

Prieskum „3P (Pacient – Pulz – Prognóza) pri srdcovom zlyhávaní“ so zameraním na srdcovú frekvenciu

Juraj Dúbrava

Oddelenie neinvazívnej kardiológie Nemocnice sv. Cyrila a Metoda, UN Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Úvod: Údaje o srdcovej frekvencii pri chronickom srdcovom zlyhávaní v reálnej praxi na Slovensku nie sú dostatočne známe. Cieľom prieskumu „3P (Pacient – Pulz – Prognóza) pri srdcovom zlyhávaní“ bolo získať epidemiologické dáta najmä so zameraním na kontrolu srdcovej frekvencie pri sínusovom rytme. **Metodika:** Prieskum realizovalo spolu 162 kardiológov a internistov. Lekári konsekutívne zaraďovali ambulantných alebo klinicky stabilizovaných hospitalizovaných pacientov s diagnózou chronického srdcového zlyhávania. Neexistovali žiadne exklúzne kritériá pre zaradenie pacientov. Spolu bolo prospektívne zaradených 4 738 pacientov. **Výsledky:** Betablokátory užívalo 93,6 % pacientov so srdcovým zlyhávaním. Aspoň 50 % cieľovej dávky podľa ESC malo 48,1 % pacientov liečených betablokátormi. Hodnoty srdcovej frekvencie $\geq 70/\text{min}$ malo 55,3 % všetkých pacientov a 48,1 % pacientov so sínusovým rytmom. Z celkového neselektovaného súboru sme identifikovali 28,0 % pacientov, ktorí boli symptomatickí (NYHA II–IV), mali sínusový rytmus a suboptimálnu srdcovú frekvenciu $\geq 70/\text{min}$. Srdcová frekvencia $\geq 70/\text{min}$ bola významne častejšia u pacientov, ktorí mali dávku betablokátora < 50 % cieľovej dávky podľa ESC v porovnaní s pacientami s dávkou ≥ 50 % (58,0 % vs 52,4 %; $p < 0,001$). Podiel srdcovej frekvencie $\geq 70/\text{min}$ bol signifikantne vyšší u pacientov s anamnézou hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie oproti dosiaľ nehospitalizovaným pacientom (56,8 % vs 53,7 %; $p < 0,05$). Up-titráciu dávky plánovali lekári len u 20,2 % pacientov liečených betablokátormi. **Záver:** Napriek extenzívnej liečbe betablokátormi sme zistili suboptimálnu kontrolu srdcovej frekvencie pri chronickom srdcovom zlyhávaní. Významne rizikovejšou skupinou z hľadiska neuspokojivej srdcovej frekvencie boli pacienti s nižšou dávkou betablokátora (< 50 % cieľovej dávky podľa ESC) a pacienti s anamnézou hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Podiel pacientov, u ktorých sa plánovala up-titrácia dávky betablokátora, bol nízky. Existuje preto potreba redukovať srdcovú frekvenciu alternatívnou, resp. komplementárnou farmakoterapiou.

Kľúčové slová: betablokátory – ivabradín – srdcová frekvencia – srdcové zlyhávanie

“3P (Patient-Pulse-Prognosis) in heart failure” survey: focus on heart rate

Summary

Background: The data on heart rate in chronic heart failure in the real-world practice in Slovakia are not sufficiently known. The objective of the “3P (Patient-Pulse-Prognosis) in heart failure” survey was to collect epidemiological data with particular emphasis on heart rate control in sinus rhythm. **Methods:** The survey was performed by 162 cardiologists and internists. Outpatients or clinically stable hospitalized patients diagnosed with chronic heart failure were included in the survey. No exclusion criteria for patients enrollment were used. A total of 4738 patients were prospectively included. **Results:** 93.6% of patients with heart failure were taking beta-blockers. At least 50% of the target dose according to ESC had 48.1% of patients receiving beta-blockers. Heart rate ≥ 70 bpm was present in 55.3% of all patients and in 48.1% of patients with sinus rhythm. Out of the total unselected study population we identified 28.0% of patients with symptomatic heart failure (NYHA class II-IV), sinus rhythm, and suboptimal heart rate ≥ 70 bpm. The prevalence of heart rate ≥ 70 bpm was significantly higher in patients with beta-blocker dose < 50 % of the target dose according to ESC compared with patients receiving ≥ 50 % of the target dose (58.0% vs 52.4%, $p < 0.001$). Heart rate ≥ 70 bpm was significantly more common in patients with history of hospitalization for heart failure compared with patients who have not been hospitalized (56.8% vs 53.7%, $p < 0.05$). The physicians planned up-titration of the dose only in 20.2% of patients treated with beta-blockers. **Conclusions:** Despite extensive beta-blockers therapy we found suboptimal heart rate control in chronic heart failure. Patients on lower doses of beta-blockers (< 50 % of the target dose according to ESC) and patients with history of hospitalization for heart

failure were noted to be in significantly higher risk of unsatisfactory heart rate. The proportion of patients with intended up-titration of the beta-blocker dose was low. Therefore it is necessary to reduce heart rate by alternative or complementary pharmacotherapy.

