

lek. Krzysztof Ozierański

Streszczenie

**Terapia niewydolności serca w Polsce na podstawie
międzynarodowych rejestrów obserwacyjnych**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Klinika: I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2019

Rokowanie pacjentów z HF jest bardzo niekorzystne. HF jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji u dorosłych, a 5-letnia śmiertelność sięga 50%. Aktualne trendy dotyczące kompleksowej terapii HF koncentrują się wokół kilku intrygujących zagadnień, takich jak udoskonalenie leczenia HF poprzez optymalizację dostępnej farmakoterapii, również poprzez poprawę adherencji lekarzy do europejskich wytycznych terapii HF.

Niedawno opublikowane światowe dane badania QUALIFY wskazały względnie satysfakcjonującą adherencję lekarzy do wytycznych leczenia HF, jednak odsetek pacjentów przyjmujących odpowiednią dawkę rekomendowanych głównych grup leków był w większości niski.

W przypadku beta-adrenolityków, pomimo udowodnionych zalet w grupie HF-rEF, wciąż pojawiają się kontrowersje dotyczące ich skuteczności w podgrupie pacjentów z HF i towarzyszącym migotaniem przedsionków. Co więcej, analizy publikowane w ostatnim czasie prezentują istotnie odmienne wnioski – od braku wpływu beta-adrenolityków na rokowanie, do istotnej poprawy przeżywalności w tej grupie pacjentów. Kolejnym ważnym zagadnieniem dotyczącym tej subpopulacji jest potrzeba określenia optymalnej spoczynkowej częstości rytmu serca, ponieważ w tej kwestii wciąż istnieją rozbieżności w wytycznych ESC dotyczących leczenia HF i migotania przedsionków.

Obecne zalecenia nie podkreślają także wyższości żadnego z dostępnych diuretyków pętlowych (torasemid i furosemid), podczas gdy istniejące skromne dowody naukowe są zachęcające i wskazują na pewną przewagę torasemidu nad furosemidem.

W prezentowanej pracy zebrano wyniki analiz trzech prac powstałych na podstawie danych pochodzących z prospektywnych, międzynarodowych rejestrów obserwacyjnych pacjentów z HF – Heart Failure Pilot, Heart Failure Long-Term oraz QUALIFY. Celem analiz była ocena wpływu stosowania beta-adrenolityków na rokowanie w grupie pacjentów z HF i towarzyszącym migotaniem przedsionków, porównanie efektywności leczenia pacjentów z HF za pomocą furosemidu lub torasemidu oraz próba oceny adherencji lekarzy w Polsce do europejskich rekomendacji.

Pierwsza z przedstawionych prac dotyczyła oceny wpływu beta-adrenolityków i kontroli częstości rytmu serca na roczne rokowanie pacjentów z HF i towarzyszącym migotaniem przedsionków. Do analizy włączono 797 polskich pacjentów zrekrutowanych do dwóch prospektywnych, międzynarodowych rejestrów ESC (Heart Failure Pilot oraz Heart Failure Long-Term). Pacjenci otrzymujący beta-adrenolityk (89,7% osób) w porównaniu do osób bez beta-adrenolityku (10,3% osób) rzadziej osiągnęli pierwszorzędowy (zgon z jakiegokolwiek przyczyny; 10,9% vs. 25,6%, $P = 0,001$) i drugorzędowy (zgon z jakiegokolwiek

przyczyny lub hospitalizacja z powodu HF; 30,6% vs. 44,2%, $P = 0,02$) punkt końcowy. Brak przyjmowania beta-adrenolityku był niezależnym predyktorem tylko pierwszorzędowego punktu końcowego (hazard ratio dla stosowania beta-adrenolityku, 0,52; 95% przedział ufności, 0,31–0,89; $P = 0,02$). Określono także, że oba punkty końcowe występowały najczęściej w grupie ze spoczynkową częstością rytmu serca 110 lub więcej uderzeń na minutę, podczas gdy najmniej zdarzeń obserwowano w grupie z częstością rytmu serca 80-109 na minutę.

Kolejna z przedstawionych prac dotyczyła porównania wpływu diuretyków pętlowych (furosemidu i torasemidu) na roczne rokowanie i objawy pacjentów z HF włączonych do polskiej części dwóch prospektywnych, międzynarodowych rejestrów ESC (Heart Failure Pilot oraz Heart Failure Long-Term). W ostatecznej analizie uwzględniono 1440 pacjentów leczonych furosemidem lub torasemidem dobranych pod względem charakterystyki klinicznej za pomocą metody propensity score matching. Pacjenci w grupie torasemidu w porównaniu do furosemidu rzadziej doświadczali drugorzędowego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z powodu HF; 26,4% vs. 34,7%; $P = 0,04$). Nie było różnic w obu grupach pod względem częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny; odpowiednio 9,8% vs. 14,1%; $P = 0,13$). Najczęstsze występowanie pierwszorzędowego (23,9%) i drugorzędowego (59,2%) punktu końcowego obserwowano w grupie pacjentów leczonych jednocześnie furosemidem i torasemidem. Pacjenci leczeni furosemidem mieli także większe nasilenie objawów HF w klasie NYHA po roku w porównaniu do osób leczonych torasemidem ($P = 0,04$).

Ostatnia z przedstawionych prac była próbą analizy adherencji lekarzy w Polsce do wytycznych leczenia HF na podstawie weryfikacji terapii otrzymywanej przez 209 ambulatoryjnych pacjentów z HF-rEF włączonych do polskiej części międzynarodowego, prospektywnego rejestru QUALIFY. Analiza wykazała względnie satysfakcjonującą adherencję do zastosowania głównych grup leków, jednak w zbyt niskich dawkach. Przedstawiony w badaniu, tzw. „adherence score” (obliczany na podstawie stosowania podstawowych leków w terapii HF, jak inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego oraz iwabradyna) był dobry u 72% pacjentów.

Podsumowując, cykl prezentowanych prac opiera się na danych z trzech dużych, międzynarodowych, prospektywnych rejestrów obserwacyjnych o uznanej metodologii, co pozwoliło na podjęcie próby analizy adherencji do leczenia HF w Polsce oraz wybranych form terapii pacjentów z HF. Wyniki analiz wykazały względnie satysfakcjonujący poziom

adherencji do wytycznych leczenia HF w Polsce, a jednocześnie wskazały możliwość intensyfikacji farmakoterapii. Ponadto określono pozytywny wpływ beta-adrenolityków na roczne przeżycie, przy braku wpływu na drugorzędowy punkt końcowy pacjentów z HF i towarzyszącym migotaniem przedsionków. Optymalna spoczynkowa częstości rytmu serca w tej grupie pacjentów wynosiła 80-109 uderzeń na minutę. Przeprowadzona analiza pokazała także korzystne działanie torasemidu w porównaniu z furosemidem na roczne rokowanie i nasilenie objawów w grupie pacjentów z HF.

Uniwersytet Opole

KIEROWNIK
Katedra i Klinika Kardiologii

prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski