

Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction in 3-years follow up: A comparative analysis.

Komparácia prognózy srdcového zlyhávania so zachovanou a redukovanou ejekčnou frakciou v trojročnom sledovaní

Cenkerová K¹, Dúbrava J², Pokorná V³, Kalužay J³, Jurkovičová O³

¹Oddelenie všeobecnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení a. s., Bratislava, Slovenská republika

Cenkerova K, Dubrava J, Pokorna V, Kaluzay J, Jurkovicova O. **Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction in 3-years follow up: A comparative analysis.** Cardiology Lett. 2017;26(4):228–235

Abstract. *Background:* Data related to heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) are limited, even though the prevalence is high. Compared to heart failure with reduced ejection fraction (HFREF), prognosis is similarly poor.

Objective: The main objective of this monocentric study is to evaluate mortality and prognosis of patients with HFPEF in 3-years follow up.

Methods: A total of 109 consecutive patients (HFPEF: n=63 a HFREF: n=46) hospitalized for HF in internal department were included. They were divided into two groups: HFPEF with EF > 40% and HFREF with LVEF ≤ 40%. Each patient underwent complex examination every 6 months for 3 years.

Results: All-cause and cardiovascular mortality were similar in HFPEF vs. HFREF in 3-years follow up (35% vs. 37%, p = NS and 64% vs. 59%, p = NS, respectively). Likewise, the rate of rehospitalisation for heart failure (HF) was similar in HFPEF vs. HFREF (30% vs. 37%, p = NS, respectively). A dysfunctional right ventricle (RV) was significantly more prevalent in deceased patients with HFPEF compared to those with HFREF (40.9% vs. 17.1%, p<0.05). We also observed a trend to significantly higher level of NT-proBNP in deceased patients with HFPEF compared to patients with HFREF (4204 vs. 2622 ng/ml, p=0.059). We identified the following parameters as independent predictors of survival in HFPEF: preserved RV function (HR 0.33 95% CI 0.13–0.83, p<0.05), NT-proBNP (HR 1.007 per 100 ng/l 95% CI 1.002–1.0123, p<0.01) and BMI (HR 1.16 per 1 kg/m² 95% CI 1.06–1.27, p<0.01).

Conclusion: We did not identify any significant differences regarding 3-years all-cause and cardiovascular mortality in HFPEF compared to HFREF. The rate of rehospitalisation for HF in HFPEF vs. HFREF was also nonsignificant different. We identified preserved RV function, NT-proBNP and BMI as the main independent predictors of survival in HFPEF. Fig. 2, Tab. 5, Ref. 39, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: heart failure with preserved ejection fraction – prognosis – preserved right ventricular ejection fraction – BMI – NT-proBNP

Cenkerová K, Dúbrava J, Pokorná V, Kalužay J, Jurkovičová O. **Komparácia prognózy srdcového zlyhávania so zachovanou a redukovanou ejekčnou frakciou v trojročnom sledovaní.** Cardiology Lett. 2017;26(4):228–235

Z ¹Oddelenia všeobecnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Bratislava, ²Oddelenia neinvazívnej kardiológie, IV. interná klinika, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava a ³IV. internej kliniky, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 30. mája 2017; prijaté dňa 3. júla 2017

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Katarína Cenkerová, Oddelenie všeobecnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: kmardiakova@gmail.com

Abstrakt. *Východiská:* Poznatky o srdcovom zlyhávaní so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (SZZEF) sú výrazne limitované napriek tomu, že jeho prevalencia je vysoká a prognóza je rovnako nepriaznivá ako pri srdcovom zlyhávaní s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (SZREF).

Ciele: Cieľom monocentrickej štúdie bolo zhodnotiť mortalitu a prognózu pacientov so SZZEF v priebehu trojročného sledovania.

Súbor a metódy: Zaradili sme 109 konzekutívnych pacientov (SZZEF: $n = 63$ a SZREF: $n = 46$), ktorí boli hospitalizovaní na internej klinike pre SZ. Pacienti so SZZEF boli definovaní hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory (EF LK) $> 40 \%$, pacienti so SZREF hodnotou EF LK $\leq 40 \%$. U každého pacienta sme vykonali komplexné vyšetrenie a kontroly sme realizovali každých šesť mesiacov počas troch rokov.

Výsledky: Po troch rokoch sledovania bola pri SZZEF vs. SZREF porovnateľná celková mortalita (35 % vs. 37 %, NS), kardiovaskulárna mortalita (64 % vs. 59 % z exitovaných pacientov, NS) a počet rehospitalizácií pre SZ (30 % vs. 37 %, NS). U exitovaných pacientov pri SZZEF bola významne vyššia prevalencia dysfunkčnej pravej komory (PK) (40,9 % vs. 17,1 %, $p < 0,05$), a trend k významne vyššej hladine NT-proBNP (4 204 vs. 2 622 ng/ml, $p = 0,059$). U pacientov so SZZEF boli nezávislé prediktory prežívania: zachovaná funkcia PK (HR 0,33 95 % CI 0,13 – 0,83, $p < 0,05$), hladina NT-proBNP (HR 1,007 na každých 100 ng/l 95 % CI 1,002 – 1,0123, $p < 0,01$) a BMI (HR 1,16 na 1 kg/m² 95 % CI 1,06 – 1,27, $p < 0,01$).

