

Wojciech Kosmala

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Badanie **STRUCTURE**: spironolakton w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory – **rozdział wciąż otwarty**

Doniesienie naukowe na podstawie:

Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Wright L, Mysiak A, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1823-1834.

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF) stanowi prawie 50% wszystkich przypadków niewydolności serca i wykazuje 1-procentowy roczny przyrost w stosunku do niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (*heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF). W niedługim czasie stanie się ona dominującym rodzajem niewydolności serca. Obserwowane tendencje są związane ze starzeniem się społeczeństw oraz wzrostem częstości występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości. Prognozuje się, że w 2020 r. rozpoznanie HFpEF będzie dotyczyło 8% całej populacji powyżej 65. roku życia. Wysoka chorobowość towarzysząca HFpEF i śmiertelność na poziomie jedynie nieznacznie niższym niż w HFrEF stanowią nagłą problem medyczny i poważne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia.

Pomimo świadomości konsekwencji wynikających z rosnącej zachorowalności na HFpEF i podjętych wysiłków badawczych wciąż brakuje metod terapeutycznych o udowodnionej skuteczności. Prze-

prowadzone dotychczas badania kliniczne nie wykazały przekonującej skuteczności testowanych leków, a potencjalne korzyści rejestrowano co najwyżej w zakresie wtórnych punktów końcowych, obejmujących np. zaostrzenie przebiegu choroby. Koncepcja zastosowania w terapii HFpEF antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) – m.in. o właściwościach przeciwfibracyjnych i redukujących obciążenie serca oraz przerost miokardium – jest zgodna z patofizjologicznym tłem tego zespołu klinicznego, w którym zmniejszona podatność lewej komory (*left ventricle* – LV) jest istotnym ogniwem ciągu zmian w układzie krążenia wywołujących objawy niewydolności serca. Poprzednie badania kliniczne, w których oceniano skuteczność spironolaktonu, nie przyniosły jednak satysfakcjonujących wyników. Wykazano w nich jedynie poprawę funkcji rozkurczowej i redukcję masy LV (ALDO-DHF) lub zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca bez wpływu na śmiertelność sercowo-naczyniową (TOPCAT). Subanaliza przeprowadzona w tym ostatnim badaniu

(ograniczona do populacji amerykańskiej) ujawniła również poprawę przeżywalności chorych leczonych spironolaktonem.

Jednym z najważniejszych problemów leżących u podstaw niepowodzeń w badaniach klinicznych dotyczących terapii HFpEF jest niejednorodność patofizjologiczna i etiologiczna tej postaci niewydolności serca. Za powstanie i rozwój HFpEF odpowiada wiele mechanizmów i chorób współistniejących, a szczególnym fenotypem hemodynamicznym charakteryzuje się podgrupa pacjentów z indukowanym wysiłkiem wzrostem ciśnienia napełniania LV. Przedstawiony powyżej postulowany profil działania MRA stwarza przesłanki do uznania tej subpopulacji chorych z HFpEF, z prawdopodobnie dominującym udziałem czynników nasilających sztywność LV w generowaniu objawów niewydolności serca, za potencjalnych beneficjentów terapii antagonizującej efekty aldosteronu.

Zgodnie z tą hipotezą celem badania STRUCTURE (*Spironolactone in myocardial dysfunction with reduced exercise capacity*) było wykazanie poprawy tolerancji wysiłku i funkcji rozkurczowej LV na szczycie wysiłku – ocenianej na podstawie echokardiograficznego wskaźnika E/e' [stosunek wczesnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego (E) do wczesnorozkurczowej prędkości ruchu pierścienia mitralnego (e')], który odzwierciedla ciśnienie napełniania LV – w odpowiedzi na 6-miesięczne leczenie spironolaktonem. W badaniu wzięło udział 150 chorych, którzy spełniali kryteria HFpEF z 2007 r. (obowiązujące w czasie rekrutacji w latach 2011–2015). Pacjenci prezentowali objawy niewydolności serca w klasie NYHA II lub III potwierdzone obniżonym szczytowym pochłanianiem tlenu w trakcie spirometrii oraz charakteryzowali się nieprawidłową odpowiedzią rozkurczową LV na obciążenie wysiłkiem (wzrost wskaźnika $E/e' > 13$ sugerujący podwyższone ciśnienie napełniania LV). Uczestnicy badania zostali zrandomizowani w stosunku 1 : 1 do grupy otrzymującej spironolakton (1 × 25 mg na dobę) lub do grupy placebo. Ważne kryteria wykluczenia stanowiły choroba niedokrwienna serca (zdefiniowana jako istotne zwężenie tętnic epikardialnych w koronarografii lub niedokrwienie indukowane w trakcie próby wysiłkowej) oraz migotanie przedsionków. Na koniec badania w obserwacji pozostało 131 chorych: 64 w grupie aktywnego leczenia i 67 w grupie placebo.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy badanej wskazywała na typowy dla HFpEF profil pacjentów – zaawansowany wiek (średnia 67 lat),

przewaga płci żeńskiej (83%), częste współistnienie nadciśnienia tętniczego (91%), cukrzyca (40%) oraz nadwagi lub otyłości (średnie BMI 30,2 kg/m²). Średnie stężenie peptydów natriuretycznych (mediana BNP 48 pg/ml) było niższe niż w poprzednich badaniach ze spironolaktonem (w szczególności w TOPCAT), co świadczy o mniejszym zaawansowaniu procesów chorobowych w populacji badania STRUCTURE.