Key words: beta-blockers – heart failure – heart rate – ivabradine

Úvod

Zvýšená srdcová frekvencia (SF) pri sínusovom rytme je všeobecne akceptovaný nepriaznivý prognostický faktor pri srdcovom zlyhávaní s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (SZREF)[1–3]. Prognostický význam zvýšenej SF pri sínusovom rytme u pacientov so srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (SZZEF) je menej známy. Údaje z veľkých štúdií CHARM [2], I-PRESERVE [4], CHART-2 [5], DIG [6] poukazujú na signifikantne zvýšené morbiditálne riziko aj u týchto pacientov.

Údaje o SF pri srdcovom zlyhávaní (SZ) v reálnej praxi na Slovensku nie sú dostatočne známe. Preto sme realizovali prieskum „3P (Pacient – Pulz – Prognóza) pri srdcovom zlyhávaní“. Cieľom bolo získať epidemiologické dáta o chronickom SZ najmä so zameraním na kontrolu SF pri sínusovom rytme. Prieskum nebol zameraný na žiadny špecifický liek.

Pacienti a metodika

Pacienti

Prieskum „3P v srdcovom zlyhávaní“ realizovalo 162 ambulantných a nemocničných kardiológov a internistov na Slovensku. Každý lekár mal prospektívne zaradiť 30 následných pacientov s diagnózou chronického SZ. Šlo o ambulantných pacientov alebo klinicky stabilizovaných hospitalizovaných pacientov. Diagnózu SZ stanovil lekár podľa anamnézy, fyzikálneho nálezu, RTG snímky hrudníka, echokardiografického nálezu a hladiny natriuretických peptidov (takmer výlučne NT-proBNP). Pacient mohol byť zaradený nezávisle od liečby. Neexistovali žiadne exklúzne kritériá pre zaradenie pacientov. Nábor pacientov sa realizoval v marci roku 2014.

Prieskum sa realizoval dotazníkovou formou. Lekári získavali jednorazovo nasledovné epidemiologické a klinické dáta:

- základné demografické údaje
- aktuálna funkčná trieda podľa NYHA
- etiológia srdcového zlyhávania (v prípade nejednoznačnej etiológie bolo možné uviesť 2 príčiny)
- aktuálny typ srdcového rytmu podľa EKG
- tlak krvi a srdcová frekvencia (stanovená podľa EKG)
- predchádzajúca hospitalizácia pre SZ podľa dokumentácie (áno/nie)
- terapia SZ (po ukončení vizity)
- u pacientov liečených betablokátorom % jeho dennej cieľovej dávky podľa Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) (< 50 %, resp. ≥ 50 %). Cieľová dávka bola nasledovná: bisoprolol 10 mg, karvedilol 50 mg, metoprolol sukcinát 200 mg, nebivolol 10 mg [7]

- plánovaná up-titrácia alebo iniciácia liečby betablokátorom (áno/nie)

V prieskume sa nezískavali iné údaje (vrátane EF LK – ejekčnej frakcie ľavej komory)

Štatistická analýza

Kategorické dáta sú vyjadrené percentuálnym zastúpením kategórií. Pri spojitých dátach sme hodnotili normalnosť rozdelenia. Vzhľadom na to, že žiadna kategória spojitých dát nemala normálne rozdelenie hodnôt, špecifikujeme ich mediánom a interkvartilovým rozpätím. Frekvenciu výskytu kategorických dát sme porovnali Pearsonovým χ^2 testom nezávislosti. Ako hranicu štatistickej významnosti sme zvolili hodnotu $p < 0,05$. Štatistickú analýzu sme vykonali pomocou softwaru Excel v. 15.0 v MS Office 2013.

Výsledky

Charakteristika súboru pacientov so srdcovým zlyhávaním

Do prieskumu bolo zaradených 4 738 pacientov (priemer 29,2 pacientov/lekár). Základné charakteristiky súboru sú v tab. 1. Podiel mužov bol ľahko nadpolovičný.

Medián tlaku krvi (TK) bol normotenzný. TK bol významne lepšie kontrolovaný u mužov ako u žien (kumulatívny podiel optimálneho, normálneho a vysokého normálneho TK 58 % vs 52 %; $p < 0,001$). Hypertenzné hodnoty TK malo 45 % pacientov. Z toho v pásme ľahkej hypertenzie (< 160/100 mm Hg) 33 %, v pásme stredne ťažkej hypertenzie (160–179/100–109 mm Hg) 10 % a v pásme ťažkej hypertenzie (≥ 180/110 mm Hg) 2 % pacientov.

Tab. 1. Základná charakteristika súboru

n	4 738
vek (roky)	70 (53–85)
muži (%)	55,2
BMI (kg/m ²)	29,1 (22,1–38,1)
STK (mm Hg)	134 (105–165)
DTK (mm Hg)	79 (60–100)
srdcová frekvencia (úder/min)	70 (55–98)
predchádzajúca hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie (%)	51,3

BMI – body mass index DTK – diastolický tlak krvi STK – systolický tlak krvi

Normálnu hmotnosť malo len 18,6 % pacientov. Dominovala nadhmotnosť (BMI – body mass index 25,0–29,9), prítomná u 44,0 % pacientov (40,8 % žien a 46,5 % mužov; $p < 0,001$). Obéznych bolo 37,0 % pacientov (38,9 % žien a 35,5 % mužov; $p < 0,05$). Z toho ľahko obéznych bolo 26,4 % (BMI 30,0–34,9), stredne obéznych 7,8 % (BMI 35,0–39,9) a ťažko obéznych 2,9 % (BMI $\geq 40,0$).

