

Jak optymalnie leczyć chorych z niewydolnością serca?

How optimally treat patients with heart failure?

Jakub Smęt¹ , Bartosz Rolek², Agata Olecka¹, Filip Gałązka¹, Julia Lisman¹, Kacper Mitoraj¹, Anna Wałachowska¹, Magda Przechalska¹, Natalia Bylak¹, Julia Deryło¹, Wiktoria Rytko¹, Katarzyna Oszast¹, Elżbieta Krzemińska¹, Monika Ryglewicz², Łukasz Sęczyk², Ewa Pierzchała³, Agnieszka Pawlak³

¹Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Polska; ²Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska; ³Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska

Autor korespondencyjny: Jakub Smęt (jsmet@student.uksw.edu.pl)
Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Polska

Finansowanie: Brak

Konflikt interesów: Nie zgłoszono

Streszczenie

Słowa kluczowe: *Niewydolność serca, Leczenie niewydolności serca, HFrEF, HFpEF, HFmrEF, HFimpEF*

Wprowadzenie i cel: Nowoczesna terapia NS opiera się na stosowaniu leków z grupy ACE-inhibitorów (ACEI/ARNI), beta-blokerów, antagonistów aldosteronu (MRA), flozyn oraz stanowiących uzupełnienie diuretyków pętlowych. Szczególną uwagę należy zwrócić na przełom w leczeniu pacjentów z HFpEF jak i włączenie do leczenia nowej grupy leków flozyn- empagliflozyny i dapagliflozyny, które posiadają dodatkowy atut, którym jest protekcyjne działanie na nerki.

Skrócony opis stanu wiedzy: Najnowsza definicja NS określa tę jednostkę chorobową, jako zespół kliniczny charakteryzujący się określonymi objawami podmiotowymi oraz przedmiotowymi spowodowanymi nieprawidłowościami w budowie i czynności serca. Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku, NS można podzielić ze względu na wartość frakcji wyrzutowej (EF) na NS z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) - wartości EF $\leq 40\%$; NS z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF) - wartości 41%-49% oraz NS z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) - wartość $\geq 50\%$. Wyodróżniono również pacjentów z poprawioną frakcją wyrzutową (HFimpEF). W zależności od typu NS pacjenci zostają ustalone odpowiednie leczenie.

Streszczenie: W ostatnich latach zaszło wiele zmian dotyczących leczenia NS. Ma to ogromne znaczenie biorąc pod uwagę starzejące się społeczeństwo jak również fakt, że w przyszłości liczba chorych na NS może znacząco wzrosnąć. Dlatego konieczne jest, aby leczenie było stale udoskonalane, pamiętając, że niewydolność serca to nie pojedyncze rozpoznanie, ale zespół z wieloma objawami, mający wpływ na cały organizm, codzienne funkcjonowanie i długość życia. Podstawowym leczeniem w NS jest farmakoterapia, gdzie jeszcze 20 lat temu to diuretyki i inhibitory ACE stanowiły podstawę leczenia, a glikozydy naporstnicy, leki naczyniorozszerzające i b-blokery stosowane były dodatkowo. Obecnie korzystamy ze schematu opartego na czterech grupach leków: blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARNI), lekach β -adrenolitycznych, inhibitorach kotransportera sodowo-glukozowego (dapagliflozyna, empagliflozyna), inhibitorach receptora mineralokortykoidowego. Inwazyjne metody leczenia również stały się standardem w leczeniu tej jednostki chorobowej. Możemy do nich zaliczyć: implantację kardiowerter-defibrilator (ICD), komorową stymulację resynchronizującą (CRT) oraz systemy wspomaganiania lewokomorowego (LVAD), które znacząco poprawiają rokowanie w niewydolności serca.

Abstract

Key words: *HFpEF, Heart failure, HFrEF, HFmrEF, treatment of heart failure, HFimpEF*

Introduction and objective: Modern HF therapy is based on the use of drugs from the group of ACE-inhibitors (ACEI/ARNI), beta-blockers, aldosterone antagonists (MRA), flosins and loop diuretics as a complement. Particular attention should be paid to the breakthrough in the treatment of patients with HFpEF and the inclusion of a new group of drugs, flosin, empagliflozin and dapagliflozin, which have an additional advantage, i.e. a protective effect on the kidneys.

What's already known about this topic? The latest definition of HF defines this disease entity as a clinical syndrome characterized by specific symptoms caused by abnormalities in the structure and function of the heart. According to the current guidelines of the ESC from 2021, HF can be divided according to the ejection fraction (EF) value into HF with reduced ejection fraction - EF values $\leq 40\%$; NS with mildly reduced ejection fraction - values 41%-49% and HF with preserved ejection fraction - value $\geq 50\%$. Patients with improved ejection fraction were also distinguished.

Conclusions: There have been many changes in the treatment of HF in recent years. It is necessary that the treatment is constantly improved, bearing in mind that heart failure is not a single diagnosis, but a multi-symptom syndrome that affects the whole body, daily functioning and life expectancy. The basic treatment in HF is pharmacotherapy, where 20 years ago diuretics and ACE inhibitors were the basis of treatment, and digitalis glycosides, vasodilators and b-blockers were used additionally. Currently, we use a regimen based on four groups of drugs: blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE-I, ARNI), β -blockers, sodium-glucose co-transporter inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin), and mineralocorticoid receptor inhibitors. Invasive methods of treatment have also become the standard in the treatment of this disease entity. These include: implantable cardioverter-defibrillator (ICD), ventricular resynchronization pacing (CRT) and left ventricular assist systems (LVAD), which significantly improve the prognosis in heart failure.

Otrzymano: 15.02.2023
Zaakceptowano: 09.05.2023
Opublikowano: 31.05.2023

Definicje niewydolności serca

Zespół Pierwszą osobą, która zdefiniowała niewydolność serca (NS) był Thomas Lewis, który w 1933 roku określił ją jako „Stan, w którym serce nie jest w stanie odpowiednio wypompować swojej zawartości” [1]. Zauważalny postęp w definiowaniu tej jednostki chorobowej nastąpił w latach 90. XX wieku, gdy znany na całym świecie kardiolog Eugene Braunwald w swojej książce „Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine” (aktualizowanej i wydawanej do dziś) opisywał NS jako „Stan patofizjologiczny, w którym nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca odpowiadają za niemożność pompowania przez nie krwi z szybkością współmierną do wymagań metabolizujących tkanek” [1]. Uzupełniona została ona przez publikację grupy naukowców – H. Denolin, H. Kuhn, H. P. Krayenbuehl, F. Loogen i A. Reale – w której zawarli następującą definicję – „Niewydolność serca to stan każdej choroby serca, w którym mimo odpowiedniego wypełnienia komór zmniejsza się rzut serca lub w którym serce nie jest w stanie pompować krwi z szybkością odpowiednią do zaspokojenia wymagań tkanek przy parametrach funkcji pozostających w granicach normy” [1].

Kolejnym przełomem w rozumieniu tej jednostki chorobowej były wytyczne dotyczące diagnozowania NS opublikowane przez Task Force of the European Society of Cardiology w 1995 roku. W artykule stwierdzono, że prosta i obiektywna definicja przewlekłej NS nie jest możliwa ze względu na brak konkretnych wartości odcięcia w odniesieniu do dysfunkcji serca, zmiany przepływu, ciśnienia, czy objętości, pozwalające na identyfikację takich pacjentów w wiarygodny sposób. Ponadto stwierdzili, że podczas diagnozy NS powinno się zwrócić szczególną uwagę na obecność charakterystycznych objawów takich jak duszność, zmęczenie (zarówno spoczynkowe, jak i wysiłkowe), obrzęki czy też znaczące dysfunkcje sercowe [1].

