

# Postępy farmakoterapii w prewencji chorób serca – skuteczne leki, nieskuteczne suplementy Dane z ostatnich kongresów AHA i ACC

Advances in the pharmacological prevention of the heart diseases  
– effective drugs, ineffective diet supplements  
Evidence from latest AHA and ACC congresses

Dawid Miśkowiec , Jarosław D. Kasprzak 

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## Wstęp

Dwa największe amerykańskie kongresy kardiologiczne, jakie się odbyły w ciągu ostatniego roku – *American Heart Association Scientific Session 2018* oraz *American College of Cardiology 2019* – obfitowały jak zwykle w wiele ważnych wyników najnowszych badań klinicznych zaprezentowanych w ramach sesji *late-breaking clinical trials*. Poniżej przedstawiono subiektywną selekcję najciekawszych z nich, w których potwierdzono skuteczność farmakoterapii, jak również kilka doniesień, w których podważono skuteczność niektórych suplementów w zakresie prewencji chorób serca.

## Prewencja

Przy obecnym poziomie wiedzy dyskusyjną kwestią pozostaje, czy nienasycone kwasy tłuszczowe omega 3, a wśród nich kwas eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*), wywierają pożądany wpływ na śmiertelność ogólną, jak również częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Nowych informacji na temat ich działania w zakresie prewencji miały dostarczyć dwa badania zaprezentowane podczas kongresu: REDUCE-IT (prewencja pierwotna i wtórna) oraz VITAL (*VITamin D and Omega-3 Trial*) (prewencja pierwotna).

## REDUCE-IT – nowa era prewencji incydentów sercowo-naczyniowych za pomocą dużych dawek estru etylowego EPA?

Badanie REDUCE-IT zaplanowano jako wieloośrodkowe, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne, do którego włączono zarówno pacjentów z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) (grupa poddana prewencji wtórnej), jak i chorych na cukrzycę oraz obciążonych przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka CVD (grupa poddana prewencji pierwotnej). Do badania włączono pacjentów, u których mimo przyjmowania statyny stężenie frakcji triglicerydów (TG, *triglycerides*) wynosiło 134–499 mg/dl, a frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density cholesterol*) cholesterolu mieściło się w zakresie 41–100 mg/dl. Pacjentów losowo podzielono na grupy otrzymującą placebo (olej mineralny) lub 4 g (w 2 dawkach po 2 g) estru etylowego EPA na dobę – organicznego związku chemicznego z grupy kwasów omega 3 będącego wysoko oczyszczoną i stabilną formą [1]. Na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania składały się zgon, zawał serca, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa (UA, *unstable angina*). Drugorzędowy złożony punkt końcowy obejmował natomiast zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Ostatecznie do badania włączono 8179 pacjentów,

spośród których 70,7% stanowili chorzy z grupy prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych.

Rok od włączenia do badania w grupie otrzymującej ester etylowy EPA obserwowano istotnie większą redukcję stężenia frakcji TG lipidogramu, których stężenia obniżyły się średnio o 18,3% (mediana spadku 39 mg/dl) względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie otrzymującej placebo odnotowano ich wzrost o 2,2% (mediana 4,5 mg/dl). Ponadto stężenia cholesterolu frakcji LDL wzrosły zarówno w grupie poddanej interwencji (mediana wzrostu 2 mg/dl), jak i grupie kontrolnej (mediana wzrostu 7 mg/dl), tym niemniej w grupie otrzymującej placebo wzrost ten był o 6,6% wyższy ( $p < 0,001$ ).

Podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,9 roku pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących pochodną EPA niż u pacjentów otrzymujących placebo (17,2% vs. 22,0%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,75; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,68–0,83;  $p < 0,001$ ). Odpowiednio częstość drugorzędowego punktu końcowego wynosiła 11,2% w porównaniu z 14,8% (HR = 0,74; 95% CI 0,65–0,83;  $p < 0,001$ ). Co niezwykle zaskakujące, w grupie poddanej interwencji obserwowano istotnie statystycznie 20-procentowe obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,3% vs. 5,2%; HR = 0,80; 95% CI 0,66–0,98;  $p = 0,03$ ). W zakresie bezpieczeństwa stosowanego leczenia należy podkreślić, że wśród pacjentów otrzymujących pochodną EPA zaobserwowano istotnie wyższą częstość hospitalizacji z powodu migotania/trzepotania przedsionków (3,1% vs. 2,1%;  $p = 0,004$ ) oraz trend w kierunku częstszego występowania poważnych krwawień (2,7% vs. 2,1%;  $p = 0,06$ ), a same podstawy tego typu działań niepożądanych nie są dokładnie znane.