Absolútna väčšina pacientov (90,4 %) bola vo funkčnej triede NYHA II alebo III. Podiel jednotlivých tried podľa NYHA bol takmer identický u mužov a žien: NYHA I – 6,2 % vs 5,3 %, NYHA II – 51,5 % vs 52,5 %, NYHA III – 38,0 % vs 39,0 %, NYHA IV – 4,3 % vs 3,3 %.

V tab. 2 je etiológia SZ podľa veku. Lekári považovali dominantne za príčinu SZ ischemickú chorobu srdca (66 % u mužov a 63 % u žien; $p < 0,05$). Za druhú najčastejšiu príčinu považovali artériovú hypertenziu (30 % vs 39 %; $p < 0,001$). Nasledovali dilatčná kardiomyopatia (16 % vs 8 %; $p < 0,001$) a chlopňové chyby (10 % vs 13 %; $p < 0,001$). Podiel ICHS zjavne plynulo

stúpala s narastajúcim vekom, kým podiel dilatčnej kardiomyopatie plynulo vekom klesal. Podiel hypertenzie a chlopňových chýb sa vekom významne nemenil.

Podiel sínusového rytmu bol identický u oboch pohlaví (65,2 %). U žien bol nesignifikantne vyšší podiel fibrilácie/flutteru predsiení ako u mužov (30,2 % vs 28,2 %). U mužov bol častejší rytmus kardiostimulátora (6,4 % vs 4,4 %; $p < 0,01$). Vekom plynulo klesal podiel pacientov so sínusovým rytmom a plynulo stúpala podiel pacientov s fibriláciou/flutterom predsiení (graf 1).

Polovica pacientov mala anamnézu hospitalizácie pre srdcové zlyhávajúce (signifikantne viac muži ako ženy: 54,5 % vs 47,3 %; $p < 0,001$).

Liečba

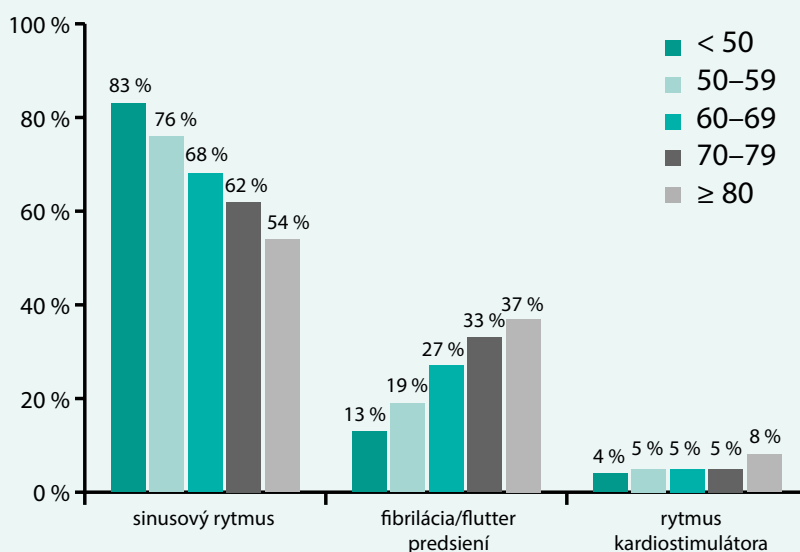
V tab. 3 je uvedená liečba SZ. Najčastejšou medikáciou boli betablokátory s mimoriadne vysokým podielom 93,6 %. Aspoň 50 % cieľovej dávky podľa ESC malo len 48,1 % pacientov (49,3 % mužov a 46,6 % žien; ne-

Tab. 2. Etiológia srdcového zlyhávania podľa veku (údaje sú uvedené v %)

vek (roky)	ICHS	AHT	D–KMP	chlopňové chyby	iné
< 50	36	29	31	9	9
50–59	53	33	22	8	7
60–69	64	34	13	11	6
70–79	68	34	9	13	6
≥ 80	74	36	7	12	5
spolu	65	34	12	11	6

AHT – artériová hypertenzia D–KMP – dilatčná kardiomyopatia ICHS – ischemická choroba srdca

Graf 1. Typy srdcového rytmu podľa veku



signifikantný rozdiel). Lekári plánovali pro futuro up-titráciu dávky len u 20,2 % pacientov na liečbe betablokátorom, signifikantne častejšie u žien ako u mužov (21,7 % vs 19,1 %; $p < 0,05$). S tým kontrastuje fakt, že 55,3 % všetkých pacientov so SZ a 48,1 % pacientov so SZ a sínusovým rytmom malo frekvenciu ≥ 70 /min.

Vysoký podiel liečby inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu/sartanmi a antagonistami aldosterónu zodpovedal medzinárodným štandardom. Podiel pacientov liečených ivabradínom bol vysoký (cca každý 6. pacient). U 43 % lekárov bol však podiel pacientov so SZ, liečených ivabradínom, nižší ako 10 %. Podiel elektroimpulznej terapie (CRT, ICD) bol nízky.

