

# Leczenie niewydolności serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

## *Treatment of heart failure in patients with chronic kidney disease*

Natalia Wierzbowska, Wiktoria Bosa-Gąsior, Oliwia Bochniak

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

### Streszczenie

Podstawę farmakoterapii w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca stanowią leki oddziałujące na układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz współczulny układ nerwowy. Pacjentom z niewydolnością serca często towarzyszą inne schorzenia, w tym przewlekła choroba nerek. Udowodniono skuteczność ze stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora typu 1 dla angiotensyny II, antagonistów receptora typu 1 dla angiotensyny II z inhibitorem neprylizyny, beta-blokerów, antagonistów aldosteronu oraz inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 w tej grupie pacjentów. Jednak badania dotyczące leczenia niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek nie obejmowały pacjentów w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek, gdzie szacowane przesączanie kłębuszkowe wynosiło  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, przez co dane na temat ich leczenia wciąż pozostają ograniczone. Pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek cechuje gorsze rokowanie, dlatego kluczem do skutecznego leczenia jest interdyscyplinarne podejście specjalistów z obu dziedzin – kardiologii i nefrologii. W publikacji dokonano przeglądu najnowszej literatury na temat leczenia niewydolności serca, której towarzyszy przewlekła choroba nerek. (*Farm Współ* 2023; 16: 98-106) doi: 10.53139/FW.20231609

*Słowa kluczowe: niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-blokery, antagoniści aldosteronu, inhibitory SGLT2*

### Summary

The mainstay of pharmacotherapy in the treatment of patients with heart failure are drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system. Patients with heart failure are often accompanied by other conditions, including chronic kidney disease. Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor type 1 antagonists, angiotensin II receptor type 1 antagonists with a neprilysin inhibitor, beta-blockers, aldosterone antagonists, and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors have been shown to be effective in these patients. However, studies on the treatment of heart failure and chronic kidney disease have not included patients in advanced stages of chronic kidney disease, where the estimated glomerular filtration rate is  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, so data on their treatment is still limited. Patients with heart failure and coexisting chronic kidney disease have a worse prognosis, so a multidisciplinary approach of specialists from both fields – cardiology and nephrology – is vital to successful treatment. The publication reviews the recent literature on the treatment of heart failure accompanied by chronic kidney disease. (*Farm Współ* 2023; 16: 98-106) doi: 10.53139/FW.20231609

*Keywords: heart failure, chronic kidney disease, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, SGLT2 inhibitors*

### Wstęp

Mianem niewydolności serca (NS) określa się stan spowodowany zaburzeniem czynności mięśnia

sercowego, który charakteryzuje spadek pojemności minutowej w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju lub prawidłowa pojemność

minutowa serca, dzięki kompensacji poprzez podwyższenie ciśnienia napełniania jam serca. Wyróżnia się niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) oraz z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with mid-range ejection fraction*, HFmrEF).

Niewydolności serca często towarzyszą inne choroby, wśród których najczęściej rozpoznawaną jest przewlekła choroba nerek (PChN). Badania pokazują, że występowanie PChN w grupie pacjentów z NS zwiększa ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu niewydolności serca. Zgodnie z wyliczeniami ryzyko przypisane populacji (ang. *population attributable risks*, PARs) dla współistniejącej przewlekłej choroby nerek sięga 41% [2]. Niewydolność serca i przewlekła choroba nerek mają wspólne czynniki ryzyka, do których należą m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, miażdżyca czy też wiek. NS i PChN mogą stanowić również czynniki ryzyka dla siebie nawzajem [3].

## Funkcja nerek w niewydolności serca

Serce i nerki odgrywają kluczową rolę w regulacji gospodarki wodnej ustroju. Nagłe pogorszenie funkcji lub nasilenie już obecnej dysfunkcji jednego z wyżej wymienionych organów, może skutkować pogorszeniem czynności tego drugiego. Współwystępowanie nieprawidłowości funkcji lub struktury serca i nerek, w którym patologia jednego organu prowadzi do zaburzeń funkcjonowania drugiego określa się mianem zespołu sercowo-nerkowego (ang. *cardiorenal syndrome*, CRS). Na podstawie kolejności zajmowania narządów (nerki czy serce) oraz w oparciu o charakter przebiegu klinicznego (ostry czy przewlekły) wyodrębniono 5 typów CRS [4].

Dwukierunkowe interakcje między sercem a nerkami prowadzą do postępującego pogarszania się czynności serca i nerek u pacjentów z NS i PChN. W niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową dochodzi do zmniejszenia rzutu serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek. Zmniejszony rzut serca prowadzi do hipoperfuzji narządów chorego, w tym do hipoperfuzji nerek. Upośledzony przepływ krwi przez nerki skutkuje zaburzeniem ich czynności.

Tabela I. Podział niewydolności serca na podstawie frakcji wyrzutowej [1]

Table I. Classification of heart failure based on ejection fraction (EF) [1]

	HFrEF	HFpEF	HFmrEF
nazwa	skurczowa	kategoria przejściowa	rozkurczowa
patomechanizm	upośledzona kurczliwość miokardium		upośledzony rozkurcz miokardium, a tym samym napełnianie jam serca
nieprawidłowości w anatomii serca	rozstrzeń serca		hipotrofia serca
frakcja wyrzutowa lewej komory	≤40%	41-49%	≥50%

Tabela II. Podział zespołu sercowo-nerkowego [4]

Table II. Division of the cardio-renal syndrome [4]

Typ	Nazwa	Patomechanizm
1	ostry zespół sercowo-nerkowy	nagłe pogorszenie czynności serca powoduje ostre uszkodzenie nerek (ang. <i>acute kidney injury</i> , AKI)
2	przewlekły zespół sercowo-nerkowy	przewlekła NS doprowadza do progresji CKD
3	ostry zespół nerkowo-sercowy	AKI doprowadza do ostrego zaburzenia czynności serca
4	przewlekły zespół nerkowo-sercowy	PChN doprowadza do NS
5	wtórny zespół nerkowo-sercowy	choroba ogólnoustrojowa (cukrzyca, sepsa, toczeń rumieniowaty układowy) doprowadza do uszkodzenia serca i nerek

W miarę zaawansowania choroby następuje stopniowa utrata czynnych nefronów. W następstwie hiperfiltracji pozostałe nefrony ulegają przeciążeniu, przerostowi, a następnie stwardnieniu, czemu towarzyszy włóknienie tkanki śródmiąższowej [3].

Według definicji KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) przewlekłą chorobę nerek można rozpoznać jeśli [5]:

1. występuje obniżenie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, które utrzymuje się ponad 3 miesiące
2. występują wskaźniki uszkodzenia nerek, które utrzymują się ponad 3 miesiące:
  - 2.1. laboratoryjne (albuminuria, nieprawidłowości w osadzie moczu, zaburzenie czynności cewek nerkowych),
  - 2.2. nieprawidłowości w badaniach obrazowych,
  - 2.3. nieprawidłowości w badaniu histopatologicznym,
  - 2.4. stan po przeszczepieniu nerki.

W przewlekłej chorobie nerek dawkowanie leków jest uwarunkowane wartościami szacowanego przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated GFR*, eGFR), wyliczonego ze wzoru Cockcrofta-Gaulta [5]:

$$eGFR = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)} \times 72 \text{ (x 0,85 w przypadku kobiet)}}$$

U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, w odpowiedzi na niedociśnienie i spadek perfuzji nerkowej, dochodzi do zwiększenia poziomu reniny, angiotensyny i aldosteronu. Zatrzymywanie płynów w organizmie pozwala zwiększyć ogólnoustrojowe ciśnienie i poprawić przepływ nerkowy, ale powoduje także wzrost obciążenia wstępnego i następczego serca, z czasem prowadząc do pogłębienia niewydolności serca [6].

