

Charakteristiky a dlhodobé prežívanie pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním

Lesný P¹, Luknár M¹, Varga I¹, Solík P¹, Šoóšová I¹, Wimmerová S²

¹Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Lesny P, Luknar M, Varga I, Solik P, Soosova I, Wimmerova S. **Characteristics and long-term survival in patients with advanced heart failure.** Cardiology Lett. 2012;21(6):474–481

Abstract. *Background:* The prognosis of patients with advanced heart failure (HF) is unfavourable. Patients who are heart transplant candidates constitute a selected group of patients with advanced HF.

Aim: To analyze the demographic and descriptive characteristics, long-term course and survival in patients with advanced heart failure hospitalized at the Heart Failure and Transplant Department (OZaT) of the National Cardiovascular Institute in Bratislava.

Patients and methods: Consecutive patients (pts) with HF hospitalized at the OZaT from January 1, 1998, to January 1, 2010, were included in the follow-up and evaluation. All pts were referred by regional cardiologists in order to evaluate the eligibility of heart transplantation. Selected demographic, clinical, laboratory, treatment, and other parameters were recorded for each patient at the first hospitalization. Survival of patients was assessed using survival analysis methods and expressed using a Kaplan-Meier curve.

Results: One thousand pts were eligible for the analysis. Mean age was 49.0±10.9 years, 86.8% were men, mean NYHA class 2.6±0.7, left ventricular end diastolic diameter 67.7±9.9 mm, left ventricular ejection fraction 24.3±7.7%, and median NT-proBNP 2297 pg/mL. The most frequent underlying causes of HF were dilated cardiomyopathy (57.0% of pts), coronary artery disease (27.5%), and arterial hypertension (7.1%). Most important comorbidities included arterial hypertension (43.0% of pts), atrial fibrillation (24.6%), diabetes mellitus (25.1%), and anaemia 17.2%. At hospital admission, 21.5% of pts received intravenous treatment. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker and beta-blocker use was 94.3% and 81.2%, resp. The dosing was relatively low (30–63% of target doses). Cumulative survival was as follows: 1-year 83%, 3-year 63%, 5-year 50%, 7-year 39%, and 10-year 23%.

Conclusion: The paper shows a long-term follow-up of a large and selected cohort of pts from one centre that reflects the course of HF with severe left ventricular systolic dysfunction, barely modified by important comorbidities. The mortality of pts with advanced HF remains still high, with 50% of pts surviving 5 years. Probability of surviving 10 years in the cohort of pts with mean age of 50 years is only 23%. Fig. 4, Tab. 2, Ref. 27, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: advanced heart failure – survival – treatment – prognosis

Lesný P, Luknár M, Varga I, Solík P, Šoóšová I, Wimmerová S. **Charakteristiky a dlhodobé prežívanie pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním.** Cardiology Lett. 2012;21(6):474–481

Abstrakt. *Úvod:* Prognóza pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním (SZ) je nepriaznivá. Pacienti, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu srdca, tvoria selektovanú skupinu pacientov s pokročilým SZ.

Cieľom práce je analyzovať demografické a popisné charakteristiky, dlhodobý vývoj a prežívanie pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním (SZ) hospitalizovaných na Oddelení zlyhávania a transplantácie srdca (OZaT) v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave.

Pacienti a metódy: Do sledovania a hodnotenia sme zaradili konzekutívnych pacientov so SZ, ktorí boli hospitalizovaní v období 1. január 1998 – 1. január 2010. Pacientov odoslali rájónni kardiológovia s otázkou indikácie transplantácie srdca (HTx). Sledované demografické, klinické, laboratórne parametre a liečba boli

Z ¹Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a.s. v Bratislave a ²Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 30. októbra 2012; prijaté dňa 31. októbra 2012

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Peter Lesný, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Pod krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: peter.lesny@nusch.sk

odobraté z prvej hospitalizácie. Prežívanie pacientov sme hodnotili metódami analýzy prežívania a vyjadrili pomocou Kaplanovej-Meierovej krivky.

Výsledky: Do sledovania sme zaradili 1 000 pacientov s pokročilým SZ. Priemerný vek bol $49,0 \pm 10,9$ rokov, mužov bolo 86,8 %, NYHA trieda bola $2,6 \pm 0,7$, veľkosť ľavej komory v diastole $67,7 \pm 9,9$ mm, ejekčná frakcia ľavej komory $24,3 \pm 7,7$ % a medián NTproBNP 2297 pg/ml. Najčastejšie príčiny SZ boli dilatčná kardiomyopatia 57,0 %, koronárna choroba 27,5 % a artériová hypertenzia 7,1 %. Z komorbidít mali najvýznamnejšie zastúpenie artériová hypertenzia u 43,0 %, fibrilácia predsiení 24,6 %, diabetes mellitus 25,1 % a anémia 17,2 %. Intravenóznú liečbu pri prijatí dostalo 21,5 % pacientov. Inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistu receptorov pre angiotenzín II dostávalo 94,3 % a betablokátor 81,2 % pacientov. Ich dávkovanie však bolo relatívne nízke (30 – 63 % cieľových dávok). Kumulatívne prežívanie bolo nasledovné: jednoročné 83 %, trojročné 63 %, päťročné 50 %, sedemročné 39 % a desaťročné 23 %.