Záver: Nezistili sme významný rozdiel v trojročnej celkovej a kardiovaskulárnej mortalite ani potrebe rehospitalizácie pre SZ u pacientov so SZZEF v porovnaní so SZREF. Ako nezávislé prediktory prežívania pri SZZEF sme určili zachovanú systolickú funkciu PK, hladinu NT-proBNP a BMI. Obr. 2, Tab. 5, Lit. 39, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou – prognóza – zachovaná systolická funkcia pravej komory – BMI – NT-proBNP

Srdcové zlyhávanie (SZ) so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (LK) (SZZEF) tvorí približne polovicu všetkých prípadov srdcového zlyhávania (1 – 3). Napriek tomu, že prognóza SZZEF je zlá, v súčasnosti stále nepoznáme jeho adekvátnu liečbu (1, 4 – 7). Zdá sa, že krátkodobá prognóza po prepustení z hospitalizácie je lepšia u pacientov so SZZEF oproti pacientom so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou LK (SZREF), ale strednodobá a dlhodobá prognóza je rovnaká u oboch typov SZ (1, 8). Ročná mortalita pacientov so SZZEF sa pohybuje od 10 – 30 %, pričom asi 60 % tvoria kardiovaskulárne úmrtia, a to náhla smrť a terminálne SZ (2, 3, 9). Pacienti so SZREF majú na rozdiel od pacientov so SZZEF dobre zadanú prognózu aj liečbu (7). Nie je známa prospektívna štúdia so zameraním na prognózu pacientov so SZZEF na Slovensku.

Cieľom tejto štúdie je charakterizovať pacientov so SZZEF hospitalizovaných v podmienkach internej kliniky, zhodnotiť ich prognózu počas troch rokov sledovania a výsledky porovnať s pacientmi so SZREF.

Metodika

Do súboru sme zaradili 109 konzekutívnych pacientov so SZ, ktorí boli hospitalizovaní na IV. internej klinike LF UK a UN v Bratislave a mali realizované echokardiografické vyšetrenie rovnakým vyšetrovateľom. Pacientov so známymi malígnymi tumormi s predpokladaným prežívaním menej ako jeden rok sme vyradili.

Na základe echokardiografického vyšetrenia sme rozdelili pacientov do skupiny so SZREF (EF LK $\leq 40 \%$, $n = 46$) a sku-

piny so SZZEF (EF LK $> 40 \%$, $n = 63$). V priebehu realizácie tejto štúdie došlo k zmene klasifikácie SZ a pribudla trieda SZ s „mid-range“ EF (HFmrEF) (10). Títo pacienti sú v našej práci zahrnutí v súbore SZZEF. Analyzovali sme základné demografické, anamnestické, biochemické a echokardiografické parametre. Pacientov sme sledovali počas troch rokov. Kontroly boli realizované každých šesť mesiacov. Celková mortalita bola definovaná ako smrť z akejkoľvek príčiny a kardiovaskulárna (KV) mortalita ako smrť spôsobená akoukoľvek dokumentovanou KV príčinou (srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu, malígna arytmia, náhla smrť a náhla cievna mozgová príhoda). Kumulatívny „endpoint“ pozostával z celkovej mortality, akútneho infarktu myokardu a náhlejšej cievnej mozgovej príhody (NCMP). Echokardiografické parametre boli vyšetrované podľa odporúčaní „American Society of Echocardiography“ (11). V rámci vyšetrenia sme hodnotili diastolickú dysfunkciu LK, ktorú sme klasifikovali do troch stupňov: porucha relaxácie, pseudonormalizácia poruchy relaxácie a reštrikčná porucha plnenia LK (12). Funkciu pravej komory (PK) sme hodnotili pomocou vrcholovej systolickej rýchlosti pohybu laterálneho trikuspidálneho anulu (S') tkanivovým dopplerovským vyšetrením. Normálna funkcia PK bola definovaná ako $S' \geq 10,8$ cm/s (13, 14). Systolický tlak v pľúcnici (sPAP) bol kalkulovaný ako súčet maximálneho gradientu trikuspidálnej regurgitácie a odhadovanej hodnoty systolického tlaku v pravej predsieni.