Srdcová frekvencia

Medián SF 70/min bol rovnaký u oboch pohlaví. Sínusový rytmus malo 65,2 % pacientov. Graf 2 znázorňuje rozloženie hodnôt SF v celom súbore a v podsúbore pacientov so sínusovým rytmom ($n = 3\,091$). Podiel pacientov so SF 50–69/min bol 44,1 %, resp. 51,2 %. Približne polovica pacientov mala suboptimálne hodnoty SF 70–99/min (51,0 %, resp. 46,0 %). Prevalencia tachy-

kardie ≥ 100 /min bola pomerne nízka a podiel pacientov s bradykardiou < 50 /min bol zanedbateľný.

V celom súbore pacientov so SZ sme hodnotili vzťah SF a predchádzajúcej hospitalizácie pre SZ. Podiel pacientov so SF ≥ 70 /min bol významne vyšší u pacientov, ktorí už boli hospitalizovaní pre SZ ako u pacientov, ktorí neboli hospitalizovaní pre SZ (56,8 % vs 53,7 %; $p < 0,05$).

Analogicky sme zistili, že podiel pacientov so SF ≥ 70 /min bol signifikantne vyšší u pacientov liečených betablokátormi v dávke < 50 % cieľovej dávky oproti pacientom s dávkou betablokátora ≥ 50 % cieľovej dávky (58,0 % vs 52,4 %; $p < 0,001$). Graf 3 ukazuje distribúciu hodnôt SF podľa dávky betablokátora. Hodnoty SF v rozmedzí 50–69/min malo významne viac pacientov s vyššou ako nižšou dávkou betablokátora (≥ 50 % vs < 50 % cieľovej dávky) – 46,9 % vs 41,5 %; $p < 0,001$.

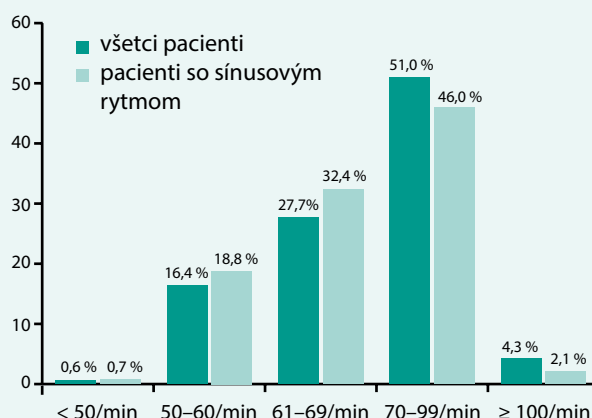
Schéma znázorňuje postupnú identifikáciu subpopulácie pacientov so SZ, ktorí boli vo funkčnej triede NYHA II–IV, mali sínusový rytmus a srdcovú frekvenciu ≥ 70 /min napriek štandardnej terapii. Zistili sme, že 28,0 % takto definovaných pacientov so SZ má suboptimálnu frekvenciu.

Tab. 3 . Liečba srdcového zlyhávania

	muži	ženy	p	spolu
betablokátory (%)	94,4	92,6	$< 0,05$	93,6
ACEI/ARB (%)	90,1	90,3	NS	90,2
MRA (%)	46,5	42,1	$< 0,01$	44,5
ivabradín (%)	17,6	17,3	NS	17,5
furosemid (%)	66,7	63,0	$< 0,01$	65,0
hydrochlorothiazid (%)	20,4	26,0	$< 0,001$	22,9
digoxín (%)	23,4	22,6	NS	23,0
ICD/CRT (%)	8,4	2,9	$< 0,001$	5,9

ACEI – antagonisty angiotenzín konvertujúceho enzýmu ARB – antagonisty AT1 receptora pre angiotenzín II MRA – antagonisty aldosterónu ICD – implantovateľný kardioverter-defibrilátor CRT – srdcová resynchronizačná liečba NS – nesignifikantný rozdiel

Graf 2 . Srdcová frekvencia v celom súbore a u pacientov so sínusovým rytmom



Diskusia

V prieskume „3P v srdcovom zlyhávaní“ sme zvolili neselektovanú populáciu pacientov so SZ bez ohľadu na EF ĽK z 2 dôvodov:

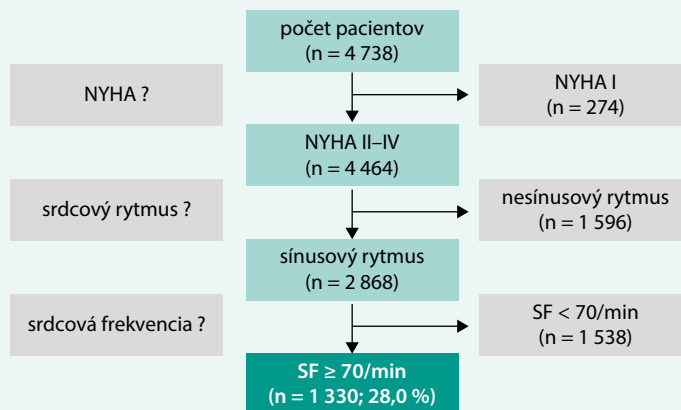
- prognóza je vysoko riziková pri oboch typoch SZ – SZREF aj SZZEF
- existujú dáta o negatívnom prognostickom vplyve zvýšenej SF pri sínusovom rytme u pacientov so SZREF, SZZEF ale aj v neselektovaných populáciách podľa EF ĽK