Według najnowszych wytycznych, opublikowanych przez European Society of Cardiology w 2021 roku, NS nie należy traktować jako pojedynczego rozpoznania, a jako zespół kliniczny charakteryzujący się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi, takimi jak duszność, obrzęki kostek i męczliwość oraz często współistniejącymi innymi objawami przedmiotowymi [2]. Zespół ten powodują nieprawidłowości budowy i/lub czynności serca, będące przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub nieadekwatnego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku. Etiologia NS ma tu diametralne znaczenie ze względu na dobór odpowiedniej metody leczenia.

Klasyfikacja niewydolności serca

Powszechnie stosowana jest klasyfikacja „New York Heart Association Functional Classification” (NYHA), powstała już w 1928 roku, której uaktualnioną wersję stosujemy do dzisiaj, a której podział opiera się na zaawansowaniu objawów klinicznych.

Innymi podziałami stosowanymi w NS jest podział na:

- NS ostra lub przewlekła - zróżnicowanie w zależności od czasu trwania i szybkości narastania [3],
- NS skurczowa lub rozkurczowa - zróżnicowanie w zależności od dysfunkcji fazy cyklu pracy serca, opisana po raz pierwszy w 1993 roku [4],
- NS lewokomorowa i/lub prawokomorowa – dysfunkcja lewej komory powoduje wzrost ciśnienia w lewym przedsionku i w konsekwencji w łożysku naczyniowym płuc, co prowadzi do zastoju i objawów duszności. Niewydolność prawej komory prowadzi natomiast do zwiększenia ciśnienia w krążeniu systemowym, co niesie za sobą ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych.

W 1995 roku w opublikowanych przez ekspertów ACC/AHA wytycznych zaproponowano klasyfikację pacjentów opartą o cztery grupy (A, B, C i D). Podział ten ułatwia dobranie odpowiednich strategii postępowania do konkretnego pacjenta [5]. Grupa A to pacjenci o dużym ryzyku wystąpienia NS bez współistnienia strukturalnych zmian narządu. Do grupy B przypisano pacjentów ze zmianami strukturalnymi serca, u których nigdy nie wystąpiły objawy NS. Grupa C odnosi się do pacjentów identycznych jak w grupie B, natomiast z współwystępowaniem objawów NS. Grupa D definiuje pacjentów ze zmianami strukturalnymi serca oraz schyłkową NS. Podział ten stosowany jest do dnia dzisiejszego [6].

Wytyczne ESC 2016 a następnie 2021 klasyfikują NS uwzględniając wartość frakcji wyrzutowej (EF) pacjenta, ocenianej na podstawie badania echokardiograficznego:












- NS z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) - wartości EF $\leq 40\%$,
- NS z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF) - wartości 41%-49%,
- NS z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) - wartość $\geq 50\%$, gdy spełnione są dodatkowe warunki, takie jak zmiany strukturalne (wzrost masy serca, powiększony lewy przedsionek) i czynnościowe ($E/E' \geq 9\%$; $E' < 9\%$)

Dodatkowo w publikacji dotyczącej uniwersalnej definicji NS wyróżniono chorych z NS z poprawioną frakcją wyrzutową (HFimpEF) - to grupa pacjentów z HFrEF i LVEF $\leq 40\%$, u których wystąpiła objawowa NS, a następnie obserwowano wzrost LVEF o ≥ 10 punktów do wyjściowej LVEF jak i LVEF $> 40\%$ w kontrolnym badaniu echokardiograficznym.

Niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF)

Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) według rejestru SwedeHF występuje u około 55% pacjentów hospitalizowanych z powodu NS [7]. Rejestr przeprowadzony przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne określa występowanie HFrEF u około 60% pacjentów leczonych ambulatoryjnie [8].

Porównanie rodzajów HF

	 HFpEF	 HFmrEF	 HFrEF	 HFimpEF
 Typ niewydolności serca	z zachowaną frakcją wyrzutową	z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	z obniżoną frakcją wyrzutową	z poprawioną frakcją wyrzutową
 Kryteria wg EF	$\geq 50\%^{\#}$	41-49%	$\leq 40\%$	wyściłowo $<40\%$, następnie wzrost $\geq 10\%$; drugi pomiar $>40\%$
 Charakterystyka pacjenta	pleć żeńska, wiek >60 lat, nadciśnienie tętnicze	zróżnicowane	przebyty zawał serca, pleć męska, kardiomiopatie, palenie tytoniu	zróżnicowane
 Częstość występowania ^{**}				brak danych

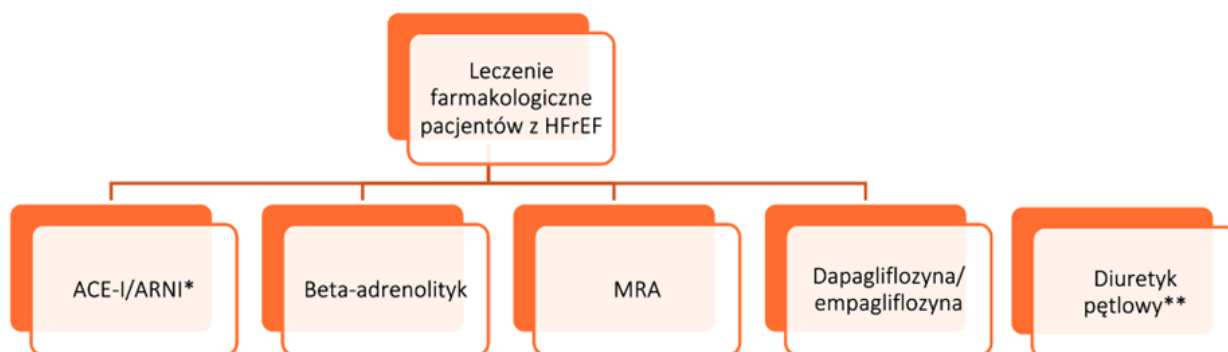
* EF $> 65\%$ określa się mianem niewydolności serca ze zwiększoną frakcją wyrzutową
 ** wg ESC Heart Failure Long Term Registry (e22)

Na podstawie: Berliner D, Hänselmann A, Bauersachs J. The Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Dtsch Arztebl Int. 2020 May 22;117(21):376-386. doi: 10.3238/arztebl.2020.0376. PMID: 32843138; PMCID: PMC7643567.

Rycina 1 Porównanie rodzajów NS z uwzględnieniem frakcji wyrzutowej

Istnieje wiele czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu NS ogólnie. Czynniki charakterystyczne dla danego podtypu HF są trudniejsze do określenia. Najbardziej charakterystycznym czynnikiem dla HFrEF wydaje się być wcześniej przebyty zawał

mięśnia sercowego [9]. Także pleć męska, czy palenie tytoniu są wymieniane jako czynniki silniej związane z HFrEF, niż pozostałymi typami NS [10, 11]. Diagnostyka oparta jest o badanie echokardiograficzne w którym EF jest $\leq 40\%$.



*zamiast ACE-I

**w celu leczenia retencji płynów

Rycina 2 Aktualne leczenie HFrEF oparte o wytyczne ESC 2021 oparte jest o cztery filary terapii.

Na podstawie: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.

ACE-I lub ARNI

Doniesienia licznych badań naukowych jednoznacznie potwierdzają, iż stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny istotnie zmniejsza śmiertelność, chorobowość, jak i redukuje objawy NS u pacjentów z HFrEF. W badaniu SOLVD-T redukcja ryzyka zgonu po leczeniu enalaprylem wynosiła 16% [12], natomiast badanie CONSENSUS wykazało aż 26% redukcję śmiertelności po zastosowaniu tej samej substancji [13]. Dodatkowo wykazano, że większe dawki lizynoprylu (32,5-25 mg) w porównaniu do dawek niższych (2,5-5 mg) skutecznie obniżały ryzyko śmierci, bądź hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu o 12% [14]. Połączenie sakubitrylu z walsartanem okazało się być skuteczniejsze od konwencjonalnej terapii ACE-I, co udało się dowieść w badaniu PARADIGM-HF. ARNI, w porównaniu do enalaprylu, redukowało ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20%, natomiast hospitalizacji o 21% [15]. Ponadto ARNI wykazuje szczególne korzyści w przypadku leczenia ostrej niewydolności serca po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej. W porównaniu do pacjentów leczonych enalaprylem, sakubitryl/walsartan zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz liczbę hospitalizacji o 42% [16]. Połączenie tych dwóch leków wpływa również korzystnie na redukcję występowania komorowych zaburzeń rytmu serca. Dane te przemawiają o wyższości terapii ARNI nad terapią ACE-I. Niestety w Polsce nadal ARNI jest lekiem nierefundowanym i rzadko stosowanym.

Beta-adrenolityki

W farmakoterapii HFrEF czterech przedstawicieli tej grupy wykazało korzystne działanie: karwedilol, bisoprolol, nebiwolol i metoprolol. W badaniu CIBIS-II wykazano, że stosowanie bisoprololu zmniejsza śmiertelność całkowitą o 34%, dodatkowo redukując o 44% ryzyko nagłego zgonu sercowego [17]. Metoprolol uzyskał podobną redukcję śmiertelności całkowitej oraz redukcję ryzyka nagłego zgonu sercowego odpowiednio o 34% i 41% [18]. Natomiast podczas badania COPERNICUS wykazano, że karwedilol redukowało ryzyko śmierci lub hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych o 27% [19]. Ciekawe okazały się również wyniki badania COMET, w którym porównywano skuteczność karwedilolu oraz metoprololu. Badaczom udało się dowieść, że karwedilol redukowało ryzyko zgonu o 17% w stosunku do metoprololu [20]. Skuteczność nebiwololu dowiedziano natomiast podczas badania SENIORS. W grupie pacjentów powyżej 70 r.ż nebiwolol redukowało ryzyko zgonu o 12% [21]. Warto podkreślić, że beta-adrenolityki zmniejszają umieralność i chorobowość u pacjentów z HFrEF, kiedy stosuje się je w połączeniu z ACE-I i diuretykiem.

MRA

Farmakoterapia inhibitorami receptora mineralokortykoidowego zmniejsza śmiertelność i chorobowość, dodatkowo redukując objawy niewydolności serca. W badaniu EMPHASIS-

HF Eplerenon redukowało ryzyko zgonu, bądź hospitalizacji o 37% [22], natomiast spironolakton podczas badania RALES obniżało ryzyko zgonu o 30% oraz ryzyko hospitalizacji o 35% [23]. Należy zwrócić uwagę na zmiany, które zaszły w wytycznych na temat tej grupy farmaceutyków. W nowych zaleceniach zniesiono kryterium dotyczące frakcji wyrzutowej poniżej 35% w celu włączenia terapii MRA. W przypadku stosowania leków z tej grupy powinno się zachować ostrożność u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz należy kontrolować poziom potasu, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego hiperkaliemia jest jednym z przeciwwskazań do stosowania MRA.

Inhibitory SGLT2

Przełomem na przestrzeni ostatnich lat było dołączenie do farmakoterapii HFrEF leków z grupy flozyn, a dokładniej empagliflozyny i dapagliflozyny. Dla obu tych substancji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu bądź hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W badaniu EMPEROR-REDUCED redukcja ta wynosiła 25% dla empagliflozyny [24], natomiast podczas badania DAPA-HF było to 26% dla dapagliflozyny [25]. Niewątpliwym dodatkowym atutem inhibitorów SGLT2 jest ochronny wpływ na nerki. Dapagliflozyna oraz empagliflozyna istotnie redukują ryzyko dializ, przeszczepu nerki lub istotnego obniżenia eGFR nawet u osób niechorujących na cukrzycę [26]. Przy stosowaniu leków z tej grupy należy jednakże wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko nawracających zakażeń grzybiczych narządów płciowych.

Diuretyki pętłowe

Uzupełnieniem tych czterech grup leków są diuretyki pętłowe, zgodnie z wytycznymi ESC, zalecane w przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych w celu redukcji ich nasilenia oraz ryzyka hospitalizacji. W kontekście tej grupy warto wspomnieć, że ich wpływ na chorobowość oraz śmiertelność nie był badany w badaniach randomizowanych. Należy jednak pamiętać, że każde większe badanie dotyczące wpływu poszczególnych substancji na przebieg HFrEF przeprowadzono jako dopełnienie terapii diuretykami pętłowymi [27].

Powyżej wymienione leki powinny zostać wdrożone już podczas pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pierwszej wizyty ambulatoryjnej, podczas której postawiono rozpoznanie niewydolności.

W konkretnych sytuacjach klinicznych, w leczeniu zastosować można również iwabradynę - przy rytmie zatokowym i HR wyższym niż 75/min. Warto również zwrócić uwagę na zastosowanie digoksyny w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową, do tej pory stosowanej głównie u pacjentów z migotaniem przedsionków, a obecnie będącej przedmiotem badań u pacjentów z HF i rytmem zatokowym [28].

W fazie badań pozostaje również stosowanie leków takich jak stymulator receptora rozpuszczalnej cyklozy guanylowej oraz aktywator miozyny sercowej. Warty zainteresowania jest również fakt, że żelazo ma bezpośredni wpływ na funkcję mitochondriów w mięśniach szkieletowych i samym sercu, toteż jego niedobór może być przyczyną zaburzeń kurczliwości i gorszego rokowania pacjentów z HFrEF [29]. Jak pokazuje analiza stworzona przez szwajcarski ośrodek, stosowanie karboksymaltozy żelazowej w leczeniu pacjentów z HFrEF zgodnie z aktualnymi zaleceniami przyniosło nie tylko korzyści medyczne, ale także znaczne oszczędności [30].

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową - HFpEF

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) charakteryzuje się złożoną i nie do końca poznaną patofizjologią [31]. Badania epidemiologiczne i rejestry z oceną LVEF (Teramoto i in., 2022) podają, że odsetek HFpEF wynosi od 19% do 55% wszystkich przypadków NS. Odsetek HFpEF wśród wszystkich przypadków NS zależy od definicji i precyzji diagnostyki, a także od warunków badania [31]. Częstość występowania HFpEF również wyraźnie wzrasta od ostatnich dwóch dekad. Starzenie się populacji, rosnąca częstość występowania czynników ryzyka i chorób współistniejących związanych z HFpEF, zwiększona świadomość oraz poprawa diagnostyki, jak również zwiększona przeżywalność potencjalnie przyczyniają się do rosnącej częstości występowania HFpEF [31]. Do głównych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia HFpEF należą starszy wiek (powyżej 70 rż.), płeć żeńska, otyłość (BMI>30), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroba niedokrwienna serca, wada zastawkowa, kardiomiopatia przerostowa, zaburzenia lipidowe, a także palenie papierosów oraz nadmierne spożywanie alkoholu [32, 33].

Diagnostyka niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Kryteria diagnostyczne zaproponowane przez różne towarzystwa naukowe są bardzo zróżnicowane pod względem czułości i swoistości rozpoznawania HFpEF. W celu ułatwienia rozpoznawania tego stanu stosuje się dwa algorytmy opierające się na skalach H2FPEF oraz HFA-PEFF [33].

