

## Nowe oblicze HFpEF – zapalenie systemowe

Małgorzata Lelonek 

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lelonek M. The new face of HFpEF: systemic inflammation. 2023; 18(4): 161–164.

DOI: 10.5603/fc.96384. Należy cytować wersję pierwotną

### Streszczenie

Procesy zapalne biorą udział w powstawaniu i progresji niewydolności serca. Ostatnie lata koncentrują się na zrozumieniu zjawiska zapalenia systemowego (*systemic inflammation*) i jego znaczenia w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF). Wydaje się, że dobrym biomarkerem dla identyfikacji *systemic inflammation* jest białko C-reaktywne badane metodą wysoko czułą (hsCRP). Poznanie zjawiska *systemic inflammation* jest istotne dla nowych możliwości leczenia HFpEF w aspekcie potencjalnych celów terapeutycznych z inhibicją IL-1 $\beta$ , IL-6 czy galektyny-3.

Słowa kluczowe: HFpEF, zapalenie systemowe

Folia Cardiologica 2023; 18, 4: 165–168

W temacie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) dzieje się w ostatnim czasie bardzo dużo. Ulega zmianie podejście terapeutyczne. Jest to związane z pozytywnymi wynikami 2 dużych badań dotyczących inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i, *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*) – EMPEROR-Preserved i DELIVER [1, 2]. Są to pierwsze badania dedykowane niewydolności serca z frakcją wyrzutową > 40%, które udokumentowały korzyści kliniczne w postaci redukcji ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych i/lub progresji niewydolności serca (hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, zaostrzenie bez konieczności hospitalizacji, ale wymagające zwiększenia dawek leków moczopędnych).

Od wielu lat podkreśla się odmienności w patofizjologii HFpEF w porównaniu z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Badania wykonywane w ostatnich latach koncentrują się na zrozumieniu zjawiska *systemic inflammation* [3] i jego znaczenia w HFpEF. Na obecnym etapie wiedzy kardiologicznej wiemy, że procesy zapalne biorą udział w powstawaniu i progresji niewydolności serca (HF, *heart failure*),

a szczególne znaczenie mają w HFpEF, zwłaszcza w pewnych subfenotypach. Zostało to udokumentowane w badaniach COACH (*Counseling in Heart Failure*) oraz BIOSTAT-CHF (*Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) [4, 5]. Jest to najprawdopodobniej związane z większym obciążeniem chorobami współistniejącymi w HFpEF, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość czy przewlekła choroba nerek. Aktualna koncepcja wskazuje na udział *systemic inflammation* w remodelingu mięśnia sercowego w HFpEF (*Paulus paradigm*) z zapaleniem na poziomie małych naczyń (*microvascular inflammation*) [6].

Wydaje się, że dobrym biomarkerem dla identyfikacji *systemic inflammation* jest białko C-reaktywne badane metodą wysoko czułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*). Pomiar stężenia CRP metodą wysoko czułą pozwala na wykrycie procesów zapalnych tłących się na poziomie stężeń 2–10 mg/l. Było to przedmiotem badań, w których udokumentowano podwyższone stężenia tego biomarkera zarówno w populacji z ostrym, jak i stabilnym obrazem klinicznym HF (tab. 1). Z kolei wśród 2329 chorych uwzględnionych w badaniu BIOSTAT-CHF [11], podwyższone stężenie interleukiny 6 (IL-6), która stymuluje

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek FESC, FHFA, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, tel. 42 639 37 93, e-mail: malgorzata.lelonek@umed.lodz.pl

**Tabela 1.** Przegląd wybranych badań oceniających procesy zapalne w niewydolności serca

Nazwa badania	Populacja	Biomarkery zapalne
RELAX [7]	HFpEF	CRP podwyższone u 57% populacji
TIME-CHF [8]	Starsi pacjenci	Mediana hsCRP
	HFrEF	6,6 mg/l
	HFpEF	8,5 mg/l
ASCEND-HF [9]	AHF	Mediana hsCRP 12,6 mg/l
COACH [4]	HFrEF	33 biomarkery różnych szlaków patofizjologicznych (izapalenie, stres oksydacyjny, remodeling, <i>cardiac stretch</i> , angiogeneza, miażdżycza, funkcja nerek)
	HFpEF	
CANTOS [10]	Chorzy po zawale serca	hsCRP
BIOSTAT-CHF [5, 11]	HFrEF	IL-6
	HFpEF	

AHF (*acute heart failure*) – ostra niewydolność serca; CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) – CRP badane metodą wysoko czułą; IL-6 – interleukina-6

produkcję CRP, było powiązane z migotaniem przedsionków (OR 1,35; 95% CI: 1,03–1,77;  $p = 0,028$ ), niższym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej, wyższym stężeniem N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B i gorszą tolerancją wysiłku. Wyższe stężenie IL-6 wiązało się z występowaniem HFpEF (OR 1,63; 95% CI: 1,06–2,5;  $p = 0,027$ ) i miało znaczenie predykcyjne dla wystąpienia zgonu (OR 1,22; 95% CI: 1,16–1,29;  $p < 0,001$ ). Każde podwojenie wartości IL-6 było niezależnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonu z powodów sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w 2-letniej obserwacji (HR 1,16; 95% CI: 1,11–1,21;  $p < 0,001$ ). Wydaje się, że droga sygnałowa z IL-6 może być szczególnie istotna dla HFpEF [11].