Tabela III. Stadia przewlekłej choroby nerek [5]  
Table III. Stages of chronic kidney disease [5]

Stadium	GFR	Opis
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR
G3a	45-59	zmniejszenie GFR między niewielkim a umiarkowanym
G3b	30-44	zmniejszenie GFR między umiarkowanym a ciężkim
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR
G5	<15	przewlekła niewydolność nerek

## Farmakoterapia

Udowodnione znaczenie prognostyczne w leczeniu niewydolności serca mają grupy leków takie jak: inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACEIs), antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARBs), antagonistów receptora typu 1 dla angiotensyny II z inhibitorem neprylizyny (ang. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*, ARNI), beta-blokerzy, antagoniści aldosteronu (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRAs), inhibitory SGLT2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*, SGLT2 inhibitors). Wymienione wyżej leki zmniejszają ryzyko zgonu, częstość hospitalizacji z powodu NS oraz nasilenie objawów u pacjentów z HFrEF [1].

## IKA/sartany

Zgodnie z wytycznymi inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) należy stosować u każdego pacjenta z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ≤40% [1]. W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do tej grupy leków alternatywę dla IKA stanowią antagoniści receptora angiotensyny II (tabela IV).

Antagonistów receptora typu 1 dla angiotensyny II (sartany) hamują wiązanie angiotensyny II z receptorem AT1 (ang. *angiotensin II receptor type 1*). Z kolei mechanizm działania IKA polega na blokowaniu konwertazy angiotensyny – enzymu katalizującego przemianę angiotensyny I w angiotensynę II. Spadek syntezy angiotensyny II skutkuje obniżeniem obwodowego oporu naczyń, a także zmniejszonym uwalnianiem aldosteronu. IKA blokują również rozkład rozszerzających naczynia kinin, zwłaszcza bradykininy i kallidyny. Wskazane mechanizmy prowadzą do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego krwi [7].

IKA i sartany mają różnorodny wpływ na układ sercowo-naczyniowy w HFrEF. Obniżając ciśnienie tętnicze powodują spadek obciążenia następczego i odwrócenie przebudowy serca [8]. Badania kliniczne pokazały, że IKA istotnie zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko hospitalizacji z powodu NS u pacjentów z HFrEF [9-11].

Projekt CONSENSUS wykazał, że dodanie enalaprylu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca pozwala na zmniejszenie śmiertelności spowodowanej postępowaniem HF o 27% w skali roku. Wśród pacjentów zaobserwowano istotną poprawę zarówno w oparciu o klasyfikację

NYHA (ang. *New York Heart Association*), jak i na podstawie badań obrazowych [9]. Z drugiej strony w badaniach podkreśla się niewielki wpływ enalaprilu na nagłą śmierć sercową [9,11].

IKA i sartany znalazły swoje zastosowanie w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Poprzez wpływ na obniżenie ciśnienia w kłębuszkach i redukcję białkomoczu, wymienione wyżej leki wykazują działanie nefroprotektoryjne [7].

W badaniu SOLVD odnotowano redukcję hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca niezależnie od występowania przewlekłej choroby nerek. Korzyści nerkowe ze stosowania enalaprilu dotyczyły pacjentów z PChN w stadium do 3B [11].

Dane dotyczące stosowania IKA i sartanów u pacjentów z PChN w stadium 4 są ograniczone, jak również brakuje informacji na temat terapii z wykorzystaniem wspomnianych grup leków u pacjentów z PChN w stadium 5 [11].

W trakcie terapii IKA, wśród pacjentów z PChN odnotowano działania niepożądane takie jak spadek ciśnienia krwi, wzrost stężenia potasu w surowicy i wzrost kreatyniny w surowicy. Jednak ich częstość była porównywalna w grupie otrzymującej *placebo* [11].

W badaniu HEAAL większa dawka losartanu (150 mg) była związana z częstszym pogorszeniem czynności nerek (ang. *worsening of renal function*, WRF) i hiperkaliemią u pacjentów z wyższym stężeniem kreatyniny w surowicy na początku badania. Mimo odnotowanych działań niepożądanych zwiększenie dawki losartanu do 150 mg na dobę pozwoliło na większą redukcję częstości zgonów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z grupą, która otrzymywała losartan w dawce 50 mg na dobę [12].

Zastosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów z HFrEF przeciwdziała autoregulacji eferentnej, powodując wzrost całkowitego przepływu krwi przez nerkę (ang. *renal blood flow*, RBF), a w konsekwencji spadek frakcji filtracyjnej i obniżenie GFR, co budzi niepokój wśród lekarzy prowadzących leczenie. Zjawisko to określa się mianem pseudoWRF (ang. *pseudo-worsening of renal function*). Duże randomizowane badania kliniczne wykazały, że zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek na początku terapii IKA/sartany, nie wiąże się z gorszymi wynikami leczenia, a korzystny efekt tych leków jest nawet większy niż u pacjentów, którzy nie doświadczyli spadku eGFR [13].

## Inhibitory SGLT2

Inhibitory SGLT2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*), zwane flozynami, mają udowodnione znaczenie prognostyczne w rozwoju niewydolności serca. Zgodnie z wytycznymi inhibitory SGLT2 powinny zostać włączone do schematu leczenia u wszystkich pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania cukrzycy. Jednak należy pamiętać, że są one przeciwwskazane u pacjentów z GFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [1].

Inhibitory SGLT2 blokują resorpcję kanalikową glukozy oraz sodu poprzez inhibicję kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2*, SGLT2). Flozyny wpływają na zmniejszenie hiperfiltracji kłębuszkowej, dzięki czemu wykazują działanie nefroprotektoryjne. W następstwie ich działania dochodzi do spadku aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz do nieznacznego spadku objętości osocza. Oba te procesy sprzyjają poprawie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u pacjentów stosujących flozyny. Ma to kluczowe znaczenie w terapii PChN, ponieważ nadciśnienie tętnicze stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób nerek [14].

Zgodnie z wytycznymi zaleca się dapagliflozynę lub empagliflozynę w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym (IKA, beta-adrenolityk, antagonistą aldosteronu) u pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania u nich cukrzycy [1].

Moczopędne i natriuretyczne działanie inhibitorów SGLT2 może przyczynić się do zmniejszenia zastojów w krążeniu płucnym i obwodowym. Dzięki temu włączenie flozyn do schematu leczenia pacjentów z NS pozwala zmniejszyć zapotrzebowanie na diuretyk pętłowy, stosowany u objawowych pacjentów [14].

Randomizowane badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pacjentów z HFrEF. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 zostały zaobserwowane aż do stadium 3B przewlekłej choroby nerek [15-18]. Dane dotyczące 4. stadium PChN pochodzą z badania EMPEROR-Reduced oraz badania EMPULSE [16,17]. Badanie DELIVER wykazało skuteczność i bezpieczeństwo ze stosowania dapagliflozyny u pacjentów z HFpEF i HFmEF oraz GFR > 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [18]. W przypadku 5. stadium PChN brakuje danych dotyczących terapii flozynami u pacjentów z HFrEF.

Projekt DAPA-HF został stworzony w celu oceny długoterminowych efektów stosowania dapagliflozyny

w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i LVEF > 40% oraz eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Leczenie dapagliflozyną w warunkach ambulatoryjnych spowodowało spadek umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmniejszenie częstości hospitalizacji o 26% oraz redukcję nasilenia objawów u pacjentów z objawową HFrEF. W porównaniu z *placebo*, inhibitory SGLT2 wpłynęły na redukcję ciężkich zdarzeń nerkowych oraz działań niepożądanych wynikających z terapii [15].

Badanie EMPEROR-Reduced oceniało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia empagliflozyną w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym u pacjentów z objawami w II i IV klasie według NYHA oraz LVEF  $\leq 40\%$ . Dolna granica eGFR włączenia do badania wynosiła 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Włączenie empagliflozyny do terapii pozwoliło na uzyskanie zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu NS o 25%. Korzyści nerkowe ze stosowania empagliflozyny w porównaniu do *placebo* obejmowały redukcję ciężkich zdarzeń nerkowych oraz poważnych działań niepożądanych [16].