Vysoký stupeň rizika neselektovanej populácie pacientov so SZ bol dokumentovaný vo viacerých registroch pacientov, zaradených nezávisle od EF ĽK. Austrian Heart Failure register mal podobné charakteristiky ako náš súbor. Šlo o 1 904 pacientov. Z nich 72 % malo sínusový rytmus a 58 % malo SF ≥ 70 /min. Nezávislým prediktorom celkovej mortality počas priemerného 12-mesačného sledovania bola SF ≥ 70 /min a funkčná

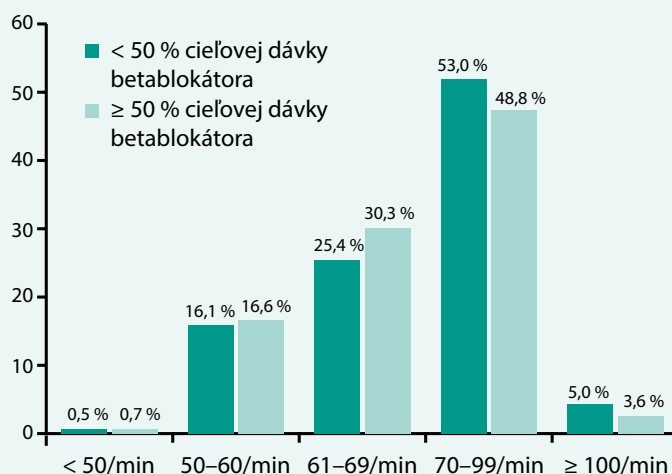
trieda NYHA III a IV [8]. V registri IMPACT-HF bola 60-dňová miera mortality alebo rehospitalizácie pre SZ až 31 % [9]. V americkom registri OPTIMIZE-HF sa významne nelíšila celková mortalita do 60 až 90 dní od hospitalizácie pre SZ u pacientov so SZZEF a SZREF (9,5 % vs 9,8 %) [10]. V neselektovanej populácii pacientov so SZ v nemocniciach v USA sa uvádza medián rehospitalizácie pre SZ do 30 dní až 24,6 % [11].

Prieskum „3P v srdcovom zlyhávaní“ sa venoval epidemiologickým dátam pri chronickom SZ. Prevalencia jednotlivých typov srdcového rytmu bola v našom súbore prakticky identická ako v nemeckom registri EVITA-HF (EVIDence based TreAtment in Heart Failure) u 1 853 pacientov so SZ a EF ĽK < 40 % – sínusový rytmus 65 % vs 64 %, fibrilácia/flutter predsiení 29 % vs 28 % [12]. Naproti tomu vo veľkom Swedish HF registry (n = 16 117) bol vyšší podiel fibrilácie/flutteru predsiení a nižší podiel sínusového rytmu – 38 % vs 58 %

Schéma. Identifikácia subpopulácie pacientov so srdcovým zlyhávaním v triede NYHA II–IV, sínusovým rytmom a suboptimálne kontrolovanou srdcovou frekvenciou (SF)



Graf 3. Srdcová frekvencia podľa dávky betablokátora



[13]. Prevalenčný rozdiel iste závisí od podielu pacientov so SZZEF. Je známe, že pri vyššej prevalencii SZZEF je aj vyšší relatívny podiel fibrilácie predsiení.

Liečbu základnými triedami farmák, ktoré významne zlepšujú prognózu SZ, sme porovnali s komparabilnými registrami, do ktorých boli zahrnutí pacienti bez ohľadu na EF ĽK. Šlo o IMPACT-HF Registry (USA, pacienti hospitalizovaní pre SZ; $n = 567$) [9], Norwegian HF Registry (ambulantní pacienti so SZ; $n = 3\,632$) [14], Swedish HF Registry (neselektovaní pacienti so SZ; $n = 16\,117$) [13], ESC Heart Failure Long-Term Registry (neselektovaní pacienti so SZ; $n = 7\,041$) [15]. Z aspektu percentuálneho podielu boli naši pacienti liečení veľmi dobre, zväčša lepšie ako v uvedených registroch: betablokátory 94 % vs 62–89 %, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, resp. sartany 90 % vs 71–89 %, antagonisty mineralokortikoidných receptorov 45 % vs 59–87 %. Podiel pacientov liečených ivabradínom bol v našom súbore až prekvapivo vysoký – 18 %, čo bolo významne viac ako v nemeckom registri REFLECT-HF, hoci zahŕňal len pacientov s EF ĽK < 50 %. Nemeckí ambulantní kardiológovia použili ivabradín u 11 % pacientov a nemocniční kardiológovia len u 5 % pacientov [16].