Wśród głównych zastrzeżeń, jakie wzbudził protokół badania, było wykorzystanie oleju mineralnego (lekkiego, płynnego oleju parafinowego) w grupie przyjmującej placebo, który konsystencją, kolorem i częściowo smakiem miał imitować stosowaną pochodną EPA wykorzystaną w grupie poddanej interwencji. Główne wątpliwości wzbudza fakt, że w grupie przyjmującej placebo odnotowano wzrost stężeń cholesterolu frakcji LDL oraz białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) względem wartości wyjściowych, co mogłoby sugerować negatywne działanie wykorzystanej w placebo substancji, która z założenia powinna być obojętna dla pacjenta. Tym niemniej przedstawione przez badaczy subanalizy (wykluczając chorych, u których te zmiany zaobserwowano) nie wpłynęły na obserwowany efekt istotnej redukcji częstości występowania złożonego punktu końcowego.

Celem tego badania nie było wyjaśnienie korzystnych biologicznie mechanizmów działania pochodnej EPA. Można przypuszczać, że efekt ten może być pochodną działania prowadzącego do obniżenia wartości TG, działania

przeciwwązkowego, przeciwpłytkowego oraz stabilizującego błony komórkowe, stabilizującego blaszki miażdżycowe oraz ograniczającego stan zapalny – pleiotropizm ten wykazano w licznych wcześniejszych badaniach [2, 3].

### REDUCE-IT Total Events

W badaniu będącym kontynuacją przedstawionych analiz dotyczących skuteczności EPA w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego Bhatt i wsp. [4] udowodnili również, że jego stosowanie według przedstawionego wcześniej protokołu wiąże się nie tylko z redukcją pierwszorazowych incydentów sercowo-naczyniowych, ale istotnie zmniejsza częstość występowania kolejnych niekorzystnych zdarzeń. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena całkowitej częstości incydentów sercowo-naczyniowych (pierwszorazowych i kolejnych), w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru w zakresie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu UA. Drugorzędowym ocenianym punktem końcowym było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału lub udaru w zakresie OUN. W badanej grupie 8179 pacjentów, obserwowanych przez blisko 5 lat (mediana 4,9 roku), u 1606 (55,2%) doszło do wystąpienia pierwszorazowo złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, a u 1303 (44,8%) zdarzenie wchodzące w skład złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego było kolejnym już odnotowanym epizodem sercowo-naczyniowym u danego pacjenta (u 762 pacjentów był to 2. epizod, u 541 – 3. lub kolejny). Stosowanie EPA okazało się obniżyć o 30% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,7; 95% CI 0,62–0,78;  $p < 0,001$ ) ryzyko wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, jak również o 28% (RR = 0,72; 95% CI 0,63–0,83;  $p < 0,001$ ) złożonego drugorzędowego punktu końcowego. W przeprowadzonych pogłębionych analizach autorzy wykazali, że stosowanie EPA w dawce 4 g/dobę w grupie 1000 pacjentów przez 5 lat pozwoliłoby uniknąć 12 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, 42 zawałów serca, 14 udarów w zakresie OUN, 76 rewaskularyzacji wieńcowych oraz 16 hospitalizacji z powodu UA [4].

### Stężenie EPA we frakcji fosfolipidów surowicy a ryzyko rozwoju niewydolności serca

Opisane wcześniej niezwykle zachęcające wyniki efektu kardioprotekcyjnego suplementacji EPA na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (głównie makroangiopatycznych) stały się przyczynkiem do poszukiwania jego korzystnego działania w innych obszarach. W swoim badaniu Block i wsp. [5] podjęli próbę oceny związku między odsetkiem EPA w ogólnej frakcji fosfolipidów osocza a ryzykiem rozwoju niewydolności serca (HF, *heart failure*). Do swojego prospektywnego, kohortowego, obserwacyjnego badania włączyli oni 6562 pacjentów

w wieku 45–82 lat i dokonali pomiaru wyjściowej frakcji EPA. W trakcie obserwacji klinicznej (mediana czasu obserwacji 13 lat) odnotowano 282 (4,3%) nowe epizody HF: 128 przypadków z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), 110 przypadków z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) oraz 54 HF z nieokreśloną funkcją skurczową lewej komory (LV, *left ventricle*). Jak wykazali autorzy, odsetek frakcji EPA fosfolipidów osocza liniowo korelował z obniżeniem ryzyka rozwoju HF, niezależnie od jej typu (HR 0,73; 95% CI 0,60–0,91; dla wartości zlogarytmizowanej %EPA), a zależność ta utrzymywała się po skorygowaniu względem wieku, płci, poszczególnych frakcji lipidogramu oraz chorób współistniejących, takich jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) [5].