W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania EMPULSE, gdzie dolna granica eGFR włączenia do badania wynosiła tak jak w przypadku EMPEROR-Reduced 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Autorzy projektu EMPULSE udowodnili, że korzyści kliniczne (tj. częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu NS) ze stosowania empagliflozyny nie zależą od wyjściowej wartości eGFR [17].

W badaniu SOLOIST-WHF oceniono wpływ sotagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe po zaostrzeniu niewydolności serca u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Włączenie sotagliflozyny do schematu leczenia skutkowało istotną redukcją zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji w powodu niewydolności serca [19].

### Antagoniści receptora mineralokortykoidowego

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonist*, MRA) mają swoje zastosowanie nie tylko w NS, ale również w PChN gdzie wykazują one działanie przeciwzapalne oraz przeciwdziałają włóknieniu nerek [20].

Eplerenon oraz spironolakton należą do jedynych leków stosowanych u ludzi. Mechanizm działania MRA

opiera się na blokowaniu receptora mineralokortykoidowego (MR), którego nadmierna aktywacja występuje w różnych stanach towarzyszących NS (takich jak nadmierne spożycie soli, stresu metabolicznego, uszkodzenia serca lub naczyń). Dochodzi do niej na szlaku prerreceptorowym (wiązania ligandu – zarówno aldosteronu, jak i innych hormonów steroidowych ze względu na ich podobną budowę chemiczną), receptorowym (na poziomie receptora – zwiększona synteza, zmniejszona degradacja) oraz postreceptorowym (synergia dalszych szlaków aktywowanych również z MR, wzmocnienie sygnału) [21]. Randomizowane badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pacjentów z PChN oraz NS. W badaniu RALES (w którym przeprowadzono obserwację stosując spironolakton w grupie 1,658 pacjentów z NYHA III/IV, HF < 35%) korzyści ze stosowania antagoniści receptora mineralokortykoidowego zostały zaobserwowane aż do stadium 3B przewlekłej choroby nerek, natomiast dane dotyczące PChN w stadium 4 nadal są ograniczone. Podobnie badania wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie zostały do tej pory przeprowadzone. Wykazano, że osoby z obniżonym wyjściowym eGFR wykazywały relatywnie podobną redukcję ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny lub pobytów w szpitalu z powodu NS jak osoby z wyjściowym eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ważnym aspektem była jednak hiperkaliemia występująca częściej u pacjentów z PChN niż u osób z prawidłową funkcją nerek. Wykazano więc, że pacjenci z PChN wymagają nie tylko regularnej kontroli poziomu potasu, lecz także wartości eGFR [22]. W pozostałych badaniach randomizowanych (tj. EMPHESUS i EMPHASIS-HF) dotyczących eplerenonu zaobserwowano podobne wnioski co w wyżej wymienionym badaniu RALES. Jako odstępstwo wykazano większą częstość występowania NS oraz zaburzeń funkcjonowania nerek. Eplerenon wywoływał umiarkowanie częstszy spadek eGFR u osób z wywiadem chorób sercowo-naczyniowych (co również jest często obserwowane niezależnie od stosowania tego leku). Korzyści jednak przeważały nad wadami antagonistów receptora mineralokortykoidowego w odniesieniu do wyników sercowo-naczyniowych oraz nerkowych [23,24].