Záver: Práca prináša dlhodobé sledovanie veľkého, selektovaného súboru pacientov z jedného pracoviska, ktoré reflektuje vývoj srdcového zlyhávania na podklade ťažkej systolickej dysfunkcie ľavej komory, málo modifikovaný závažnými komorbiditami. Mortalita pacientov s pokročilým SZ je stále vysoká, päť rokov prežije 50 % pacientov. Pravdepodobnosť desaťročného prežitia pacientov s priemerným vekom 50 rokov je iba 23 %. Obr. 4, Tab. 2, Lit. 27, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: pokročilé srdcové zlyhávanie – prežívanie – liečba – prognóza

Problematika srdcového zlyhávania (SZ) sa stáva jedným z najzávažnejších zdravotníckych, ekonomických a spoločenských problémov vo vyspelých krajinách. Prognóza pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním je napriek nesporným pokrokom v liečbe nepriaznivá. Z pacientov s pokročilým SZ prežije päť rokov iba 20 % (1). Okrem vysokej mortality je významným problémom pokles kvality života v dôsledku významného zhoršenia funkčného stavu. Pacient s pokročilým SZ je významne funkčne limitovaný (NYHA III alebo IV), má ťažkú dysfunkciu ľavej komory ($EF < 30$ % a/alebo diastolickú dysfunkciu II. alebo III. typu) a býva opakovaně hospitalizovaný pre zhoršenie SZ (aspoň jedna hospitalizácia za posledných šesť mesiacov) (2). U týchto pacientov sa najčastejšie uvažuje o transplantácii srdca (HTx).

Určenie prognózy má pre racionálnu a efektívnu starostlivosť o chorých so SZ kľúčový význam. Prognostická stratifikácia určuje liečebnú stratégiu aj indikáciu chirurgických a intervenčných postupov. Transplantácia srdca, implantácie biventrikulárnych kardiostimulátorov a defibrilátorov, mechanických podporných systémov sú vysoko ekonomicky aj organizačne náročné liečebné možnosti. Nezanedbateľné periprocedurálne riziko musí byť vyvážené prínosom pre pacienta, to znamená podstatným predĺžením a zlepšením kvality jeho života. Vzhľadom na rozdielnosť populácií medzi jednotlivými geografickými oblasťami, ako aj rozdiely v diagnostických a liečebných zvyklostiach a možnostiach centier, považujeme za zásadné hodnotiť vlastné výsledky a skúsenosti.

Cieľom práce je analyzovať demografické a popisné charakteristiky pacientov s pokročilým SZ hospitalizovaných na Oddelení zlyhávania a transplantácie srdca (OZaT) Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb (NÚSCH) v Bratislave a zhodnotiť ich dlhodobý vývoj a prežívanie.

Súbor pacientov a metodika

Do sledovania a hodnotenia sme zaradili konzekutívnych pacientov so srdcovým zlyhávaním, ktorých v období 1. január 1998 – 1. január 2010 odoslali kardiológovia na hospitalizáciu na Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca (OZaT) v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave s otázkou posúdenia indikácie transplantácie srdca. Základná diagnóza u všetkých pacientov bola chronické SZ. Hospitalizovaní pacienti boli selektovaní na troch úrovniach. Prvou úrovňou bol ošetrojúci kardiológ, ktorý zvážil, či pacient je potenciálnym kandidátom na HTx, alebo nie. Druhou úrovňou selekcie bola Kardiologická ambulancia v NÚSCH, kde sa opäť posudzovala rovnaká otázka. Tretou úrovňou selekcie bola hospitalizácia na OZaT. U pacientov, ktorých stav si vyžadoval preklad z lôžka na lôžko, bola druhá úroveň nahradená písomnou, alebo telefonickou konzultáciou.

Jednotlivé parametre a charakteristiky sme získali analýzou lekárskeho správ pacientov, z nemocničného informačného systému a z elektronickej databázy. Jednotlivé patologické laboratorné stavy boli definované nasledovne: anémia (hemoglobín < 130 g/l u mužov a < 120 g/l u žien), hyponatriémia ($Na < 135$ mmol/l), hypokaliémia ($K < 3,6$ mmol/l), zvýšená urea (urea $> 8,5$ mmol/l), zvýšený kreatinín (kreatinín > 90 umol/l u žien a > 105 umol/l u mužov), hyperbilirubinémia (celkový bilirubín > 25 umol/l), hyperurikémia (kyselina močová > 340 umol/l u žien, > 420 umol/l u mužov), hypoalbuminémia (albumín < 35 g/l), znížený cholesterol (cholesterol $< 3,5$ mmol/l), hypercholesterolémia (cholesterol $> 5,0$ mmol/l).

Všetky charakteristiky pacientov použité v práci sú odobraté z prvej hospitalizácie na OZaT. Analyzovali sme laboratorné parametre v čase prijatia, alebo tie, ktoré boli najbližšie k času prijatia na OZaT.

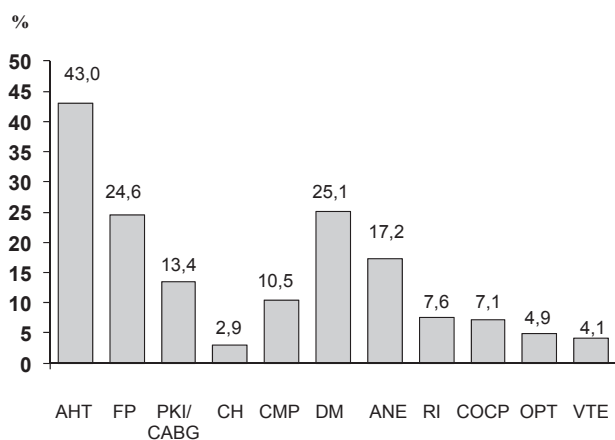
Pri hodnotení perorálnej medikamentózneho liečby sme analyzovali lieky, ktoré pacienti dostávali pri ukončení hospitalizácie na OZaT.