Niniejsze skale przypisują pewien odsetek pacjentów do grupy pośredniego prawdopodobieństwa występowania HFpEF, co powiązane jest z koniecznością wykonania dodatkowych testów diagnostycznych, do których dostęp często jest bardzo ograniczony. Wyniki pozyskane ze skali H2FPEF częściej klasyfikowały pacjentów do grup niskiego, bądź średniego prawdopodobieństwa, podczas gdy wynik HFA-PEFF klasyfikował ich do grupy o wysokim prawdopodobieństwie [35]. Dlatego w przypadku niepewności diagnostycznej powinno się wykonywać dodatkowe badania potwierdzające (tj. spiroergometryczna próba wysiłkowa, echokardiografia wysiłkowa oraz inwazyjne

badanie hemodynamiczne). Testem diagnostycznym, zaproponowanym przez Asocjację Niewydolności Serca ESC, ostatecznie potwierdzającym rozpoznanie HFpEF jest inwazyjne wysiłkowe badanie hemodynamiczne, gdzie za parametr diagnostyczny uznaje się PCWP (ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych) [33]. Niestety skomplikowany algorytm diagnostyczny uniemożliwia szersze wykorzystanie przytoczonych skali w praktyce klinicznej i sygnalizuje ich niepewność rozpoznawania HFpEF. Zaleca się zatem stosowanie uproszczenia bazującego na wspólnych głównych elementach oraz kładącego nacisk na najczęściej wykorzystywane parametry diagnostyczne, będące w zasięgu klinicystów.

Proponowane w wytycznych ESC z 2021 roku uproszczenie uwzględni ocenę prawdopodobieństwa choroby, wykluczenie stanów imitujących HFpEF (tj. choroby płuc, niedokrwistość, otyłość bądź niska tolerancja wysiłku wynikająca z braku aktywności fizycznej), a także:

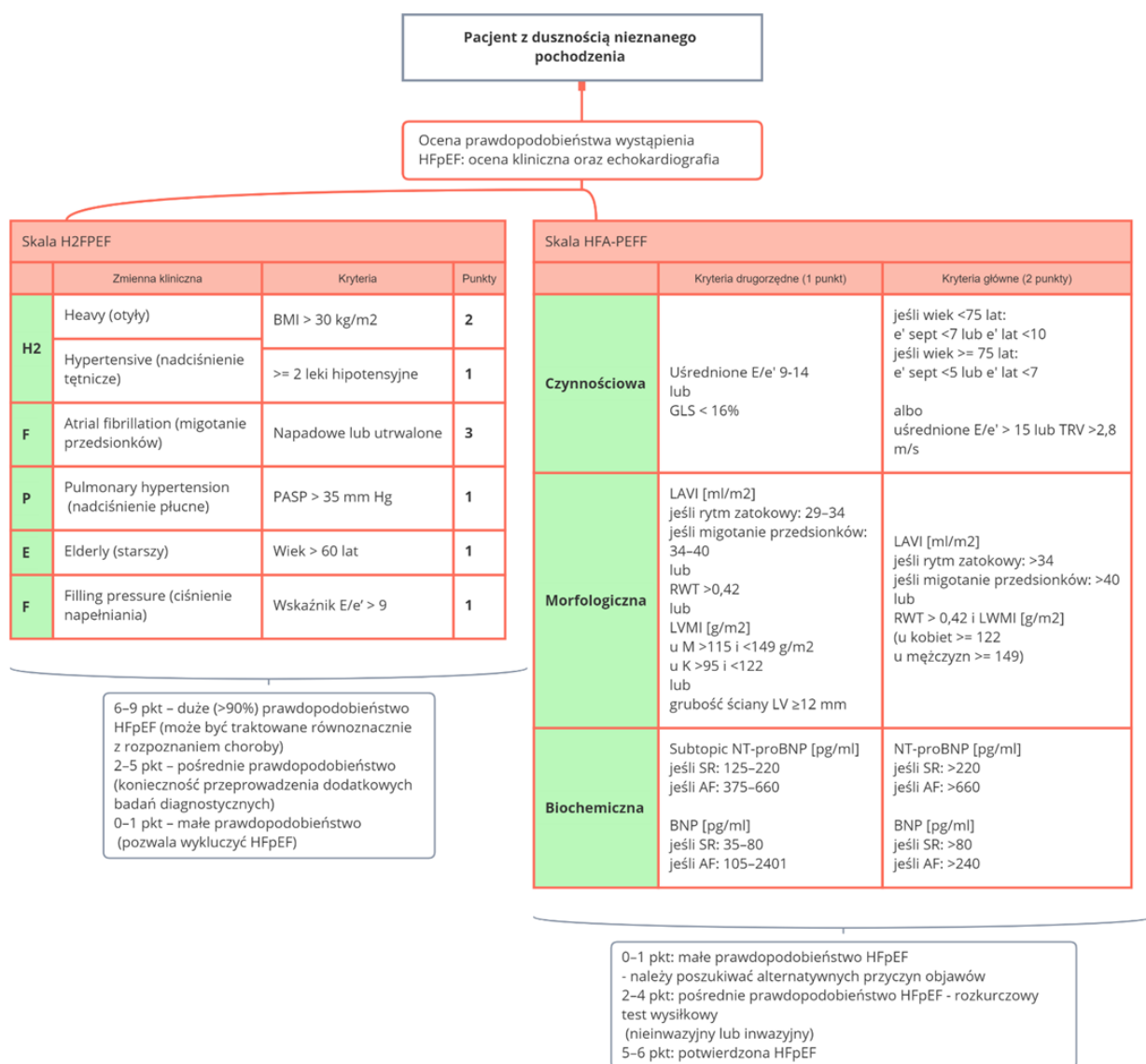
1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe niewydolności serca;
2. Frakcję wyrzutową lewej komory serca większą lub równą 50%;
3. Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych serca odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV, bądź zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV (a przy tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych) [33].

Najczęściej stosowanymi wskaźnikami w celu diagnostyki HFpEF poza objawami i klasą NYHA II-IV są:

- wskaźnik masy LV określający względną grubość ściany. Jego wartość progowa wynosi: ≥ 95 g/m² dla kobiet oraz ≥ 115 g/m² dla mężczyzn;
- wskaźnik objętości o wartości progowej: ≥ 34 ml/m²;
- wskaźnik E/e' w spoczynku o wartości progowej: > 9 ;
- NT-proBNP o wartościach progowych: > 125 (rytm zatokowy) lub > 365 (AF) pg/ml;
- BNP o wartościach progowych: > 35 (rytm zatokowy) lub > 105 (AF) pg/ml;
- szacowane ciśnienie skurczowe w PA o wartości progowej: > 35 mm Hg;
- prędkość fali zwrotnej trójdzielnej w spoczynku o wartości progowej: $> 2,8$ m/s.

Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową

W ciągu ostatnich lat prowadzonych było wiele badań klinicznych w HFpEF: badanie PEP-CHF (z perindoprilem), CHARM-Preserved (z kandesartanem), I-PRESERVE (z irbesartanem), TOPCAT (ze spironolaktonem), DIG-Preserved (z digoksyną) oraz PARAGON-HF (z połączeniem sakubitrylu i walsartanu). Badania te jednak nie wykazały istotnej statystycznie poprawy rokowania chorych z HFpEF.



na podstawie: Kapłon-Cieślicka, Agnieszka, et al. "Jak rozpoznawać niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Praktyczny przewodnik Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego." Medycyna Praktyczna, 4 362, 2021, pp. 10-25

Rycina 3 Skale stosowane w diagnostyce HFpEF.

BNP – peptyd natriuretyczny typu B, E/e' – stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu, e' lat – prędkość wczesnorozkurczowa części bocznej pierścienia mitralnego, e' sept – prędkość wczesnorozkurczowa części przegrodowej pierścienia mitralnego, GLS – globalne odkształcenie podłużne, K – kobieta, LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka, LV – lewa komora, LVMI – wskaźnik masy lewej komory, M – mężczyzna, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, RWT – względna grubość ściany lewej komory, sPAP – skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej, TRV – prędkość fali zwrotnej trójdzielnej.