### VITAL — ocena skuteczności suplementacji kwasów omega 3 oraz witaminy D3 w prewencji pierwotnej występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów

Blisko połowa dorosłych osób w krajach zachodnich przyjmuje suplementy diety. W trakcie ostatniej dekady liczba osób przyjmujących preparaty na bazie oleju rybnego wzrosła dziesięciokrotnie, a czterokrotnie w przypadku osób suplementujących witaminę D3. A wszystko to w czasach, gdy nie dysponujemy wynikami badań przedstawiającymi jednoznaczne dowody przemawiające za zdrowotnymi korzyściami płynącymi z tego typu długotrwałej suplementacji. Nowych informacji w tym zakresie miało dostarczyć badanie VITAL, które zostało zaprojektowane, jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie obserwacyjne, którego celem była ocena wpływu suplementacji kwasów omega 3 oraz witaminy D3 w prewencji pierwotnej na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów w populacji ogólnej. Do badania włączono mężczyzn w wieku 50 lat i więcej oraz kobiety w wieku 55 lat i starszych. Pierwotnymi złożonymi punktami końcowymi było wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (MACE, *major adverse cardiac event*) w postaci zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz inwazyjnego nowotworu jakiegokolwiek typu. Drugorzędowymi punktami końcowymi były wszystkie poszczególne składowe pierwszorzędowego punktu końcowego z osobna oraz pierwszorzędowy złożony punkt końcowy poszerzony o rewaskularyzację wieńcową (przezskórna interwencja wieńcowa [PCI, *percutaneous coronary intervention*] lub pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG, *coronary artery bypass grafting*]), nowotwór swoisty dla poszczególnych układów oraz zgon z powodu nowotworu. Oceniano również bezpieczeństwo stosowania terapii.

### VITAL — kwasy omega 3 a incydenty sercowo-naczyniowe oraz nowotwory

Analizą dotyczącą suplementacji kwasów omega 3 objęto sumarycznie 25 791 pacjentów w średnim wieku 67,1 roku. Interwencja polegała na suplementacji preparatu kwasów omega 3 w dawce 1 g/dobę (1 g oleju rybnego zawierającego 840 mg kwasów tłuszczowych, w tym 460 mg EPA oraz 380 mg DHA). Mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 5 lat. W obserwacji nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania incydentów MACE między grupami (MACE wystąpiły u 386/12 933, czyli 2,98% pacjentów w grupie otrzymującej kwasy omega 3 oraz u 419/12 938, czyli 3,23% pacjentów w grupie otrzymującej placebo — współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,92; 95% CI: 0,80–1,06;  $p = 0,24$ ). Nowo rozpoznany nowotwór inwazyjny w trakcie obserwacji klinicznej odnotowano u podobnego odsetka pacjentów obydwu grup (820 pacjentów w grupie przyjmującej omega 3 oraz 797 w grupie przyjmującej placebo; HR = 1,3; 95% CI: 0,93–1,13;  $p = 0,56$ ). W analizie kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych nie obserwowano również istotnych różnic w zakresie częstości występowania złożonego punktu końcowego rozszerzonego o konieczność rewaskularyzacji (HR = 0,93; 95% CI: 0,82–1,04), udaru mózgu (HR = 1,04; 95% CI: 0,83–1,31), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,96; 95% CI: 0,76–1,21) oraz zgonu z powodu nowotworu (HR = 0,97; 95% CI: 0,79–1,20). Odnotowano natomiast mniejsze ryzyko zwału serca w grupie otrzymującej kwasy omega 3 (HR = 0,72; 95% CI: 0,59–0,90), co częściowo wydaje się być zgodne z wynikami wcześniej omówionego badania REDUCE-IT. Nie odnotowano również istotnych różnic między grupą otrzymującą kwasy omega 3 a grupą przyjmującą placebo w zakresie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (3,81% vs. 3,75%; HR = 1,02; 95% CI: 0,90–1,15; łącznie 978 zgonów w czasie obserwacji). Ponadto w analizie podgrup wykazano, że potencjalnie największą korzyść z suplementacji kwasów omega 3 w zakresie prewencji MACE mogą odnieść osoby z niskim spożyciem oleju pochodzenia rybnego, zdefiniowanym jako przeciętne spożywanie tygodniowo mniej niż 1,5 posiłku na bazie ryb. W tej grupie pacjentów suplementacja omega 3 wiązała się z obniżeniem o 19% ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR = 0,81; 95% CI: 0,67–0,98).

