



**REDAKTOR DZIAŁU**  
 prof. dr hab. n. med.  
 Jarosław Drożdż  
 Klinika Kardiologii  
 I Katedra Kardiologii  
 i Kardiochirurgii  
 Szpital im S. Sterlinga  
 Uniwersytet  
 Medyczny w Łodzi

# Najnowsze badania kliniczne z zakresu niewydolności serca – Berlin 2010

*Jarosław Drożdż*

Klinika Kardiologii,  
 I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii  
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Adres do korespondencji**

prof. Jarosław Drożdż  
 Klinika Kardiologii,  
 I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii  
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
 ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź  
 e-mail: jaroslaw.drozd@umed.pl

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (11): 61-65

Od 29 maja do 1 czerwca 2010 roku odbywał się w Berlinie coroczny Kongres European Heart Failure Association. Stery tej organizacji na dwa najbliższe lata przejął Polak – prof. Piotr Ponikowski z Wrocławia. Zaprezentowano najnowsze wyniki wielośrodkowych programów badawczych. Dzięki ich znajomości jest szansa na poprawę skuteczności leczenia niewydolności serca, choć od ogłoszenia wyników do wdrożenia do praktyki klinicznej może jeszcze upłynąć trochę czasu. Z poniższego zestawienia wynika, że nie zawsze terapia, której podstawy wydają się uzasadnione patofizjologicznie, a wstępne wyniki bywają obiecujące, wpływa korzystnie. Ocenie podlegają coraz bardziej zaawansowane technologicznie urządzenia i nowoczesne leki. Zwiększy to z pewnością koszty leczenia, ale wszyscy czekamy na skuteczniejszą terapię stale rosnącej populacji chorych z niewydolnością serca. Już dziś ocenia się, że może ona liczyć milion chorych, a liczba ostrych niewydolności serca zbliża się do liczby ostrych zespółów wieńcowych.

## Badanie BENEFICIAL

**OPIS BADANIA**

Ocena wpływu klinicznego alagebrium w grupie 102 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

**CEL TERAPII**

Jednym z magazynowanych produktów przemiany materii są końcowe produkty glikacji białek. Ich zwiększone stężenie opisywano u chorych z cukrzycą oraz pacjentów z niewydolnością nerek, a także u palaczy tytoniu. Wykazano ich wpływ na progresję niewydolności serca. Alagebrium przerywa szlak metaboliczny końcowych produktów glikacji białek, a w pierwszych badaniach z jego zastosowaniem obserwowano korzystny wpływ na funkcję rozkurczową lewej komory.

## **BADANA POPULACJA**

Badaniem objęto pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 45%.

## **WYNIKI**

Nie obserwowano poprawy wydolności pacjentów ocenianej w teście wysiłkowym z pomiarem pochłaniania tlenu. Nieistotne różnice między badanymi grupami dotyczyły także pomiarów biochemicznych (NT-proBNP) oraz echokardiograficznych. W grupie przyjmującej badaną substancję stwierdzono zwiększenie wymiaru końcowo-skurczowego (2,9 mm różnicy w porównaniu z grupą placebo) oraz końcoworozkurczowego (2,8 mm różnicy).

## **PODSUMOWANIE**

W badaniu nie wykazano korzyści klinicznych po 36 tygodniach podawania alagebrium wśród chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

## **Badanie CUPID**

### **OPIS BADANIA**

Badanie kliniczne II fazy oceniało działania biologiczne terapii genowej u 39 pacjentów z niewydolnością serca.

### **CEL TERAPII**

Ocenia się, że aktywowana wapniem ATP-aza siateczki śródplazmatycznej (SERCA2a) transportuje  $\frac{3}{4}$  jonów wapnia z cytozolu do retikulum endoplazmatycznego. Zmniejszenie aktywności SERCA2a towarzyszy dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Niedawno wykazano, że przywrócenie aktywności SERCA2a poprawia funkcję skurczową i wywiera wyraźny wpływ lusitropowy. Wykorzystując wektor wirusowy i techniki rekombinacji genowej, zsyntetyzowano nowy lek (AAV1/SERCA2a), który ma odbudować nieprawidłową aktywność enzymu.

