

VIEWPOINT: Heart failure and cardiomyopathies

ГЛЕДНА ТОЧКА: Сърдечна недостатъчност и кардиомиопатии

СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА МЕДИЦИНА ПРЕЗ 2022: 10-ТЕ НАЙ-ДОБРИ СТАТИИ ЗА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И КАРДИОМИОПАТИИ

Рудолф А де Бур<sup>1\*</sup>, Йохан Бауерсакс<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по кардиология, Erasmus MC – Ротердам, Нидерландия;

<sup>2</sup>Катедра по кардиология и ангиология, Медицинско училище в Хановер – Хановер, Германия

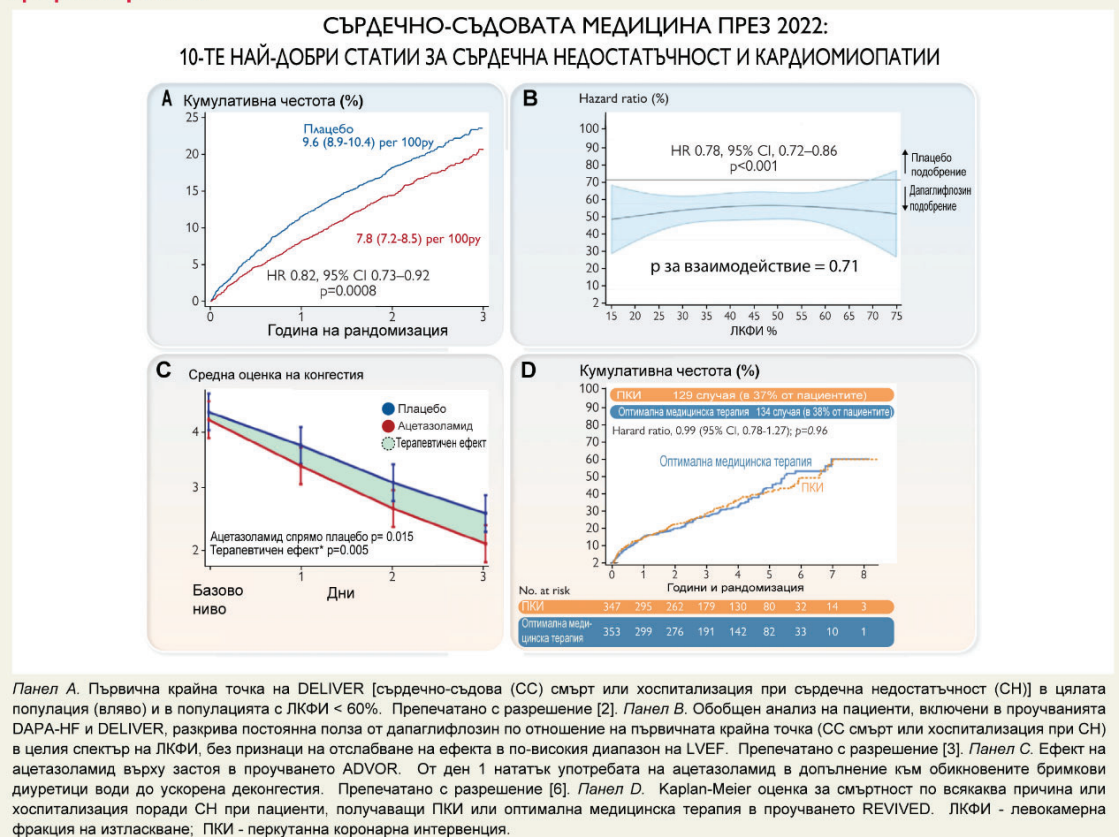
THE YEAR IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2022: THE TOP 10 PAPERS IN HEART FAILURE AND CARDIOMYOPATHIES

Rudolf A de Boer<sup>1\*</sup>, Johann Bauersachs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Erasmus MC – Rotterdam, The Netherlands;

<sup>2</sup>Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School – Hannover, Germany

Графично резюме



ПРЕПУБЛИКАЦИЯ на статията: // REPUBLICATION of the article: Rudolf A de Boer, Johann Bauersachs, The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in heart failure and cardiomyopathies. Eur Heart J, 2023; 44(5):342–344, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac781> с разрешение на: // with permission of: Oxford University Press

\* Corresponding author. Tel: +31 10 703 3938, Fax: +31 (0) 10 7035498, Email: r.a.deboer@erasmusmc.nl

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

2022 г. беше вълнуваща година по отношение на сърдечната недостатъчност (СН). В този кратък преглед ще подчертаем някои от най-провокативните и въздействащи статии в областта.