W zakresie analizy dotyczącej bezpieczeństwa, nie obserwowano wpływu suplementacji kwasów omega 3 na częstość istotnych krwawień, objawów ze strony układu pokarmowego, czy też innych poważnych działań niepożądanych [6]. Trwają dalsze analizy dotyczące wpływu kwasów omega 3 na występowanie cukrzycy, migotania przedsionków, funkcji poznawczych, zaburzeń autoimmunologicznych i innych schorzeń, które mogą wpłynąć istotnie na ostateczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z suplementacją kwasów omega 3 [6].

## VITAL — witamina D3 a incydenty sercowo-naczyniowe oraz nowotwory

W przypadku analizy badania VITAL dotyczącej suplementacji witaminy D3 ostatecznie randomizacji poddano 25 871 pacjentów. Podzielono ich do grupy otrzymującej placebo (n = 12 944) oraz grupy poddanej interwencji w postaci suplementacji witaminy D3 (cholekalcyferolu) w dawce 2000 j.m./dobę (n = 12 927). Średni wiek badanej populacji wynosił 67,1 roku, blisko połowa pacjentów była obciążona AH (49,8%), a 13,7% chorowało na cukrzycę. Średni wyjściowe stężenie witaminy D3 wynosiło  $30,8 \pm 10,0$  ng/ml, u 12,7% pacjentów wartość ta była niższa od 20 ng/ml (ciężki niedobór), a u 32,2% stężenia witaminy D3 mieściły się w zakresie 20–30 ng/ml (niedobór). W grupie poddanej interwencji średnie stężenie witaminy D3 po roku obserwacji wzrosło o 40% (ze średnio 29,9 ng/ml do 41,8 ng/ml), natomiast w grupie kontrolnej pozostało niezmiennione. W trakcie czasu obserwacji, którego mediana wynosiła ponad 5 lat, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania MACE (przyjmujący placebo — 3,16% vs. przyjmujący witaminę D3 — 3,06%; HR 0,97%, 95% CI: 0,85–1,12) oraz nowotworów (przyjmujący placebo — 6,36% vs. przyjmujący witaminę D3 — 6,13%; HR 0,96, 95% CI: 0,88–1,06). W zakresie drugorzędowych punktów końcowych nie obserwowano również istotnych różnic w ryzyku zgonu z powodu jakiegokolwiek nowotworu (HR 0,83; 95% CI: 0,67–1,02). Nie odnotowano wpływu suplementacji witaminy D3 na ryzyko wystąpienia żadnego z nowotworów: piersi (HR 1,02; 95% CI: 0,79–1,31), prostaty (HR 0,88; 95% CI: 0,72–1,07) oraz jelita grubego i odbytnicy (HR 1,09; 95% CI: 0,73–1,62). Ponadto pogłębiona analiza nie wykazała również wpływu suplementacji witaminy D3 na częstość występowania MACE połączonego z rewaskularyzacją wieńcową (HR 0,96; 95% CI: 0,86–1,08), zawału serca (HR 0,96; 95% CI: 0,78–1,19), udaru w zakresie OUN (HR 0,95; 95% CI: 0,76–1,20), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,11; 95% CI: 0,88–1,40), jak również zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,99; 95% CI: 0,87–1,12). Biorąc również pod uwagę wyjściowe stężenia witaminy D3, analiza w podgrupach nie wykazała również korzyści w suplementacji witaminy D3 na ograniczenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów u pacjentów z ciężkim niedoborem witaminy D3. Tym niemniej wyniki tej analizy należy interpretować z ostrożnością, ponieważ przez fakt, że ponad 20% (5106/25 304) pacjentów objętych badaniem stanowili pacjenci rasy czarnej, badanie to jest raczej reprezentatywny dla USA, gdzie prowadzono rekrutację, niż np. dla populacji rasy kaukaskiej. Odmienna pigmentacja skóry w przypadku pacjentów ciemnoskórych, a tym samym inna produkcja endogennej witaminy D3 nie była szczegółowo analizowana w czasie, więc nie można wykluczyć tego efektu na otrzymane wyniki.