### **BADANA POPULACJA**

Badaniem objęto pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA), w stabilnym stanie klinicznym od co najmniej 30 dni poprzedzających włączenie do badania, z maksymalnym pochłanianiem tlenu  $<20$  ml/kg/min i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%. U wszystkich chorych implantowano automatyczny kardiowerter-defibrylator, a u wybranych pacjentów spełniających kryteria z aktualnych rekomendacji poszerzono zabieg o terapię resynchronizującą.

### **WYNIKI**

Obserwowano istotną poprawę kliniczną, której towarzyszyło obniżenie stężenia NT-proBNP, zwiększenie wydolności fizycznej oraz poprawa parametrów echokardiograficznych. Pewnym ograniczeniem jest powstawanie przeciwciał przeciwko AAV (wektor wirusowy zależny od adenowirusów)

u prawie 40% pacjentów z niewydolnością serca. Badany lek był bezpieczny w obserwacji 6-miesięcznej. Trwa analiza 2-letniej obserwacji.

## **PODSUMOWANIE**

W 6-miesięcznej obserwacji wykazano wyraźne korzyści niezależne od dawki preparatu w każdej z analizowanych kategorii oceny klinicznej. Badanie otwiera kartę terapii genowej w leczeniu niewydolności serca.

## **Badanie DUEL**

### **OPIS BADANIA**

Badanie kliniczne III fazy porównywało skuteczność furosemidu i torasemidu w grupie 470 pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

### **CEL TERAPII**

Diuretyki pętłowe w aktualnych rekomendacjach postępowania w ostrej niewydolności serca są lekami pierwszego rzutu, podobnie jak leki rozszerzające naczynia (gdy ciśnienie rozkurczowe przekracza 90 mm Hg). Mimo niekorzystnego profilu bezpieczeństwa są nadal szeroko stosowane, znacznie częściej niż wazodilatory. Po ogłoszeniu wyników badania TORIC furosemid coraz częściej jest zastępowany torasemidem z powodu łagodniejszego wpływu na gospodarkę elektrolitową i dłuższego czasu działania. Co interesujące, potwierdzono także działanie torasemidu zapobiegające włóknieniu mięśnia sercowego, co może dodatkowo sprzyjać poprawie w zaawansowanych stadiach niewydolności serca.

### **BADANA POPULACJA**

Badaniem objęto 470 hospitalizowanych pacjentów z dekomensacją przewlekłej niewydolności serca, którzy wymagali w opiece ambulatoryjnej podawania diuretyków pętlowych w dawce przekraczającej 40 mg na dobę.

### **WYNIKI**

U chorych leczonych torasemidem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi furosemid poprawa kliniczna z ustąpieniem objawów zastoju następowała 4 dni wcześniej. Przekładając to na łatwo mierzalny ubytek masy ciała, średnia różnica między grupami wynosiła 4,4 kg. Poprawie towarzyszyło istotne obniżenie wskaźnika płucno-sercowego w badaniu rentgenowskim oraz zmniejszenie objętości lewej komory w badaniu echokardiograficznym. Istotnie rzadziej obserwowano pogorszenie funkcji nerek, hipokaliemię i inne objawy niepożądane terapii.

### **PODSUMOWANIE**

Badanie wykazało przewagę torasemidu nad furosemidem w leczeniu ostrej dekomensacji przewlekłej niewydolności serca. Lek okazał się skuteczniejszy w łagodzeniu objawów niewydolności i charakteryzował się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

## Badanie MUSIC

### OPIS BADANIA

Badanie kliniczne oceniało przydatność stałego monitorowania nawodnienia u chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

### CEL BADANIA

Monitorowanie stanu uwodnienia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca jest skutecznym sposobem zapobiegania dekompensacji i stwarza możliwość modyfikacji leczenia, zanim dojdzie do konieczności pobytu w szpitalu. Codzienny pomiar wagi ciała, choć niezwykle prosty, jest rzadko wykorzystywaną metodą oceny stanu uwodnienia. Wykorzystując zmienność załamków R w analizie stale zapisywanego elektrokardiogramu, można dziś dokonać impedancyjnej oceny zawartości płynu w organizmie. Nowoczesne elektrody utrzymują stabilny sygnał EKG przez 7 dni i co taki czas wymagają wymiany na nowe. Bezprzewodowe sposoby komunikacji za pomocą telefonu komórkowego pozwalają na codzienną analizę nawodnienia, wyprzedzając wystąpienie jawnej klinicznie dekompensacji.

