

## **Dynamika narastania i charakterystyka objawów ostrej niewydolności serca - implikacje kliniczne, rokownicze i terapeutyczne**

Ostra niewydolność serca (*ang. acute heart failure, AHF*) stanowi współcześnie jedno z największych wyzwań dla zdrowia publicznego. Niezależnie od tego, czy AHF występuje w przebiegu przewlekłej niewydolności serca, czy pojawia się jako dekompensacja układu krążenia *de novo*, zawsze wiąże się z wysoką śmiertelnością. Leczenie AHF opiera się przede wszystkim na redukcji objawów, a wszelkie dotychczasowe próby znalezienia terapii poprawiającej rokowanie kończyły się niepowodzeniem. Za prawdopodobną przyczynę rozczarowujących wyników badań klinicznych, uważa się dużą heterogenność chorych z AHF, obejmującą m.in. różnorodność etiologii, chorób współistniejących i czynników ryzyka. Dlatego aktualnie duże nadzieje wiąże się z profilowaniem pacjentów, które pomogłoby w odpowiednim doborze nowoczesnych terapii do indywidualnych potrzeb różnych subpopulacji chorych z AHF.

Pomimo, że duszność jest najczęstszym objawem podmiotowym, a obecność zastoju jest kardynalnym objawem przedmiotowym dekompensacji układu krążenia, dynamika narastania i charakterystyka objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz ich związek z obrazem klinicznym i rokowaniem pacjentów z AHF wymagają dalszego poznania.

Celem pracy była charakterystyka kliniczna chorych z AHF według kryterium dynamiki narastania duszności spoczynkowej poprzedzającej hospitalizację oraz rodzaju zastoju (płucnego i/lub obwodowego) obecnego przy przyjęciu do szpitala oraz powiązanie uzyskanych w ten sposób fenotypów z odpowiedzią na zastosowane leczenie, przebiegiem klinicznym w okresie szpitalnym i rokowaniem długoterminowym.

W ramach rozprawy przeprowadzono dwa badania, których wyniki opublikowano w recenzowanym czasopiśmie międzynarodowym w formie dwóch manuskryptów.

(1) Pierwsza praca pt. „**Patterns of dyspnoea onset in patients with acute heart failure: clinical and prognostic implications**” (*ESC Heart Fail. 2019 Feb;6(1):16-26*) opierała się na retrospektywnej analizie danych 137 pacjentów (średni wiek:  $65 \pm 13$  lat, 80% mężczyzn) hospitalizowanych z powodu AHF, którzy zgłaszali duszność spoczynkową jako główną przyczynę swoich dolegliwości. Badaną populację podzielono na dwie grupy badawcze według kryterium czasu trwania duszności poprzedzającej hospitalizację, deklarowanego przez pacjentów w trakcie przyjęcia do szpitala:

- grupę z ostrym początkiem duszności (objawy utrzymujące się  $\leq 7$  dni; n=98),
- grupę z podoстрыm początkiem duszności (z objawami trwającymi  $>7$  dni; n=39).

W toku badania wykazano, że pacjenci z AHF i ostrym początkiem duszności w porównaniu z chorymi z podoстрыm początkiem duszności:

- a) prezentowali wyższe skurczowe ciśnienia tętnicze ( $138 \pm 33$  vs.  $121 \pm 32$  mmHg), częściej obserwowano u nich umiarkowany i ciężki zastój płucny (33 vs. 8%) oraz mieli niższy poziom bilirubiny ( $1,07$  [0,72 do 1,60] vs.  $1,27$  [0,87 do 2,06] mg/dL) przy przyjęciu do szpitala;
- b) częściej odczuwali istotne zmniejszenie duszności po 6 (18 vs. 7%), 24 (59 vs. 24%) i 48 godzinach szpitalnego leczenia (80 vs. 46%; oceniane jako zmniejszenie odczuwanej duszności o min. 5 punktów w 10-punktowej skali Likerta) oraz częściej obserwowano u nich spadek poziomu NT-proBNP we krwi (83 vs. 65%) oraz większą redukcję stężenia endoteliny-1 ( $-1,1$  [-2,9 do 0,03] vs.  $0,4$  [-2,2 do 1,4] pg/mL) po 48-godzinnym leczeniu szpitalnym;
- c) trzykrotnie rzadziej doświadczali wewnątrzszpitalnego pogorszenia niewydolności serca (13 vs. 40%), a roczna śmiertelność sercowo-naczyniowa była u nich dwukrotnie niższa (20 vs. 41%).