Štatistické hodnotenie

V prípade spojitých údajov s normálnym rozdelením uvádzame priemery a smerodajné odchýlky, v prípade absencie

normálneho rozdelenia mediány a interkvartilové rozpätie. Na testovanie normality rozdelenia údajov sme použili Shapiro-Wilkov test. Na analýzu kategorických údajov sme použili chi-kvadrát test nezávislosti a Fisherov exaktný test. Pri analýze rozdielov medzi dvoma skupinami sme použili Studentov T test, prípadne Mannov-Whitneyov U test, ak rozdelenie údajov nebolo normálne. Rozdiely medzi viac ako tromi skupinami sme analyzovali analýzou variancie ANOVA. Vzťahy medzi ordinálnymi a spojitými premennými sme analyzovali pomocou Spearmanovho korelačného koeficientu rho. Log-rank test sme použili na testovanie rozdielov medzi krivkami prežívania. Na analýzu vplyvu viacerých premenných na prežívanie sme použili Coxov model proporcionálneho rizika. Spomedzi nasledujúcich parametrov sme do modelu zahrnuli len významné premenné identifikované metódou forward selection: vek, zachovaná funkcia pravej komory, EF LK, enddiastolický diameter ľavej komory, trieda podľa NYHA, pohlavie, arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus, fibrilácia predsiení (paroxysmálna, perzistujúca, permanentná), srdcová frekvencia, BMI, stav po infarkte myokardu, NT-proBNP, sérové natrium, glomerulová filtrácia, liečba ACEi a/alebo ARB, liečba BB, antikoagulačná liečba a interval QTc. Výber parametrov parciálne odrážal už známe prediktory prežívania pri SZ. Všetky testovania sme vykonali na hladine významnosti 5 %.

Údaje sme analyzovali štatistickým programom Graph-PadPrism 6, Statistica 11, Statsdirect 3.0.165.

Výsledky

Na poslednej vizite sa nezúčastnilo šesť pacientov zo súboru SZEF a deväť pacientov zo súboru SZREF. Štyria

pacienti so SZEF a dvaja so SZREF absolvovali svoju poslednú kontrolu 24 mesiacov po iniciálnej hospitalizácii. Avšak o všetkých zaradených pacientoch boli dostupné údaje o prežívaní, mortalite a jej príčine.

Tabuľka 1 obsahuje základné demografické charakteristiky pacientov pri zaradení. Pacienti so SZEF boli signifikantne starší a mali vyššiu prevalenciu ženského pohlavia v porovnaní s pacientmi so SZREF. Základné echokardiografické parametre pri iniciálnej hospitalizácii sa nachádzajú v **tabuľke 2**. Priemerná hodnota EF LK u pacientov so SZEF bola po troch rokoch sledovania porovnateľná s hodnotou pri zaradení ($59,0 \pm 8,7$ % vs. $58,2 \pm 16,5$ %, $p = \text{NS}$), ale EF LK u pacientov so SZREF sa významne zvýšila ($z 26,6 \pm 8,2$ % na $38,6 \pm 17,7$ %, $p < 0,05$). Počas sledovania došlo u jedného pacienta zo súboru SZEF k poklesu EF LK do pásma 37,5 %, a teda spĺňal kritériá pre SZREF. V súbore SZREF u šiestich pacientov stúpila EF LK nad 40 %.

Adekvátne merateľný dopplerovský signál trikuspidálnej regurgitácie pri zaradení bol prítomný u 44,0 % pacientov so SZEF a 52,2 % pacientov so SZREF ($p = \text{NS}$). Prevalencia zvýšeného sPAP > 35 mmHg pri zaradení sa významne neodlišovala medzi oboma skupinami pacientov so SZEF aj SZREF s adekvátne merateľným „jetom“ trikuspidálnej regurgitácie ($89,3$ % vs. $79,2$ %, $p = \text{NS}$). Pozorovali sme slabú negatívnu koreláciu medzi S' a sPAP pri SZEF, ale nie pri SZREF ($r = -0,4$, $p < 0,01$, resp. $r = -0,2$, $p = \text{NS}$).

Vstupné laboratórne parametre sú zhrnuté v **tabuľke 3** a liečba pri prijatí je uvedená v **tabuľke 4**.

Posledná kontrola sa realizovala po 36 mesiacoch. V súbore SZEF umrelo 22 pacientov (35 %) a v súbore SZREF umrelo 17 pacientov (37 %) ($p = \text{NS}$). KV mortalita bola u 14 pacientov so SZEF (64 % z exitovaných pacientov) a u 10 pacientov so SZREF (59 % z exitovaných pacientov)

Tabuľka 1 Základné demografické charakteristiky pacientov pri zaradení

Table 1 Basic demographic parameters on admission

	SZREF (n = 46)	SZEF (n = 63)	P
Muži, %	76,1	54,0	$< 0,05$
Vek, roky	$66,8 \pm 12,1$	$74,1 \pm 9,8$	$< 0,01$
Body mass index, kg/m ²	$27,6 \pm 4,3$	$30,3 \pm 6,5$	$< 0,01$
Arteriálna hypertenzia %	73,9	90,5	$< 0,05$
Diabetes mellitus, %	34,8	41,3	NS
KChS, %	69,6	68,3	NS
Fibrilácia predsiení v anamnéze, %	28,6	47,5	0,06
Prekonaný infarkt myokardu, %	30,4	20,6	NS
NYHA trieda	$2,9 \pm 0,7$	$2,7 \pm 0,7$	NS
Systolický tlak krvi, mmHg	125 (110 – 145)	145 (130 – 160)	$< 0,001$
Diastolický tlak krvi, mmHg	80 (70 – 85)	80 (70 – 90)	NS
Srdcová frekvencia, /min	$97,7 \pm 23,7$	$84,3 \pm 25,7$	$< 0,01$