Tabuľka 1 Vybraná charakteristika súboru**Table 1** Selected characteristics of the group

Muži/ženy (Men/Women) %	86,8/13,2
Vek (roky) (Age in years)	49,0 ± 10,9
NYHA II/III/IV (%)	43,2/42,0/11,6
Systolický tlak krvi (Systolic blood pressure) (mmHg)	118 ± 17
Srdcová frekvencia (Heart rate) (min ⁻¹)	85 ± 17
Body mass index (kg/m ²)	27,1 ± 5,0
Ejekčná frakcia ľavej komory (Left ventricular ejection fraction) (%)	24,3 ± 7,7
NT-proBNP (medián) (median) (pg/ml)	2297
Šesťminútový test chôdzou (6-minute walking test) (m)	466 ± 119
Dĺžka ochorenia (roky) (Duration of the disease in years)	5,6 ± 6,2
Hospitalizovaní v posledných 6 mesiacoch (Hospitalized in previous 6 months) (%)	66,8

Údaje o úmrtí sa získavajú pravidelne, raz ročne, korešpondenčným spôsobom od ošetrojúcich lekárov (najčastejšie kardiológov). U chorých s neznámym osudom sa údaje o úmrtí získali z Národného centra zdravotníckych informácií.

U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu srdca v elektívnom poradí, sme deň transplantácie považovali za ukončenie sledovania. Transplantáciu srdca v urgentnom poradí, alebo implantáciu mechanického podporného systému sme považovali za ekvivalent úmrtia.

**Obrázok 1** Frekvencia komorbidít**Figure 1** Occurrence of comorbidities

AHT – artériová hypertenzia (arterial hypertension), FP – fibrilácia predsiení (atrial fibrillation), PKI – perkutánná koronárna intervencia (percutaneous coronary intervention), CABG – aorto-koronárny by-pass (coronary artery by-pass graft), CH – operácia chlopne (valve surgery), CMP – mozgová príhoda (stroke), DM – diabetes mellitus, ANE – anémia (anemia), RI – renálna insuficiencia (renal insufficiency), COCP – chronická obštrukčná choroba pľúc (chronic obstructive pulmonary disease), OPT – ochorenie periférnych tepien (peripheral obliterative arterial disease), VTE – venózný tromboembolizmus (venous thromboembolism)

Štatistické spracovanie

Nominálne premenné sme charakterizovali aritmetickým priemerom, ich variabilitu smerodajnou odchýlkou. Kategorické premenné sú charakterizované absolútnymi a relatívnymi početnosťami, pričom uvádzame percentá z dostupných údajov.

Prežívanie pacientov sme hodnotili metódami analýzy prežívania a vyjadrili sme ho pomocou Kaplanovej-Meierovej krivky.

Výsledky

V sledovanom období sme hospitalizovali a následne sledovali 1 000 pacientov s chronickým SZ. Analyzované charakteristiky sme rozdelili do nasledovných skupín: základná charakteristika, etiopatogenéza a komorbidity, laboratórne parametre, liečba a prežívanie.

Základná charakteristika

V súbore pacientov dominovali muži (86,8 %), oproti ženám (13,2 %). Priemerný vek pacientov bol 49,0 ± 10,9 rokov. Priemerná dĺžka trvania ochorenia v čase prvej hospitalizácie na OZaT bola 5,6 roka. Dve tretiny pacientov boli hospitalizovaní v predchádzajúcich šiestich mesiacoch. Dominovali pacienti vo funkčných triedach NYHA II a III, v ktorých bolo 85 % pacientov. Vybrané charakteristiky súboru sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

Etiopatogenéza SZ a komorbidity

Najčastejšou príčinou SZ bola dilatčná kardiomyopatia, ktorej výskyt bol v našom súbore dvojnásobný v porovnaní s koronárnou chorobou (KCH) (57,0 vs. 27,5 %). Treťou najčastejšou príčinou SZ bola artériová hypertenzia (7,1 %). Ostatné príčiny SZ boli podstatne zriedkavejšie (chlopňová chyba u 2,5 %, hypertrofická kardiomyopatia u 1,6 %, reštrikčná kardiomyopatia u 1,1 % pacientov). V prípadoch, kedy SZ malo multifaktoriálnu genézu, najčastejšie išlo o kombináciu KCH a artériovej hypertenzie, sme za etiologickú diagnózu považovali tú, ktorá bola dominantná.

Najčastejšou komorbiditou v celom súbore pacientov bola artériová hypertenzia. Kompletný súhrn hodnotených komorbidít je na **obrázku 1**.

Laboratórne parametre

Z parametrov získaných z RTG hrudníka sme analyzovali prítomnosť stázy na pľúcach a kardiotorakálny index (CTHI). Stázu na pľúcach malo 23,2 % a rozšírený tieň srdca (CTHI ≥ 0,50) 81,4 % pacientov. CTHI > 0,60 malo 25 % pacientov. Kompletnú blokádu ľavého Tawarovho ramienka (KBETR) malo 30,4 % pacientov.

Väčšina pacientov mala ťažkú systolickú dysfunkciu ľavej komory (definovaná ako ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) < 30 %), zachovaná systolická funkcia ľavej komory bola zriedkavá

(1,8 %) (**obrázok 2**). Ostatné echokardiografické parametre boli nasledovné: veľkosť ľavej komory na konci diastoly $67,5 \pm 9,9$ mm, veľkosť pravej komory na konci diastoly $33,6 \pm 7,7$ mm, veľkosť ľavej predsene $46,9 \pm 7,5$ mm. Významnú mitrálnu regurgitáciu (≥ 3 stupňa) malo 11,3 % pacientov a významnú trikuspidálnu regurgitáciu (≥ 3 stupňa) malo 8,2 % pacientov.

Zo sledovaných biochemických parametrov sa najčastejšie vyskytovala hyperurikémia (51,4 %). Hyperkreatinínémia malo 30,6 %, hyperbilirubinémia 27,5 %, hyponatriémia 6,8 % a hypokaliémia 2,6 % pacientov. Hypcholesterolémia sme zaznamenali u 19,6 %, hypercholesterolémia u 34,9 % pacientov.

