

Optimalizacja terapii niewydolności serca w Polsce – opinia prezesów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Krzysztof J. Filipiak, Filip M. Szymański, Marcin Barylski,
Artur Mamcarz, Beata Woźakowska-Kapłon

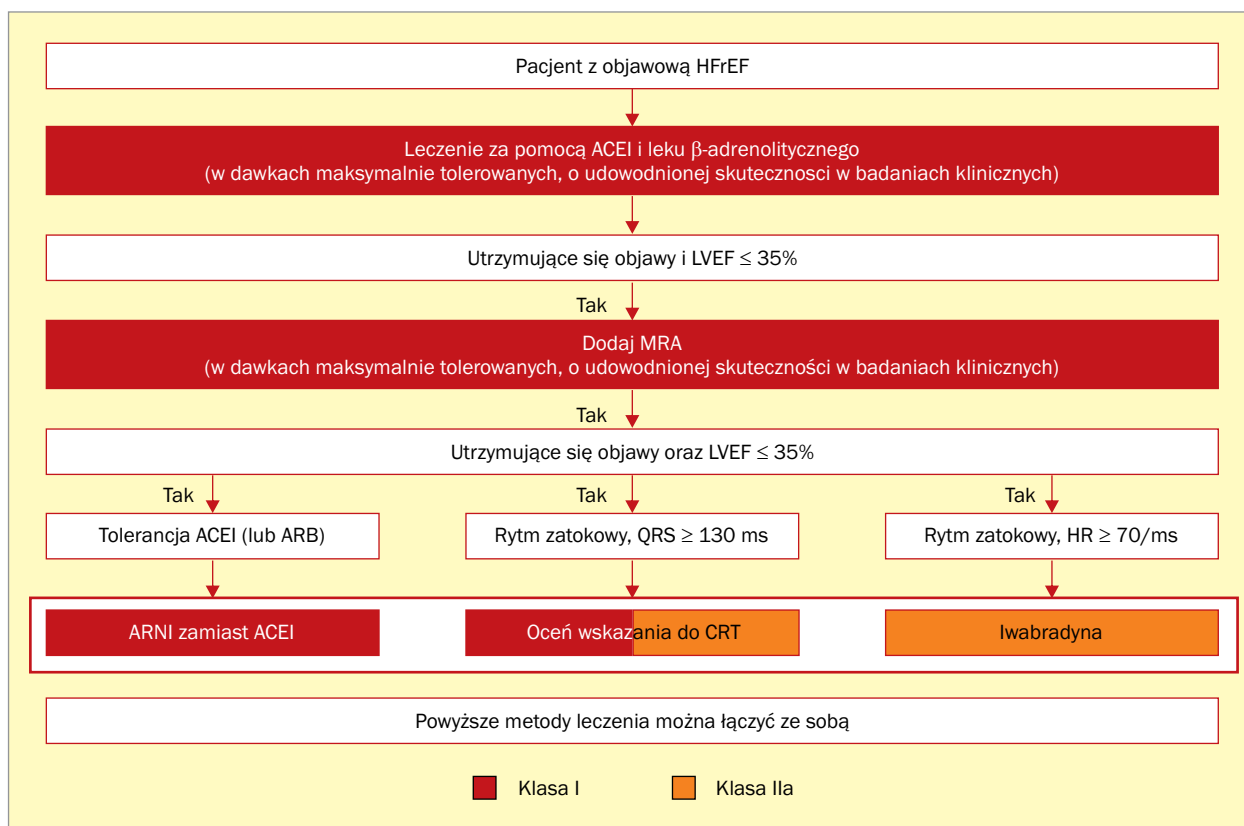
Wytyczne leczenia przewlekłej niewydolności serca (NS) opublikowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) w 2016 roku są, wydawałoby się, dokumentem już powszechnie znanym i od czasu przetłumaczenia i ekspresowego opublikowania na łamach „Kardiologii Polskiej” szeroko dostępnym. Dla upowszechnienia ich stosowania w Polsce najwięcej zrobiła niewątpliwie Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), a zwłaszcza kierującą nią Panie Profesor: Jadwiga Nessler i Ewa Straburzyńska-Migaj. To dzięki działaniom tej Sekcji wytyczne ESC są rozpoznawane i coraz powszechniej stosowane nie tylko w środowisku lekarzy kardiologów, ale – co ważniejsze – internistów i lekarzy rodzinnych.

