

Radosław Bartkowiak

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

Wstęp

Od 17 do 20 maja tego roku w Atenach odbywał się kolejny kongres *Heart Failure 2014* organizowany przez Asocjację Niewydolności Serca (HFA, *Heart Failure Association*) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*). Jednocześnie w tym samym miejscu, z inicjatywy ESC, odbyły się obrady pierwszego światowego kongresu poświęconego problemowi ostrej niewydolności serca (HF, *heart failure*). Uczestniczyło w nim ponad 4400 lekarzy; przyjęto 1444 abstrakty. Spośród wielu doniesień poniżej przedstawiono kilka wybranych prac, których wyniki mogą mieć w przyszłości istotny wpływ na decyzje terapeutyczne u chorych z przewlekłą oraz ostrą HF.

Domięśniowa transplantacja komórek macierzystych do mięśnia sercowego poprawia frakcję wyrzutową u chorych z przewlekłą, niedokrwioną HF

W badaniu klinicznym I fazy o akronimie MESAMI (*Mesenchymal Stem Cells and Myocardial Ischemia*) oceniano system pozwalający na kontrolowane dostarczanie autologicznych, mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC, *mesenchymal stem cells*) ze szpiku kostnego do mięśnia sercowego chorych z istotną HF. Autorzy osiągnęli założone cele dotyczące efektywności leczenia (znamienna poprawa frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*]) oraz bezpieczeństwa terapii. Badacze z Francji wykorzystywali autologiczne MSC uzyskane ze szpiku kostnego. Przy użyciu cewnika *NogaStar XP system*[®] dostarczali je bezpośrednio do mięśnia sercowego. Celem badania była standaryzacja uzyskiwania MSC oraz dostarczania ich do niedokrwionego mięśnia sercowego pacjentów. Komórki dostarczano właśnie do mięśnia w odróżnieniu od poprzednich metod polegających na dowieńcowym wstrzyknięciu MSC. Do iniekcji komórek wybierano miokardium otaczające obszar blizny. Komórki dostarczano, wstrzykując je bezpośrednio do żywej tkanki tak, aby odpowiednio stymulować kardiomiocyty i fibroblasty do produkcji cytokin oraz czynników wzrostu. Aktywacja kardiomiocytów miała doprowadzić do zmniejszenia włóknienia oraz nowotworzenia naczyń krwionośnych.

System *NogaStar XP* to cewnik wprowadzany z dostępu udowego wstecznie poprzez zastawkę aortalną do jamy lewej komory. Za pomocą cewnika można ocenić żywotność kardiomiocytów, mierząc ich aktywność elektryczną oraz kurczliwość mięśnia w danym obszarze. Idealnym miejscem do transplantacji komórek macierzystych jest obszar aktywny elektrycznie, ale pozbawiony kurczliwości, co oznacza obecność żywych kardiomiocytów, do których nie dociera dostateczna ilość tlenu i substancji odżywczych. W latach 2009–2012 dziesięciu pacjentów z wywiadem choroby wieńcowej, przewlekłym niedokrwieniem mięśnia sercowego, z istotnie obniżoną LVEF (< 35%) oraz bez możliwości dalszej rewaskularyzacji włączono do obserwacji. Poprzez punkcję grzebienia kości biodrowej uzyskano od nich szpik kostny. W warunkach laboratoryjnych wyizolowano komórki macierzyste, które po namnożeniu podano chorym. U wszystkich chorych wykonano 14–16 iniekcji autologicznych MSC do żywego mięśnia sercowego w otoczeniu blizny. W trakcie trwającej rok obserwacji nie zmarł nikt z badanej grupy, nie obserwowano także zdarzeń niepożądanych w jakikolwiek sposób powiązanych z procedurą oraz wykorzystaniem MSC. Procedura wstrzyknięcia MSC do żywego mięśnia sercowego była dobrze tolerowana. Średnia wartość LVEF zwiększyła się z 29,4% do 35,9% w ciągu 3 miesięcy od przeprowadzenia procedury ($p = 0,0039$) i utrzymywała się w okresie 12 miesięcy (LVEF = 35,7%). Inne parametry (klasa wg *New York Heart Association* [NYHA], wynik 6-minutowego testu marszu, szczytowe pochłanianie tlenu) wykazywały trend w kierunku poprawy po 3 i 12 miesiącach od podania MSC. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w zakresie oceny jakości życia, co badano za pomocą odpowiednich ankiet. Już w drugiej połowie 2014 roku badacze planują rozpoczęcie badania klinicznego II fazy – randomizowanego, kontrolowanego użyciem placebo – u 90 chorych z przewlekłą HF.