Medikamentózna liečba

Intravenózna liečba sa pri prijatí podávala u 21,5 % pacientov. Najčastejšie sa použil intravenózný furosemid u 99,5 % z nich (u 21,4 % z celkového počtu pacientov). Intravenózne inotropiká (dobutamín, dopamín, levosimendan, alebo noradrenalín) dostalo 41,2 % pacientov, ktorí dostali intravenóznú liečbu (8,9 % celkového počtu pacientov).

Pri prepustení užívalo inhibítor enzýmu kovertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo antagonistu receptorov pre angiotenzín II (ARB) 94,3 % a betablokátor 81,2 % pacientov. Zo skupiny diuretik sa najčastejšie predpisoval furosemid u 83,6 % pacientov, antagonistu aldosterónu dostávalo 63 % a hydrochlórtiazid 9,6 % pacientov. Frekvencia podávania perorálnej liečby je znázornená na **obrázku 3**.

Priemerné dávky v porovnaní s odporúčanými cieľovými dávkami boli vyššie pri ACEI ako pri ARB. Priemerné dávky perindoprilu, ramiprilu a trandolaprilu dosahovali 50 – 60 % odporúčaných dávok. Najčastejšie používané ARB valsartan a kandesartan dosahovali asi tretinu odporúčanej dávky. Pri betablokátoroch sa predpisované dávky najviac približovali odporúčaným pri bisoprolole (62 %) a najmenej pri metoprolole (30 %) (**tabuľka 2**).

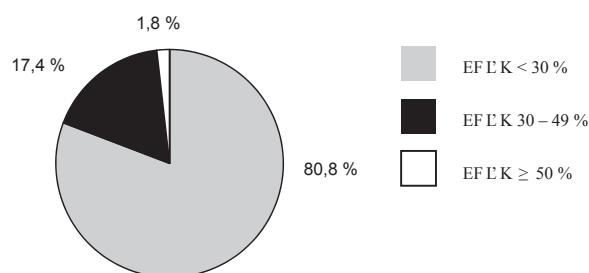
Prežívanie

V sledovanom období podstúpilo transplantáciu srdca 167 pacientov. U 153 z nich sa HTx urobila v tzv. elektívnom poradí, kedy sme dátum HTx považovali za ukončenie sledovania. U 14 pacientov, kde sa HTx vykonala v urgentnom poradí, alebo sa implantovala mechanická podpora ľavej komory, sme dátum operácie považovali za dátum úmrtia. V sledovanom období zomrelo 469 pacientov. Pacienti častejšie zomreli na progresiu SZ (55,7 % pacientov), ako na náhlu smrť (37,5 % pacientov).

Jednoročné prežívanie bolo 83 %, trojročné 63 %, päťročné 50 %, sedemročné 39 % a desaťročné 23 %. Prežívanie pacientov v našom súbore je znázornené Kaplanovou-Meierovou krivkou na **obrázku 4**.

Diskusia

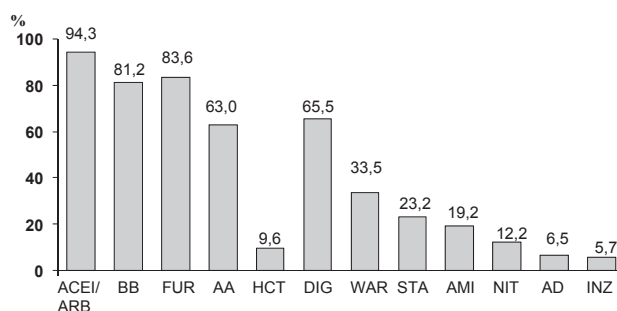
V našom súbore výrazne dominovali muži oproti ženám (86,8 % vs. 13,2 %). Tento nepomer možno vysvetliť nízkym



Obrázok 2 Ejekčná frakcia ľavej komory

Figure 2 Left ventricular ejection fraction

EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory (left ventricular ejection fraction)



Obrázok 3 Frekvencia podávania liekov pri ukončení hospitalizácie

Figure 3 Drugs administration at discharge

ACEI/ARB – inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín/blokátory receptora pre angiotenzín II (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers), BB – betablokátory (beta-blockers), FUR – furosemid, AA – antagonisty aldosterónu (aldosterone antagonists), HCT – hydrochlórtiazid (hydrochlorothiazide), DIG – digoxín (digoxin), WAR – warfarín (warfarin), STA – statíny (statins), AMI – amiodarón (amiodarone), NIT – nitráty (nitrates), AD – antidepresíva (antidepressants), INZ – inzulín (insulin)

priemerným vekom pacientov v našom súbore (49 rokov), ktorý je podstatne nižší ako priemerný vek pacientov so SZ v bežnej populácii (3). V registri SLOVASEZ, ktorý analyzoval charakteristiky, mortalitu a prognostické prediktory u bežnej populácie pacientov s akútnym SZ na Slovensku, sa uvádza priemerný vek 72 rokov (4). Prakticky identický priemerný vek pacientov ako v našom súbore uvádzajú autori poľského registra pacientov-kandidátov na HTx (POLKARD-HF) (5).

Počet pacientov v triede NYHA III a IV dosiahol 53,4 %, čo je porovnateľné s údajmi iných autorov (5). V registroch pacientov s akútnym SZ dosahujú pacienti v triedach NYHA III a IV výraznejší podiel (SLOVASEZ 81 %, ADHERE 76 %) (6, 7).