Mimo to nadal istnieje potrzeba optymalizacji leczenia farmakologicznego. Praktyka – w zakresie częstości stosowania leków poprawiających rokowanie w NS, a przede wszystkim w zakresie zwiększania ich dawek do tych maksymalnie tolerowanych – pozostawia bowiem wiele do życzenia. Rejestry przeprowadzane w Polsce, Europie, na świecie oraz pojedyncze prace epidemiologiczno-obszaryjne potwierdzają, że mniejszym problemem jest stosowanie takich leków jak inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), beta-adrenolityki, antagoniści aldosteronu niż leków nowszych, takich jak iwabradyna. Rejestr QUALIFY (*Quality of adherence to guideline recommendations for live-saving treatment in heart failure: an international survey*), oceniający częstość stosowania tych czterech leków na świecie w grupie pacjentów z NS, odnotował ich zastosowanie odpowiednio u 87%, 87%, 69%, 33%, podczas gdy w Polsce wymienione grupy leków przyjmowało odpowiednio 92%, 97%, 73% i 14% chorych. W analizowanych czterech grupach farmakoterapii iwabradyna wygląda też najgorzej, jeżeli chodzi o odsetek pacjentów, którzy otrzymują 100% optymalnej dawki rekomendowanej. W rejestrze QUALIFY odsetki te dla inhibitorów ACE, beta-adrenolityków,

antagonistów aldosteronu i iwabradyny wynosiły w Polsce odpowiednio 27%, 18%, 66% i 14%. Wszystko to pozwala nam stwierdzić, że w Polsce wśród pacjentów z NS nadal za rzadko – pomimo historycznej decyzji o refundowaniu tego leku – stosowana jest iwabradyna. Pośrednio z tych liczb można wywnioskować, że nie najlepiej wygląda również kwestia optymalizacji częstości akcji serca u chorych z NS.

Jak to stwierdzenie i powyższe fakty zestawić z obowiązującymi wytycznym ESC dotyczącymi farmakoterapii szerokiej grupy pacjentów ze skurczową NS i obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory? Wydaje się, że polscy lekarze dość dobrze adaptują do swojej praktyki **krok pierwszy** nowego algorytmu ESC, a więc leczenie za pomocą inhibitora ACE i beta-adrenolityku. Zaskakująco dobrze wdrażany jest też **krok drugi**, a więc stosowanie antagonisty aldosteronu, co cieszy nas jeszcze bardziej – częstsze stosowanie nowoczesnego eplerenonu, a nie starszego, obdarzonego gorszym profilem tolerancji spironolaktonu. Wydaje się natomiast, że działania edukacyjne powinny dotyczyć **kroku trzeciego**, zwłaszcza że wytyczne ESC wprowadziły w nim pewne utrudnienie, proponując de facto trzy możliwości realizacji, a więc: zastosowanie nowej grupy leków (ARNI – antagoniści receptory dla angiotensyny połączone z inhibitorem neutralnej endopeptydazy, w praktyce jeden lek: połączenie walsartanu z sakubitrilem), rozważenie wskazań do resynchronizacji lub zastosowanie iwabradyny (ryc. 1).