### Beta-blokerzy

Według najnowszych wytycznych europejskich – zastosowanie  $\beta$ -blokerów jest podstawą leczenia

farmakologicznego pacjentów z HFrEF (jednocześnie stanowiąc leczenie I rzutu). Udowodnione korzystne działanie wykazano u czterech  $\beta$ -adrenolityków tj. karwedilol, metoprolol, nebiwolol i bisoprolol. Różnią się one działaniem na naczynia obwodowe oraz selektywnością wobec receptorów adrenergicznych [25]. Jednym z wielu atutów  $\beta$ -blokerów jest działanie kardioprotekcyjne. Mechanizm kardioprotekcji w niewydolności serca polega na hamowaniu aktywacji neurohumoralnej przede wszystkim poprzez zmniejszenie frakcji wyrzutowej. Dzięki temu obserwowana jest zarówno poprawa kliniczna pacjentów, jak również redukcja działań niepożądanych [26]. W obrębie wielu miejsc w nerce zlokalizowane są włókna eferentne współczulnego układu nerwowego, które przy ich pobudzeniu – prowadzą do reabsorpcji sodu (niezależnie od przepływu krwi przez nerki oraz szybkości filtracji kłębuszkowej). Pośród pacjentów z zaawansowaną PChN zaobserwowano nadreaktywność współczulną na każdym etapie choroby niezależnie od ciśnienia krwi. Jest to powód dla którego warto jest wdrożyć terapię  $\beta$ -blokerami, ponieważ łagodzą one obwodowe efekty aktywności współczulnej jednocześnie przyczyniając się do polepszenia jakości życia osób z PChN [27]. Ponadto wykazano, że ich zastosowanie nie wpływa na zmianę GFR [28].

Pierwszym lekiem z grupy  $\beta$ -blokerów poddanych badaniom randomizowanym był karwedilol. Badania wykonano w roku 1996 (US-Carvedilol) [29] oraz 2001 (CAPRICORN) [30], (COPERNICUS) [31].

Następnie badano działanie bisoprololu (CIBIS-II, 1999) [32], metoprololu w badaniu MERIT-HF (1999) [33] oraz w najnowszym badaniu SENIORS (2005) – nebiwololu [34]. Wymienione badania wykazały korzystny wpływ leczenia  $\beta$ -blokerów – obniżając ryzyko śmiertelności całkowitej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu NS [25].

Pierwotnie przeprowadzone badania nie skupiały się na problematyce związanej ze stosowaniem ww. grupy leków u osób z PChN. Celem sprawdzenia powyższego problemu przeprowadzono metaanalizę do której włączono powyższe badania analizując jedynie działanie  $\beta$ -blokerów pośród podgrupy osób z PChN [28]. Wykazano, że  $\beta$ -adrenolityki zmniejszają ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny do stadium 3B PChN, natomiast w stadium 4 nie zaobserwowano wyraźnych korzyści (ani szkodliwości). Obecnie nie zostały przeprowadzone badania dotyczące zastoso-

wania tej grupy leków u pacjentów z HFrEF w stadium 5 PChN.

## ARNI

Antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ang. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor*, ARNI) są stosunkowo nową grupą leków stosowaną w leczeniu niewydolności serca (wprowadzone do wytycznych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2016 roku), jednakże już w tak krótkim czasie jedyny przedstawiciel tej grupy – sakubitryl/walsartan osiągnął ogromny sukces terapeutyczny przekładający się na pozytywne skutki leczenia HFrEF [35]. Krótkotrwała aktywacja systemu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) wpływa na prawidłowe funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Prowadzi do retencji wody i sodu oraz wpływa na wazokonstrykcję – co skutkuje prawidłowym rzutem serca, niskim ciśnieniem krwi oraz jest korzystne w mechanizmie adaptacyjnym wczesnych stadiów NS. Długotrwała aktywacja RAAS powoduje przebudowę strukturalną oraz dysfunkcję mięśnia sercowego (wzrost obciążenia wstępnego i następczego, pogarsza czynność lewej komory). Peptydy natiuretyczne (NP) są aktywowane w celu zrównoważenia działania RAAS oraz układu współczulnego (ułatwiają wydalanie wody i sodu oraz wazodylatację). Neprylizyna jest głównym enzymem rozkładającym NP. W warunkach fizjologicznych stężenie NP jest odwrotnie skorelowane z aktywacją układu RAAS, podczas gdy w NS ta korelacja jest dodatnia – poziomy NP są proporcjonalne do uszkodzenia serca (prawdopodobnie działając jako mechanizm kompensacyjny). Poprzez inhibicję neprylizyny dochodzi do utrzymania korzystnego wpływu NP na układ sercowo-naczyniowy i zapobieganie negatywnym skutkom nadmiernej aktywacji układu RAAS [36]. Połączenie działania inhibitora neprylizyny z blokerem receptora angiotensyny jest wysoce skuteczne w leczeniu NS – co udowodniono w niżej wymienionych badaniach.