KChS – koronárna choroba srdca, NS – nevýznamný rozdiel, SZREF – srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou, SZEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou, systolický a diastolický tlak krvi sú vyjadrené ako medián a interkvartilový rozptyl, ostatné kvantitatívne parametre ako priemer $\pm$ smerodajná odchýlka, pri anamnéze jednotlivých ochorení je uvedený podiel pacientov v %

Tabuľka 2 Základné echokardiografické charakteristiky pri zaradení**Table 2** Baseline echocardiographic parameters

	SZREF (n = 46)	SZZEF (n = 63)	P
EF LK, %	26,6 ± 8,2	59,0 ± 8,7	< 0,0001
LVEDD, mm	61,9 ± 8,1	49,2 ± 5,9	< 0,001
LVMI, g/m ²	143 (119-193)	135 (106-166)	NS
LP, mm	53,4 ± 5,9	49,7 ± 4,7	< 0,001
E, m/s	1,05 ± 0,37	1,15 ± 0,35	NS
E', m/s	0,08 (0,06-0,09)	0,10 (0,07-0,13)	< 0,05
E/E'	12,3 (9,6-16,4)	11,4 (8,1-16,1)	NS
Stupeň diastolickej dysfunkcie	3 (2-3)	2 (1-3)	< 0,01
Vlna S', cm/s	10,7 ± 3,7	13,1 ± 3,2	< 0,001
Zachovaná systolická funkcia PK, %	41,3	74,6	< 0,001
SPAP, mmHg*	44,3 ± 11,2	46,8 ± 12,8	NS

*pacienti s adekvátnym merateľným jetom trikuspidálnej regurgitácie

E – včasná diastolická rýchlosť mitrálnej vlny E, E' – včasná diastolická rýchlosť pohybu mitrálneho anulu, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, LVEDD – enddiastolický diameter ľavej komory, LVMI – index hmotnosti LK, LP – diameter ľavej predsieni, NS – nevýznamný rozdiel, PK – pravá komora, S' – vrcholová systolická rýchlosť pohybu trikuspidálneho anulu, sPAP – odhadovaný systolický tlak v artérii pulmonalis, SZREF – srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou, SZZEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou. LVMI, vlna E, E', E'/E', stupeň diastolickej dysfunkcie sú vyjadrené ako medián a interkvartilový rozptyl, ostatné kvantitatívne parametre ako priemer ± smerodajná odchýlka, pri zachovanej systolickej funkcii PK je uvedený podiel pacientov v %

Tabuľka 3 Vstupné laboratórne parametre**Table 3** Baseline laboratory parameters

	SZREF (n = 46)	SZZEF (n = 63)	P
S-nátrium, mmol/l	139,0 ± 6,4	139,0 ± 3,9	NS
S-kálium, mmol/l	4,41 ± 0,52	4,53 ± 0,60	NS
NT-proBNP, ng/ml	5467 (3428 – 10368)	3006 (1734 – 6016)	< 0,01
S-kreatinín, umol/l	98 (80 – 122)	102 (82 – 156)	NS
Glomerulárna filtrácia*, ml/s	1,08 ± 0,37	0,93 ± 0,47	NS
Hemoglobín, g/l	135 ± 20	123 ± 21	< 0,01

* stanovená metódou MDRD

NS – nevýznamný rozdiel, SZREF – srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou, SZZEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou; sérové natrium, glomerulárna filtrácia a hemoglobín sú vyjadrené ako priemer ± smerodajná odchýlka, ostatné parametre ako medián a interkvartilový rozptyl

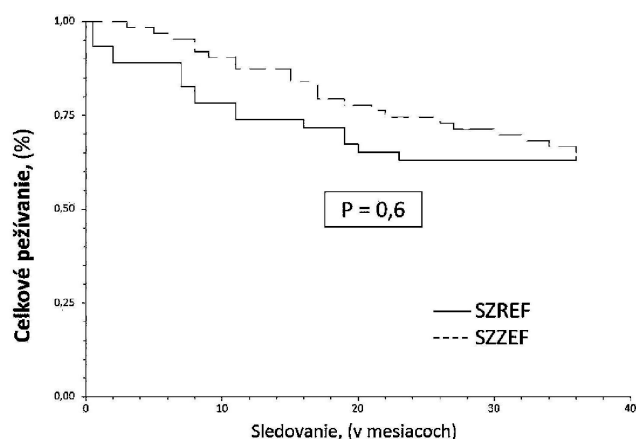
(p = NS). Kaplan-Meierove krivky prežívania uvádzame na **obrázkoch 1 a 2**. Kumulatívny „endpoint“ sa v oboch súboch pacientov so SZZEF a SZREF odlišoval len nevýznamne (40 % vs. 43 %, p = NS), rovnako ako podiel NCMP (9,5 % vs. 2,2 %, p = NS) a podiel rehospitalizácií pre SZ (30 % vs. 37 %, p = NS).

