

Radosław Bartkowiak

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

### Przełom w farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca — czy skuteczna i bezpieczna, złożona blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron jest możliwa?

W badaniu PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure*), którego wyniki zaprezentowano podczas tegorocznego kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), porównywano niestosowane dotychczas połączenie substancji leczniczych z klasycznym inhibitorem konwertazy angiotensyny (enalapril), od lat wykorzystywanym w farmakoterapii chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Po raz pierwszy w tak dużej grupie chorych ocenie klinicznej poddano preparat złożony należący do nowej grupy leków, będący połączeniem antagonisty receptora angiotensyny II — walsartanu oraz inhibitora neprylizyny (ARNI, *angiotensin-receptor neprilysin inhibitor*) — sacubitrilu. Hamowanie neprylizyny prowadzi do zwiększenia stężenia endogennych peptydów natriuretycznych, bradykininy oraz adrenomedulliny, co skutkuje zwiększoną diurezą oraz działa naczyniorozszerzająco. Do badania włączono 8442 chorych z przewlekłą niewydolnością serca w II–IV klasie według *New York Heart Association* oraz istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*] < 40%). W badanej populacji było 21% kobiet, a średni wiek wynosił 64 lata. Najczęstszą przyczyną niewydolności serca była choroba wieńcowa (u 60% włączonych chorych). W ośrodkach europejskich włączono 57% chorych z całej badanej populacji. Głównym, złożonym punktem końcowym badania były śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W obu grupach stosowano terapię niewydolności serca zgodną z wytycznymi (leki beta-adrenolityczne — 93% chorych, antagoniści aldosteronu — 54%, digoksyna — 29%). W grupie leczonej enalapilem lek podawano 2 razy/dobę w dawce 10 mg. Badanie PARADIGM-HF zakończono przedwcześnie (mediana czasu obserwacji 27 miesięcy), ponieważ różnica w zakresie częstości zgonów i hospitalizacji między dwiema badanymi grupami była istotna (21,8% v. 26,5%;  $p < 0,001$ ) na korzyść leczenia nową cząsteczką — inhibitorem nepry-

lizyny. Śmiertelność sercowo-naczyniowa wynosiła 13,3% w grupie leczonej za pomocną ARNI oraz 16,5% w grupie leczonej enalapilem ( $p < 0,001$ ). Co więcej, w grupie chorych otrzymujących ARNI śmiertelność całkowita wynosiła 17%, a w grupie stosującej enalapril — 19,8%, uzyskano więc 16-procentowe zmniejszenie częstości zgonów z wszystkich przyczyn w ciągu 27 miesięcy obserwacji ( $p < 0,001$ ). Zastosowanie ARNI prowadzi także do 21-procentowego ograniczenia liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca ( $p < 0,001$ ). Terapia preparatem złożonym z sartanu i ARNI była dobrze tolerowana; częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano epizody hipotensji, ale rzadziej występowały takie działania niepożądane, jak kaszel, zwiększone stężenie kreatyniny oraz hiperkaliemia. Wyniki badania dostarczyły przekonujących dowodów na to, że skojarzone blokowanie receptorów angiotensyny oraz neprylizyny w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca prowadzi do większych korzyści niż hamowanie tylko jednego ze składników układu renina–angiotensyna–aldosteron. To od wielu lat pierwsze badanie dotyczące farmakoterapii, w którym uzyskano istotne zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Wyniki badania PARADIGM-HF w nieodległej przyszłości mogą doprowadzić do zmian w obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia przewlekłej niewydolności serca.

### Jak osiągnąć cele terapii hipolipemizującej w populacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — czy rozwiązaniem jest „szczepionka”?

Podczas tegorocznego kongresu ESC zaprezentowano szczegółowe wyniki czterech badań klinicznych ODYSSEY dotyczących zastosowania alirokumabu w różnych populacjach pacjentów z ciężką hipercholesterolemią. Alirokumab jest inhibitorem proproteinowej konwertazy subtylizyny/kexyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Wiążąc się z receptorami dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), PCSK9 przyspiesza ich degradację, co prowadzi do zmniejszenia wychwytywania LDL z krwiobiegu i zwiększenia stężenia tej istotnej w patogenezie miażdżycy frakcji lipoprotein.

Adres do korespondencji: dr n. med. Radosław Bartkowiak, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: radekb@mp.pl

Blokowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDL za pomocą przeciwciał monoklonalnych (jednym z nich jest alirokumab) skutkuje istotnym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL. W badaniu ODYSSEY LONG TERM ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo terapii alirokumabem w porównaniu z placebo w populacji osób z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu otrzymywali maksymalną, tolerowaną dawkę leków obniżających stężenie cholesterolu – w przypadku 99,9% chorych była to statyna. Oprócz statyny chorzy co 2 tygodnie otrzymywali podskórną iniekcję (150 mg alirokumab v. placebo). Do badania włączono 2341 chorych. Mediana wieku badanej populacji wynosiła 64 lata, 37% stanowiły kobiety. Średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL w momencie randomizacji wynosiło 123 mg/dl. W trakcie 24 tygodni obserwacji w badaniu stężenie cholesterolu frakcji LDL w grupie leczonej alirokumabem zmniejszyło się o 61% w porównaniu z nieistotnym obniżeniem o 0,8% w grupie przyjmującej placebo ( $p < 0,0001$ ). W 52. tygodniu obserwacji różnice utrzymywały się; średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL w badanej grupie wynosiło 53 mg/dl, a w grupie kontrolnej – 123 mg/dl. Terapię przedwcześnie przerwało 6,6% chorych z grupy leczonej alirokumabem i 5,5% chorych z grupy przyjmującej placebo. W badanej grupie ściśle zdefiniowane przez badaczy zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 1,4% chorych w porównaniu z 3-procentową częstością w grupie przyjmującej placebo. Uzyskane wyniki wskazują, że w populacji chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alirokumab powoduje istotne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz jest dobrze tolerowany. W badaniu tym nie oceniano istotności statystycznej częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych ani innych twardych, klinicznych punktów końcowych. Aby określić wpływ alirokumabu na rokowanie chorych z grupy wysokiego ryzyka, są niezbędne kolejne badania z udziałem jeszcze większej badanej grupy i obejmujące dłuższy okres obserwacji. Obecnie toczy się wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy służące ocenie wpływu innego inhibitora PCSK9 (ewolokumabu) na częstość występowania twardych punktów końcowych w populacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Na jego wyniki trzeba jednak jeszcze poczekać.

### Tikagrelor w ostrym zawałe serca – czy czas i miejsce podania mają znaczenie?

Podanie tikagreloru chorym z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) już w trakcie transportu do szpitala nie wpływa na częstość reperfuzji przed wykonaniem pierwotnej angioplastyki wieńcowej, ale jest bezpieczną procedurą

i może zapobiegać ostrej zakrzepicy w stencie. Takie wnioski sformułowali autorzy badania ATLANTIC. Do międzynarodowego, wielośrodkowego badania włączono 1862 chorych z STEMI w czasie 6 godzin od początku dolegliwości. Tikagrelor podawano im w karetce pogotowia lub w pracowni hemodynamicznej. Mediana czasu między randomizacją a angiografią tętnic wieńcowych wynosiła 48 minut. Wpływ czasu podania leku na reperfuzję mięśnia sercowego oceniano metodą pośrednią ( $\geq 70$ -proc. redukcja uniesienia odcinka ST w zapisie EKG) oraz bezpośrednio (przepływ TIMI 3 w pierwszej koronarografii). Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic między obiema grupami. Częstość występowania ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych i powikłań krwotocznych także nie różniła się istotnie w obu grupach. Z kolei częstość potwierdzonej ostrej zakrzepicy w stencie była istotnie mniejsza w grupie, która otrzymała tikagrelor wcześniej – w trakcie transportu do szpitala.

### Brak korzyści klinicznych z zastosowania iwabradyny w stabilnej chorobie wieńcowej u osób bez dysfunkcji skurczowej lewej komory – czy zmniejszenie częstości rytmu serca może być niebezpieczne?

W badaniu SIGNIFY (*Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease*) nie wykazano korzystnego wpływu zastosowania iwabradyny na rokowanie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Do tego wielośrodkowego badania włączono aż 19 102 chorych powyżej 55. roku życia, z objawami stabilnej choroby wieńcowej i LVEF przekraczającą 40%. Ze względu na mechanizm działania iwabradyny (hamowanie prądu  $I_f$  w komórkach węzła zatokowego) u wszystkich chorych włączonych do badania występował rytm zatokowy, a dodatkowym kryterium była częstość rytmu powyżej 70/min. Chorzy z badanej grupy otrzymywali iwabradynę w dawce dostosowanej tak, by osiągnąć spoczynkową częstość rytmu serca 55–60/min. Dawka leku w badanej populacji wynosiła docelowo 10 mg 2 razy/dobę. Głównym złożonym punktem końcowym w badaniu było wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego lub zawału serca niezakończony zgonem. W badanej populacji stosowanie iwabradyny prowadziło do zmniejszenia spoczynkowej częstości rytmu serca o średnio 9,7/min. Jednak w trakcie wielomiesięcznej obserwacji częstość występowania głównego, złożonego punktu końcowego w badaniu SIGNIFY nie różniła się znamienne między grupami (6,8% w grupie leczonej iwabradyną v. 6,4% w grupie przyjmującej placebo). Co więcej, w populacji chorych z istotną, objawową dławicą piersiową (II–IV klasa wg *Canadian Cardiovascular Society* [CCS]) występowanie głównego, złożonego punktu końcowego

było częstsze w grupie aktywnie leczonej iwabradyną niż w przyjmującej placebo (3,37% v. 2,86%;  $p = 0,018$ ; wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,18). Po opublikowaniu wyników badania pojawiły się wątpliwości, czy dodanie iwabradyny do standardowej terapii w populacji chorych z objawową dławicą piersiową nie prowadzi do pogorszenia ich rokowania.