Źródło: Kapłon-Cieślicka, Agnieszka, et al. "Jak rozpoznawać niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Praktyczny przewodnik Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego." Medycyna Praktyczna, 4 362, 2021, pp. 10-25 [34].

Według aktualnych wytycznych ESC u pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn HFpEF, a także sercowo-naczyniowych, jak i pozasercowych chorób współistniejących. Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem oraz HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych. W opublikowanym w 2021 roku badaniu EMPEROR PRESERVED z empagliflozyną, przeprowadzonym na

prawie 6000 pacjentów z HFpEF wykazano redukcję pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 21% [36]. Badanie EMPEROR-Preserved to pierwsze randomizowane badanie, które wykazało skuteczność terapii oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HFpEF.

W roku 2022 pojawiły się wyniki badania DELIVER z dapagliflozyną, w którym zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego, obejmującego pogorszenie NS oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych z powodu zaostrzenia NS o 26% [37].

Rokowanie chorych z HFpEF jest podobne do rokowania chorych z HFrEF. Aż do opublikowania badania EMPEROR-PRESERVED nie istniało skuteczne leczenie tej grupy chorych. Dlatego też wyniki badań DELIVER oraz EMPEROR-Preserved zostały uwzględnione w najnowszych amerykańskich wytycznych AHA ACC 2022, zalecających stosowanie flozyn w HFpEF celem zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i liczby hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca [37].

Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF)

Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF) można zdiagnozować na podstawie rozpoznania typowych objawów niewydolności serca oraz oznaczenia poziomu frakcji wyrzutowej lewej komory, który mieściłby się w przedziale 41-49% [38, 39]. Według rejestru ESC (ESC LongTerm Registry) HFmrEF występuje u 24% pacjentów ze stwierdzoną w warunkach ambulatoryjnych NS, podczas gdy u ok. 60% pacjentów można rozpoznać HFrEF, a u 16% HFpEF [37]. Charakterystyka pacjentów z HFmrEF jest bardziej zbliżona do HFrEF niż HFpEF, ponieważ wśród pacjentów z największym ryzykiem zachorowania są mężczyźni oraz osoby młodsze i częściej występuje u nich choroba wieńcowa [39, 40].

Możliwości terapeutyczne

Badania kliniczne z randomizacją, dotyczące jedynie pacjentów z HFmrEF, nie zostały przeprowadzone. Podobnie jak w innych kategoriach NS, w celu leczenia zastoju należy stosować diuretyki jako leki pierwszego rzutu w celu złagodzenia objawów klinicznych. Ponadto w leczeniu pacjentów z HFmrEF należących do II-IV klasy NYHA można rozważyć zastosowanie między innymi ACEI, ARB, ARNI, β -adrenolityki lub MRA (klasa 2b wskazań). Stosuje się je w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji oraz zgonu z powodu NS [37].

Obecne wytyczne ESC zalecają terapię HFmrEF na podstawie danych potwierdzonych badaniami nad HFpEF. Jednak w praktyce klinicznej, na podstawie dostępnych rejestrów, wskaźnik stosowania leków HFrEF u populacji pacjentów HFmrEF jest wysoki. Jest to spowodowane leczeniem chorób współistniejących i czynników ryzyka niezależnych od EF, tj. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroba niedokrwienna serca i migotanie przedsionków. Również stosowanie diuretyków wskazane jest niezależnie od wartości EF, a tym samym są one często stosowane u pacjentów z HFmrEF [39, 40].

Mimo braku osobnych badań dotyczących HFmrEF, istnieją analizy przeprowadzone w badaniach, obejmujące swoim zakresem chorych z LVEF >40%. Badanie CHART-2 wykazało, że stosowanie beta-adrenolityków wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności u pacjentów z HFmrEF i HFrEF [8]. Z kolei badanie PARAGON-HF w populacji chorych z LVEF \geq 45%, w II-IV klasie NYHA, podwyższonym poziomem peptydów natriuretycznych i strukturalną chorobą serca nie stwierdzono zmniejszenia częstości występowania głównego punktu końcowego (jakim jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu HF) w przypadku stosowania sakubitrylu-walsartanu. Jednakże analiza pacjentów z LVEF \leq 57% (mediana w całej badanej populacji) płci żeńskiej wykazała zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia głównego punktu końcowego [39, 41]. Według wytycznych ESC 2021 „Połączenie sakubitrylu i walsartanu można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu NS oraz zgonu” [39, 42]. Również badania z flozynami (EMPEROR-Preserved i DELIVER) objęły chorych z LVEF >40%. Wyniki wykazały, że inhibitory SGLT2 zmniejszają ryzyko hospitalizacji i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a tym samym są skutecznymi lekami w terapii HFmrEF i HFpEF, redukując ryzyko hospitalizacji z powodu pogorszenia się NS, jak i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w całym spektrum wiekowym [37, 39, 43, 44, 45-48].

Niewydolność serca z poprawą frakcji wyrzutowej (HFimpEF)

Odrębną podgrupą chorych z HFpEF jest grupa pacjentów, u których doszło do poprawy frakcji wyrzutowej (HFimpEF) przykładowo w wyniku leczenia. HFimpEF stanowi zatem wskaźnik odpowiedzi na leczenie i nie powinien być traktowany jako odrębny rodzaj NS. Istnieją różne definicje HFimpEF. Według wytycznych AHA dotyczących postępowania w NS, HFimpEF obejmuje osoby, u których wcześniej LVEF wynosiła <40%, a przy kolejnym pomiarze >40%. Według 19-miesięcznych badań przeprowadzonych przez Jorgensena [49] zaobserwowano, że pacjenci ze wzrostem LVEF o 5% mieli mniejsze ryzyko zgonów od chorych, u których nastąpiło utrzymanie się zmniejszonej frakcji.

Inwazyjne metody leczenia niewydolności serca

Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia NS, jednak mimo to śmiertelność wśród pacjentów nadal utrzymuje się na wysokim poziomie. Inwazyjne metody leczenia stanowią obecnie standard w leczeniu NS i zapobieganiu nagłej śmierci sercowej. Do nefarmakologicznych metod leczenia zaliczamy implantację kardiowerter-defibrylator (ICD), komorową stymulację resynchronizującą (CRT) oraz systemy wspomaganie lewokomorowego (LVAD).

Nagła śmierć sercowa (SCD) stanowi 30-50% przyczyn zgonu u pacjentów z przewlekłą HFrEF, najczęściej w mechanizmie

komorowych tachyarytmii [46]. Zgodnie z wytycznymi ESC 2021, kardiowerter-defibrylator (ICD) jest rekomendowany jako profilaktyka pierwotna nagłej śmierci sercowej u pacjentów z cechami klinicznymi NS (NYHA klasa II-III) z obniżoną frakcją wyrzutową (<35%), nieefektywnej farmakoterapii >3 miesięcy oraz przewidywanym okresem przeżycia powyżej 1 roku [45]. Skuteczność ICD u pacjentów z HFrEF spowodowaną chorobą naczyń wieńcowych (CAD) jest dobrze udokumentowana. Badania wykazały wyższą skuteczność ICD u pacjentów z kardiomiopatią nie-niedokrwienną, niż u pacjentów z chorobą niedokrwienną [47]. Wiele badań (MADIT I, MADIT II, SCD-HeFT) potwierdziło skuteczność ICD w profilaktyce pierwotnej SCD [48]. Zastosowanie ICD jest wskazane również w profilaktyce wtórnej u pacjentów, u których doszło do nagłego zatrzymania krążenia lub zagrażających życiu arytmii komorowych. Obserwowano znaczącą statystycznie redukcję śmiertelności wśród pacjentów z wszczepionym ICD w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie farmakologicznie. Większa część badań odnosi się do populacji pacjentów poniżej 65. roku życia z wszczepionym ICD. Trudno ocenić skuteczność ICD w populacji powyżej 75. roku życia. Sam zabieg nie wiąże się z wyższym ryzykiem komplikacji w porównaniu do młodszej grupy wiekowej. Choroby współtowarzyszące oraz zespół kruchości u osób powyżej 75. roku życia mogą mieć istotny wpływ na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie mimo wszczęcia ICD.