Lekarz teoretycznie może skorzystać z jednego, dwóch lub trzech elementów trzeciego kroku, indywidualnie dobierając działania na podstawie szczegółowych wskazań, przeciwwskazań, wad i zalet danego postępowania. Te ostatnie elementy nie są, naszym zdaniem, dostatecznie przedyskutowane w wytycznych ESC, chociaż nas to nie dziwi – wytyczne mają charakter ogólny, nie odnoszą się do poszczególnych krajów, nie biorą pod uwagę specyfiki leczenia w danym państwie: sytuacji organizacji ochrony zdrowia, warunków refundacji określonych leków czy technologii medycznych.



Rycina 1. Fragment algorytmu trzech kroków terapii pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzucania lewej komory (HFrEF) z 2016 roku. ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; LVEF – frakcja wyrzucania lewej komory serca; MRA – antagonistą aldosteronu; ARB – sartan; QRS – szerokość odstępu QRS w zapisie elektrokardiograficznym; HR – częstość akcji serca; ARNI – połączenie sartanu z inhibitorem neutralnej endopeptydazy; CRT – elektryczna terapia resynchronizująca; przedrukowano za zgodą z: Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74(10): 1037–1147, doi: 10.5603/KP.2016.0141 (rycina została zmodyfikowana)

Stąd pozwoliliśmy sobie na krótkie podsumowanie wad i zalet składowych trzeciego kroku z punktu widzenia lekarza praktyka, jak też sformułowanie najprostszyc zaleceń dotyczących „optymalnego kandydata” do zastosowania danej składowej („U kogo rozważyć w pierwszym rzędzie?”) oraz zaleceń do unikania tej składowej („U kogo raczej nie rozważyć?”). Podsumowanie naszych dyskusji przedstawiliśmy w tabeli 1.

Powyższy zestaw zalet, wad, praktycznych wskazówek co do stosowania nieprzypadkowo pokrywa się z rzeczywistym obrazem leczenia pacjentów według kryterium trzeciego kroku w Polsce. Biorąc pod uwagę te trzy składowe trzeciego kroku oraz możliwości ich łączenia, największy

odsetek chorych w Polsce leczonych jest iwabradyną, potem – metodami CRT. Trzecia co do częstości grupa to osoby stosujące równocześnie CRT i iwabradynę. Leczenie ARNI ograniczone jest aktualnie w Polsce jedynie do kilkudziesięciu chorych i ma marginalne znaczenie. Wszystkie te fakty skłoniły nas do opracowania wzoru listu do lekarza opiekującego się pacjentem z NS, który można wykorzystać w praktyce, analogicznie do listu, który opublikowaliśmy na łamach „Folia Cardiologica” w 2016 roku (Wożakowska-Kapłon B et al. *Folia Cardiologica* 2016; 11(4): 310–317), a który dotyczył opieki nad pacjentem po ostrym zespole wieńcowym.

Piśmiennictwo u Autorów.

Tabela 1. Wady, zalety, optymalni kandydaci oraz sytuacje, w których nie myślimy o zastosowaniu poszczególnych składników trzeciego kroku z zaleceń leczenia NS z 2016 roku — zbiorcze opracowanie autorów listu dotyczące ARNI (walsartan/sakubitryl), CRT (elektryczne metody terapii resynchronizującej) i iwabradyny