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2) се превръщат в едно от основните лечения на избор при пациенти със засягане на сърцето и бъбреците. Все още не е ясно дали инхибиторите на SGLT2 са ефективни при пациенти с остра СН, или при СН с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) > 40%, или при пациенти с подобрена ЛКФИ. Проучването за тестване на ефекта на емпаглифлозин при пациенти, които са хоспитализирани поради остра СН (EMPULSE; NCT04157751) включва 530 пациенти с остра *de novo* или декомпенсирана СН, които получават емпаглифлозин 10 mg веднъж дневно или плацебо [1]. Уникален аспект на EMPULSE е, че пациентите са рандомизирани в болнично заведение, когато са клинично стабилизирани (средно време до рандомизиране 3 дни) и са лекувани до 90 дни. Повече пациенти, третирани с емпаглифлозин, са имали клинични ползи в сравнение с плацебо (оценено чрез „win” коефициента). Смъртността и рехоспитализацията поради СН също са намалени.

Проучването „Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure“ (DELIVER, NCT03619213) е рандомизирано двойнослепо клинично изпитване при 6263 пациенти с хронична симптомна СН, ЛКФИ > 40% и повишени нива на натриуретични пептиди, сравняващи ефекта на дапаглифлозин 10 mg веднъж дневно спрямо плацебо, в допълнение към стандартното лечение [2]. След средно проследяване от 28 месеца, първичният резултат [смърт от сърдечно-съдови (СС) причини или хоспитализация поради СН] е настъпил при 16,4% в групата на дапаглифлозин и в 19,5% в плацебо-групата [коефициент на риск

(HR) 0,82; 95% доверителен интервал (95% CI): 0,73-0,92;  $p < 0.001$ , панел А]. Констатациите са сходни в предварително определените подгрупи. Честотата на нежеланите събития, водещи до преустановяване на лечението, свързани с изчерпването на обема и хипогликемията, е сходна между групите.

Предварително определен сборен анализ на ниво пациент ( $n = 11\ 007$ ) на изпитванията DAPA-HF (NCT03036124) и DELIVER 3 установи, че ползите от дапаглифлозин са подобни, независимо от ЛКФИ. Дапаглифлозин намалява риска от комбинацията на хоспитализации поради СН или СС смърт (Панел В), както и само СС смърт (HR 0,86; 95% CI: 0,76-0,97;  $p = 0,01$ ), смърт по всякаква причина (HR 0,90; 95% CI: 0,82-0,99;  $p = 0,03$ ), общ брой хоспитализации поради СН (HR 0,71; 95% CI: 0,65-0,78;  $p < 0,001$ ) и големи СС инциденти (major adverse cardiovascular events (MACE) (HR 0,89; 95% CI: 0,80-0,99;  $p = 0,02$ ). В този метаанализ на ниво пациент няма доказателства, че ефектите на дапаглифлозин са зависими от ЛКФИ.

Няколко доклада разглеждат въпроса за диурезата, бъбречната функция, натрия и калия.

Въпросът за ограничаването на натрия при СН е оспорван от дълго време и изследването на диетична интервенция с прием под 100 mmol при СН (SODIUM-HF) е предназначено да провери дали намаляването на натрия в храната намалява честотата на бъдещи клинични събития [4]. Проучването SODIUM-HF включва 806 пациенти с хронична СН, получаващи медицинско лечение, базирано на препоръки, и ги рандомизира или на обичайно поведение съгласно локалните препоръки, или на диета с ниско съдържание на натрий (low sodium diet, LSD) < 100 mmol (или < 1500 mg/ден). Средният прием на натрий намалява от 2286 mg/ден (интерквартилен диапазон 1653-3005) до 1658 mg/ден (1301-2189) в групата с ниско съдържание на натрий и от 2119 mg/ден (1673-2804)

на 2073 mg/ден (1541-2900) в групата с обичайно поведение. До 12 месеца първичната съставна крайна точка на свързана със СС заболяване хоспитализация, свързано със СС заболяване посещение в спешното отделение или смърт по всякаква причина е настъпила при 15% от пациентите в групата на диета с ниско съдържание на натрий и 17% в групата с обичайно поведение (HR 0,89 ; 95% CI: 0,63–1,26;  $p = 0,53$ ). Така се оказва, че диетична интервенция за намаляване на приема на натрий не намалява честотата на нежеланите клинични събития.