Spironolakton dodany do dotychczasowej terapii chorych z HF i zachowaną funkcją skurczową lewej komory nie wpływa na rokowanie chorych

U chorych z zachowaną czynnością skurczową lewej komory objawowa HF najczęściej rozwija się na podłożu przerostu

i włóknienia mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Ponieważ w badaniach eksperymentalnych wykazano, że antagoniści aldosteronu poprzez blokowanie receptorów mineralokortykoidowych hamują przerost i włóknienie miokardium, to lekiem poddanym ocenie klinicznej w tej populacji chorych był spironolakton. Badanie TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*) sponsorowane przez Narodowy Instytut Serca, Płuc i Krwi przeprowadzono w latach 2006–2012. Obserwacji poddano 3445 chorych z objawową HF oraz LVEF powyżej 45%. Uczestnicy badania otrzymywali spironolakton (w dawkach 15–45 mg/d.) lub placebo. Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy obejmował zgony sercowo-naczyniowe, nagle zatrzymanie krążenia i hospitalizacje z powodu HF. Średni czas obserwacji chorych wynosił 3,3 roku. W tym czasie pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy wystąpił u 18,6% chorych z grupy badanej i u 20,4% chorych z grupy kontrolnej ($p = 0,14$). Należy zwrócić jednak uwagę, że pacjenci otrzymujący spironolakton byli istotnie rzadziej hospitalizowani z powodu HF w porównaniu z grupą kontrolną (12% v. 14,2%; $p = 0,04$). Chorzy otrzymujący spironolakton byli istotnie częściej narażeni na hiperkaliemię oraz pogorszenie czynności nerek (znamienne narastanie stężenia kreatyniny w surowicy) ale rzadziej występowała u nich hipokaliemia. Według autorów badania, należy z uwagą przyrzeć się wynikom badania TOPCAT, wielu klinicystów zapewne uzna, że spironolakton, lek tani i dostępny, jest wart zastosowania w grupie chorych z NS i zachowaną funkcją skurczową lewej komory w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji. Nie można jednak zapominać o monitorowaniu stężenia potasu w trakcie terapii spironolaktonem.

Niedobór żelaza a rokowanie u chorych z ostrą niewydolnością serca

Polskim akcentem w trakcie kongresu w Atenach (nie jedynym zresztą) była prezentacja przedstawiona przez prof. Ewę Jankowską, która prezentowała wyniki pracy Zespołu wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego dotyczącej wpływu niedoboru żelaza na rokowanie chorych hospitalizowanych z powodu ostrej HF. Niedoborem określono sytuację kliniczną współistnienia obniżonego poziomu żelaza magazynowanego w ustroju oraz krążącego we krwi. Autorzy w poprzednich badaniach wykazali, że niedobór żelaza jest częstą patologią w populacji chorych z przewlekłą HF i wpływa na występowanie objawów klinicznych oraz pogorszenie rokowania w tej grupie pacjentów. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym, po raz pierwszy poddano kompleksowej ocenie gospodarkę żelaza w populacji chorych z ostrą HF.

Obserwacją objęto 165 chorych z ostrą HF jako pierwotną przyczyną hospitalizacji. U wszystkich chorych przy przyjęciu wykonywano pomiar stężenia hepcydyny w surowicy jako wskaźnika obniżonego poziomu zapasów żelaza w organizmie oraz pomiar stężenia rozpuszczalnej formy receptora transferynowego (sTfR, *soluble transferrin receptor*) jako wskaźnika puli żelaza dostępnego do wykorzystania przez komórki. Niedobór żelaza (zmniejszony poziom hepcydyny oraz podwyższony poziom sTfR występujące łącznie) stwierdzono u 37% chorych z ostrą NS. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była całkowita śmiertelność w czasie 12 miesięcy obserwacji. W grupie 165 chorych w tym czasie zarejestrowano 33 zgony. Śmiertelność całkowita u chorych z niedoborem żelaza (łącznie występowanie zmniejszonego poziomu hepcydyny ($< 14,5$ ng/ml) oraz zwiększonego stężenia sTfR ($> 1,59$ mg/l) wynosiła 41%, natomiast u pacjentów z prawidłowym poziomem zarówno hepcydyny, jak i sTfR nie stwierdzono żadnego zgonu w czasie rocznej obserwacji ($p < 0,001$). Należy zwrócić uwagę, że stwierdzenie niedoboru żelaza w obu grupach: zmagazynowanej oraz krążącej, jest niezależnym czynnikiem rokowniczym od występowania niedokrwistości. Istotny niedobór jako wynik zaburzeń gospodarki żelaza dotyczących magazynowania i transportu może występować zarówno u chorych z niedokrwistością jak i z prawidłowymi wynikami morfologii krwi. Korekcja stwierdzonych zaburzeń poprzez suplementację żelaza może stać się interesującą opcją terapeutyczną dla części chorych z ostrą HF w przyszłości. Badanie kliniczne, zaplanowane w celu weryfikacji wyżej wymienionej hipotezy ma rozpocząć się wkrótce.

Niedostateczna odpowiedź na leczenie diuretykami wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych z ostrą HF

Do takich wniosków doszli autorzy badania RELAX-AHF w analizie post hoc uzyskanych wyników. Odpowiedź na leczenie diuretyczne zdefiniowano jako stosunek utraty masy ciała do dawki diuretyku. Niewielki lub brak efektu diuretycznego pomimo zastosowanego intensywnego leczenia obserwujemy często w codziennej praktyce klinicznej ale czy przywiązujemy do tego odpowiednią wagę? Słaba odpowiedź na leczenie diuretykami była (niezależnie od innych czynników) związana z: utrzymaniem się duszności w ciągu pierwszych 5 dni hospitalizacji, większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, rehospitalizacji z powodu HF lub wystąpienia niewydolności nerek w ciągu 60 dni obserwacji. Zastosowanie serelaksyny w grupie badanej nie miało wpływu na poprawę odpowiedzi na leczenie diuretykami.