### Pełna rewaskularyzacja u chorych z ostrym zawałem serca — czy możliwa jest zmiana dotychczasowej koncepcji leczenia?

Rok temu podczas kongresu ESC prezentowano wyniki badania PRAMI (*Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction*), w którym wykazano istotne korzyści z zastosowania kompleksowej, przeszkrórnnej rewaskularyzacji w STEMI (omówienie w numerze 1/2014 „Folia Cardiologica”). Wyniki tej niewielkiej próby klinicznej nie wpłynęły jednak na zmiany w codziennej praktyce klinicznej i obowiązujące wytyczne ESC (te obejmujące rewaskularyzację w zawałe serca zaktualizowano w 2014 r.). Obecnie są dostępne nowe dane dotyczące problemu wyboru najlepszej strategii postępowania w tej grupie chorych. Pełna rewaskularyzacja wszystkich, istotnie zwężonych tętnic wieńcowych prowadzi do poprawy rokowania w grupie chorych z ostrym zawałem serca w porównaniu z dotychczasowym postępowaniem, polegającym na udrożnieniu jedynie tętnicy dozawałowej. Jest to wniosek oparty na wynikach badania CvLPRIT (*Complete Versus Lesion-only Primary PCI Pilot Study*), w którym wykazano 55-procentowe zmniejszenie liczby poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ocenianych łącznie) w grupie chorych poddanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej obejmującej pełną rewaskularyzację. Badanie przeprowadzono w siedmiu ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii. Badaną grupę stanowiło 296 chorych z STEMI oraz potwierdzoną angiograficznie wielonaczyniową chorobą wieńcową (co najmniej jedno > 70-proc. zwężenie w tętnicy innej niż dozawałowa). Chorych losowo przydzielano do grupy badanej, w której pełną rewaskularyzację wykonywano podczas pierwotnej interwencji wieńcowej albo w trakcie hospitalizacji (150 chorych), lub kontrolnej (typowy zabieg udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za ostry zawał serca). Czas obserwacji chorych w tym badaniu wynosił 12 miesięcy. Głównym złożonym punktem końcowym było wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (zgon sercowy, niezakończony zgonem zawał serca, konieczność ponownej rewaskularyzacji z powodu dławicy oraz wystąpienie objawowej niewydolności serca). Chorzy poddawani złożonej interwencji prowadzącej do pełnej rewaskularyzacji wieńcowej byli oczywiście narażeni na większą objętość podawanego środka kontrastowego,

a czas trwania procedur inwazyjnych był istotnie dłuższy. Nie miało to jednak znamiennej statystycznie wpływu na częstość występowania nefropatii pokontrastowej, poważnych krwawień oraz udarów mózgu. Pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 10% chorych z grupy poddanej pełnej rewaskularyzacji wieńcowej oraz u 22% chorych leczonych wyłącznie angioplastyką tętnicy dozawałowej ( $p = 0,009$ ). Korzyści kliniczne uzyskane dzięki wykonaniu pełnej rewaskularyzacji podczas interwencji w ostrym zawałe serca w badaniu CvLPRIT były na tyle duże, że komentujący wyniki eksperci uznali je za znaczące i tym razem chyba można oczekiwać zmiany dotychczas obowiązujących rekomendacji.

W badaniu CONFIRM-HF (*Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure*) stwierdzono korzystny wpływ dożylnego podania żelaza chorym z objawową, przewlekłą niewydolnością serca oraz niedoborem tego pierwiastka. Uzyskano ograniczenie objawów klinicznych, poprawę tolerancji wysiłku oraz poprawę jakości życia. Przede wszystkim jednak wykazano zmniejszenie częstości hospitalizacji w badanej grupie chorych.

Riwaroksaban, będący doustnym inhibitorem czynnika Xa, jest bezpiecznym lekiem w przygotowaniu chorych do planowej kardiowersji elektrycznej w przebiegu przetrwałego migotania przedsionków. W badaniu X-VerT (*Explore the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Subjects with Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion*) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii riwaroksabanem z leczeniem antagonistą witaminy K (warfaryna). Do tego wieloośrodkowego badania włączono 1504 chorych poddawanych elektrycznej kardiowersji (w 97,6% przypadków była to kardiowersja elektryczna). Pacjentów przygotowywanych do kardiowersji migotania przedsionków poddano randomizacji (w proporcji 2:1) do grupy otrzymującej riwaroksaban w dawce 20 mg/dobę lub do grupy otrzymującej antagonistę witaminy K. Główny, złożony punkt końcowy w tym badaniu obejmował następujące zdarzenia: udar niedokrwienny mózgu, zator obwodowy, zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie częstości występowania złożonego punktu końcowego w obu grupach (0,71% v. 1,08%;  $p > 0,05$ ). Stwierdzono również podobną częstość występowania powikłań krwotocznych (0,61% v. 0,8%). Istotną korzyścią dla chorych przyjmujących riwaroksaban był też krótszy czas do wykonania kardiowersji (22 v. 30 dni;  $p < 0,001$ ), ponieważ u części osób przyjmujących antagonistę witaminy K zabieg trzeba było odroczyć ze względu na trudności z uzyskaniem międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w zakresie terapeutycznym.