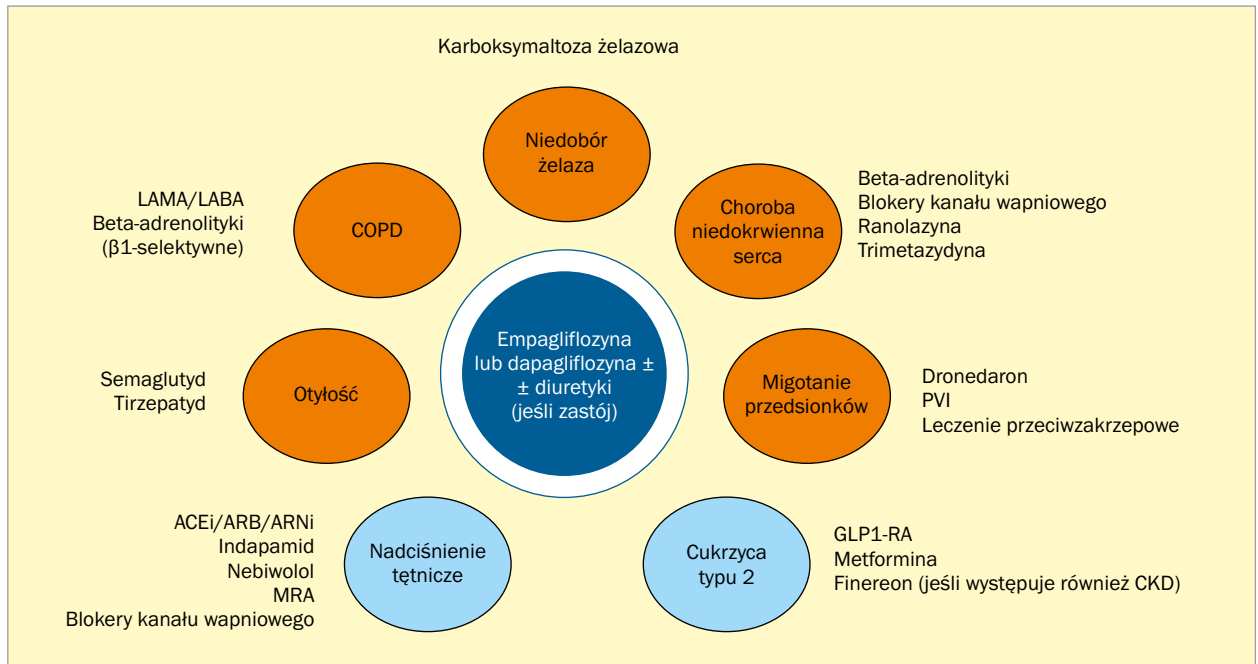
Kolejnym ważnym elementem jest rola tkanki tłuszczowej epikardialnej jako bezpośredniego czynnika indukującego rozwój *systemic inflammation* [12]. Z badania MESA [13], które objęło 6785 osób bez schorzeń sercowo-naczyniowych wiadomo, że obecność tkanki tłuszczowej epikardialnej, wykazanej w tomografii komputerowej serca, była predyktorem rozwoju w obserwacji wieloletniej (> 15 lat) HFpEF ( $\log rank p < 0,001$ ), ale nie HFrEF ( $\log rank p = 0,1$ ).

Zrozumienie zjawiska *systemic inflammation* jest istotne dla rozwoju nowych możliwości leczenia w aspekcie potencjalnych celów terapeutycznych z inhibicją IL-1 $\beta$ , IL-6 czy galektyny-3. W dotychczas przeprowadzonych badaniach dotyczących blokady IL-1 $\beta$ , u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię canakinumabem (udokumentowana redukcja stężenia hsCRP do poziomu < 2 mg/l), odnotowano istotną (o 38%) redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do placebo

(badanie CANTOS) [10]. Aktualnie w populacji z HFpEF prowadzone jest badanie z zastosowaniem inhibitora IL-6 – ziltiwekimabu – będącego przeciwciałem monoklonalnym przeciw IL-6 [14].