## Niewydolność serca

### DECLARE-TIMI 58

Pacjenci z cukrzycą typu 2 są obciążeni wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz HF. Dapagliflozyna jest związkiem należącym do nowej grupy leków o działaniu hipoglikemizującym — tak zwanych. Działają one jako selektywne inhibitory kontransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) odpowiadającego za zwrotny wychwyt blisko 80% glukozy z moczu pierwotnego. Ich mechanizm działania polegający na ograniczeniu nerkowego wchłaniania zwrotnego glukozy, prowadzący do glikozurii, wiąże się z spadkiem glikemii, ciśnienia tętniczego oraz masy ciała, jednocześnie poprzez efekt diuretyczny pozwalają ograniczyć częstość rehospitalizacji związanych z zaostrzeniem HF.

Celem badania DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) była ocena wpływu stosowania dapagliflozyny na częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*), zdefiniowanych jako zgon, zawał serca lub udar niedokrwieny OUN, oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej lub rehospitalizacji z powodu HF w grupie pacjentów z cukrzycą i współistniejącą chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego [7]. Badanie zaprojektowano jako randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu 2 i zachowaną funkcją nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] > 60 ml/min) oraz wcześniej rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, choroba miażdżycowa naczyń mózgowych, choroba naczyń obwodowych) lub obciążonych współistniejącymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (wiek  $\geq 55$  lat w przypadku mężczyzn lub  $\geq 60$  lat w przypadku kobiet i współistniejący  $\geq 1$  z następujących czynników ryzyka: AH, dyslipidemia, nikotynizm). W badaniu wzięły udział 882 ośrodki z 33 krajów, rekrutując ostatecznie grupę 17 160 pacjentów (8582 pacjentów otrzymało dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę, a 8578 pacjentów placebo), w średnim wieku około 64 lat, głównie mężczyzn (63%). W momencie włączenia do badania 10% pacjentów miało wcześniej rozpoznaną HF. Średnia wartość hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) wynosiła  $8,3 \pm 1,2\%$ , a od momentu rozpoznania cukrzycy minęło średnio 11 (6–16) lat. Pacjentów poddano obserwacji klinicznej, której mediana czasu wynosiła 4,2 (3,9–4,4) roku.

W grupie otrzymującej dapagliflozynę obserwowano istotnie rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego w postaci zgonu lub rehospitalizacji z powodu zaostrzenia HF (4,9% vs. 5,8%; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,96; p = 0,005), a różnice te wynikały głównie z niższej częstości rehospitalizacji z powodu HF w grupie otrzymującej dapagliflozynę



(HR 0,73; 95% CI: 0,61–0,88). Nie odnotowano natomiast różnic między grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,98; 95% CI: 0,82–1,17), jak również w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,93; 95% CI: 0,82–1,04). Ponadto stosowanie dapagliflozyny nie wiązało się z rzadszym występowaniem MACE niż w grupie otrzymującej placebo (8,8% vs. 9,4%; HR 0,93; 95% CI: 0,84–1,03;  $p = 0,17$ ), a różnice te nie zależały od tego, czy u pacjentów rozpoznano wcześniej chorobę układu sercowo-naczyniowego, czy obecne były tylko czynniki jej ryzyka. Ponadto w grupie otrzymującej dapagliflozynę odnotowano istotnie większe względem przyjmujących placebo obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> (średnio o 0,42%), SBP (średnio o 2,7 mm Hg) oraz masy ciała (średnio o 1,8 kg). W zakresie bezpieczeństwa stosowanej terapii obserwowano wyższe ryzyko związanych bezpośrednio z glikozurią istotnych zakażeń narządów płciowych prowadzących do przerwania leczenia wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę (0,9% vs. 0,1%; HR 8,36, 95% CI: 4,19–16,68;  $p < 0,001$ ). W podsumowaniu autorzy podkreślili, że zastosowanie inhibitorów SGLT2 powoduje znacznie wyraźniejszy efekt w odniesieniu do prewencji epizodów zaostrzeń przewlekłej HF oraz jej nowych przypadków niż w prewencji samych zdarzeń sercowo-naczyniowych, których podłożem jest proces miażdżycowy. Trwają badania, które pozwolą jednoznacznie ocenić ten efekt dapagliflozyny w określonej populacji pacjentów z udokumentowaną HF.

### EMPA-Heart Cardiolink-6

Kolejnym badaniem służącym ocenie działania innego inhibitora SGLT2 – empagliflozyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą HF było badanie EMPA-Heart Cardiolink-6. W odniesieniu do empagliflozyny udowodniono skuteczność w redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie chorych na cukrzycę typu 2, jednak dokładny mechanizm tego działania wciąż pozostaje niejasny, a w szczególności bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy jej stosowanie może bezpośrednio wpływać na proces przebudowy mięśnia sercowego. Badanie EMPA-Heart było kontynuacją obserwacji klinicznej innego badania – EMPA-REG OUTCOME, opublikowanego w 2015, którym objęto 7020 chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wykazano w nim, że stosowanie empagliflozyny wiąże się z istotnie niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (3-proc. redukcja), mniejszą częstością hospitalizacji z powodu HF (redukcja o 35%) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (redukcja o 32%).

Do badania EMPA-HEART badacze objęli randomizacją 97 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wywiadem potwierdzonej choroby niedokrwiennej serca (wcześniejsza rewaskularyzacja lub przebyty zawał serca) do leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg/dobę ( $n = 49$ ) lub do przyjmowania placebo ( $n = 48$ ) i poddali ocenie czynnościowej i strukturalnej ich serca w badaniu rezonansu magnetycznego

po 6 miesiącach leczenia. Z badania wyłączono chorych z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LV, *left ventricle*) (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] < 30%), zdekompensowaną HF (IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]) oraz źle kontrolowaną cukrzycą (HbA<sub>1c</sub> > 10%). Pierwotnym punktem końcowym była ocena masy mięśnia LV w 6. miesiącu badania, a drugorzędowymi inne parametry LV, takie jak objętość końcoworozkurczowa, objętość końcowoskurczowa, wartość EF oraz zmiana biomarkerów w czasie (N-końcowego fragmentu propetydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*], troponin I, białka sST2 [*soluble suppression of tumourigenicity*]). Średnia wieku włączonych do badania pacjentów wynosiła około 63 lata, w większości byli to mężczyźni (93%) ze współistniejącym AH (91%), a średni czas od rozpoznania cukrzycy wynosił około 11 lat. W grupie otrzymującej empagliflozynę odnotowano istotne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) (średni spadek o 6,7; 95% CI: 2,3–11,2 mm Hg;  $p = 0,003$ ) oraz brak istotnej zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego ( $p = 0,22$ ), natomiast w grupie otrzymującej placebo nie zaobserwowano żadnych różnic w tym zakresie. Ponadto w grupie otrzymującej empagliflozynę obserwowano również większy wzrost hematokrytu (2,4% vs. 0,4%;  $p = 0,006$ ). Co najciekawsze, w grupie poddanej interwencji odnotowano istotne zmniejszenie zindeksowanej masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass indexed*) (średnio o 3,35 [95% CI: 0,81–3,35] g/m<sup>2</sup>;  $p = 0,01$ ), niezależnie od przyjętego rodzaju indeksacji (do powierzchni ciała, do wzrostu). W pogłębionej analizie zaobserwowano dużo bardziej ograniczony remodeling LV (zmniejszenie LVMI) w grupie pacjentów z wyjściowo większą LVMI (> 60g/m<sup>2</sup>). Nie odnotowano natomiast istotnych zmian w czasie w zakresie stężeń NT-proBNP, troponin oraz białka sST2, co było prawdopodobnie efektem ich wyjściowo niskich wartości. Co istotne, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy obserwacji była porównywalna w obu grupach. Badanie to dostarczyło istotnych wyników „translacyjnych” wskazujących na bezpośredni sercowy wpływ empagliflozyny na zmniejszenie masy LV – parametru, w odniesieniu do którego wykazano wcześniej ścisły związek z rokowaniem. Autorzy zasugerowali również, że wpływ na remodeling serca może być efektem klasy flozyn wykazujących bardzo podobny wpływ na rokowanie w zakresie zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych obserwowany w poprzednich badaniach, na podstawie czego można przypuszczać, że inhibitory SGLT2 mogą pozytywnie działać na prewencję niekorzystnego remodelingu serca [8].