Až 51 % našich pacientov malo v anamnéze hospitalizáciu pre SZ. V americkom registri OPTIMIZE-HF sa neodlišovala miera rehospitalizácií pre SZ do 90 dní u pacientov so SZZEF a SZREF (29,2 % vs 29,9 %) [10]. Počet hospitalizácií pre SZ je silný prediktor celkovej mortality. Setoguchi et al analyzovali súbor 14 374 kanadských pacientov po prvý raz hospitalizovaných pre SZ. Medián prežitia po prvej, druhej, tretej a štvrtjej hospitalizácii pre SZ postupne významne klesal: 2,4 – 1,4 – 1,0 – 0,6 roka [17]. Štúdia SHIFT poskytla klinicky významný údaj, že ivabradín po pridaní k najlepšej možnej liečbe u pacientov so SZREF významne redukoval prvú aj druhú rehospitalizáciu pre SZ počas 23-mesačného mediánu sledovania o 34 %, resp. 29 % [18].

Kontrola srdcovej frekvencie

Základným cieľom prieskumu „3P v srdcovom zlyhávaní“ bolo posúdiť kontrolu SF u pacientov so SZ. Negatívny prognostický význam zvýšenej SF pri sínusovom rytme presvedčivo dokumentovali u pacientov so SZREF, resp. u pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory najmä štúdie SHIFT [18] a BEAUTIFUL [1]. Menej známy je význam zvýšenej SF u pacientov so SZZEF a sínusovým rytmom, ktorý preto ilustrujeme podrobnejšie. Do štúdie I-PRESERVE bolo zahrnutých 3 967 pacientov so SZZEF (EF ĽK > 45 %). Z nich 82 % malo sínusový rytmus a 18 % fibriláciu predsiení. Zaujímavým zistením je fakt, že zvýšená SF bola nepriaznivým prediktorom len pri sínusovom rytme. Každý nárast SF o jednu smerodajnú odchýlku (12,4 úderov/min) znamenal u pacientov so sínusovým rytmom signifikantný nárast rizika kardiovaskulárnej mortality alebo hospitalizácie pre SZ o 13 %. Naproti tomu pri fibrilácii predsiení sa nezistil žiadny vzťah medzi SF a klinickými ukazovateľmi [4]. Aj v štúdií CHART-2 u pacientov so SZZEF (EF ĽK > 50 %)

a sínusovým rytmom sa zistila významná asociácia zvýšenej vstupnej SF a celkovej mortality, kardiovaskulárnej mortality a mortality na SZ [5]. Kapoor et al analyzovali význam SF u 685 pacientov so SZZEF (EF ĽK > 50 %) a sínusovým rytmom. Celková ročná mortalita bola signifikantne nižšia u pacientov so SF < 60/min (10 %) oproti pacientom so SF 60–70/min (18 %), 71–90/min (20 %) a > 90/min (35 %). Tento záver sa potvrdil aj po adjustácii na demografické dáta a laboratórne hodnoty, s relatívnym rizikom celkovej mortality u vyššie uvedených podskupín oproti skupine so SF < 60/min 1,26, resp. 1,47, resp. 2,0 [19]. Castagno et al zistili v súbore 7 599 pacientov zo štúdie CHARM, že u pacientov so SR každý nárast SF o 10/min zvyšoval riziko úmrtia o 6 %. Pozitívna korelácia zvýšenej SF a celkovej mortality bola prítomná tak u pacientov so SZREF ako aj u pacientov so SZZEF. Nepriaznivý vplyv zvýšenej SF na celkovú mortalitu bol jednoznačný v podsúboroch s aj bez liečby betablokátormi. Je zaujímavé, že u pacientov s fibriláciou predsiení nemala SF prognostický význam [2].

Z uvedených dát vyplýva, že v praxi treba redukovat' zvýšenú SF pri sínusovom rytme tak pri SZREF ako aj pri SZZEF. Pri fibrilácii predsiení nie je asociácia zvýšenej SF a nepriaznivej prognózy jednoznačne dokázaná ani pri SZREF ani pri SZZEF.

Hodnoty SF > 70/min malo až 55 % všetkých našich pacientov a 48 % pacientov so sínusovým rytmom. Výsledky však nie sú lepšie ani v iných registroch. V našom súbore boli dokonca lepšie ako v zemapisne blízkyh krabínach. V nemeckej štúdií INTENSIFY pri chronickom systolickom SZ ($n = 1\,956$) bola priemerná vstupná hodnota SF 85/min [20]. V neselektovanom registri Austrian Heart Failure ($n = 1\,904$) malo 58 % pacientov SF > 70/min [8]. V nemeckom registri EVITA-HF u pacientov so SZREF ($n = 1\,853$) bol medián SF 80/min [12]. V našom súbore mali významne vyššiu SF pacienti, ktorí už boli hospitalizovaní pre SZ a pacienti, ktorí mali dávku betablokátora < 50 % cieľovej dávky.

Dávky betablokátorov a zmena nazerania na kontrolu srdcovej frekvencie

Odporúčania ESC z roku 2012 pre liečbu SZ uvádzajú snahu o dosiahnutie cieľových dávok betablokátorov [7]. Reálna prax je však značne odlišná najmä pre ich intoleranciu. Skutočne dosiahnuté dávky betablokátorov sú podstatne nižšie ako cieľové. Napr. vo francúzskom registri IMPACT RECO dosiahlo cieľovú dávku betablokátorov len 18 % z 1 919 ambulantných pacientov so SZ a hodnotu SF > 70/min malo až 55 % pacientov [21]. V našom súbore až 52 % pacientov malo dávku betablokátora < 50 % odporúčanej cieľovej dávky. Takmer identický výsledok 54 % zistili Jensen et al [22].