Najčastejšou príčinou SZ bola dilatačná KMP (57 %). Výskyt dilatačnej KMP bol viac ako dvojnásobne vyšší ako výskyt KCH (27 %). Toto je čiastočne spôsobené prísny

Tabuľka 2 Priemerná dávka lieku v našom súbore a percento z odporúčanej dávky

Table 2 Average drug dose and percentage of recommended dose

Účinná látka (Drug)	Priemerná DD (Average DD) (mg)	Percento z OD (Percentage of OD) (%)
Perindopril	5,3	53
Ramipril	5,9	59
Trandolapril	2,2	55
Valsartan	106,1	33
Kandesartan (Candesartan)	11,7	36
Karvedilol (Carvedilol)	22,8	46
Metoprolol	59,9	30
Bisoprolol	6,3	63

DD – denná dávka (daily dose), OD – odporúčaná dávka (recommended dose)

diagnostickými kritériami, kedy sa diagnóza KCH stanovila na podklade koronarografie. Všetci pacienti s aspoň minimálnym rizikom koronárnej choroby mali vykonanú koronarografiu, alebo CT koronarografiu. Relatívne nízky výskyt KCH bol však podmienený predovšetkým vekovou štruktúrou nášho súboru, kedy horná veková hranica potenciálnych kandidátov na HTx je 60 – 65 rokov. V porovnateľnej populácii kandidátov na HTx sa uvádza výskyt dilatačnej KMP 49,4 % a koronárnej choroby 43 % (8). Odlišná je situácia na severoamerickom kontinente, kde sa medzi čakateľmi na HTx častejšie vyskytuje koronárna choroba ako dilatačná KMP (47 % vs. 38 %) (9).

Incidencia komorbidít je nižšia ako v bežnej populácii pacientov so SZ. Dôvodom je nižší vek pacientov v našom súbore, ale aj

skutočnosť, že pacienti s kumuláciou komorbidít sú eliminovaní z úvah o HTx. Najčastejšou komorbiditou v našom súbore bola artériová hypertenzia (43 %). Artériová hypertenzia je súčasne aj jednou z najčastejších príčin SZ. V populácii nedostatočne liečených hypertonikov má takmer 5 % z nich známky SZ (10). Mnohí pacienti s ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory, ktorí sa v minulosti liečili na artériovú hypertenziu, mali v čase hospitalizácie krvný tlak normálny, alebo nízky vplyvom samotnej ľavokomorovej dysfunkcie a liečby SZ.

Pokoľová sínusová tachykardia a fibrilácia predsiení sa považujú za znak horšej prognózy (11). V štúdiu SHIFT mali pacienti so SZ a srdcovou frekvenciou (SF) $\geq 87/\text{min}$ viac ako dvojnásobne vyššie riziko kardiovaskulárnej smrti alebo hospitalizácie pre SZ ako pacienti so SF 70/min (12). V našej populácii bola priemerná SF 85/min. Treba zobrať do úvahy, že sme hodnotili SF pri prijatí pacienta. Časť pacientov mala pri prijatí známky kardiálnej dekompenzácie, a/alebo fibriláciu predsiení s rýchlou frekvenciou komôr. V každom prípade vysoký výskyt zrýchlenej SF v našom súbore ukazuje priestor pre zvyšovanie dávky betablokátorov, alebo použitie inej bradykardizujúcej liečby, ktorá v hodnotenom období nebola dostupná a podľa súčasných poznatkov môže pozitívne ovplyvniť prognózu pacientov so SZ (ivabradín). Ivabradín signifikantne redukuje morbiditu a mortalitu u pacientov so SZ, so SF $> 70/\text{min}$ a so sínusovým rytmom (13).

Fibrilácia predsiení bola v našom súbore zriedkavejšia ako v registri SLOVASEZ (24,6 % vs. 47,7 %). Fibriláciu predsiení však uvádzame ako komorbiditu iba v prípade, ak bola prítomná na EKG pri prijatí. V registri SLOVASEZ sa uvádza ako

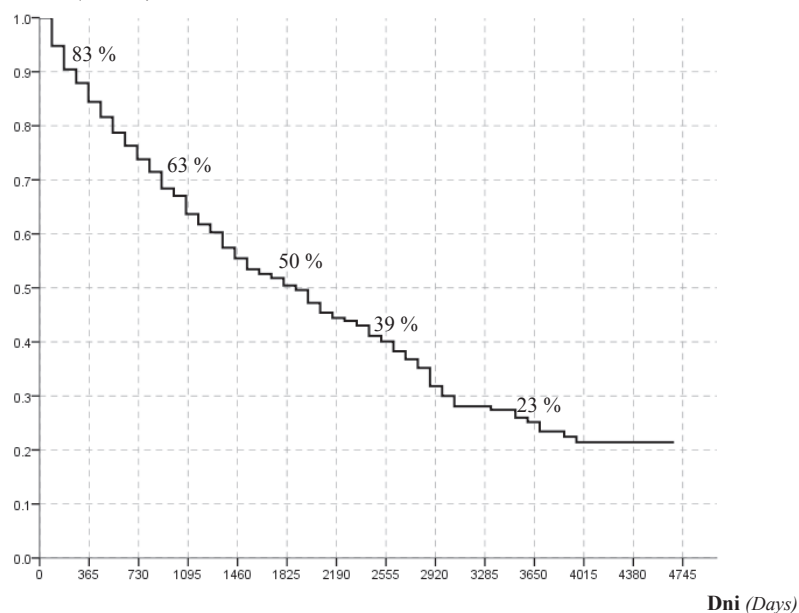
Prežívanie (Survival)**Obrázok 4** Kaplanova-Meierova krivka prežívania (označené je jednoročné, trojročné, päťročné, sedemročné a desaťročné prežívanie)

Figure 4 Kaplan-Meier survival curve (1-year, 3-year, 5-year, 7-year and 10-year survival is depicted)

komorbidita, ak sa objavila kedykoľvek v priebehu ochorenia. V registri ALPHA, ktorí tvorili konzekutívni pacienti so SZ vyšetrovaní na deviatich talianskych klinikách pre SZ, sa fibrilácia predsiení vyskytovala u 21 % z nich (14). Pacienti v registri ALPHA boli neselektovaní. Haga a spol. uvádzajú 45 % výskyt fibrilácie predsiení u vysokorizikových pacientov v triedach NYHA III a IV, s ročnou mortalitou 30 % (15).