V súbore pacientov so SZZEF boli medzi exitovanými pacientmi oproti prežívajúcim pacientom po troch rokoch nasledovné štatisticky nevýznamné rozdiely vo výskyte komorbidít. Podiel pacientov s anamnézou arteriálnej hypertenzie bol 81,8 % vs. 95,1 % (p = NS), diabetes mellitus bol prítomný u 59,1 % vs. 39,0 % pacientov (p = NS) a KChS u 72,7 % vs. 68,3 % pacientov (p = NS). Fibrilácia predsieni sa vyskytovala signifikantne menej často u pacientov, ktorí umreli oproti tým, čo prežili (45,5 % vs. 85,4 %, p < 0,01). Ďalšie rozdiely vo vybraných vstupných parametroch medzi exitovanými a prežívajúcimi pacientami so SZZEF sme zhrnuli v **tabuľke 5**.

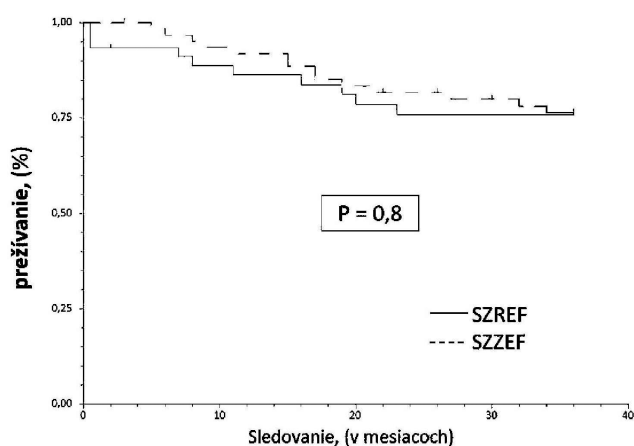
Tabuľka 4 Liečba pri prijatí**Table 4** Treatment on admission

	SZREF (n = 46)	SZZEF (n = 63)	P
Diuretiká, %	64,4	73,0	NS
ACEi/ARB, %	60,9	77,8	0,056
Betablokátory, %	62,2	71,4	NS
MRA, %	40,0	20,6	< 0,05
Digitális, %	33,3	27,0	NS
ICD/CRT, %	13,3	1,6	< 0,05
PKI/CABG, %	34,8	20,6	NS
Protidoštičkové lieky, %	43,5	48,4	NS
Antikoagulancia, %	23,9	28,6	NS
Statíny, %	30,4	31,7	NS

ACEi – inhibitory enzýmu konvertujúce angiotenzín, ARB – blokátory AT1 receptorov pre angiotenzín II, CABG – aorto-koronárny by-pass, CRT – re-synchronizačná liečba, MRA – antagonisti mineralokortikoidných receptorov, NS – nevýznamný rozdiel, SZREF – srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou, SZZEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou, ICD – implantabilný kardioverter-defibrilátor, parametre sú vyjadrené ako podiel pacientov v %



Obrázok 1 Celková mortalita u pacientov so SZZEF vs. SZREF
Figure 1 All-cause mortality in HFPEF vs. HFREF



Obrázok 2 Kardiovaskulárna mortalita u pacientov so SZZEF vs. SZREF
Figure 2 Cardiovascular mortality in HFPEF vs. HFREF

Nezávislé prediktory mortality sme vyhodnotili pomocou Coxovej analýzy. U pacientov so SZZEF boli nezávislé prediktory prežívania: zachovaná funkcia PK (HR 0,33 95 % CI 0,13 – 0,83, $p < 0,05$), hladina NT-proBNP (HR 1,007 na každých 100 ng/l 95 % CI 1,002 – 1,0123, $p < 0,01$) a BMI (HR 1,16 na 1 kg/m² 95 % CI 1,06 – 1,27, $p < 0,01$).

Diskusia

Hlavné zistenia našej práce sú nasledovné: 1. Celková mortalita po troch rokoch sledovania bola nevýznamne nižšia u pacientov so SZZEF oproti SZREF a podobne nevýznamný rozdiel sme pozorovali aj pri KV mortalite. 2. Nepozorovali

sme významný rozdiel v podiele rehospitalizácií pre SZ ani v kumulatívnom „endpointe“. 3. Ako nezávislé prediktory trojročného prežívania pri SZZEF sme zistili hladinu NT-proBNP, BMI a zachovanú funkciu PK.

