






Rozpoczęcie leczenia sakubitrylem/walsartanem w ramach ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej u pacjenta z niewydolnością serca w dziewiątej dekadzie życia

Piotr Koprowicz¹, Jakub Włodarczyk¹, Małgorzata Kurpesa²,
Jarosław D. Kasprzak², Tomasz Rechciński²

¹Studenckie Koło Naukowe przy I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²I Klinika i Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Koprowicz P., Włodarczyk J., Kurpesa M. i wsp. Initiation of treatment with sacubitril/valsartan during outpatient cardiac rehabilitation program in an octogenarian with heart failure, 2022; 17 (5): 303–306. DOI: 10.5603/FC.a2021.0044.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

W artykule przedstawiono przypadek włączenia sakubitrylu/walsartanu w ramach ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej u pacjenta z zastoinową niewydolnością serca. Przypadek ukazuje, że poza zastosowaniem szpitalnym warto rozważyć włączenie tego leku podczas programu ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej, ponieważ w takich warunkach pacjent pozostaje w częstym kontakcie z ośrodkiem prowadzącym leczenie i może podlegać niemal codziennej ocenie stanu zdrowia.

Słowa kluczowe: sakubitryl, walsartan, ARNI, niewydolność serca, rehabilitacja kardiologiczna

Folia Cardiologica 2022; 17, 5: 307–311

Wstęp

Sakubitryl/walsartan (preparat Entresto™) jest jedynym dostępnym przedstawicielem leków z grupy ARNI (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*). Sakubitryl jest inhibitorem neprylizyny zwiększającym w ustroju ilość peptydów natriuretycznych, dzięki czemu dochodzi między innymi do:

- zwiększenia diurezy oraz wydalania sodu z moczem;
- zablokowania uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenia aktywności układu współczulnego;
- poszerzenia naczyń krwionośnych, hamowania patologicznej przebudowy mięśnia sercowego.

Drugi składnik – walsartan – rozszerza naczynia krwionośne oraz hamuje niekorzystne szlaki sygnałowe

(zapalenie, włóknienie, apoptoza) poprzez blokowanie receptora dla angiotensyny II. Dotychczas sakubitryl/walsartan był wskazany u chorych dobrze tolerujących inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę/antagonistę receptora angiotensynowego (ACEI/ARB, *angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-receptor blocker*) – z frakcją wyrzutową lewej komory nie większą niż 35%, u których występują objawy w nasileniu typowym dla II–III klasy według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) pomimo stosowania ACEI/ARB oraz beta-adrenolityku i antagonisty aldosteronu w optymalnych dawkach. Jednak zgodnie z najnowszymi rekomendacjami *American College of Cardiology* [1] może być stosowany od początku terapii jako lek pierwszego wyboru.

Adres do korespondencji: Piotr Koprowicz, Studenckie Koło Naukowe przy I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź, tel.: +48 42 251 62 16, e-mail: piotr.koprowicz@gmail.com

Opis przypadku

Osiemdziesięciosześcioletniego pacjenta z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) w klasie II według NYHA, po hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca, przyjęto do ośrodka dziennego rehabilitacji kardiologicznej w celu leczenia usprawniającego. Przy wypisie ze szpitala pacjentowi zostały zalecone następujące leki: kwas acetylosalicylowy 75 mg, atorwastatyna 20 mg, peryndopryl 2,5 mg, pantoprazol 20 mg, bisoprolol 5 mg, eplerenon 25 mg, amiodaron 200 mg, trimetazydyna 35 mg, rywaroksaban 15 mg, nitrogliceryna 0,4 mg – w razie bólu dławicowego. Chory przeżył (podano, ile lat przed włączeniem sakubitrylu/walsartanu) zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) (8 lat), pomostowanie aortalno-wieńcowe (8 lat), krioablację z powodu trzepotania przedsionków (8 lat), a po włączeniu amiodaronu (1 rok) wystąpiła u niego poamiodaronowa niedoczynność tarczycy [2] – rozpoczęto suplementację 50 mcg L-tyroksyny. W badaniu echokardiograficznym wykonanym przy przyjęciu stwierdzono między innymi powiększenie jamy serca, odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory z frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) 30% (tab. 1). Na podstawie wstępnej elektrokardiograficznej próby wysiłkowej wykonanej na bieżni ruchomej według protokołu Bruce'a (tab. 2) zakwalifikowano pacjenta do rehabilitacji ruchowej w postaci:

