnych schematów stanowiących jasne wytyczne postępowania. Nacisk jest kładziony na optymalne leczenie podłoża niewydolności serca i stosowanie diuretyków w celu kontroli objawów. Niezwykle istotne jest leczenie chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia czy niedobór żelaza. W dokumencie ESC z 2021 roku dotyczącym diagnostyki i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca poświecono szczególną uwagę ostatniej sytuacji.

## Podsumowanie

Nowoczesne leczenie niewydolności serca wymaga wielokierunkowego podejścia. Kluczowa jest skuteczna terapia chorób będących jej podłożem. W populacji HFpEF wymagane jest jednak uniwersalne leczenie farmakologiczne ukierunkowane na niewydolność serca. Grupy leków o udowodnionej skuteczności, które

poprawiają przeżycie i redukują częstość rehospitalizacji to ACE-I, ARNI, LBA, MRA oraz inhibitory SGLT2. Szczególną rolę zajmują fozyny, które po raz pierwszy są uwzględniane w rekomendacjach, otrzymując tak silną klasę zaleceń. Każdego pacjenta z niewydolnością serca należy uważnie ocenić pod kątem retencji płynów. W przypadku jej obecności, przy braku przeciwwskazań należy wdrożyć leczenie diuretyczne.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Maciej Mazurek

I Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa

☎ (+48 22) 599 29 58

✉ maciej.mazurek@wum.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
2. Rywik TM, Zielinski T, Piotrowski W i in. Heart failure patients from hospital settings in Poland: population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiol J.* 2008;15(2):169-80.
3. Balsam P, Tyminska A, Kaplon-Cieslicka A, et al. Predictors of one-year outcome in patients hospitalised for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. *Kardiol Pol.* 2016;74(1):9-17.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
5. Khan MS, Sreenivasan J, Lateef N, et al. Trends in 30- and 90-Day Readmission Rates for Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14(4):e008335.
6. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273(18):1450-6.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
8. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48.
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.