

# Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory – jakich informacji dostarczył rejestr QUALIFY?

Heart failure with reduced ejection fraction  
– what do we know from QUALIFY registry?

Małgorzata Lelonek

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Poradnia Kardiologiczna  
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów

## Streszczenie

Dane epidemiologiczne dla niewydolności serca w Polsce są niepokojące. Rejestr QUALIFY dostarczył ważnych informacji o ambulatoryjnej populacji pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) w zakresie farmakoterapii i rokowania. Wyniki rejestru QUALIFY wskazują na potrzebę poprawy leczenia HFrEF w opiece ambulatoryjnej. Ciągłe nie wykorzystuje się korzyści klinicznych optymalnej terapii HF rekomendowanej przez wytyczne.

Słowa kluczowe: HFrEF, przestrzeganie zaleceń, rokowanie

Folia Cardiologica 2018; 13, 3: 259–262

## Wstęp

W Polsce z powodu niewydolności serca (HF, *heart failure*) rocznie umiera 60 tys. Polaków, a hospitalizowanych jest około 150 tys. pacjentów [1]. W 2017 roku z powodu HF zmarło co 7. Polak. Zgony z powodu HF stanowiły w ubiegłym roku około 30% zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych – na HF zmarło co 3. pacjent kardiologiczny. Według raportu *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) wskaźniki hospitalizacji pacjentów z HF w Polsce należą do najwyższych w Europie [2]. W Polsce co 4. chory wymaga rehospitalizacji w ciągu miesiąca od wypisu ze szpitala po zakończeniu hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF [3].

Ciekawych informacji dostarcza rejestr QUALIFY (*QUALity of adherence to guideline recommendations for Life-saving treatment in heart failure: an international survey*) [4], który jest międzynarodowym, prospektywnym, obserwacyjnym rejestrem ambulatoryjnych chorych z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) z EF nie wyższą niż 40%, którzy byli hospitalizowani z powodu zaostrzenia HF

w ciągu 1–15 miesięcy przed włączeniem do badania. Czas obserwacji wynosił 18 miesięcy. W rejestrze uczestniczyło 7117 pacjentów z 547 ośrodków z 36 krajów. Rejestr przeprowadzono po roku od wejścia w życie wytycznych HF 2012, czyli od września 2013 do grudnia 2014 roku.

Analizowano przestrzeganie wytycznych na początku badania (*baseline*) oraz w czasie 3 wizyt kontrolnych (po 6, 12 i 18 miesiącach). Obliczono wskaźnik przestrzegania zaleceń (*adherence score*), zdefiniowany jako stosunek rzeczywistej terapii do leczenia zalecanego w wytycznych, z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji, przeciwwskazań lub nietolerancji. Oceniano stosowanie inhibitorów konwertyazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonists*) oraz iwabradyny. Zastosowanie wszystkich wymienionych grup leków uznano za dobry wskaźnik przestrzegania zaleceń, więcej niż połowy – za umiarkowany, a mniej niż połowy – za niski.

Opublikowane w 2016 roku pierwsze wyniki rejestru QUALIFY, tj. analizy *baseline*, dotyczyły przestrzegania

zaleceń po roku od wejścia w życie wytycznych HF 2012, wykorzystania rekomendowanych terapii i dawkowania leków [5]. Udokumentowano zadowalający poziom przestrzegania zaleceń w zakresie stosowanych grup leków, jednak większość pacjentów otrzymywała dawki leków znacznie mniejsze od rekomendowanych dawek docelowych. Wskaźnik przestrzegania wytycznych był dobry u 67% chorych, umiarkowany u 25%, a niski u 8%.

W Polsce (do rejestru QUALIFY włączono 209 chorych) – w porównaniu z danymi światowymi – częściej sięgano po rekomendowane w wytycznych standardowe grupy leków z wyjątkiem iwabradyny (33% wyniki *baseline* na świecie v. 13,9% w Polsce) [4]. Na świecie już co 3. pacjent jest leczony iwabradyną, natomiast w Polsce stosuje się iwabradynę co u 7. ambulatoryjnego pacjenta z HFrEF, choć aż u 25% polskiej populacji rejestru QUALIFY rejestrowany rytm zatokowy miał częstość równą 75/min lub wyższą. Ponadto jedynie 39,2% chorych osiągało spoczynkową częstość rytmu serca poniżej 70/min.