Celem zbadania przydatności sakubitrylu/walsartanu w leczeniu pacjentów z HFrEF przeprowadzono dwa duże randomizowane badania kliniczne. Pierwsze zostało opublikowane w 2014 roku – PARADIGM-HF [37] oraz drugie w 2019 – PIONEER [38].

Pierwsze badania PARADIGM-HF skupiało się na porównaniu działania ARNI z IKA. Wykazano, że nowa grupa leków może być stosowana jako zamiennik IKA/sartany lub nawet w terapii pierwszej linii leczenia HFrEF

Tabela IV. Kryteria włączenia farmakoterapii niewydolności serca w oparciu o eGFR. Opracowanie na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Table IV. Inclusion criteria for pharmacotherapy of heart failure based on eGFR. Based on the guidelines of the Polish Cardiac Society

Grupa leków		Kryteria włączenia farmakoterapii w oparciu o eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Kaptopril	≥40	dawka nie wymaga dostosowania do klirensu kreatyniny
		<40	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
	Enalapril	≥80	dawka nie wymaga dostosowania do klirensu kreatyniny
		<80	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
	Lisinopril	≥80	dawka nie wymaga dostosowania do klirensu kreatyniny
		<80	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
	Ramipril	≥60	dawka nie wymaga dostosowania do klirensu kreatyniny
		<60	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
	Trandolapril	≥30	dawka nie wymaga dostosowania do klirensu kreatyniny
		<30	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
Inhibitory SGLT2	Dapagliflozyna	≥25	można rozpoczynać i kontynuować leczenie
		<25	nie zaleca się rozpoczynania leczenia
	Empagliflozyna	≥20	można rozpoczynać i kontynuować leczenie
		<20	nie zaleca się rozpoczynania leczenia
Antagoniści aldosteronu	Eplerenon	≥30	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
		<30	nie zaleca się stosowania leku
	Spironolakton	≥30	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
		<30	nie zaleca się stosowania leku
Beta-adrenolityki	Bisoprolol	≥20	można rozpoczynać i kontynuować leczenie
		<20	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
	Karwedilol	–	dawka nie wymaga dostosowania do klirensu kreatyniny
	Metoprolol (bursztynian)	–	dawka nie wymaga dostosowania do klirensu kreatyniny
	Nebivolol	≥30	można rozpoczynać i kontynuować leczenie
		<30	nie zaleca się rozpoczynania leczenia
ARNI	Sakubitryl/walsartan	15-60	dostosowanie dawki do klirensu kreatyniny
		<15	nie zaleca się stosowania leku

[37]. W badaniu PIONEER-HF zbadano funkcję nerek u pacjentów z HFrEF oraz PChN stosujących dwie grupy leków – ARNI i IKA (enalapryl). Dowiedziono o podobnym pogorszeniu funkcji nerek w tej grupie pacjentów, co ukazuje podobne bezpieczeństwo stosowania zarówno IKA – jak i nowe ARNI [38]. Ponadto zaobserwowano również spowolnienie spadku eGFR w czasie przy stosowaniu sakubitrylu/walsartanu, natomiast różnice nie były znaczące od enalaprylu [39]. Obniżenie eGFR jest spowodowane poprzez rozszerzenie naczyń tętniczych odprowadzających. Połączenie leków w ARNI powoduje korzystne działanie w hamowaniu skurczu tętniczek odprowadzających w nerce, co pozwala uniknąć ciśnienia kłębuszkowego i łagodzi uszkodzenie nerek.