	ARNI	CRT	IWABRADYNA
Wady	<ul style="list-style-type: none"> wysokie koszty terapii <i>evidence-based medicine</i> (EBM) dotyczące tylko porównania ARNI z enalaprilem małe doświadczenie polskich lekarzy postrzeganie leku przez pryzmat zmodyfikowanego sartanu skomplikowany schemat terapeutyczny dawkowania 	<ul style="list-style-type: none"> inwazyjność procedury mała dostępność dla polskich pacjentów, antycypowane problemy z finansowaniem inwazyjnych zabiegów w przyszłości konieczność posiadania wykwalifikowanego zespołu implantującego konieczność wcześniejszej optymalizacji terapii problemy z kwalifikacją pacjentów część pacjentów nie odpowiada na terapię konieczność monitorowania w ośrodku specjalistycznym 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność obecności rytmu zatokowego konieczność obecności podwyższonego tętna konfuzja co do tętna wskazującego potrzebę zastosowania (kryteria EBM czy refundacji?) konieczność dokumentowania kryterium refundacyjnych wciąż zbyt małe doświadczenie ze stosowaniem leku w Polsce
Zalety	<ul style="list-style-type: none"> wysoki poziom rekomendacji w aktualnych wytycznych wykorzystanie nowych mechanizmów patofizjologicznych w terapii 	<ul style="list-style-type: none"> wysoki poziom rekomendacji w wytycznych w określonych grupach pacjentów możliwość dalszego rozszerzania metod elektroterapii i telemonitoringu duża liczba badań klinicznych 	<ul style="list-style-type: none"> wysoki poziom rekomendacji w wytycznych wykorzystanie nowych mechanizmów patofizjologicznych w terapii duża liczba badań klinicznych wysoki profil bezpieczeństwa łatwość włączania, stosowania i monitorowania terapii niskie koszty terapii dla pacjenta prosty schemat dawkowania możliwość zastosowania w przypadku nietolerancji beta-adrenolityku możliwość wczesnego włączania razem z beta-adrenolitykiem przy optymalizacji terapii dowód na przedłużanie życia w podgrupie z HR > 75/min
U kogo w pierwszym rzędzie rozważać?	<ul style="list-style-type: none"> u chorych przewlekłe leczonych dotąd enalaprilem w przypadku nieskuteczności leczenia I i II krokiem zgodnie z algorytmem 	<ul style="list-style-type: none"> zmiany QRS o morfologii LBBB ≥ 130 ms zmiany QRS o morfologii nie-LBBB ≥ 150 ms 	<ul style="list-style-type: none"> rytm zatokowy o częstości HR > 70/min brak możliwości stosowania lub zwiększania dawki beta-adrenolityku istotna hipotonia uniemożliwiająca optymalizację leczenia
U kogo raczej nie rozważać?	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości ekonomicznych pacjenta wywiad obrzęku Quinckego 	<ul style="list-style-type: none"> niewykorzystane poprzednio możliwości farmakoterapii przewidywany czas przeżycia < 1 rok 	<ul style="list-style-type: none"> HR < 50/min ostra niewydolność serca

Miejscowość

Data

Miejsce hospitalizacji (pieczęć)

Imię i nazwisko chorego

PESEL

.....

Sz. P.

Lekarz rodzinny / Lekarz specjalista
przejmujący opiekę nad pacjentem

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

przejmują Państwo opiekę nad pacjentem z przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzucania lewej komory. Bardzo prosimy o zapoznanie się z kartą wypisową, w której opisano podjęte leczenie, współistniejące schorzenia, rokowanie, aktualną klasyfikację objawów oraz zalecone leczenie, które pacjent otrzymuje na tym etapie swojej choroby. Pozwalamy sobie jednocześnie przypomnieć, że pacjent z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) — wedle najnowszych obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia tej grupy osób — powinien, jeżeli nie ma przeciwwskazań, poza ogólnymi zaleceniami (leczenie moczopędne w celu zmniejszenia przewodnienia, indywidualne rozważenie profilaktycznego wszczepienia kardiowertera-defibrylatora u pacjentów z LVEF \leq 35% w celu prewencji nagłego zgonu sercowego), otrzymać:

- **w pierwszym kroku leczenia:** inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE) oraz beta-adrenolityk i mieć dawki tych leków zwiększane do maksymalnie tolerowanych;
- **w drugim kroku leczenia:** antagonistę aldosteronu w maksymalnej tolerowanej dawce — u chorych z utrzymującymi się objawami i LVEF \leq 35%;
- **w trzecim kroku leczenia:** u chorych z utrzymującymi się objawami i LVEF \leq 35% należy rozważyć jedną z trzech opcji leczenia: skierowanie chorego do wszczepienia układu resynchronizującego (CRT), jeżeli ma do tego dodatkowe wskazania, LUB zastosowanie nowej grupy leków zamiast dotychczas przyjmowanego inhibitora ACE (tzw. leki z grupy ARNI), LUB zastosowanie iwabradyny.