V porovnaní s registrom SLOVASEZ sme zaznamenali nižší výskyt diabetes mellitus 25,1 % vs. 41,8 %, renálnej insuficiencie 7,6 % vs. 30,7 %, anémie 17,2 % vs. 38,4 % a CMP 10,5 % vs. 14,3 %. Nižší výskyt uvedených komorbidít v porovnaní s neselektovanou populáciou je pochopiteľný. Diabetes mellitus s orgánovými komplikáciami, najmä s významnou renálnou nefropatiou a vaskulárnymi komplikáciami je kontraindikáciou pre HTx. Na relatívne nízkom výskyte renálnej insuficiencie u našich pacientov sa zrejme podieľa aj dôsledné zhodnotenie renálnych funkcií u kandidátov na HTx. Zhoršenie renálnych funkcií pri epizóde kardiálnej dekompenzácie, najmä ak došlo pri liečbe k ich úprave, sme nepovažovali za renálnu insuficienciu. Podobne prechodné zhoršenie renálnych funkcií pri agresívnej liečbe diuretikami alebo vazodilatanciami nebolo hodnotené ako renálna insuficiencia. Preto prevalenciu renálnej insuficiencie v našom súbore môžeme považovať za výskyt priameho renálneho poškodenia, napríklad pri diabetickej nefropatii, alebo nefroskleróze. Svedčí o tom rozdiel medzi výskytom renálnej insuficiencie u 7,1 % a hyperkreatinínémie u 30,6 % u našich pacientov. Údaje z transplantčných centier USA hovoria o 21 % podiele kandidátov na HTx s kreatinínú > 132 $\mu\text{mol/l}$ (9). Prevalencia renálnej insuficiencie v bežnej populácii pacientov so SZ je vyššia. Register SLOVASEZ udáva 31 % výskyt (4).

Zaujímavým nálezom bol 30 % výskyt KBETR. Takmer tretina našich pacientov bola potenciálnymi kandidátmi na resynchronizačnú liečbu. Iba 11 % pacientov však malo resynchronizačnú liečbu vykonanú alebo naplánovanú. Šasov a spol. (16) uvádzajú aplikáciu resynchronizačnej liečby v NÚSCH v Bratislave u 22 % kandidátov na HTx, ktorí spĺňali indikačné kritériá. V čase zberu údajov bola resynchronizačná liečba vyhradená pre pacientov v triedach NYHA III a IV. Podľa aktuálnych odporúčaní sú na CRT-D indikovaní aj pacienti v triede NYHA II s $\text{EF} \leq 30\%$ a šírkou QRS $\geq 0,150$ s (3).

Vzhľadom na charakter súboru neprekvapuje nízka EF LK a dilatácia ľavej komory. Podobné hodnoty parametrov LK sa udávajú aj v poľskom registri čakateľov na HTx. Pacienti so zachovanou EF LK (1,8 %) mali väčšinou reštrikčnú KMP.

Pri šesťminútovom teste chôdzou sú prekvapivé rozdiely v prejdenej vzdialenosti medzi rôznymi centrami, hoci testovali podobné populácie pacientov so SZ. Dôvodom je nejednotná metodika vyšetrovania. Prejdenú vzdialenosť ovplyvňuje dĺžka chodby, na niektorých pracoviskách pacient nechodí po označenej chodbe, ale má krokmer a chodí po ústave a počet krokov sa kalkuluje na metre. U náš pacient absolvoval šesťminútový test podľa štandardizovaného protokolu

dvakrát, dva dni po sebe a za výpovedný považujeme druhý test (17, 18). Guazzi a spol. (19) testovali pacientov so SZ, ktorých funkčná limitácia bola menšia ako v našom súbore (NYHA 2,2 vs. 2,6). Prejdená vzdialenosť za šesť minút však bola podstatne menšia (351 m vs. 466 m).

Frekvencia podávania ACEI a ARB bola 94,3 %. Samotné ACEI dostávalo 83,3 % pacientov a ARB 11,9 %. Malá časť pacientov užívala ACEI a ARB súčasne. Zaujímavá je analýza dávok ACEI a ARB. Priemerné dávky v porovnaní s odporúčanými (cieľovými) dávkami boli vyššie u ACEI ako u ARB. Priemerné podávané dávky perindoprilu, ramiprilu a trandolaprilu boli 53 – 59 % cieľových dávok. V prípade ARB priemerné dávky valsartanu a kandesartanu dosiahli iba 33 – 36 % cieľových dávok. Možným vysvetlením je väčšia skúsenosť lekárov s ACEI ako s ARB u pacientov so SZ, čo logicky vyplýva z frekvencie ich podávania, a preto aj titrácia dávok ARB môže byť pomalšia, alebo dokonca žiadna. V populácii kandidátov na HTx sa uvádza priemerná dávka ACEI pri prepustení na úrovni 50 % cieľových dávok (5).