McAlister et al vykonali metaanalýzu 23 štúdií zameraných na liečbu betablokátormi u pacientov so SZ. Systolickú dysfunkciu ĽK malo 95 % z 19 209 pacientov. Rozptyl priemerných hodnôt EF ĽK bol v jednotlivých štúdiách 17–36 %. Zistili, že každá redukcia SF o 5 úderov/min redukovala celkovú mortalitu o 18 %.

Naproti tomu sa nezistil signifikantný vzťah medzi celkovou mortalitou a dávkou betablokátora [23]. Metaanalýza priniesla zásadnú zmenu nazerania na liečbu betablokátormi pri chronickom SZ – mortalitný benefit liečby betablokátormi signifikantne asocioje s rozsahom redukcie SF, ale nie s dávkou betablokátora [23].

Swedberg et al vykonali subanalýzu štúdie SHIFT u pacientov so systolickým SZ a sínusovým rytmom v závislosti od maximálne tolerovanej dávky betablokátora: žiadny betablokátor, < 25 %, 25–49 %, 50–99 % a 100 % cieľovej dávky betablokátora podľa ESC. Skúmali vplyv dávky betablokátora na primárny ukazovateľ, t.j. kardiovaskulárnu mortalitu + hospitalizácie pre SZ. Zistili len hranične významný trend magnitúdy efektu betablokátora vo vzťahu k jeho dávke. Podstatným zistením bol fakt, že klinický profit v štúdií SHIFT bol primárne daný mierou redukcie SF pomocou betablokátora a ivabradínu a nie samotnou dávkou betablokátora [24].

Pre prax je zásadný nasledujúci záver. Donedávna bola cieľom v liečbe chronického SZ maximálne tolerovaná dávka betablokátora, čím bližšia k cieľovej dávke podľa odporúčaní ESC, resp. podľa protokolov veľkých štúdií. Naproti tomu v súčasnosti nie je cieľom dávka betablokátora, ale účinok, hodnotený cieľovou SF. Optimálna hodnota SF u pacientov so SZ nebola dosiaľ v odporúčaniach mienkotvorných spoločností exaktne stanovená. V praxi sa u pacientov so SZREF a sínusovým rytmom snažíme najmä podľa výsledkov štúdií SHIFT a BEATIFUL, aby hodnota SF nepresahovala 70/min [25].

Treba zdôrazniť, že betablokátory sú základom farmakoterapie pri SZREF. Naproti tomu pri SZREF neexistujú definitívne dáta o profite z liečby betablokátormi. Do amerického registra OPTIMIZE-HF boli zahrnutí pacienti hospitalizovaní pre SZ a vhodní na liečbu betablokátormi. U pacientov so systolickou dysfunkciou ĽK (n = 3 001) betablokátory signifikantne redukovali celkovú mortalitu počas ročného sledovania o 23 % a rehospitalizácie pre SZ o 11 %. Naproti tomu efekt betablokátorov pri SZREF (n = 4 153) bol len diskretný a nesignifikantný, s mierou redukcie 6 %, resp. 2 % [26]. Analogicky v štúdií I-PRESERVE u pacientov so SZREF liečba betablokátormi neredukovala klinické riziko [4]. Aj v štúdií CHART-2 zlyhala liečba betablokátormi v redukcii mortality na SZ u pacientov so SZREF na rozdiel od pacientov so SZREF [5].

Výhodný spôsob redukcie SF pri chronickom SZ ponúka u pacientov so sínusovým rytmom inhibícia I_f prúdu ivabradínom. Zo štúdie SHIFT je známe, že ivabradín významne zlepšuje prognózu u symptomatických pacientov so SZREF, sínusovým rytmom a $SF \geq 70/\text{min}$, pretože významne redukoval kardiovaskulárnu mortalitu alebo hospitalizácie pre SZ o 18 %, samotné hospitalizácie pre SZ o 26 % a mortalitu na SZ o 26 % [27]. Najvyšší profit z liečby ivabradínom bol u pacientov so vstupnou $SF \geq 75/\text{min}$, pretože u nich významne redukoval nielen mortalitu na SZ, ale aj celkovú mortalitu a kardiovaskulárnu mortalitu. Najväčšia redukcia rizika bola u tých pacientov, u ktorých po 28 dňoch liečby klesla SF pod 60/min alebo poklesla

o vyše 10 úderov/min [28]. Klinická prax potvrdila vhodnosť kombinácie BB a ivabradínu pri SZREF.

Ivabradín významne zlepšuje prognózu nezávisle od závažnosti SZREF. Významne redukuje celkovú mortalitu, kardiovaskulárnu mortalitu, úmrtia na SZ a hospitalizácie pre SZ aj u najťažších pacientov so SZ, t.j. s $EF \leq 20 \%$ alebo v triede NYHA IV [29]. Existujú dáta, že z liečby ivabradínom môžu profitovať aj pacienti so SZREF. Krátkodobá liečba ivabradínom u nich zlepšuje záťažovú kapacitu [30]. Definitívna indikácia na liečbu ivabradínom pri SZREF však t.č. neexistuje. Optimalizácia diastolického plniaceho času však dáva logický predpoklad pre plánovanie klinických štúdií s ivabradínom u týchto pacientov.