Nadal jednak otwarte pozostaje pytanie, jaki wpływ na hamowanie progresji HF oraz zaawansowanie *systemic inflammation* ma redukcja masy ciała. W tym roku zostaną zakończone 2 badania w populacji z HFpEF dotyczące semaglutynu – badanie STEP-HFpEF i STEP-DM [15] – które być może odpowiedzą na to pytanie. Program STEP jest pierwszym, który ocenia wpływ semaglutynu, podawanego raz w tygodniu w dawce 2,4 mg, na objawy, wydolność fizyczną i poprawę funkcjonowania u otyłych pacjentów z HFpEF. Łącznie w programie STEP-HFpEF zrandomizowano 1146 pacjentów z otyłością i HFpEF [15].

Na zakończenie warto podkreślić, że SGLT2i zrewolucjonizowały spojrzenie na HF. Dzięki przełomowym badaniom EMPEROR-Preserved i DELIVER po raz pierwszy mamy terapię dedykowaną pacjentom z niewydolnością serca z EF > 40% [1, 2, 16]. Opublikowane stanowisko Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (HFA ESC, *Heart Failure Association European Society of Cardiology*) wspólne z Europejską Asocjacją Zaburzeń Rytmu Serca oraz Europejskim Towarzystwem Nadciśnienia Tętniczego, dotyczące profilowania pacjentów z HFpEF w celu dopasowania terapii z centralną pozycją inhibitorów SGLT2 oraz diuretyków w przypadku przewodnienia (ryc. 1), stanowiło jedno z najważniejszych doniesień tegorocznego Kongresu HFA ESC [17]. Niemniej nadal trwają poszukiwania terapii HFpEF, w szczególności z uwzględnieniem *systemic inflammation* jako celu terapeutycznego.



**Rycina 1.** Profilowanie pacjenta z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową w celu ustalenia leczenia [16]; ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) – antagonist receptor angiotensynowego; ARNi (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) – inhibitor receptora angiotensynowego i neprylizyny; CKD (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek; COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) – przewlekła obturacyjna choroba płuc; GLP1-RA (*glucagon-like peptide 1 receptor agonists*) – agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1; LABA (*long-acting β-agonist*) – długo działający β-agonista; LAMA (*long-acting muscarinic receptor antagonist*) – długo działający antagonist receptor muskarynowego; MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonist receptor mineralokortykoidowego; PVI (*pulmonary vein isolation*) – izolacja żył płucnych

## Informacje o artykule

### Podziękowania

–

### Wkład autorski

ML – 100%.

### Konflikt interesów

Wykłady i badania kliniczne – Boehringer Ingelheim; wykłady – Novo Nordisk; wykłady i honoraria eksperckie – AstraZeneca

### Finansowanie

–

### Materiały uzupełniające

–

### Piśmiennictwo

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451–1461, doi: [10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038), indexed in Pubmed: [34449189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449189/).
2. Salomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387(12): 1089–1098, doi: [10.1056/NEJMoa2206286](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286), indexed in Pubmed: [36027570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36027570/).
3. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11): 1324–1340, doi: [10.1016/j.jacc.2020.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.014), indexed in Pubmed: [32192660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192660/).
4. Tromp J, Khan MAF, Klip IT, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(4), doi: [10.1161/JAHA.116.003989](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003989), indexed in Pubmed: [28360225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360225/).
5. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwkerk W, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(10): 1081–1090, doi: [10.1016/j.jacc.2018.06.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.050), indexed in Pubmed: [30165978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165978/).
6. van Heerebeek L, Paulus WJ, Paulus WJ, et al. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(4): 263–271, doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.092](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092), indexed in Pubmed: [23684677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684677/).
7. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(12): 1268–1277, doi: [10.1001/jama.2013.2024](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024), indexed in Pubmed: [23478662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478662/).

8. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009; 301(4): 383–392, doi: [10.1001/jama.2009.2](https://doi.org/10.1001/jama.2009.2), indexed in Pubmed: [19176440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19176440/).
9. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 365(1): 32–43, doi: [10.1056/NEJMoa1100171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100171), indexed in Pubmed: [21732835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21732835/).
10. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019; 139(10): 1289–1299, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010), indexed in Pubmed: [30586730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586730/).
11. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(8): 965–973, doi: [10.1002/ejhf.1482](https://doi.org/10.1002/ejhf.1482), indexed in Pubmed: [31087601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087601/).
12. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20): 2360–2372, doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.509](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509), indexed in Pubmed: [29773163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773163/).
13. Kenchaiah S, Ding J, Carr JJ, et al. Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(21): 2638–2652, doi: [10.1016/j.jacc.2021.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.003), indexed in Pubmed: [34045020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34045020/).
14. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05636176>.
15. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *JACC Heart Fail*. 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jchf.2023.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.010), indexed in Pubmed: [37294245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37294245/).
16. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(18): 1835–1878, doi: [10.1016/j.jacc.2023.03.393](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393), indexed in Pubmed: [37137593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37137593/).
17. Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ejhf.2894](https://doi.org/10.1002/ejhf.2894), indexed in Pubmed: [37461163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37461163/).