Ocena przeprowadzona po 6 miesiącach leczenia wykazała korzystne zmiany obu celów pierwszorzędowych: poprawę tolerancji wysiłku (wzrost szczytowego zużycia tlenu o 2,9 ml/min/kg m.c.) oraz zmniejszenie wysiłkowego wzrostu wskaźnika E/e' (o 3,0) w grupie przyjmującej spironolakton. Pozytywne efekty stwierdzono również w odniesieniu do spoczynkowej funkcji rozkurczowej i przerostu LV oraz funkcji i morfologii lewego przedsionka. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że poprawa tolerancji wysiłku nie zależała od zmian ciśnienia tętniczego (hipotensyjny efekt w spoczynku) i była związana z niższym przyrostem E/e' na szczycie wysiłku. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem spironolaktonu występowały rzadko i obejmowały: hiperkaliemię $> 5,5$ mmol/l u 3% chorych, istotne pogorszenie funkcji nerek (spadek eGFR $> 20\%$) u 13% chorych i ginekomastię u 2% chorych (1 przypadek na 8 mężczyzn w grupie leczonej spironolaktonem). Badanie STRUCTURE wykazało, że dodanie MRA do terapii w HFpEF (obejmującej inhibitory ACE lub sartany, β -adrenolityki i diuretyki) może przynieść korzystny efekt kliniczny w postaci lepszej wydolności fizycznej. Po częściowo pozytywnych wnioskach z badania TOPCAT wyniki te stanowią argument za wznowieniem zainteresowania spironolaktonem w tej postaci niewydolności serca. Sukces badania STRUCTURE można przypisać odpowiedniej kwalifikacji pacjentów, obejmującej echokardiograficzną diagnostykę wysiłkową, oraz mniejszemu zaawansowaniu patologii sercowo-naczyniowych, a co za tym idzie – prawdopodobnie większej ich odwracalności w porównaniu z poprzednimi próbami implementacji spironolaktonu w HFpEF.

Należy podkreślić, że pozytywna odpowiedź na aktywne leczenie była odwrotnie proporcjonalnie zależna od wyjściowego stężenia galektyny-3 – markera włóknienia, którego wyższy poziom implikuje mniejszy potencjał regresji zmian chorobowych. Obserwacja ta jest zbieżna z analizą *post hoc* badania TOPCAT, w którym większą korzyść po włączeniu spironolaktonu stwierdzono u osób z niższymi stężeniami BNP.

Przydatność peptydów natriuretycznych w monitorowaniu efektów leczenia w populacji o profilu klinicznym podobnym do badania STRUCTURE, tj. ze stosunkowo niskimi wyjściowymi wartościami tych markerów, może być ograniczona, czego dowodzi brak biochemicznego odzwierciedlenia poprawy klinicznej w postaci istotnego spadku stężenia BNP. Wykluczenie choroby niedokrwiennej serca, mające na celu eliminację niedokrwienia miokardium jako czynnika bezpośrednio ograniczającego wysiłek fizyczny oraz wyłączenie chorych z istotnymi zaburzeniami rytmu serca, w tym z migotaniem przedsionków, warunkujące precyzję oceny echokardiograficznej, są ważnymi wyróżnikami populacji STRUCTURE i powinny być uwzględniane przy ekstrapolacji wyników badania na inne grupy pacjentów z HFpEF.

Ważnym elementem diagnostycznym odróżniającym STRUCTURE od większości poprzednich prób klinicznych w HFpEF była echokardiograficzna ocena na szczycie wysiłku, dająca możliwość identyfikacji nieprawidłowej odpowiedzi czynnościowej (przede wszystkim diastolicznej) LV na obciążenie i powiązania przyczynowego tej patologicznej reakcji z objawami duszności.

Strategia wstępnej stratyfikacji – fenotypowania chorych z HFpEF, aby zoptymalizować skuteczność działań terapeutycznych, jest coraz szerzej akceptowanym podejściem. Wyniki badania STRUCTURE sugerują, że najważniejszymi cechami klinicznymi,

które mogą determinować korzystny efekt zastosowania spironolaktonu w zakresie poprawy tolerancji wysiłku w HFpEF, są:

- profil hemodynamiczny charakteryzujący się wysiłkowym wzrostem ciśnienia napełniania LV szacowanym za pomocą echokardiografii, najlepiej z niepodwyższonym ciśnieniem napełniania w spoczynku,
- relatywnie mniejsze zaawansowanie choroby, co znajduje wyraz w jedynie nieznacznie podwyższonych stężeniach peptydów natriuretycznych oraz niższych stężeniach galektyny-3.

W przypadku tego drugiego markera nie ma powszechnie przyjętego zakresu wartości prawidłowych, dlatego jego oznaczenie nie może być podstawą do rekomendacji praktycznych.

Za zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego można stwierdzić, że specyfika populacji chorych z HFpEF, w szczególności podeszły wiek i wysoka objawowość, znacznie pogarszająca jakość życia, skłania do rewizji priorytetów leczniczych w tym zespole klinicznym: zamiast przedłużenia czasu przeżycia (co do tej pory jest nieskuteczne) redukcja nasilenia objawów niewydolności serca i poprawa samopoczucia.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kosmala
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
e-mail: wojciech.kosmala@umed.wroc.pl