Uważa się, że u 15-30% pacjentów z HFrEF brak odpowiedzi na farmakoterapię wynika z nieprawidłowej sekwencji pobudzenia poszczególnych części ścian komór (dyssynchronia). Dyssynchronia pracy komór przyczynia się do pogorszenia frakcji wyrzutowej lewej komory, a także wskutek remodelingu LK do wystąpienia lub nasilenia niedomykalności mitralnej, wynikającej z nieprawidłowej geometrii komory.

Komorowa stymulacja resynchronizująca (CRT) jest stosowana u pacjentów z NS, zredukowaną frakcją wyrzutową oraz dyssynchronią komorową. Zgodnie z wytycznymi ESC zastosowanie CRT jest wskazane u pacjentów z HFrEF (NYHA klasa I/A) frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$, blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, wydłużonym czasem zespołu QRS (≥ 150 ms) oraz brakiem poprawy stanu klinicznego pomimo zastosowania optymalnej farmakoterapii [48]. Badanie Survey II [50] przeprowadzone na ponad 11 tys. pacjentów wykazało skuteczność CRT w redukcji objawów niewydolności serca oraz poprawie frakcji wyrzutowej lewej komory. W wyniku udanej resynchronizacji dochodzi także do zwężenia zespołu QRS w zapisie EKG.

Badania pokazują, że 30% pacjentów u których zastosowano CRT nie odpowiada na terapię. Badanie przeprowadzone przez Marcusa Stahlberga i wsp. wykazało wyższą skuteczność CRT w remodelingu LK u pacjentów z niewydolnością serca pochodzenia zarówno niedokrwiennego, jak i nie-niedokrwiennego, w porównaniu z leczeniem farmakologicznym, a także wszczęciem samego ICD [51]. Udowodniono, że CRT charakteryzuje się wyższą skutecznością u pacjentów z LBBB w porównaniu z RBBB. Natomiast pacjenci z wąskim zespołem QRS wynikającym z opóźnienia przewodnictwa międzykomorowego (IVCD) nie odnosili żadnych korzyści z zastosowania CRT. W badaniu

CARE-HF potwierdzono redukcję wskaźnika śmiertelności u pacjentów z HFrEF pochodzenia niedokrwiennego, jak i nie-niedokrwiennego, jednak LVRR był bardziej zauważalny w grupie niewydolności pochodzenia nie-niedokrwiennego (wartość 2-3 razy większa). Należy nadmienić, że terapia CRT nie powinna być stosowana u pacjentów z zespołem QRS <130ms.

Urządzenie wspomagające pracę lewej komory (LVAD) to pompa używana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca [51].

LVAD mogą być używane jako:

- Terapia od mostu do przeszczepu: jest to terapia ratująca życie dla pacjentów oczekujących na przeszczep serca. Pacjenci korzystają z LVAD, dopóki serce nie będzie dostępne. W niektórych przypadkach LVAD jest w stanie przywrócić żywotność uszkodzonego serca, eliminując potrzebę przeszczepu.
- Terapia docelowa: niektórzy pacjenci nie są kandydatami do przeszczepu serca. W takim przypadku mogą otrzymać długoterminowe leczenie za pomocą LVAD, co może wydłużyć i poprawić życie pacjentów [52].
- Terapia przejściowa do poprawy stanu zdrowia pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology (ESC) z 2016 roku, dotyczącymi diagnostyki i leczenia niewydolności serca, kandydatami do wspomagania lewokomorowego są chorzy z trwającą ponad 2 miesiące ciężką niewydolnością serca mimo adekwatnego leczenia farmakologicznego i/lub elektrotterapii, spełniający więcej niż jeden z poniższych warunków:

- frakcja wyrzutu lewej komory $\leq 25\%$ i – jeśli wykonano badania ergospirometryczne – z maksymalnym zużyciem tlenu <12 ml/kg/min.,
- co najmniej 3 hospitalizacje w ciągu ostatniego roku z powodu zaostrzeń NS bez uchwytnej przyczyny,
- zależność od leczenia dożylnego katecholaminami,
- postępująca niewydolność narządowa (nerek i/lub wątroby) z powodu zmniejszonej perfuzji, a nie wywołana zmniejszonym napełnianiem lewej komory (ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych [PCWP] >20 mmHg i skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP] <80-90 mmHg lub wskaźnik sercowy [CI] ≤ 2 l/min/m²),
- brak ciężkiej niewydolności prawokomorowej z towarzyszącą dużą niedomykalnością zastawki trójdzielnej.

Kandydat do LVAD powinien być oceniony w zakresie klasy NYHA oraz stopnia zaawansowania NS w klasyfikacji INTERMACS.

W wytycznych ISHLT podkreślono, że do długotrwałego wspomagania lewokomorowego spośród chorych ze wstrząsem kardiogenym powinni być kwalifikowani tylko ci, u których rokowanie – w zakresie powrotu funkcji ważnych narządów (mózgu, nerek, wątroby) i uzyskania dobrej jakości życia w wyniku tego rodzaju leczenia – jest pomyślne. Do zastosowania LVAD powinni być kwalifikowani chorzy zależni od stosowania leków inotropowo dodatknych.

System do czasowego podtrzymywania funkcji lewej komory to Impella. System ten składa się z dwóch głównych elementów – cewników typu pigtail, umieszczanych w poprzek zastawki aortalnej, podtrzymujących komorę z pompą mikroosiową oraz zewnętrznego kontrolera, za pomocą którego system jest aktywowany i umożliwia on sterowaniem pompy. Impella jest systemem stosowanym powszechnie u pacjentów z niską EF lub we wstrząsie kardiogenym, poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej wysokiego ryzyka [53, 54]. Rosnąca liczba danych sugeruje potencjalnie cenną rolę systemu Impella w zmniejszaniu śmiertelności związanej ze wstrząsem kardiogenym. Nie zostało jednak to dotąd potwierdzone badaniami randomizowanymi [55]. W przeprowadzonym badaniu dotyczącym krótkoterminowych wyników inwazyjnego wspomaganie hemodynamicznego implantem Impella u pacjentów ze wstrząsem kardiogenym, stwierdzono śmiertelność 30-dniową wynoszącą 47,8%. Odsetek powikłań naczyniowych oraz poważnych krwawień (związanych ze starszym wiekiem i chorobami współistniejącymi) wyniósł odpowiednio 7,4% i 15,2%, podczas gdy implantacja Impella korelowała z mniejszą liczbą powyższych powikłań [15].

Trendy i różnice w stosowaniu Impelli zostały również opisane w USA u pacjentów poddanych PCI oraz leczonych za pomocą MCS. W latach 2004-2016 łącznie 48306 pacjentów zostało poddanych PCI z MCS. W powyższym badaniu u pacjentów z Impellą oceniano wyniki kliniczne, tj. śmiertelność wewnątrzszpitalna, krwawienie wymagające transfuzji, ostra niewydolność nerek, udar, długość pobytu oraz koszty szpitalne. Wśród wszystkich chorych poddanych PCI i leczonych MCS, implant Impella otrzymało 4782 pacjentów. U tych pacjentów zaobserwowano duże różnice w wynikach krwawienia oraz śmierci, ostrego uszkodzenia nerek i udaru mózgu. Niekorzystne skutki były wyższe u pacjentów, u których zostały wszczone implanty Impella. Po podliczeniu wszystkich wyników stwierdzono, że stosowanie produktu Impella wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [56].