Mortalita u pacientov so SZZEF je pomerne vysoká, pohybuje sa približne v rozmedzí 10 – 30 % ročne (2, 3, 15, 16). Štúdie ukázali, že dlhodobá mortalita pri SZZEF vs. SZREF je porovnateľná (1, 15). Hoci hospitalizačná mortalita je trochu vyššia pri SZREF, 30-dňová a jednoročná mortalita je už porovnateľná medzi oboma typmi SZ (1, 5, 8). Po troch rokoch sledovania sme zaznamenali nevýznamne lepšie prežívanie pri SZZEF vs. SZREF. Pri SZZEF sa približne u 2/3 pacientov, ktorí zomreli, dokázala KV príčina mortality. Tento výsledok sa len nevýznamne odlišoval oproti pacientom so SZREF.

Tabuľka 5 Vybrané rozdiely vstupných parametrov u exitovaných vs. prežívajúcich pacientov so SZZEF

Table 5 Selected differences in baseline parameters in deceased vs. surviving patients with HFPEF

SZZEF	Exitovaní pacienti	Prežívajúci pacienti	P
Dysfunkčná PK, %	40,9	17,1	< 0,05
NT-proBNP, ng/ml	4204 (2150 – 10467)	2622 (1461 – 4676)	0,059
Trieda NYHA	3,0 (2,5 – 3,5)	2,5 (2,0 – 3,0)	0,073
BMI, kg/m ²	32,5 ± 7,8	29,2 ± 5,5	0,076
Vek, roky	72,5 ± 10,5	74,9 ± 0,4	NS
Systolický TK, mmHg	153 (138 – 161)	140 (130 – 160)	NS
S-nátrium, mmol/l	139,2 ± 2,7	139,3 ± 4,5	NS
S-kreatinín, umol/l	101,1 (81,5 – 188,0)	106,5 (81,0 – 147,6)	NS
Srdcová frekvencia, min	87 ± 26	83 ± 26	NS
EF LK, %	57 ± 8	60 ± 9	NS
Veľkosť LP, mm	51 ± 5	49 ± 5	NS
Stupeň diastolickej dysfunkcie LK	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	NS

BMI – body mass index, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, LP – ľavá predsieň, NS – nevýznamný rozdiel, PK – pravá komora, TK – tlak krvi, kvantitatívne parametre sú uvádzané ako priemer ± smerodajná odchýlka s výnimkou NT-proBNP, ktorý je uvedený ako medián a interkvartilový rozptyl

Nami získané výsledky sú porovnateľné s výsledkami iných autorov (17). Dostupné údaje o náhlej smrti sme nemohli považovať za úplne relevantné, preto sme prevalenciu náhlej smrti u oboch typov SZ neporovnávali. V porovnaní so SZREF pri SZZEF býva KV mortalita, náhla smrť a terminálne SZ menej zastúpené a naopak úmrtie z nekardiálnych príčin častejšie (5). Hoci vysvetlenie vyššej nekardiálnej mortality sa zdá byť jednoduché, vzhľadom na polymorbidnosť pacientov pri SZZEF, príčina nie je úplne jasná. Jediná komorbidita, ale kardiálna, pri ktorej sa jednoznačne preukázala korelácia s typom úmrtia, je KChS (18). Pacienti so SZZEF, ktorí „unikli“ úmrtiu z príčiny KChS, napokon zomreli na niektorú nekardiálnu komorbiditu alebo alternatívne v prípade prekonania infarktu myokardu, boli náchylnejší k „prechodu“ do skupiny SZREF. Počet rehospitalizácií pre SZ bol len nevýznamne nižší pri SZZEF oproti SZREF, pričom približne tretina pacientov potrebovala v priebehu troch rokov hospitalizáciu pre zhoršenie SZ. Podobné výsledky popisujú aj iní autori (8, 19). Kumulatívny „endpoint“, ktorý zahŕňal celkovú mortalitu, akútny infarkt myokardu a NCMP, sa odlišoval po troch rokoch sledovania v súboroch pacientov so SZZEF a SZREF tiež len nevýznamne. Prevalencia NCMP bola naopak nevýznamne vyššia u pacientov so SZZEF, čo pravdepodobne súvisí s vyššou prevalenciou fibrilácie predsiení a vyšším vekom pacientov.