Dobierając odpowiednią interwencję w trzecim kroku i zastanawiając się nad częstością ich stosowania i łączenia, warto sugerować:

- pierwszeństwo stosowania CRT u pacjentów z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa i szerokością zespołów QRS $>$ 150 ms (ta grupa korzysta najbardziej z tej formy terapii);
- pierwszeństwo stosowania iwabradyny u pacjentów z rytmem zatokowym i częstością akcji serca \geq 75/min pomimo stosowania beta-adrenolityków lub przy ich nietolerancji;

- pierwszeństwo wdrażania ARNI zamiast dotychczasowych inhibitorów ACE, jeżeli pacjent ma takie możliwości finansowe (leczenie nierefundowane aktualnie w Polsce), ma nadal objawy, LVEF \leq 35%, podwyższone wartości peptydów natriuretycznych (BNP \geq 150 pg/ml lub NT-pro-BNP \geq 600 pg/ml).

Warto jednak pamiętać, że wszystkie trzy sposoby postępowania w trzecim kroku terapeutycznym można ze sobą dowolnie łączyć.

IWABRADYNA jest najczęściej wybieraną składową trzeciego kroku terapeutycznego w terapii niewydolności serca w Polsce. Jest coraz częściej wypisywana łącznie z beta-adrenolitykiem przy opuszczaniu przez chorego oddziału szpitalnego, po optymalizacji leczenia niewydolności serca. Jeżeli jednak Państwa pacjent nie otrzymał jeszcze iwabradyny, aby zastosować ją w refundowanej w Polsce terapii, wystarczy Państwa adnotacja w dokumentacji chorego informująca, że:

- pacjent ma niewydolność serca, klasyfikowaną w skali NYHA II-IV, i obniżoną frakcję wyrzucania lewej komory (niewymagana jest osobna konsultacja kardiologa, można podeprzeć się wcześniejszą dokumentacją i wykonanym w przeszłości badaniem echokardiograficznym, nie ma obowiązku jego powtarzania);
- pacjent jest leczony zgodnie z wytycznymi, w tym optymalną tolerowaną dawką beta-adrenolityku, lub ma przeciwwskazania do terapii beta-adrenolitykiem;
- w wykonanym EKG stwierdzono rytm zatokowy i częstość akcji serca \geq 75/min (niewymagane jest przechowywanie zapisu EKG, jedynie zamieszczenie dokładnego opisu w dokumentacji); uwaga: kryterium częstości akcji serca \geq 75/min jest koniecznym warunkiem refundacji, chociaż korzyści kliniczne i wytyczne wskazują już na częstość akcji \geq 70/min jako wskazania do dołączenia tego leku. Przedział częstości akcji serca 70–74/min w momencie włączenia jest nadal nierefundowany.

Po stwierdzeniu tych faktów i odnotowaniu ich na tej samej wizycie natychmiastowe włączenie iwabradyny jest zgodne z zapisem refundacji. Osiągnięcie przez pacjenta celu leczenia redukcji częstości akcji serca, na przykład do $<$ 60/min, nie pozbawia go refundacji leku, a dalsza dokumentacja zasadności podawania iwabradyny nie jest konieczna.

Bardzo prosimy o nadzór nad realizacją określonych wyżej kroków terapeutycznych, nieodwlekanie decyzji o ich zastosowaniu i wdrażaniu jak najwcześniej nowoczesnej terapii.

Zwracamy się również z prośbą o nieodstawianie bez uzasadnionych przyczyn leków przedłużających życie pacjentom z niewydolnością serca: inhibitorów ACE, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów aldosteronu, iwabradyny.

W razie jakichkolwiek wątpliwości zachęcamy do kontaktu z ośrodkiem specjalizującym się w terapii niewydolności serca.

Podpis i pieczęćka