- treningów wytrzymałościowych i interwałowych na ergometrze rowerowym;
- ćwiczeń oddechowych oraz ogólnousprawniających;
- ćwiczeń oporowych kończyn górnych i dolnych na atlasie, stepperze i rowerze epileptycznym;
- treningów marszowych.

Ambulatoryjna rehabilitacja trwała 2–4 godziny dziennie od poniedziałku do piątku w ramach 24 sesji. Ponadto pacjent uczestniczył w programie edukacyjnym o czynnikach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zajęciach z psychologiem na temat radzenia sobie ze stresem oraz w terapii relaksacyjnej. W trakcie programu rehabilitacji podjęto decyzję o zoptymalizowaniu leczenia HFrEF: po odstawieniu peryndoprylu dołączono sakubitryl/walsartan i kontynuowano leczenie usprawniające. Cały cykl rehabilitacji przebiegł bez powikłań, a w końcowej próbie wysiłkowej (tab. 2) uzyskano poprawę wskaźników wydolności fizycznej. Nie był to pierwszy udział pacjenta w programie rehabilitacji kardiologicznej – poprawa lub brak zmiany wydolności wysiłkowej wyrażonej ekwiwalentem metabolicznym (MET, *metabolic equivalent*) w kolejnych latach zostały przedstawione na rycinie 1. Warto zauważyć, że z biegiem lat wydolność fizyczna pacjenta maleje, a w przedostatnim cyklu leczenia usprawniającego (2017 r.) nie udało się poprawić parametrów wydolności fizycznej. Natomiast po ostatniej rehabilitacji, podczas

której włączono terapię sakubitrylem/walsartanem, uległa ona poprawie.

Dyskusja

Sakubitryl/walsartan jest lekiem, który został uwzględniony w 2016 roku przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w wytycznych dotyczących terapii pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną EF. Od tej pory jego zastosowanie i skuteczność zostały udokumentowane poprzez wyniki licznych randomizowanych badań klinicznych [3, 4], w których udowodniono, iż przyjmowanie sakubitrylu/walsartanu – w porównaniu z terapią ACEI/ARB chorych z obniżoną EF – wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu (12–20%) i hospitalizacji pacjenta (14–16%). Ponadto wyniki badań [5] pokazują pozytywny wpływ ARNI na parametry kardiologiczne – poprawę czynnościową określaną w skali NYHA oraz zmniejszenie nasilenia niedomykalności mitralnej. Włączenie sakubitryl/walsartan znacząco zmniejsza stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (*NT-proBNP*, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), pozwala na obniżanie dawek leków moczopędnych oraz zwiększa EF lewej komory.

W dostępnym piśmiennictwie brakuje natomiast danych przedstawiających wpływ ARNI na skuteczność rehabilitacji kardiologicznej. Przypadek tu omówiony podkreśla bezpieczeństwo i skuteczność leku w aspekcie poprawy wydolności fizycznej. Warte odnotowania jest również to, że pozytywne efekty leczenia można uzyskać u pacjentów znacznie starszych niż wynosiła średnia pacjentów włączonych do badania PARADIGM-HF (63,8 ± 11,3 roku) [6], co nastąpiło w opisywanym przypadku. Zgodnie z dostępnymi danymi w przypadku tego pacjenta zaobserwowano znaczny spadek NT-proBNP [5]. Analizując wyniki pokrewnego badania PARAGON-HF, przedstawiono również pozytywny wpływ terapii ARNI u pacjentów z zachowaną EF i szczególnymi profilami klinicznymi (EF < 57% i płeć żeńska), u których nie jest dostępna terapia niewydolności serca oparta na dowodach naukowych [7].