Патиромер е средство за понижаване на калия и проучването „Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Participants Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure“ (DIAMOND, NCT03888066) изследва ефектите на патиромер върху нивото на серумния калий и дали употребата му би позволила целеви дози на употребата на инхибитори на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAASi) при пациенти със СН с понижена фракция на изтласкване (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) [5]. Общо 1195 пациенти са включени по време на въвеждащата фаза с патиромер и оптимизиране на терапията с RAASi [ $\geq 50\%$  препоръчителна доза RAASi и 50 mg антагонист на минералкортикоидния рецептор (MRA)]; това е постигнато при 878 (84,6%) от пациентите, които са рандомизирани 1:1. В края на лечението коригираната средна промяна в калия е +0,03 mmol/L в групата на патиромер и +0,13 mmol/L в плацебо-групата [разлика: -0,10 (95% CI -0,13, -0,07),  $p < 0,001$ ]. Това е придружено от по-нисък риск за възникване на хиперкалиемия ( $> 5,5$  mmol/L) и по-малко намаление на дозата на MRA. Учудващо е, че голяма част от пациентите с хиперкалиемия в миналото, чиито дози на RAASi или MRA са титрирани надолу, могат да понесат адекватни дози на RAASi и/или MRA

по време на началната фаза на изпитването DIAMOND. Патиромер позволява адекватно титриране на RAASi и MRA при пациенти с хиперкалиемия, въпреки че необходимият брой пациенти на това лечение с цел да се предотвратят тежки клинични резултати чрез тази стратегия, изглежда доста голям.

Диуретичната резистентност е друга клинична дилема, която беше разгледана в две интересни проучвания. Проучването с ацетазоламид при остра декомпенсирана СН с обемно претоварване (ADVOR) [6] оценява дали ацетазоламид, инхибитор на карбоанхидразата, намалява проксималната тубулна натриева реабсорбция, в допълнение към бримковите диуретици при пациенти с остра СН; 519 пациенти с остра СН и клинични признаци на обемно обременяване и ниво на NT-proBNP над 1000 pg/mL са рандомизирани или на интравенозен ацетазоламид (500 mg веднъж дневно) или на плацебо, добавен към стандартизирани интравенозни бримкови диуретици. Успешна деконгестия се постига по-често в групата на ацетазоламид в сравнение с групата на плацебо [съотношение на риска (RR) 1,46, 95% CI: 1,17–1,82;  $P < 0,001$ ; Панел C]. Лечението с ацетазоламид е свързано с по-високо кумулативно отделяне на урина и натриуреза, констатации в съответствие с по-добра диуретична ефективност. Въпреки това не са докладвани нито промени в симптомите, нито теглото, нито резултатите от EuroQoL и могат да допълнят публикуваните данни. Честотата на влошаване на бъбречната функция, хипокалиемия, хипотония и нежелани реакции е сходна в двете групи. Тези данни вероятно ще променят стандартния диуретичен режим при остра СН.

Безопасността и ефикасността на комбинацията от бримкови диуретици с тиазиден тип диуретици при пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност (проучване CLOROTIC; NCT01647932) [7] оценява

дали добавянето на хидрохлоротиазид (НСТ) към интравенозен фуросемид е безопасна и ефективна стратегия за подобряване на диуретичния отговор при пациенти с остра СН. Общо 230 пациенти (48% жени, 83 години) са рандомизирани на НСТ или плацебо; тези на НСТ са загубили повече тегло на 72-ия час [-2,3 спрямо -1,5 kg; -1,14 (95% CI -1,84 до -0,42);  $p = 0,002$ ], но няма значими разлики в докладваната от пациентите диспнея. Смъртността или нивата на повторна хоспитализация при СН са сходни между НСТ и плацебо. Пациентите с НСТ по-често имат значително увеличение на креатинина (46,5% срещу 17,2%;  $p < 0,001$ ).

Бяха публикувани още няколко интересни статии през миналата година.

Първо, беше дискутиран дългогодишният спор за това дали пациентите с исхемична кардиомиопатия могат да имат полза или не от ревакуларизация чрез перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), в сравнение с оптималната медицинска терапия (ОМТ) (т.е. индивидуално коригирана фармакологична и апаратна терапия за СН), в проучването за ефикасност и безопасност на ПКИ за подобряване на преживяемостта при СН (REVIVED-BCIS2; NCT01920048) [8]. Пациенти с ЛКФИ 35% или по-малко, обширна коронарна артериална болест, която може да бъде лекувана с ПКИ, и доказана жизнеспособност на миокарда бяха рандомизирани или на ПКИ плюс ОМТ (ПКИ група) или само на ОМТ. Общо 347 пациенти са причислени към ПКИ групата и 353 към ОМТ групата. За медиана от 41 месеца първичен изход (смърт поради каквато и да е причина или хоспитализация поради СН) е настъпил при 37,2% в групата с ПКИ и при 38,0% в групата с ОМТ (HR 0,99; 95% CI: 0,78-1,27;  $p = 0,96$ ; Панел D). ЛКФИ е сходен в двете групи на 6 и 12 месеца. Това означава, че ревакуларизацията чрез ПКИ няма полза при тези пациенти в допълнение към медицинската терапия.