Porovnaním pacientov, ktorí zomreli a tých ktorí prežili, sme našli významné rozdiely medzi SZZEF a SZREF vo viacerých skúmaných parametroch. Zistili sme, že v súbore SZZEF signifikantne častejšie umierali pacienti s dysfunkčnou PK a paradoxne bez fibrilácie predsiení. V protiklade k tomu fibrilácia predsiení bola vo viacerých štúdiách spojená s nepriaznivou prognózou, i keď v súčasnosti sú údaje stále protichodné (1, 20, 21). Zdá sa, že fibrilácia predsiení predstavuje významnú komorbiditu SZZEF, avšak pri súčasných nekonzistentných výsledkoch priniesú definitívne stanovisko k jej vplyvu na mortalitu až ďalšie výskumy. V našom súbore sa pod priaznivejšiu prognózu pacientov so SZZEF a fibriláciou predsiení mohlo podpísať viacero faktorov. Bez zreteľa na relatívne malý heterogénny súbor, prispieť mohol aj nedostatok údajov o fibrilácii predsiení. V analýze sú zaradení všetci pacienti s anamnézou (diagnóza vedená v dokumentácii) predsieňovej fibrilácie (paroxysmálna, perzistujúca, permanentná). U pacientov sme nezohľadňovali konkrétnu liečbu fibrilácie predsiení, prípadnú verziu na sínusový rytmus a jeho dlhodobé udržanie, ktoré by mohli mať vplyv na prognózu. Možno je aj iné vysvetlenie. Uvažovali sme, že starostlivosť o pacientov s fibriláciou predsiení je pravdepodobne lepšia práve preto, že častejšie navštevujú špecialistu kardiológa alebo internistu.

Exitovaní pacienti so SZZEF mali oproti prežívajúcim pacientom trend k signifikantne vyššiemu BMI, vyššiemu NT-proBNP, vyššej triede NYHA a paradoxne sám vek nemal vplyv na mortalitu ani v jednom našom súbore.

Vzhľadom na množstvo pacientov so SZZEF a problematickú otázku liečby sa javí identifikovanie rizikovejších pacientov ako jeden z možných prístupov k ďalšiemu manažmentu tohto fenotypu SZ. V literatúre sa uvádza viacero nezávislých prediktorov prežívania u pacientov so SZ, ktoré sme zohľadnili v analýze a nasledujúce parametre sme identifikovali ako prediktory prežívania u našich pacientov so SZZEF.

Nátriuretické peptidy sa stali základom pre diagnostiku SZZEF. Okrem tejto funkcie sa popisuje aj ich význam pre stanovenie prognózy pacientov. V zhode s inými autormi aj v našej štúdii sme NT-proBNP určili ako nezávislý prediktor prežívania u pacientov so SZZEF (22, 23).

Ako ďalší nezávislý prediktor prežívania sme identifikovali BMI. Štúdie popisujú v prítomnosti už diagnostikovaného SZ bez zreteľa na EF LK tzv. paradox obezity, pri ktorom je obezita paradoxne asociovaná s redukciami rizika mortality (24 – 26). V prípade extrémnej obezity a podvýživy však existuje vzťah krivky v tvare U medzi obezitou a prežívaním pacientov so SZZEF (27). Vzťah obezity k SZZEF je ale komplikovaný. Väčšina doteraz realizovaných štúdií sa venovala pacientom so SZREF (24). Podobne ako v našej štúdii existujú štúdie pacientov so SZREF, ktoré popisujú zvýšenie mortality u obeznych ľudí (28). O samotnom „paradoxe obezity“ sa stále diskutuje. Nie je jasné, či vôbec ide o validný fenomén (25, 29, 30). Zistilo sa, že pri určovaní obezity pomocou indexov viscerálnej obezity ako „waist-hip ratio“, paradox obezity neplatí (31). V prípade pacientov so SZZEF je však možné aj iné vysvetlenie. Pozzo a spol. (27) hodnotia paradox obezity ako nadhodnotenie závažnosti SZ u pacientov s obezitou pri multifaktorálnej príčine dýchavice (32). Zdá sa, že čím je v štúdiách väčšie zastúpenie pacientov so SZZEF, tým väčší je podiel pacientov s tzv. kombinovanou príčinou dýchavice, čomu nasvedčuje aj relatívne nižšia hladina NT-proBNP a títo pacienti majú pravdepodobne aj lepšiu prognózu (8, 15, 33, 34). Správne zhodnotenie komorbidít pacientov so SZ a obezitou ukázalo, že obezita stratila svoj protektívny charakter (32), čo koreluje aj so zistením našej štúdie. V súčasnosti sa teda zdá, že obezita je jednou z charakteristických vlastností pacientov so SZZEF a silno ovplyvňuje prognózu pacientov.

Spomedzi prediktorov prežívania pri SZZEF popisovaných v literatúre je funkcia PK pomerne málo preskúmaná. Funkciu PK sme sa rozhodli hodnotiť pomocou vlny S₁, i keď TAPSE je najviac používaný parameter na hodnotenie systolickej funkcie PK. Hodnotenie pomocou vlny S₁ sme vybrali ako parameter perspektívny do rutinej praxe pre rýchlu, jednoduchú a ľahko reprodukovateľnú vyšetriteľnosť aj u menej echogénnych pacientov, i keď v literatúre sa vyskytuje menej údajov o hodnotení funkcie PK len pomocou TDI u pacientov so SZZEF. V našom súbore bola prevalencia dysfunkčnej PK významne vyššia u pacientov so SZREF oproti SZZEF a vlna S₁ bola významne nižšia pri SZREF. Publikované údaje ukazujú až 50 % a 73 % prevalenciu dysfunkčnej PK u pacientov so SZZEF a SZREF (35). Naši pacienti, ktorí exitovali, mali

signifikantne horšiu funkciu PK a súčasne dysfunkčná PK bola vyhodnotená ako nezávislý prediktor prežívania u pacientov so SZZEF.

Najlepšie preskúmaný mechanizmus dysfunkcie PK je pasívny prenos plniacich tlakov LK, reaktívna vazokonstrikcia a remodelácia pulmonálnych artérií, ktorá vedie k postkapilárnej pľúcnej hypertenzii. Uvažovali sme, že dysfunkcia PK v našom súbore by mohla byť spôsobená kombináciou viacerých faktorov, nielen výhradne tlakovým preťažením pri pľúcnej hypertenzii, čomu nasvedčuje len slabá korelácia medzi týmito dvoma premennými. Diastolická dysfunkcia LK je spojená s dysfunkciou komorového septa a vedie k zníženiu úlohy septa pri pravokomorovej ejekcii a systolickej mechanickej dyssynchronii PK (36). Viacerí autori identifikovali zvýšenie celkovej mortalitu u pacientov s dysfunkčnou PK a rôznou hodnotou EF LK (priemerne 21 % – 46 %) (37, 38). Súčasne dysfunkčná PK bola verifikovaná ako nezávislý prediktor zlej prognózy u pacientov so SZREF nezávisle od vyšetrovacej metodiky a vyšetrovaných parametrov (13, 39).

Limitácie práce

Hlavnou limitáciou našej práce je relatívne malá a heterogénna skupina sledovaných pacientov u oboch súborov SZ a strednodobá dĺžka ich sledovania. Epidemiologický dizajn tejto štúdie obmedzuje hodnotenie niektorých charakteristík iba na údaje čerpané z dokumentácie pacienta. Nízky podiel exitovaných pacientov s realizovanou pitvou limituje exaktné hodnotenie príčin úmrtia. Porovnanie mortalitných a morbiditných údajov medzi podsúbormi pacientov môže byť ovplyvnené signifikantnými rozdielmi niektorých vstupných charakteristík.

Záver

Celková a KV mortalita po troch rokoch sledovania bola nevýznamne nižšia u pacientov so SZZEF oproti SZREF. Nepozorovali sme významný rozdiel v počte rehospitalizácií pre SZ ani v kumulatívnom „endpointe“ pri oboch fenotypoch SZ. Ako nezávislé prediktory trojročného prežívania pri SZZEF sme identifikovali hladinu NT-proBNP, BMI a zachovanú funkciu PK.

Práca bola podporená grantom Slovenskej kardiologickej spoločnosti.

Literatúra

1. Bhatia RS, Tu JV, Lee D, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-269.
2. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193.
3. Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, et al. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiography* 2003;4:262-271.
4. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-259.
6. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467.
7. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart fail* 2013;15:604-613.
8. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1218-1229.
9. Lenzen MJ, Scholte OP, Reimer WJ, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-1220.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
11. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Echocardiography; American Heart Association; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Critical Care Medicine; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-267.
12. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193.
13. Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, et al. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiography* 2003;4:262-271.
14. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by

- the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
15. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-259.
16. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 456-2467.
17. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart fail* 2013;15:604-613.
18. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1218-1229.
19. Lenzen MJ, Scholte OP, Reimer WJ, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-1220.
20. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am CollCardiol* 2006;47:1997-2004.
21. Linssen GCM, Rienstra M, Jaarsma T, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1111-1120.
22. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943-1950.
23. DeFilippi CR, Christensen RH, Kop WJ, et al. Left ventricular ejection fraction assessment in older adults: an adjunct to natriuretic peptide testing to identify risk of new-onset heart failure and cardiovascular death? *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1497-1506.
24. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:13-22.
25. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:93-102.
26. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998-1005.
27. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J* 2010;159:75-80.
28. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, et al. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2005;26:58-64.
29. Ferreira I, Stehouwer CDA. Obesity paradox or inappropriate study designs? Time for life-course epidemiology. *J Hypertens* 2012;30:2271-2275.
30. Banack HR, Kaufman JS. The 'Obesity Paradox' Explained. *Epidemiology* 2013;24:461-462.
31. Chrysant SG, Chrysant GS. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7:85-94.
32. Pozzo J, Fournier P, Lairez O, et al. Obesity Paradox: Origin and best way to assess severity in patients with systolic HF. *Obesity*, 2015;23:2002-2008.
33. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000;86:863-867.
34. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
35. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:733-737.
36. Luo C, Ramachandran D, Ware D, et al. Modeling left ventricular diastolic dysfunction: classification and key indicators. *Theor Biol Med Model* 2011;8:14.
37. Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-842.
38. Dokainish H, Sengupta R, Patel R, et al. Usefulness of Right Ventricular Tissue Doppler Imaging to Predict Outcome in Left Ventricular Heart Failure Independent of Left Ventricular Diastolic Function. *Am J Cardiol* 2007;99:961-965.
39. Damy T, Viallet C, Lairez O, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:818-824.