Ponadto NP może wpływać na osłabienie hiperreabsorpcji sodu w kanalikach bliższych, działając w ten sposób na zmniejszenie ciśnienia śródkłębuszkowego. Ta korzystna równowaga hemodynamiczna prawdopodobnie wyjaśnia dlaczego eGFR pacjentów przyjmujących ARNI stabilizuje się, zamiast spadać [40].

Po analizie podgrupy stosującej ARNI zaobserwowano obniżenie pierwszorzędownego punktu zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu NS oraz występowania śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z enalaprem aż do stadium 3B PChN. Z powodu wykluczenia pacjentów z NS i PChN o stadium 4 i 5 – nie ma informacji na temat stosowania ARNI w tej grupie chorych [39].

## Podsumowanie

Współwystępowanie PChN z HFrEF do niedawna kojarzone było ze znacznym ograniczeniem we wprowadzeniu indywidualnej terapii leczenia NS. Jednak dotychczasowe badania sugerują, że większość proponowanych terapii jest zgodna z wytycznymi leczenia HFrEF do stadium 3B PChN, a nawet w niektórych grupach leków – do stadium 4. Często korzyści, jakie są czerpane z wprowadzonej terapii w tej grupie pacjentów przewyższają negatywne skutki (jakim może być m.in. obserwowany nieznaczny spadek eGFR) i nie należy ich z tego powodu odstawiać. Jak pokazują coraz nowsze wyniki badań – w niedalekiej przyszłości być może będziemy mogli stosować leki z minimalną ilością działań niepożądanych i coraz lepszym ocze-

kiwanym rezultatem celem polepszenia rokowania u pacjentów z PChN i NS.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Natalia Wierzbowska  
Katedra i Zakład Fizjologii,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin  
☎ (+48 91) 466 16 11  
✉ oliwia.bochniak@pum.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

- 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;42:3599-726.
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:103-11.
- Scheffold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:610-23.
- Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol*. 2010;164:33-8.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3:19-62.
- Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation*. 2018;138:929-44.
- Zhang F, Liu H, Liu D, et al. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19:72.
- Shearer F, Lang CC, Struthers AD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:459-67.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
- Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol*. 2013;167:151-6.
- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374:1840-8.
- Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:41-8.
- Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5863.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143:298-309.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
- Voors AA, Damman K, Teerlink JR, et al. Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1844-52.
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1217-25.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28.



20. Baran W, Krzemińska J, Szlagor M, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists-Use in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9995.
21. Buonafine M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2018;31:1165-74.
22. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2082-9.
23. Rossignol P, Cleland JG, Bhandari S, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation.* 2012;125:271-9.
24. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail.* 2014;7:51-8.
25. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Perrone Filardi P. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur J Intern Med.* 2021;88:9-14.
26. Argulian E, Bangalore S, Messerli FH. Misconceptions and Facts About Beta-Blockers. *Am J Med.* 2019;132:816-9.
27. Weir MA, Herzog CA. Beta blockers in patients with end-stage renal disease-Evidence-based recommendations. *Semin Dial.* 2018;31:219-25.
28. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2893-904.
29. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation.* 1996;94:2800-6.
30. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385-90.
31. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106:2194-9.
32. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
33. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7.
34. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
35. Chuda Anna, Lelonek Małgorzata. Kandydat do nowej terapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową—ARNI (angiotensin receptor-nephrylysin inhibitor). *Przewodnik klinicysty. Folia Cardiologica.* 2017;12.4:397-404.
36. Sutanto H, Dobrev D, Heijman J. Angiotensin Receptor-Nephrylysin Inhibitor (ARNI) and Cardiac Arrhythmias. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8994.
37. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-nephrylysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
38. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin- nephrylysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-48.
39. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-nephrylysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6:489-98.
40. Tersalvi G, Dauw J, Martens P, Mullens W. Impact of Sacubitril-Valsartan on Markers of Glomerular Function. *Curr Heart Fail Rep.* 2020;17:145-52.