W momencie włączenia zastosowano najniższą dawkę sakubitrylu/walsartanu ze względu na obecność niewydolności nerek w stadium G3a (wg KDIGO [*Kidney Disease Improving Global Outcomes*]). Zrezygnowano z eskalacji dawki, ponieważ pacjent utrzymywał tendencję do niskiego ciśnienia krwi (skurczowe 100–110 mm Hg), a jego szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) pozostawał na stałym poziomie.

Dodatkowo przedstawiono bezpieczną możliwość włączenia ARNI w ramach ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej. Włączanie leku z tej grupy w okresie rehabilitacji kardiologicznej umożliwia również właściwą optymalizację leczenia farmakologicznego pozostałymi lekami kardiologicznymi (modyfikacja dawki beta-adrenolityku czy diuretyku).

Tabela 1. Wybrane parametry echokardiograficzne przed rehabilitacją kardiologiczną i po niej

Parametr	Przed rehabilitacją	Po rehabilitacji (01.2020)	
Wymiary jam serca	Lewa komora [mm]	48/58	48/60
	Lewy przedsionek [mm]	52	52
	Aorta [mm]	40	40
	Prawa komora [mm]	32	32
	Mięsień IVS [mm]	13/12	13/12
	Ściana tylna [mm]	12/11	12/11
	Pień płucny [mm]	25	25
	Indeks masy [g/m ²]	179	173
	Masa mięśnia lewej komory [g]	336	335
Zastawka mitralna	Pogrubienie płatków, talia fali zwrotnej 5 mm, bez skurczowego odwracania przepływu w żyłach płucnych	Pogrubienie płatków, talia fali zwrotnej 5 mm, bez skurczowego odwracania przepływu w żyłach płucnych	
	V _{max} [m/s]	1,1	1,1
	E/A	2,5	2,6
	E/E'	20	20
	Fala zwrotna	Ślad	–
Zastawka aortalna	Brzeżne zwłóknienia płatków niewielkiego stopnia bez ograniczenia ruchomości	Brzeżne zwłóknienia płatków niewielkiego stopnia bez ograniczenia ruchomości	
	V _{max} [m/s]	1,2	1,2
	Fala zwrotna	Ślad	Ślad
Zastawka trój-dzielna	Bez zmian organicznych	Bez zmian organicznych	
	V _{max} [m/s]	0,6	0,6
	Fala zwrotna	I	I
	SPAP [mm Hg]	35	35
Zastawka płucna	Bez zmian organicznych	Bez zmian organicznych	
	V _{max} [m/s]	0,9	0,9
	Fala zwrotna	Ślad	Ślad
	AccT [ms]	74	74
	Funkcja rozkurczowa	Profil restrykcyjny	Profil restrykcyjny
Osierdzie	W normie	W normie	
Kurczliwość	Akineza ściany tylnej, dolnej, 1/2 podstawnej przegrody; hipokineza 1/2 koniuszkowej ściany bocznej i przegrody	Akineza ściany tylnej, dolnej, 1/2 podstawnej przegrody; hipokineza 1/2 koniuszkowej ściany bocznej i przegrody	
	Frakcja wyrzutowa [%]	30	30
	TAPSE [mm]	14	14

AccT (acceleration time) – czas akceleracji/przyspieszania przepływu; IVS (interventricular septum) – przegroda międzykomorowa; sPAP (systolic pulmonary arterial pressure) – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – skurczowy ruch pierścienia trójdzielnego

Konflikt interesów

JDK – honoraria wykładowe: Novartis. Inni autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