Docelowe dawki terapeutyczne stosowano u niskiego odsetka chorych: inhibitorów ACE – u 27%, ARB – u 4%, leków beta-adrenolitycznych – u 17,7%, a MRA – u 66% [4]. Stosowanie farmakoterapii zalecanej w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) przedstawiono w tabeli 1. Inhibitory ACE lub ARB otrzymywało 92% pacjentów. Do przyczyn niestosowania inhibitorów ACE należały kaszel (63,4%), niedociśnienie (26,8%), pogorszenie czynności nerek (17%) i zwężenie tętnicy nerkowej (4,9%). Z kolei ARB nie zalecano z powodu pogorszenia funkcji nerek (46%), niedociśnienia (38,5%) i zwężenia tętnicy nerkowej (7,7%). Leki beta-adrenolityczne otrzymywało 96,7% badanych. Wśród przyczyn ich niepodawania (7/209) wymieniano: bradykardię (5/7), astmę/zaostrenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (3/7), zmęczenie (2/7), niedociśnienie (2/7), chromanie przestankowe (2/7), zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (1/7). Niewydolność nerek

(58%), hiperkaliemia (25%) i ginekomastia (16,7%) należały do przeciwwskazań lub nietolerancji MRA.

W populacji mającej wskazania według Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do włączenia iwabradyny 66% chorych nie otrzymywało leku (35/53). Natomiast wśród przeciwwskazań dla iwabradyny znalazły się: częstość skurczów serca poniżej 50/min (2), rytm niezatokowy (35) i zależność od stymulatora (16). Iwabradynę stosowano najczęściej w połączeniu z lekami beta-adrenolitycznymi (86%).

Wskaźnik przestrzegania zaleceń był w populacji polskiej na dobrym poziomie u 72,2% pacjentów, umiarkowanym u 23,9% i niskim u 3,8%. Średnio wynosił 0,912, najniższy był u chorych z depresją (0,771) i po udarze lub przemijającym ataku niedokrwiennym (TIA, *transient ischaemic attack*) (0,855).

Wyniki kolejnej analizy rejestru QUALIFY [6] dotyczą wpływu stosowania co najmniej 50% rekomendowanych w wytycznych dawek leków na rokowanie w trwającej 6 miesięcy obserwacji. Analizowano śmiertelność całkowitą, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgony z powodu HF, hospitalizację i zgon z powodu HF analizowane łącznie oraz hospitalizację i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wskaźnik przestrzegania wytycznych był dobry u 23%, umiarkowany u 55%, a niski u 22% chorych. Potwierdzono zależność między dobrym, umiarkowanym i niskim przestrzeganiem wytycznych a rokowaniem pacjentów i liczbą hospitalizacji.

U 6669 pacjentów (u tylu zebrano dane) wykazano, że niskie przestrzeganie zaleceń w 6-miesięcznej obserwacji istotnie zwiększało śmiertelność całkowitą (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 2,21, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,42–3,44;  $p = 0,001$ ), z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 2,27, 95% CI: 1,36–3,77;  $p = 0,003$ ), zgony w powodu HF (HR 2,26, 95% CI: 1,21–4,2;  $p = 0,032$ ), hospitalizacje i zgony w powodu HF (HR 1,26, 95% CI: 1,08–1,71;  $p = 0,024$ ) oraz hospitalizacje

**Tabela 1.** Stosowanie farmakoterapii w populacji polskiej rejestru QUALIFY (na podstawie [4])

	Inhibitory ACE n (%)	ARB n (%)	Leki beta-adrenolityczne n (%)	MRA n (%)	Iwabradyna* n (%)
Stosowanie	161 (77,0)	32 (15,3)	202 (96,7)	153 (73,2)	29 (13,9)
Dawka docelowa**	34 (27,4)	1 (4,0)	34 (17,7)	101 (66,0)	4 (13,8)
≥ 50% dawki docelowej	85 (68,5)	13 (52,0)	123 (64,1)	149 (97,4)	20 (69,0)
Przyczyny niestosowania (możliwość wielokrotnych odpowiedzi)					
Przeciwwskazane	8 (16,7)	21 (11,9)	1 (14,3)	16 (28,6)	44 (24,4)
Nietolerowane	33 (68,8)	5 (2,8)	6 (85,7)	8 (14,3)	1 (0,6)
Niewskazane	0	142 (80,2)	0	26 (46,4)	127 (70,6)
Inne	7 (14,6)	9 (5,1)	0	6 (10,7)	8 (4,4)

\*Według Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*); \*\*definiowane na podstawie wytycznych *European Society of Cardiology* 2012; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blockers*) – antagoniści receptora angiotensynowego; MRA (*mineralocorticoid receptor antagonists*) – antagoniści receptora mineralokortykoidowego

i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,35, 95% CI: 1,08–1,69;  $p = 0,013$ ) [6].