### BADANA POPULACJA

Badaniem objęto 180 chorych w III i IV klasie czynnościowej wg NYHA i frakcją wyrzutową poniżej 40%. Stabilny sygnał EKG oraz zgodę na 3-miesięczne monitorowanie uzyskano od 100 pacjentów.

### WYNIKI

W czasie obserwacji doszło do 21 epizodów dekompensacji niewydolności serca. U 12 pacjentów uzyskano dane stanu uwodnienia poprzedzające wystąpienie objawów klinicznych. Badanie pozwoliło określić wartości graniczne badanych parametrów impedancji, które średnio o 9 dni poprzedzały wystąpienie objawów wymagających hospitalizacji.

### PODSUMOWANIE

Stać nieinwazyjna ocena stanu uwodnienia dała bardzo obiecujące wyniki. Konieczna jest jednak ciągła analiza napływających przez centrum analityczne danych. Choć ponad połowa pacjentów może odnosić korzyści z proponowanego nadzoru, to wymagany jest bezzwłoczny dostęp do lekarza w celu modyfikacji leczenia oraz identyfikacji czynnika wyzwalającego dekompensację choroby.

## Badanie RFA-HF

### OPIS BADANIA

W badaniu oceniano wynik kliniczny ablacji układu przewodzącego serca w grupie 41 pacjentów z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca.

### CEL TERAPII

Terapia resynchronizująca jest jedną z metod nowoczesnej elektroterapii. Polega na implantacji elektrod poza

typowe miejsca w prawym przedsionku i prawej komory, także do mięśnia komory lewej. Wykorzystywana tu jest jedna z żył serca wpływająca do zatoki wieńcowej. Synchroniczna praca obu komór oraz właściwe wykorzystanie funkcji przedsionków poprawia funkcję lewej komory i wyraźnie zmniejsza jej rozmiary, czego najlepszym dowodem jest wyraźna redukcja niedomykalności mitralnej. Działaniom tym towarzyszy poprawa parametrów klinicznych oraz, co najważniejsze, zmniejszenie śmiertelności. Od ogłoszenia wyników badania CARE-HF stale wzrasta liczba chorych leczonych tą techniką. Jednoznacznymi kryteriami kwalifikacji do wszczęcia urządzenia jest zaawansowana niewydolność serca mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, z obniżoną funkcją skurczową lewej komory oraz poszerzonym zespołem QRS w spoczynkowym elektrokardiogramie. Ograniczeniem metody była dotychczas konieczność utrzymania rytmu zatokowego u leczonych pacjentów. W badaniu RFA-HF oceniano skuteczność leczenia terapią resynchronizującą chorych z migotaniem przedsionków, którzy spełniali pozostałe kryteria kwalifikacji. U badanych pacjentów przeprowadzono izolację żył płucnych i inne techniki ablacji, wykorzystując prąd o częstotliwości radiowej. Celem tych zabiegów było przywrócenie rytmu zatokowego.

### BADANA POPULACJA

Z grupy 366 pacjentów wyselekcjonowano 41 chorych i randomizowano do leczenia farmakologicznego bądź inwazyjnego przywrócenia rytmu zatokowego za pomocą ablacji. Skuteczność opisanych wyżej zabiegów wynosiła zaledwie 50% przy niebagatelnym odsetku powikłań sięgającym 15% (jeden udar mózgu 6 dni po ablacji, dwie tamponady serca oraz jedna hospitalizacja z powodu zaostżenia niewydolności serca w pierwszym tygodniu leczenia).

### WYNIKI

U chorych leczonych za pomocą ablacji po 6 miesiącach obserwacji wykazano wyższą frakcję wyrzutową lewej komory. Pozostałe parametry były porównywalne w obu ramionach próby.

### PODSUMOWANIE

W badaniu obserwowano jedynie wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory serca kosztem znacznego odsetka powikłań okołozabiegowych. Wydaje się, że dopiero połączenie skuteczniejszej i bezpieczniejszej terapii inwazyjnej z nowymi lekami może przynieść poprawę w omawianym powyżej problemie klinicznym.