Betablokátor (BB) užívalo 81,2 % pacientov. Najčastejšie dostali pacienti karvedilol (52,1 %), menej často metoprolol (28,6 %) a bisoprolol (17,7 %). Aj v registri SLOVASEZ sa najčastejšie podával karvedilol (51 %). Dôvodom môže byť relatívne vysoký výskyt diabetes mellitus u pacientov so SZ, kde práve karvedilol nemá negatívny účinok na inzulínovú rezistenciu a považuje sa za betablokátor voľby. Podobne ako pri ACEI môžu preskripciu ovplyvňovať aj zvyklosti centra (20). Metoprolol bol v našom súbore podobne, ako aj v registri SLOVASEZ betablokátorom, ktorý sa podával v najnižších dávkach vzhľadom na odporúčené dávkovanie. U pacientov s dekompenzovaným SZ, pokiaľ nie je prítomná významná hypotenzia s hypoperfúziou, snažíme sa betablokátor v liečbe ponechať, prípadne znížiť dávku. U hospitalizovaného pacienta by sa malo podávanie betablokátora začať pred prepustením z nemocnice. Včasne po epizóde kardiálnej dekompenzácie je možné začať podávať betablokátor počas hospitalizácie, keď už pacient nevyžaduje intravenóznú inotropiu, je cirkulačne stabilizovaný a možno ho sledovať aspoň 24 hodín od začiatku podávania BB. U pacientov s pokročilým SZ vo funkčných triedach NYHA III a IV sa nezriedka ustupuje od titrovania dávky BB pre obavy z hypotenzie, hypoperfúzie alebo bradykardie. U pacientov s ťažkým SZ je vhodné zaradiť BB do liečby SZ čo najskôr a nečakať až na dosiahnutie cieľovej dávky ACEI. U pacientov s ťažkou dysfunkciou ľavej komory vo funkčnej triede NYHA III alebo IV sa odporúča začať liečbu betablokátorom počas hospitalizácie alebo u špecialistu (21).

Furosemid dostávalo 83,6 % pacientov. U pacientov s chronickým pokročilým SZ je väčšinou nevyhnutné podávať furosemid s cieľom zníženia rizika opätovnej kardiálnej dekompenzácie. Máme veľmi dobré skúsenosti s pridaním tiazidového diuretika (hydrochlórotiazid 25 – 50 mg) asi 30 minút pred užitím rannej dávky furosemidu. Kombinácia kľúčového diuretika s tiazidom, a tým využitie rôznych mechanizmov účinku, sa odporúča

preferovať skôr, ako ďalšie zvyšovanie dávky furosemidu (22). Hypotenzia je hlavnou limitáciou použitia hydrochlórtiazidu u pacientov s ťažkým chronickým SZ.

Digoxín sme podávali 65,5 % pacientov. Vzhľadom na počet pacientov v triedach NYHA III a IV (53,4 %), ako aj výskyt fibrilácie predsiení považujeme frekvenciu preskripcie digoxínu za adekvátnu. Statíny užívalo 23,2 % pacientov. Nemáme v súčasnosti dôkazy, ktoré by svedčili pre benefit podávania statínov u pacientov s chronickým SZ so závažnou dysfunkciou ľavej komory bez zreteľa na etiológiu (23, 24). Preto považujeme preskripciu statínov v našom súbore za vysokú. Antidepresíva užívalo 6,5 % pacientov. Indikáciou bola reaktívna depresia pri základnom kardiálnom ochorení. Psychologické problémy pacientov so SZ sa často podceňujú. Depresia je u pacientov so SZ závažným nálezom, lebo jej prítomnosť znižuje komplianciu pacienta. Už v minulosti sme referovali o 52 % výskyte depresie u pacientov s pokročilým SZ v triedach NYHA III a IV (25). Depresia predikovala kratšie prežívanie.

Pacienti v našom súbore mali jednoročnú, trojročnú, päťročnú, sedemročnú a desaťročnú mortalitu 17 %, resp. 37 %, resp. 50 %, resp. 61 %, resp. 77 %. Literárne údaje o mortalite pacientov so SZ sa rôznia, najmä v závislosti od charakteristík skúmanej populácie. Uvádza sa, že v neselektovanej populácii pacientov so SZ zomiera 50 % z nich do štyroch rokov od stanovenia diagnózy (26). V slovenskej observačnej štúdii PROMISZ sa sledovali pacienti v podmienkach bežnej klinickej praxe a okrem prognózy sa porovnávali vybrané charakteristiky v odstupe dvoch rokov (27). V triede NYHA III a IV bolo 61 % pacientov, priemerná EF LK bola nad 40 %. Mortalita bola prekvapujúco nízka, jednoročná 6,3 % a dvojročná 10,6 %. Dôvodom bola celkovo dobrá EF LK pacientov zaradených do sledovania, o čom svedčí aj to, že jedným z nezávislých prediktorov mortality bola EF LK < 30 %.

V poľskom registri pacientov referovaných do centra s otázkou HTX sledovali v rokoch 2003 – 2007 spolu 983 pacientov. Základné charakteristiky súboru boli podobné ako u našich pacientov (vek, diagnóza, NYHA trieda). Jednoročná mortalita bola 20 % a trojročná 33 %. Lietz a Miller analyzovali mortalitu na čakacej listine na HTx v jednotlivých časových obdobiach a zistili pokles mortality. V období rokov 2000 – 2005 v porovnaní s obdobím 1990 – 1994 ročná mortalita u ambulantných čakateľov na HTx poklesla z 18,2 % na 10,6 %. Významne klesla aj ročná mortalita urgentných čakateľov na HTx (vyžadujúci hospitalizáciu), a to z 50,5 % na 31 % (9).

Náš súbor pacientov dokumentuje prirodzený vývoj liečeného SZ na podklade ťažkej systolickej dysfunkcie ľavej komory u pacientov bez významných komorbidít. Jasne dokumentujeme, že pokročilé SZ je naďalej „malígne“ ochorenie. Pravdepodobnosť desaťročného prežitia pacientov s pokročilým SZ s priemerným vekom 50 rokov je iba 23 %.