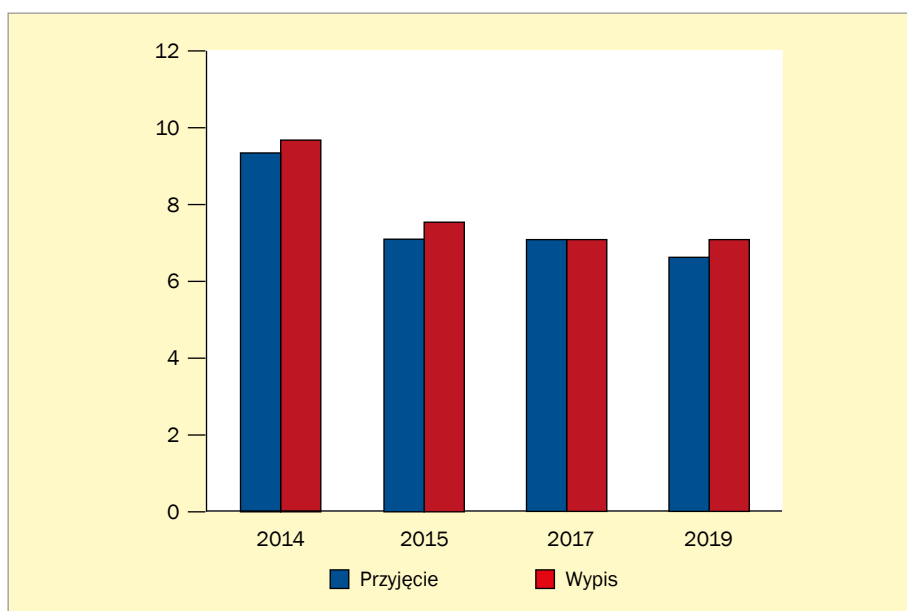
Finansowanie

Brak.

Tabela 2. Wyniki wybranych badań przed rehabilitacją kardiologiczną i po niej

Parametr	Przed rehabilitacją	Po rehabilitacji
eGFR CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	41,56	37,31
NT-pro-BNP (pg/ml)	4159	3314
Próba wysiłkowa		
Czas trwania	3 min. 53 sek.	5 min. 36 sek.
Obciążenie [METs]	6,7	7,0
Tętno szczytowe	108	103
Procent tętna maksymalnego	84	80
Przyczyna przerwania	Zmęczenie wg Borga 13 pkt. Uzyskany limit tętna	Zmęczenie wg Borga 12 pkt. Uzyskany limit tętna
Zmiany w odprowadzeniach poddanych analizie	RBBB + LAH	RBBB + LAH
Ból zamostkowy	Nieobecny	Nieobecny
Wynik próby	Klinicznie ujemna	Klinicznie ujemna

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – wzór na obliczenie eGFR; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; MET (metabolic equivalent) – ekwiwalent metaboliczny, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RBBB (right bundle branch block) – blok prawej odnogi pęczka Hisa, LAH (left anterior hemiblock) – blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa



Rycina 1. Zmiana osiągniętej wydolności fizycznej w ekwiwalencie metabolicznym (MET, metabolic equivalent) w kolejnych latach oceniana przed programem rehabilitacji kardiologicznej i po programie

Piśmiennictwo

- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. Writing Committee. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(6): 772–810, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022), indexed in Pubmed: [33446410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446410/).
- Koprowicz P, Włodarczyk J, Kurpesa M, et al. Amiodaron – tarczycza – arytmia. Taniec na linie endokrynologa i kardiologa. Pacjent z po-amiodaronowymi zaburzeniami funkcji tarczycy. *Folia Cardiol.* 2019; 14(3): 294–297, doi: [10.5603/fc.2019.0062](https://doi.org/10.5603/fc.2019.0062).
- Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2020;

- 8(1): 43–54, doi: [10.1016/j.jchf.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.003), indexed in Pubmed: [31838035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838035/).
4. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*. 2020; 141(5): 352–361, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586), indexed in Pubmed: [31736342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736342/).
 5. Romano G, Vitale G, Ajello L, et al. The effects of sacubitril/valsartan on clinical, biochemical and echocardiographic parameters in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the „hemodynamic recovery”. *J Clin Med*. 2019; 8(12), doi: [10.3390/jcm8122165](https://doi.org/10.3390/jcm8122165), indexed in Pubmed: [31817815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817815/).
 6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077), indexed in Pubmed: [25176015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/).
 7. Lelonek M. Heart failure with preserved ejection fraction after the PARAGON-HF trial results: current knowledge and future directions. *Kardiol Pol*. 2020; 78(12): 1199–1205, doi: [10.33963/KP.15639](https://doi.org/10.33963/KP.15639), indexed in Pubmed: [33021355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021355/).