## Badanie TRIDENT-1

### OPIS BADANIA

Badanie kliniczne III fazy oceniało wyniki kliniczne leczenia za pomocą antagonisty receptora dla adenozyliny A1 – tonapofylliny – w grupie 420 pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

## **CEL TERAPII**

Zastosowanie kliniczne leków tej grupy wynika z obserwacji, że u niemal połowy chorych z niewydolnością serca obecna jest też niewydolność nerek o różnym stopniu zaawansowania. Współwystępowanie tych chorób określa się czasem jako zespół sercowo-nerkowy. Z jednej strony pogłębienie dysfunkcji nerek przyspiesza rozwój niewydolności serca, a z drugiej – progresja niewydolności serca wiąże się z pogorszeniem funkcji nerek. Nakładająca się oporność na diuretyki oraz wydłużenie czasu eliminacji leków stanowi coraz większy problem w terapii. Nowa klasa leków, antagoniści receptora dla adenozyliny A1, wykazuje działanie ochronne nerek i może wykazywać również szczególnie działanie w zespole sercowo-nerkowym. Zastosowanie podobnej substancji, rolofylliny, ocenianej w badaniu PROTECT, wiązało się z pewną poprawą kliniczną bez wpływu na przeżycie.

## **BADANA POPULACJA**

Badaniem objęto pacjentów w fazie dekompensacji wcześniej rozpoznanej niewydolności serca i z umiarkowaną niewydolnością nerek.

## **WYNIKI**

W grupie otrzymującej większe dawki leku obserwowano nieznacznie szybsze ustępowanie duszności, bez wpływu na masę ciała leczonych pacjentów. Niestety, towarzyszyło im pogorszenie parametrów nerkowych.

## **PODSUMOWANIE**

Badanie nie wykazało korzyści klinicznych z podawania tonapofylliny w ostrej niewydolności serca.

## **Badanie Phrenic nerve stimulation study**

### **OPIS BADANIA**

Badanie oceniło możliwość stymulacji nerwu przeponowego w grupie 13 pacjentów z ośrodkowym bezdechem nocnym i przewlekłą niewydolnością serca.

## **CEL TERAPII**

Zaburzenia oddychania o typie bezdechu są częstsze, niż się powszechnie uważa. Bezdech senny i niewydolność serca w wynikach wielu badań wskazują na bardzo wysoką śmiertelność. Wyróżnia się dwa typy bezdechu: obturacyjny, będący następstwem okresowego zapadania się górnych dróg oddechowych, oraz ośrodkowy, charakteryzujący się okresowym zaburzeniem nerwowej stymulacji skurczu przepony w OUN. W tym drugim przypadku stymulacja elektryczna nerwu przeponowego może doprowadzić do powrotu synchronicznej pracy oddechowej. Rezultatem jest wówczas powrót właściwej funkcji układu oddechowego i eliminacja groźnych dla życia epizodów hipoksji. Bliski przebieg nerwu przeponowego lewego i jednej żyły wpadającej do żyły podobojczykowej lewej ułatwia stymulację elektrodą z rozrusznikiem, przypominającym stymulator serca. Miejscem typowej implantacji jest prawy dół podobojczykowy.

## **BADANA POPULACJA**

W badaniu udział wzięli pacjenci z niewydolnością serca i ośrodkowym bezdechem nocnym.

## **WYNIKI**

W grupie, w której zastosowano stymulację nerwu przeponowego lewego, obserwowano znaczne, 91% zmniejszenie liczby epizodów zaburzeń oddychania, 55% poprawę utlenowania krwi, 51% zmniejszenie częstości wybudzeń podczas snu oraz 49% redukcję wskaźnika AHI (apnoe-hypopnoe index).

## **PODSUMOWANIE**

Obserwowano wyraźne korzyści badanych parametrów związanych ze znacznym ograniczeniem bezdechu nocnego w niewydolności serca. Metoda wymaga dalszych badań, ale prezentowane przez prof. Piotra Ponikowskiego pierwsze dane na świecie wzbudziły duże zainteresowanie i otwierają nową dziedzinę interwencyjnego leczenia niewydolności serca.