W analizie wieloczynnikowej udowodniono, że podostry początek duszności był niezależnym czynnikiem predykcyjnym rocznej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z AHF (HR [95% CI]: 2,32 [1,13 do 4,75]).

(2) Druga praca pt. „**Distinct clinical phenotypes of congestion in acute heart failure: characteristics, treatment response, and outcomes**” (*ESC Heart Fail.* 2020 Sep 10) była analizą post-hoc danych uzyskanych z dwóch prospektywnych rejestrów obejmujących 352 pacjentów (średni wiek:  $68 \pm 13$  lat, 77% mężczyzn) z AHF i objawami zastoju przy przyjęciu do szpitala. Badana populacja została podzielona na 3 grupy według obecności zastoju płucnego i/lub obwodowego na:

- grupę A: chorzy z izolowanym zastojem płucnym (n=52);
- grupę B: pacjenci z izolowanym zastojem obwodowym (n=31);
- grupę C: chorzy z mieszanym typem zastoju, obejmującym zastój płucny i obwodowy (n=269).

W tym badaniu zaobserwowano, że różne profile zastoju w AHF wiązały się z istotnymi różnicami w charakterystyce klinicznej, odpowiedzi na leczenie i rokowaniu. Pacjenci z izolowanym zastojem płucnym, w porównaniu do chorych z grupy B i C:

a) mieli niższe stężenie mocznika, bilirubiny i gamma-glutamyl-transferazy we krwi, natomiast wyższy poziom hematokrytu, albumin i leukocytów przy przyjęciu do szpitala oraz najwyższe wyjściowe skurczowe ciśnienie tętnicze ( $145 \pm 37$  vs.  $122 \pm 20$  vs.  $130 \pm 29$  mmHg).

Ponadto w tej grupie obserwowano niższe stężenie NT-proBNP przy przyjęciu (4113 [2495 do 7980] vs. 3634 [2772 do 6372] vs. 6093 [3646 do 11958] pg/mL) oraz wyższy odsetek niewydolności serca *de novo* (44 vs. 42 vs. 26%) w porównaniu do subpopulacji z mieszanym typem zastoju (bez różnic z grupą B).

b) prezentowali największy spadek skurczowego ciśnienia tętniczego ( $-22$  [-45 do -4] vs.  $-2$  [-13 do 2] vs.  $-10$  [-25 do 0] mmHg) i częstości akcji serca ( $-16$  [-35 do -1,5] vs.  $-1$  [-10 do 5] vs.  $-7$  [-20 do 0] uderzeń na minutę) oraz najmniejszy spadek wagi ciała ( $-1,0$  [-1,0 do 0] vs.  $-2,9$  [-3,8 do -0,9] vs.  $-2,0$  [-3,0 do -1,0] kg) po 48 godzinach leczenia szpitalnego;

c) najrzadziej doświadczali wewnątrzszpitalnego pogorszenia niewydolności serca w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji (4 vs. 23 vs. 7%), byli krócej hospitalizowani (6 [5 do 8] vs. 7 [5 do 11] vs. 7 [6 do 11] dni) i mieli ponad dwukrotnie niższą roczną śmiertelność całkowitą (12 vs. 28 vs. 29%).

W analizie wieloczynnikowej, obecność zastoju obwodowego (izolowanego bądź występującego wspólnie z zastojem płucnym) przy przyjęciu do szpitala była niezależnym czynnikiem predykcyjnym rocznej śmiertelności (HR [95% CI]: 2,68 [1,06 do 6,79]).

Wszystkie powyższe porównania i analizy są istotne statystycznie ( $P < 0,05$ ).

Wyniki uzyskane w toku rozprawy pozwalają na postawienie następujących wniosków:

1. U pacjentów z AHF zarówno rodzaj początku (ostry vs. podostry) duszności poprzedzającej przyjęcie do szpitala, jak i charakterystyka zastoju (płucnego i/lub obwodowego) wiążą się z odmiennym obrazem klinicznym, odpowiedzią na leczenie, przebiegiem szpitalnym i długotrwałym rokowaniem.
2. Pacjenci z AHF i podoстрыm początkiem duszności oraz chorzy z obecnością zastoju obwodowego (izolowanego bądź ze współistniejącym zastojem płucnym) stanowią grupy podwyższonego ryzyka.
3. Szczegółowo zebrany wywiad lekarski i starannie przeprowadzone badanie fizykalne odgrywają kluczową rolę w kompleksowej ocenie pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu AHF. Określenie dynamiki narastania duszności i identyfikacja rodzaju zastoju

powinny być brane pod uwagę w codziennej praktyce klinicznej i mogą stanowić istotną informację przy planowaniu badań klinicznych w AHF.