Przestrzeganie wytycznych na dobrym poziomie, czyli standardowa terapia inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi, MRA oraz iwabradyną (jeśli wskazana) z przepisaniem co najmniej 50% rekomendowanych dawek leków, prowadziło do lepszego rokowania i mniejszej liczby hospitalizacji z powodu HF. Wyniki jednoznacznie wskazują, że optymalizacja terapii jest właściwym sposobem poprawy rokowania i uniknięcia wielu hospitalizacji w populacji z HFrEF.

Interesujące jest, że pacjenci obciążeni chorobami metabolicznymi częściej otrzymywali docelowe rekomendowane dawki inhibitorów ACE, ARB i MRA [5].

W porównaniu z pozostałymi krajami rejestru QUALIFY w populacji polskiej częściej przepisywano leki moczopędne (83% v. 87%), najczęściej był to diuretyk pętlowy (80,9%). Natomiast MRA stosowano u 73,2% polskiej populacji, z tego jedynie 66% z nich otrzymało dawkę docelową [4]. Mimo bezpieczeństwa terapii eplerenonem (niższe ryzyko wystąpienia hiperkaliemii niż w przypadku stosowania spironolaktonu) w rejestrze QUALIFY lek ten stosowano w populacji polskiej u 34% pacjentów, a pozostałym 66% podawano spironolakton. Dawkę powyżej 50% docelowej rekomendowanej w przypadku eplerenonu otrzymało 94% chorych, natomiast 100% dawki docelowej – jedynie 23% chorych w polskiej populacji.

W odniesieniu do eplerenonu korzyści kliniczne zostały udokumentowane w badaniu EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) [7], do którego włączono pacjentów w wieku 55 lat i starszych z HF i objawami II klasy według *New York Heart Association* (NYHA) oraz frakcją wyrzutową lewej komory nie wyższą niż 30% (lub 30–35%, jeśli zespół QRS > 130 ms), leczonych inhibitorami ACE i lekami beta-adrenolitycznymi. W grupie pacjentów przyjmujących eplerenon ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF, obniżono o 37% w porównaniu ze stosowaniem placebo. Korzystne wyniki dla eplerenonu uzyskano również w zakresie ograniczenia: śmiertelności całkowitej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 35%), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 24%), śmiertelności całkowitej (o 24%), hospitalizacji z dowolnej przyczyny (o 23%).

Z subanalizy badania EMPHASIS-HF wiadomo [8], że korzyść kliniczna z dołączenia eplerenonu w zakresie redukcji pierwszorzędnego punktu końcowego i śmiertelności całkowitej jest równie wysoka u chorych optymalnie leczonych:

- dużymi dawkami inhibitorów ACE:
  - dla dawki poniżej 50% docelowy HR 0,648 ( $p = 0,0003$ ),
  - dla dawki co najmniej 50% docelowy HR 0,672 ( $p = 0,0005$ );

- dużymi dawkami leków beta-adrenolitycznych:
  - dla dawki poniżej 50% docelowy HR 0,72 ( $p = 0,001$ ),
  - dla dawki co najmniej 50% docelowy HR 0,551 ( $p < 0,0001$ );
- dużymi dawkami inhibitorów ACE i leków beta-adrenolitycznych:
  - dla dawki poniżej 50% docelowy HR 0,681 ( $p < 0,0001$ ),
  - dla dawki co najmniej 50% docelowy HR 0,593 ( $p = 0,0037$ ).

Warto przypomnieć, że stosowanie eplerenonu powoduje zmniejszenie częstości hospitalizacji z 16,99 do 10,7 na 100 pacjentolat [9].

Rejestr QUALIFY nie obejmuje zastosowania w HFrEF nowej grupy leków ARNI [10, 11] ze względu na to, że przeprowadzono go w latach, w których sakubitryl/walsartan nie był jeszcze wprowadzony do terapii HFrEF. Wyniki badania PARADIGM-HF [12] są niewątpliwie przełomowe dla HFrEF i istnieje potrzeba zaplanowania kolejnego rejestru obserwacyjnego dla tej populacji chorych.

W zakresie urządzeń wszczepialnych, w porównaniu z wcześniejszymi rejestrkami, sytuacja się poprawiła, ale odsetek chorych rejestru QUALIFY leczonych elektroterapią nadal był niski: implantowane urządzenie do terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy defibrillator*) – 6,3%, CRT z funkcją stymulacji (CRT-P, CRT *pacemaker*) – 1,4%, implantowalny kardiowerter-defibrylator (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) – 20,8%.

## Wnioski

Wyniki rejestru QUALIFY wskazują na potrzebę poprawy leczenia HFrEF w ramach opieki ambulatoryjnej. Ciągłe nie wykorzystuje się korzyści klinicznych optymalnej terapii rekomendowanej w wytycznych. W polskich warunkach istnieje zatem pilna potrzeba zmian w organizacji opieki zdrowotnej nad populacją pacjentów z HF. Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) rekomenduje kompleksową opiekę dla tej grupy chorych, utworzenie sieci specjalistycznych poradni zajmujących się HF oraz zwiększenie dostępu do innowacyjnych terapii.

Podczas VII Szczytu Narodowych Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, który odbył się 4 listopada 2017 roku w Krakowie, Prezes PTK, konsultanci krajowi w dziedzinach kardiologii, geriatrici i chorób wewnętrznych oraz Prezes Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce popisali Deklarację polskiego środowiska medycznego wskazującą na konieczność realizacji Narodowego Programu Prewencji i Leczenia Niewydolności Serca. Działania w ramach tego programu obejmują takie obszary jak zapobieganie, wczesna diagnostyka,

nowoczesne leczenie oraz kompleksowa opieka nad pacjentem i jego rodziną – także z wykorzystaniem rozwiązań z zakresu telemedycyny. Realizacja Narodowego Programu Prewencji i Leczenia Niewydolności Serca, dzięki integracji i usprawnieniu opieki szpitalnej i ambulatoryjnej na różnych poziomach referencyjności, ma doprowadzić do

zmniejszenia zachorowalności oraz do poprawy diagnostyki i leczenia chorych na HF.

### Konflikt interesów

Udział w rejestrze QUALIFY.

### Abstract

In Poland epidemiological data of heart failure are serious. QUALIFY registry gives important data about outpatients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and their pharmacotherapy and prognosis. The results of QUALIFY point the need of therapy improvement in HFrEF in ambulatory care. We still do not implement the optimal recommended therapy in HFrEF.

Key words: HFrEF, guidelines adherence, prognosis

Folia Cardiologica 2018; 13, 3: 259–262

### Piśmiennictwo

1. Gierczyński J, Wróblewski T, Gilewski M. Priorytety zdrowotne w kontekście demograficznego i gospodarczego rozwoju Polski. Wnioski i rekomendacje na przykładzie niewydolności serca. Raport Warsaw Enterprise Institute. Warszawa 2018.
2. OECD Health Statistics 2017. <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm> (2018-05-23).
3. Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK. <http://www.niewydolnosc-serca.pl/barometr.pdf> (2018-05-23).
4. Opolski G, Ozierański K, Lelonek M, et al. Adherence to the guidelines on the management of systolic heart failure in ambulatory care in Poland. Data from the international QUALIFY survey. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(10): 657–665, doi: 10.20452/pamw.4083, indexed in Pubmed: 28786405.
5. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(5): 514–522, doi: 10.1002/ejhf.510, indexed in Pubmed: 27095461.
6. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(11): 1414–1423, doi: 10.1002/ejhf.887, indexed in Pubmed: 28463464.
7. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364(1): 11–21, doi: 10.1056/NEJMoa1009492, indexed in Pubmed: 21073363.
8. Krum H, Shi H, Pitt B, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(4): 711–718, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000173, indexed in Pubmed: 23625945.
9. Rogers JK, McMurray JJV, Pocock SJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation.* 2012; 126(19): 2317–2323, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110536, indexed in Pubmed: 23042980.
10. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. Wytoczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Pol.* 2016; 74(10): 1037–1147, doi: 10.5603/kp.2016.0141.
11. Lelonek M. The need to apply the best therapy in heart failure – the era after PARADIGM-HF. *Archives of Medical Science.* 2017; 5: 1244–1248, doi: 10.5114/aoms.2016.59711.
12. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11): 993–1004, doi: 10.1056/NEJMoa1409077, indexed in Pubmed: 25176015.