И накрая, две интересни статии разглеждат как може да се работи с титрирането на лекарството при пациенти със СН. Доскоро ръководствата препоръчваха започване на терапия при пациенти със СН в историческа последователност, с бавно и контролирано титриране нагоре на отделните класове лекарства. Въпреки това най-новите препоръки гласят, че четири класа лекарства трябва да се титрират по-бързо; въпреки това редът и скоростта на титриране остават без да бъдат адресирани.

Първото проучване [9] е с ретроспективен дизайн и анализира данни от шест основни проучвания за смъртност при СН: проучването SOLVD-Treatment (инхибиране на ангиотензин-конвертиращия ензим, еналаприл), проучването MERIT-HF (бета-блокада, метопролол), EMPHASIS-HF (MRA, еплеренон), изпитването PARADIGM-HF (инхибиране на ангиотензин рецептор-неприлизин), DAPA-HF (инхибиране на SGLT2, дапаглифлозин) и CHARM (блокатор на ангиотензин рецептори, кандесартан). Авторите са моделирали потенциалното намаление на възникване на СС събития, които могат да се очакват от по-бързо титриране нагоре в конвенционалния ред (на базата на хронология на опитите) и са го сравнили с ускорено титриране нагоре, използвайки лечения в различни порядъци от конвенционалните в момента. Наистина, подходът за бързо повишаване на титрирането се свързва с по-малко хоспитализации от СН или смърт по СС причина. Освен това е идентифицирана оптимална „алтернативна“ последователност от лекарства, която предлага SGLT2i и MRA като първи две терапии.

Второ проучване, насочено към този неотложен проблем, е безопасността, поносимостта и ефикасността на бързата оптимизация, подпомогната от NT-proBNP тестване, на терапиите за СН (STRONG-HF; NCT03412201) [10]. STRONG-HF рандомизира пациенти, които са приети в болница с



остра СН, които не са били лекувани с пълни дози според препоръките, към обичайни грижи или високоинтензивни грижи (НІС). НІС се определя чрез титриране на лечението до 100% от препоръчаните дози в рамките на 2 седмици след изписването, с четири планирани амбулаторни посещения през 2 месеца след изписването, за внимателно проследяване на клиничния статус, лабораторните стойности и биомаркерите. Първичната крайна точка е 180-дневно повторно приемане поради СН или смърт по всякаква причина. Общо 1078 пациенти са рандомизирани на НІС (n = 542) или обичайни грижи (n = 536). Проучването е спряно преждевременно от Борда по данни и мониториране на безопасността (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) поради по-големи от очакваните различия между групите. По-голям дял от пациентите с НІС са били титрирани до пълни дози от предписаните лекарства. Повторно приемане поради СН или смърт по всякаква причина до ден 180 е настъпила при 74 (15,2%) от 506 пациенти в групата с НІС и 109 (23,3%) от 502 пациенти в групата с обичайни грижи (разлика: 8,1%; RR 0,66, 95% CI: 0,50-0,86). По този начин пациентите, получаващи НІС, в крайна сметка имат както повече медицинско обслужване и посещения, така и по-високи дози лекарства – остава несигурно каква част от ползата се обяснява с конкретен елемент от терапията. Повече нежелани събития до 90 дни са настъпили в групата с НІС (41%), отколкото в групата с обичайни грижи (29%), но подобни случаи на сериозни нежелани събития са докладвани във всяка група.

Като цяло, тези две изпитвания осигуряват силна подкрепа за ускорено титриране на лекарствено лечение, базирано на препоръки, докато редът на прилаганите лекарства не е необходимо да се основава на исторически причини.

#### Финансиране

Всички автори декларират, че нямат финансиране за този принос.

**Конфликт на интереси:** R.A.d.B. е получавал субсидии и/или хонорари за научни изследвания от AstraZeneca, Abbott, Boehringer Ingelheim, Cardior Pharmaceuticals GmbH, Ionis Pharmaceuticals, Inc., Novo Nordisk и Roche; имал е ангажменти за изнасяне на лекции с Abbott, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Novartis и Roche.

J.B. е получавал хонорари за лекции/консултации от Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Cardior, Corvia, CVRx, Novartis, Pfizer, Vifor и изследователска подкрепа за катедрата от Zoll, CVRx и Abiomed.

#### Наличност на данни

В подкрепа на това изследване не са генерирани или анализирани нови данни.

#### Библиография:

1. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
2. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
3. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin and outcomes across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Lancet* 2022;28:1956–1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
4. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022;399:1391–1400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00369-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00369-5)
5. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filipatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022;43:4362–4373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac401>
6. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185–1195. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
7. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics

- for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;44:411–421.
8. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;387:1351–1360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
  9. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022;43:2573–2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
  10. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)