Limitácie práce

Práca je retrospektívnou analýzou. Z tohto dôvodu neboli viaceré hodnotené parametre dostupné u všetkých pacientov. Sledované obdobie je 12-ročné a počas tohto obdobia sa dostali do praxe nové možnosti vyšetrení, diagnostiky a liečby, ktoré neboli vôbec, alebo boli menej dostupné v skoršom období. Môžeme sem zaradiť vyšetrenie NT-proBNP, šesťminútový test chôdzou, implantáciu defibrilátorov alebo resynchronizačnú liečbu. Menili a vyvíjali sa aj interné manuály a postupy na OZaT. Od roku 2007 došlo zhruba k dvojnásobnému nárastu počtu transplantácií srdca a začali sa implantovať mechanické podporné systémy, čo ovplyvnilo aj indikačné kritériá na HTx. V sledovanom období boli vybudované monitorované lôžka na OZaT, čo umožnilo starostlivosť o kriticky chorých pacientov, ktorých sme predtým prekladali z OZaT na monitorované lôžka na iných oddeleniach. V práci sme hodnotili parametre získané pri prvej hospitalizácii na OZaT. Parametre z ďalšieho sledovania pacientov sme neanalyzovali. To mohlo ovplyvniť prezentované dávkovanie ACE inhibítorov a BB.

Záver

Práca prináša dlhodobé sledovanie veľkého, selektovaného súboru pacientov z jedného pracoviska, ktoré reflektuje vývoj srdcového zlyhávania na podklade ťažkej systolickej dysfunkcie ľavej komory, málo modifikovaný závažnými komorbiditami.

Pacienti s pokročilým SZ, u ktorých uvažujeme o transplantácii srdca, tvoria selektovanú populáciu pacientov. Sú mladší, majú menej početnú a menej závažnú extrakardiálnu morbiditu aj menej často koronárnu chorobu v porovnaní s neselektovanou populáciou pacientov so SZ. Avšak práve títo pacienti môžu najviac profitovať zo správneho manažmentu SZ, keďže ich prežívanie nie je limitované parakardiálnou morbiditou. Mortalita pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním je stále vysoká, čo je zásadným argumentom pre zvýšenie podpory základného a klinického výskumu v tejto oblasti.

Podakovanie

Ďakujem doc. MUDr. Eve Gonçalvesovej, CSc., iniciátorke vytvorenia databázy pacientov so srdcovým zlyhávaním, za dlhoročnú podporu, odborné vedenie a nové myšlienky.

Literatúra

1. Fabián J, Gonçalvesová E, Štefanková I. Zlyhávanie a transplantácia srdca. Bratislava: Herba; 2007:312.
2. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the

- European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684-694.
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;14:803-869.
4. Goncalvesová E, Varga I, Lesný P, et al. Charakteristiky a osud pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním v aktuálnej klinickej praxi. *Vnitr Lek* 2010;56:845-853.
5. Korewicki J. Cardiac transplantation is still the method of choice in the treatment of patients with severe heart failure. *Cardiology J* 2009;16:493-499.
6. Varga I, Lesný P, Liška B, et al. Hyponatriémia – dostupný a spoľahlivý prediktor rizika u pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním. *Cardiology Lett* 2012;21:13-20.
7. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: A propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J* 2007;154:267-277.
8. Korewicki J, Leszek P, Zielinski T, et al. Severe chronic heart failure in patients considered for heart transplantation in Poland. *Cardiol J* 2012;19:36-44.
9. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1282-1290.
10. Murín J, Lietava J, Bartko D, et al. Charakteristika hypertonikov so srdcovým zlyhávaním v štúdiu STAIRS. *Cardiol Lett* 2011;20:402-405.
11. Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J* 2008;15:313-323.
12. Boehm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-894.
13. Swedberg K, Komajda M, Boehm M, et al, on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
14. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: Prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail* 2007;9:502-509.
15. Haga K, Murray S, Reid J, et al. Identifying community based chronic heart failure patients in the last year of life: a Comparison of the Gold Standards Framework Prognostic Indicator Guide and the Seattle Heart Failure Model. *Heart* 2012;98:579-583.
16. Šašov M, Svetlošák M, Liška B, et al. Analýza potreby resynchronizačnej liečby u pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním. *Cardiology Lett* 2011;20:461-467.
17. Lesný P, Goncalvesová E, Fabián J, et al. Využitie a reprodukovateľnosť šesťminútového testu chôdzou pri posudzovaní funkčnej kapacity u kandidátov na transplantáciu srdca. *Cardiol* 2000;5:258-262.
18. Luknár M, Šmátralová M, Goncalvesová E. Šesťminútový test chôdzou: návod na štandardizáciu a interpretáciu. *Cardiol* 2009;18:108-115.
19. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, et al. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing with chronic heart failure. A comparative analysis on clinical and prognosis insights. *Circ Heart Fail* 2009;2:549-555.
20. Lesný P, Goncalvesová E. Optimalizácia dávky karvedilolu a hemodynamika pri ťažkom srdcovom zlyhávaní. *Súč Klin Pr* 2009;2:25-28.
21. Goncalvesová E, Murín J, Bada V. Komentár k odporúčaniam EKS pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania 2008. *Cardiol* 2009;18:215-217.
22. Jentzer JC, De Wald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527-1534.
23. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
24. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchiolo R, et al, on behalf of the GISSI-HF investigators. Effect with rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
25. Nôtová P, Goncalvesová E, Wimmerová S, et al. Psychosocial parameters of compliance and survival of patients with advanced heart failure. *Transplant International* 2009;22:Suppl2:133S.
26. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
27. Kamenský G, Šidlo S, Murín J, et al. a účastníci štúdie PROMISZ. Prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním intolerantných na liečbu ACE inhibítormi a/alebo betablokátormi v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku – záverečné výsledky. *Cardiol* 2006;15:233-242.