### PIONIEER-HF

Zaostrzenie przewlekłej HF wiąże się z wysokim ryzykiem nieplanowanych rehospitalizacji oraz śmiertelności z nią związanej w obserwacji krótkoterminowej. Podstawami

współczesnego leczenia ostrej HF są ograniczenie zastoiny (diuretyki dożylnie [*i.v.*, *intravenous*]) oraz wsparcie hemodynamiczne (leki działające wazodylatoryjnie i inotropowo dodatnio), co pozostaje praktycznie niezmiennym od kilkadziesiąt lat. Pozytywne efekty zastosowania nowej grupy leków – antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) – sakubitrylu/walsartanu, poprawiających przeżycie oraz obniżających ryzyko rehospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, potwierdzono w populacji pacjentów z przewlekłą HFrEF w badaniu PARADIGM-HF. Natomiast rola ARNI w fazie ostrej, zdekompenzowanej HF pozostaje wciąż nieznana, a informacji na temat potencjalnych korzyści płynących z wczesnej inicjacji leczenia sakubitrylem/walsartanem w tej grupie chorych miało dostarczyć badanie PIONEER-HF [9].

Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grupy kontrolnej, do którego w 129 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych (USA) rekrutowano pacjentów z ostrą dekompenzacją przewlekłej HFrEF. Pacjentów po wstępnej stabilizacji hemodynamicznej poddano randomizacji do grupy interwencyjnej (docelowa dawka 97 mg sakubitrylu i 103 mg walsartanu 2 ×/d.) lub do grupy kontrolnej otrzymującej enalapril (docelowa dawka 10 mg 2 ×/d.). Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności terapii była ocena zmiany stężenia NT-proBNP w 4. i 8. tygodniu obserwacji względem wartości wyjściowych. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa oceniano częstości pogorszenia funkcji nerek, hiperkaliemii, objawowej hipotensji oraz obrzęku naczynioruchowego.

Ostatecznie do badania włączono 881 pacjentów (440 pacjentów włączono do grupy otrzymującej sakubitryl/walsartan, a 441 pacjentów do grupy otrzymującej enalapril) o średniej wieku  $61 \pm 14$  lat, głównie mężczyzn (72,1%). Spośród pacjentów, którym wcześniej postawiono diagnozę HF (65,4%), większość (59,5%) była hospitalizowana z powodu jej zaostrzenia w ostatnim roku. W momencie przyjęcia do szpitala 52,1% pacjentów nie otrzymywało inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) ani sartanu. Mediana stężenia NT-proBNP w momencie przyjęcia do szpitala wynosiła 4812 (3050–8745) pg/ml. Przeważająca większość pacjentów w trakcie pobytu w szpitalu otrzymała furosemid *i.v.* (93%), a wsparcie lekami o działaniu inotropowym otrzymało 7,7%. Mediana czasu hospitalizacji związanej z zaostrzeniem HF wynosiła 5,2 (4,09–7,24) dni.

W trakcie obserwacji klinicznej uzyskano istotnie wyższą redukcję stężenia NT-proBNP w czasie – średnie obniżenie w 4. i 8. tygodniu wynosiło 46,7% w grupie otrzymującej sakubitryl/walsartan w porównaniu z 25,3% w grupie otrzymującej enalapril ( $p < 0,001$ ), a istotne różnice w obniżeniu stężenia NT-proBNP na korzyść grupy poddanej interwencji odnotowywano już tydzień od momentu włączenia do badania. Co szczególnie interesujące, zmianie

stężenia NT-proBNP towarzyszyła również istotnie większa redukcja średnich stężeń troponin T oznaczanych metodą wysokoczułą (hs-TnT) (obniżenie w grupie otrzymującej sakubitryl/walsartan vs. otrzymujący enalapril: 36,6% vs. 25,2%;  $p < 0,05$ ). Ponadto w dodatkowo przeprowadzonych subanalizach wczesne włączenie sakubitrylu/walsartanu w grupie poddanej interwencji wiązało się z niższym o 44% ryzykiem rehospitalizacji w okresie 8 tygodni od włączenia do badania (HR 0,56; 95% CI 0,37–0,84). W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic pod względem częstości pogorszenia funkcji nerek, hiperkaliemii, objawowej hipotensji ani obrzęku naczynioruchowego między obiema grupami.

Badanie PIONEER-HF było pierwszym, w którym potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność wczesnej inicjacji leczenia ARNI w populacji pacjentów ze zdekompenzowaną HF, nowo rozpoznaną ostrą HF, jak również u pacjentów, którzy nie przyjmowali dotychczas leków z grupy inhibitorów ACE/sartanów bądź ich dawki nie były optymalne. Co szczególnie istotne, korzystnemu wpływowi sakubitrylu/walsartanu na obniżenie stężenia NT-proBNP, będącego biomarkerem aktywacji neurohormonalnej i stresu hemodynamicznego, a jednocześnie markerem prognostycznym złego rokowania, towarzyszyło istotne obniżenie stężenia hs-TnT – kolejnego biomarkera odzwierciedlającego uszkodzenie miokardium i bezpośrednio związanego z gorszym rokowaniem odległym u pacjentów z HF. Tym niemniej, aby móc jednoznacznie ocenić wpływ strategii wczesnej inicjacji leczenia ARNI w tej populacji pacjentów na wystąpienie twardych punktów końcowych (zgon, niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe), trzeba zaczekać na wyniki dalszej obserwacji klinicznej.