Przeszczep serca (HTX) nadal pozostaje ostateczną metodą leczenia ciężkiej niewydolności serca. Zgodnie z wytycznymi ECS 2022 wskazaniami do przeszczepu jest ciężka niewydolność serca oraz brak możliwości zastosowania mechanicznego wspomaganie serca (MCS) z wyjątkiem LVAD. LVAD jest wykorzystywany u pacjentów jako terapia podtrzymująca w czasie oczekiwania na przeszczep. Za górną granicę wieku potencjalnego biorcy uznaje się 70 lat. Przewidywana długość życia przed i po przeszczepie oceniania na podstawie chorób współistniejących jest istotnym kryterium.

Kryteria kwalifikacyjne do HTX przyjęte przez Poltransplant:

- niewydolność serca w III i IV klasie wg NYHA,
- obniżona frakcja wyrzutowa <20%,
- nawracające migotanie/częstoskurcze komorowe,
- cechy upośledzonego napełniania lewej komory w badaniu dopplerowskim [1],
- wysokie ciśnienie późnorozkurczowe lewej komory lub śred-

nie ciśnienie kapilarne płucne powyżej 19 mm Hg i średnie ciśnienie w prawym przedsionku powyżej 12 mm Hg,

- wysokie stężenie NT-końcowego mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP > 2000 pg/ml),
- częste hospitalizacje z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z ciężką niewydolnością serca lub HTX w trybie superpilnym wyniosło po roku obserwacji około 80%, a po 3 latach — 67%. Należy zaznaczyć, że przeżywalność pacjentów z niewydolnością serca w klasie IV NYHA jest ciągle bardzo złe – roczna umieralność w tej grupie wynosi 50% [8]. Czynniki wpływającymi na rokowanie są:

- ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej,
- średnie ciśnienie kapilarne płucne,
- frakcja wyrzutowa lewej komory,
- klasa czynnościowa według NYHA,
- niskie systemowe ciśnienie tętnicze,
- CRP, NT-proBNP,
- wskaźnik masy ciała,
- stężenie sodu,
- współczynnik ryzyka zgonu zaproponowany przez Aaronson i wsp. — HFSS (Heart Failure Survival Score).

Przeszczep serca jest metodą z wyboru leczenia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca. Mediana przeżycia wynosi 12,5 lat. Najczęstszymi powikłaniami HXT jest pierwotna dysfunkcja przeszczepu oraz powikłania stosowanej immunosupresji.

Podsumowanie

Postęp, jaki nastąpił w ostatnich latach w leczeniu niewydolności serca, spowodował istotne zmniejszenie śmiertelności z powodu tej jednostki chorobowej. Definicja niewydolności serca została opisana już w 1933 roku i na przestrzeni lat zmieniła się. Pojawienie się nowych wytycznych dotyczących diagnozy i klasyfikacji niewydolności serca zwiększyło świadomość lekarzy, a wraz z tym zauważalny jest duży wzrost liczby badań nad tą jednostką chorobową. Rozbudowana wiedza personelu medycznego w tym temacie realnie wpływa na wzrost świadomości, a także na zwiększenie dostępu społeczeństwa do informacji na ten temat. Równocześnie ze zmianami klasyfikacji oraz definicji schorzenia zmieniało się podejście do leczenia. Obecnie terapia pacjentów z tym schorzeniem opiera się na czterech głównych grupach leków realnie zmniejszających śmiertelność. Dodatkowo stosuje się diuretyki pętlowe, redukujące objawy podmiotowe i przedmiotowe oraz zmniejszające ryzyko hospitalizacji [27]. Do 2021 roku nie istniało skuteczne leczenie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, aż do opublikowania badania EMPERIOR-PRESERVED i DELIVER [36]. Rewolucyjne okazało się wprowadzenie terapii flozynomami. Leki takie jak empagliflozyna

i dapagliflozyna obniżyły ilość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z tym schorzeniem. Dodatkowo wpływają one na redukcję ilości hospitalizacji. Badania potwierdziły również bezpieczeństwo stosowania tych farmaceutyków [38, 39]. Udowodniono też, że leczenie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową flozynomami zmniejsza progresję choroby, obniża śmiertelność oraz zapobiega hospitalizacji [57]. Istnieją również inwazyjne metody leczenia niewydolności serca. Terapie nefarmakologiczne pacjentów także przyczyniają się do ogólnego spadku liczby zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych [58]. Należy jednak pamiętać, że inwazyjne metody leczenia kierowane są do określonej kryteriami klasyfikacji grupy chorych oraz wiążą się z ryzykiem powikłań. Obecnie jest dużo możliwości terapeutycznych dla pacjentów z niewydolnością serca. Wpływa to realnie na wydłużenie życia pacjentów z tym schorzeniem, ale również stawia wyzwania dla lekarzy poszukujących leczenia dla coraz starszych pacjentów.

Bibliografia

- Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. "ABC of heart failure. History and epidemiology". *BMJ*. 2000;320-339. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7226.39>.
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. "Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC". *European Heart Journal*. 2021; 42(46): 4901-4901. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
- Editorial. "Heart Failure". *The American Journal of Medicine*. 1953; 15(3): 281-283. DOI: 10.1016/0002-9343(53)90081-3
- Herbert Patterson J, Kirkwood F, Adams Jr. "Pathophysiology of Heart Failure". *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1993; doi: <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1993.tb02754.x>
- Sharon A. Hunt, David W. Baker, Marshall H. Chin i wsp. "ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)". *Circulation*. 2001;104:2996-3007. doi: <https://doi.org/10.1161/hc4901.102568>
- Bozkurt B, Coats JS A, Tsutsui H i wsp. "Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure". *Journal of Cardiac Failure*. 2021; 27(4): 387-413; doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
- Koh, A. S., Tay, W. T., Teng, T. H. i wsp. (2017). A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure*, 19(12), 1624-1634. <https://doi.org/10.1002/ehf.945>
- Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M. i wsp. (2017). Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*, 19(12), 1574-1585. <https://doi.org/10.1002/ehf.813>
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S. i wsp. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2015). Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29-e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
- Lee, M. P., Glynn, R. J., Schneeweiss, S. i wsp. (2020). Risk Factors for Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction Among Medicare Beneficiaries: Application of Competing Risks Analysis and Gradient Boosted Model. *Clinical epidemiology*, 12, 607-616. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S253612>
- Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A. i wsp. (2020). Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*, 22(8), 1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>
- SOLVD Investigators, Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., i wsp. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, 325(5), 293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
- Kjekshus, J., Swedberg, K., & Snapinn, S. (1992). Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *The American journal of cardiology*, 69(1), 103-107. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90683-p](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90683-p)
- Packer, M., Poole-Wilson, P. A., Armstrong, P. W. i wsp. (1999). Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 100(23), 2312-2318. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.23.2312>
- McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S. i wsp. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*, 371(11), 993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Morrow, D. A., Velazquez, E. J., DeVore, A. D., Desai, A. S., Duffy, C. I., Ambrosy, A. P., Gurm, Y., McCague, K., Rocha, R., & Braunwald, E. (2019). Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*, 139(19), 2285-2288. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331>
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. (1999). *Lancet (London, England)*, 353(9146), 9-13.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). (1999). *Lancet (London, England)*, 353(9169), 2001-2007.
- Packer, M., Fowler, M. B., Roecker, E. B., Coats, A. J., Katus, H. A., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J. L., Tendera, M., Staiger, C., Holcslaw, T. L., Amann-Zalan, I., DeMets, D. L., & Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group (2002). Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 106(17), 2194-2199. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000035653.72855.bb>
- Poole-Wilson, P. A., Swedberg, K., Cleland, J. G., Di Lenarda, A., Hanrath, P., Komajda, M., Lubsen, J., Lutiger, B., Metra, M., Remme, W. J., Torp-Pedersen, C., Scherhag, A., Skene, A., & Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators (2003). Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 362(9377), 7-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
- Flather, M. D., Shibata, M. C., Coats, A. J., Van Veldhuisen, D. J., Parkhomenko, A., Borbola, J., Cohen-Solal, A., Dumitrascu, D., Ferrari, R., Lechat, P., Soler-Soler, J., Tavazzi, L., Spinarova, L., Toman, J., Böhm, M., Anker, S. D., Thompson, S. G., Poole-Wilson, P. A., & SENIORS Investigators (2005). Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*, 26(3), 215-225. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>

22. Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S. J., Pitt, B., & EMPHASIS-HF Study Group (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine*, 364(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
23. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., & Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine*, 341(10), 709–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.
24. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure, E., ... EMPEROR-Reduced Trial Investigators (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
25. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Böhöhlávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J. G., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
26. Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Brueckmann, M., Ofstad, A. P., Pfarr, E., Jamal, W., & Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet (London, England)*, 396(10254), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
27. Lelonek, M., Grabowski, M., Kasprzak, J. D., Leszek, P., Nessler, J., Pawlak, A., Rozentryt, P., Straburzynska-Migaj, E., & Rubiś, P. (2022). An expert opinion of the Heart Failure Association of the Polish Cardiac Society on the 2021 European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Heart failure guidelines from a national perspective. *Kardiologia polska*, 80(2), 239–246. <https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0021>
28. Bavendiek, U., Berliner, D., Dávila, L. A., Schwab, J., Maier, L., Philipp, S. A., Rieth, A., Westenfeld, R., Piorkowski, C., Weber, K., Hänselmann, A., Oldhafer, M., Schallhorn, S., von der Leyen, H., Schröder, C., Veltmann, C., Störk, S., Böhm, M., Koch, A., Bauersachs, J., ... DIGIT-HF Investigators and Committees (see Appendix) (2019). Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European journal of heart failure*, 21(5), 676–684. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1452>
29. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM i wsp. Highlights in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019 Dec;6(6):1105-1127. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12555>
30. Brock E, Moschovitis G, Maeder MT i wsp. Impact of Intravenous Iron Therapy with Ferric Carboxymaltose in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Iron Deficiency in Switzerland. *Pharmacoecon Open*. 2022 Sep;6(5):735-743. <https://doi.org/10.1007/s41669-022-00341-7>
31. Komorowska, A., & Lelonek, M. (2020). Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową — wyzwanie dla współczesnej kardiologii. *Folia Cardiologica*, 15(6), 407–412. 2022.11.23.<https://doi.org/10.5603/fc.2020.0060>
32. Surdacki A, Kruszelnicka O i wsp. Przewlekła niewydolność serca (PNS) 2022.11.23.<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.19.1>.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M i wsp. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. PMID: 34447992. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14
34. Kapłon-Cieślicka, Agnieszka, et al. "Jak rozpoznawać niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Praktyczny przewodnik Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego." *Medycyna Praktyczna*, 4 362, 2021, pp. 10–25.
35. Amanai, S., Harada, T., Kagami, K. et al. The H2FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep* 12, 13 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03974-6>. 2022.11.27
36. Wagdy K, Nagy S. EMPEROR-Preserved: SGLT2 inhibitors breakthrough in the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2021 Oct 30;2021(3):e202117. PMID: 34805375; PMCID: PMC8587377. doi: 10.21542/gcsp.2021.17.
37. McDonagh, Theresa A., et al. "Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca." *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 80.I (2022). https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/89204/67874
38. Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2022. W: Surdacki A, Kruszelnicka O, Chyrchel B, et al. *Niewydolność serca*, Kraków 2022; s. 425
39. Anker SD, Butler J, Filippatos GS i wsp.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019 Oct;21(10):1279-1287. PMID: 31523904. Epub 2019 Sep 16. doi: 10.1002/ejhf.1596.
40. Li P, Zhao H, Zhang J i wsp. Similarities and Differences Between HFmrEF and HFpEF. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 20;8:678614. PMID: 34616777; PMCID: PMC8488158. doi: 10.3389/fcvm.2021.678614.
41. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS i wsp.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475794. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
42. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B i wsp. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020 Feb 4;141(5):352-361. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31736342. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
43. Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2022. W: Surdacki A, Kruszelnicka O, Chyrchel B, et al. *Niewydolność serca*, Kraków 2022; s. 436
44. Anker SD, Butler J, Filippatos G i wsp.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
45. Coats AJS. When is an implantable cardioverter-defibrillator controversial? *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec;21(12):1504-1506. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31414559. doi: 10.1002/ejhf.1582.
46. Milton Packer. Compelling First-Line Drug and Device Therapies for the Prevention of Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction Who Are Candidates for an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. Originally published 4 Jun 2019; 12:e007430, 15 Jan 2023, doi: <https://doi.org/10.10001ad901d3.han3.wum.edu.pl/10.1161/CIRCEP.119.007430>
47. Magdy Albelhamid, Giuseppe Rosano Prevention of sudden death in heart failure with reduced ejection fraction: do we still need an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Eur J Heart Fail* 2022 Sep;24(9):1460-1466 Epub 2022 Jul 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35753058/>, doi: 10.1002/ejhf.2594
48. Ojo A, Tariq S, Harikrishnan, P i wsp. (2017). Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Interventional cardiology clinics*, 6(3), 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.03.010>

49. Jørgensen, M. E., Andersson, C., Vasan, R. S., i wsp. (2018). Characteristics and prognosis of heart failure with improved compared with persistently reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analyses. *European journal of preventive cardiology*, 25(4), 366–376. <https://doi.org/10.1177/2047487317750437>
50. Galand, V., Linde, C., Lellouche, N. i wsp. (2019). The European Society of Cardiology Cardiac Resynchronization Therapy Survey II: A comparison of cardiac resynchronization therapy implantation practice in Europe and France. *Archives of cardiovascular diseases*, 112(11), 713–722. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.09.005>
51. Frigerio M. (2021). Left Ventricular Assist Device: Indication, Timing, and Management. *Heart failure clinics*, 17(4), 619–634. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.05.007>
52. DeFilippis, E. M., Nakagawa, S., Maurer, M. S. i wsp. (2019). Left Ventricular Assist Device Therapy in Older Adults: Addressing Common Clinical Questions. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(11), 2410–2419. <https://doi.org/10.1111/jgs.16105>
53. Chera, H. H., Nagar, M., Chang, N. L., i wsp. (2018). Overview of Impella and mechanical devices in cardiogenic shock. *Expert review of medical devices*, 15(4), 293–299. <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1456334>
54. Burzotta, F., Russo, G., Previ, L., i wsp. (2018). Impella: pumps overview and access site management. *Minerva cardioangiologica*, 66(5), 606–611. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.18.04703-5>
55. Glazier, J. J., & Kaki, A. (2019). The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 28(2), 118–123. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676369>
56. Amin, A. P., Spertus, J. A., Curtis, J. P. i wsp. (2020). The Evolving Landscape of Impella Use in the United States Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Mechanical Circulatory Support. *Circulation*, 141(4), 273–284. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044007>
57. Peikert, A., Martinez, F. A., Vaduganathan, M. i wsp. (2022). Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circulation. Heart failure*, 15(10), e010080. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080>
58. Medical Advisory Secretariat. Implantable cardioverter defibrillators. Prophylactic use: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(14):1-74. Epub 2005 Sep 1. PMID: 23074465; PMCID: PMC3382404.