### INFINITY – trudności w wyborze optymalnych celów terapeutycznych w nadciśnieniu

W badaniu INFINITY badacze podjęli się oceny wpływu intensywnego (w porównaniu ze standardową) ambulatoryjnego obniżenia ciśnienia tętniczego na poprawę sprawności fizycznej oraz funkcji poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  rż.) ze źle kontrolowanym AH. Do badania włączono chorych z SBP w pomiarach gabinetowych w zakresie 150–170 mm Hg leczonych przynajmniej jednym lekiem hipotensyjnym oraz pacjentów z SBP ponad 170 mm Hg nieleczonych lub przyjmujących maksymalnie jeden lek hipotensyjny, a także pacjentów ze średnim dobowym SBP większym lub równym 140 mm Hg. U każdego chorego wyjściowo oraz po zakończeniu obserwacji oceniano obszary patologicznego wzmocnienia istoty białej mózgowia oraz prędkość marszu. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi były zmiany obu wymienionych wyżej parametrów w czasie obserwacji. Do badania włączono ostatecznie 199 pacjentów w średnim wieku 80 lat, których poddano 3-letniej obserwacji. Do grupy leczonej intensywnie (cel

≤ 130 mm Hg, osiągnięte średnie dobowe SBP 131 mm Hg) włączono 99 pacjentów, a do grupy poddanej standardowej terapii (cel SBP ≤ 145 mm Hg, osiągnięto 146 mm Hg) zrekrutowano 100 chorych. W okresie obserwacji wykazano, że intensywne obniżanie SBP istotnie zmniejszało progresję zmian podkorowych (pośredniego wykładnika naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu – zmiana procentowa w grupie poddanej interwencji w obszarze wzmocnienia istoty białej: 0,29% vs. 0,48%; p = 0,03). Natomiast intensywna farmakoterapia AH nie przekładała się w żaden sposób na zmianę sprawności fizycznej – nie odnotowano istotnych różnic w zakresie zmiany prędkości marszu w czasie między grupami (p = 0,91) ani nie wpłynęła na zmianę funkcji poznawczych (brak istotnych zmian w czasie w wynikach uzyskiwanych z użyciem testu *Symbol Digit Modality* między grupami; p = 0,29). Wyniki odzwierciedlają trudności w wytyczeniu jednolitego celu leczenia AH w grupie seniorów, nie wykluczając jednak wpływu na tempo uszkodzania tkanki mózgowej [10].

### Piśmiennictwo

1. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 11–22, doi: [10.1056/NEJMoa1812792](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792), indexed in Pubmed: 30415628.
2. Borow KM, Nelson JR, Mason RP. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015; 242(1): 357–366, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035), indexed in Pubmed: 26253795.
3. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother.* 2018; 103: 1231–1237, doi: [10.1016/j.biopha.2018.04.118](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.118), indexed in Pubmed: 29864903.
4. Bhatt DL, Steg PhG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(22): 2791–2802, doi: [10.1016/j.jacc.2019.02.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.032), indexed in Pubmed: 30898607.
5. Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting risk for incident heartfailure with omega-3 fatty acids: from MESA. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(8): 651–661, doi: [10.1016/j.jchf.2019.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.008), indexed in Pubmed: 31302044.
6. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, et al. VITAL Research Group, VITAL Research Group, VITAL Research Group. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000; 343(1): 16–22, doi: [10.1056/NEJM200007063430103](https://doi.org/10.1056/NEJM200007063430103), indexed in Pubmed: 10882764.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–357, doi: [10.1056/nejmoa1812389](https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389), indexed in Pubmed: 30415602.
8. EMPA-HEART cardioliink-6 trial: a randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59526> (12.04.2019).
9. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019; 380(6): 539–548, doi: [10.1056/NEJMoa1812851](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851), indexed in Pubmed: 30415601.
10. Intensive vs. standard ambulatory blood pressure lowering to lessen functional decline in the elderly – INFINITY. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/03/16/23/49/infinity> (11.08.2019).