Vzniká otázka, aký je podiel pacientov so SZREF, u ktorých je vhodná špecifická inhibícia I_f prúdu ivabradínom. Cullington et al definovali vhodnosť na liečbu inklúznymi kritériami štúdie SHIFT, t.j. $EF \leq 35 \%$ a sínusový rytmus so $SF \geq 70/\text{min}$. Súbor tvorilo 2 211 pacientov s $EF \leq 50 \%$. Uvedené kritériá spĺňalo z nich 19,4 % [31]. V našom neselektovanom súbore 4 738 pacientov s chronickým SZ sme identifikovali 28 % pacientov, ktorí boli symptomatickí (NYHA II–IV), mali sínusový rytmus a suboptimálnu $SF \geq 70/\text{min}$. U nich je potrebné individuálne optimalizovať dávku betablokátora alebo ivabradínu.

Limitácie

Limitáciou práce je fakt, že súbor nebol diferencovaný na podsúbory pacientov so srdcovým zlyhávaním a redukovanou, resp. zachovanou $EF \leq 50 \%$. V práci sa nezisťovali konkrétne limitácie liečby betablokátormi.

Záver

Napriek extenzívnej liečbe betablokátormi (94 % celého súboru) sme zistili vysoký podiel suboptimálnej SF pri chronickom SZ. Hodnoty $SF \geq 70/\text{min}$ malo 55,3 % všetkých pacientov a 48,1 % pacientov so sínusovým rytmom. Z neselektovaného súboru sme identifikovali 28 % pacientov, ktorí boli symptomatickí (NYHA II–IV), mali sínusový rytmus a neuspokojivú $SF \geq 70/\text{min}$. Hodnoty $SF \geq 70/\text{min}$ boli významne častejšie u pacientov, ktorí mali dávku betablokátora < 50 % cieľovej dávky podľa ESC v porovnaní s pacientami s dávkou $\geq 50 \%$ (58,0 % vs 52,4 %; $p < 0,001$). Podiel $SF \geq 70/\text{min}$ bol signifikantne vyšší u pacientov s anamnézou hospitalizácie pre SZ oproti dosiaľ nehospitalizovaným pacientom (56,8 % vs 53,7 %, $p < 0,05$). Up-titráciu dávky plánovali lekári len u 20,2 % pacientov liečených betablokátormi. Tento fakt poukazuje na potrebu kombinovanej bradykardizujúcej liečby.

Práca bola podporená edukačným grantom spoločnosti Servier Slovensko, spol. s r.o.

Literatúra

1. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic

dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641): 817–821.

2. Castagno D, Skali H, Takeuchi M et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(20): 1785–1795.

3. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Farmakoterapie chronického srdečního selhání po prvních 10 letech 21. století. *Vnitř Lék* 2011; 57(11): 959–965.

4. Böhm M, Perez AC, Jhund PS et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 2014; 16(7): 778–787.

5. Takada T, Sakata Y, Miyata S et al. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(3): 309–316.

6. Maeder MT, Kaye DM. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* 2012; 155(2): 249–256.

7. McMurray JJ, 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; 33(14): 1787–1847.

8. Fruhwald FM, Ulmer H, Pacher R et al. Heart rate and functional impairment are predictors of outcome in heart failure patients in the real world. Data from the Austrian Heart Failure registry. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123(11–12): 378–383.

9. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail* 2005; 11(3): 200–205.

10. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(8): 768–777.

11. Kociol RD, Peterson ED, Hammill BG et al. National survey of hospital strategies to reduce heart failure readmissions: findings from the Get with the Guidelines-Heart Failure registry. *Circ Heart Fail* 2012; 5(6): 680–687.

12. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVidence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(13): 1006–1014.

13. Jonsson A, Edner M, Alehagen U et al. Heart failure registry: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(1): 25–31.

14. Grundtvig M, Gullestad L, Hole T et al. Characteristics, implementation of evidence-based management and outcome in patients with chronic heart failure: results from the Norwegian heart failure registry. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; 10(1): 44–49.

15. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(10): 1173–1184.

16. Tebbe U, Tschöpe C, Wirtz JH et al. Registry in Germany focusing on level-specific and evidence-based decision finding in the treatment of heart failure: REFLECT-HF. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(8): 665–673.

17. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154(2): 260–266.

18. Borer JS, Böhm M, Ford I et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2813–2820.

19. Kapoor JR, Heidenreich PA. Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail* 2010; 16(10): 806–811.

20. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther* 2014; 31(9): 961–974.

21. de Groote P, Isnard R, Assayag P et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(12): 1205–1211.

22. Jensen J, Hedin L, Widell C et al. Characteristics of heart failure in the elderly—a hospital cohort registry-based study. *Int J Cardiol* 2008; 125(12): 191–196.

23. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150(11): 784–794.

24. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(22): 1938–1945.

25. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J et al. Srovnání amerických a evropských (českých) doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Vnitř Lék* 2014; 60(4): 366–374.

26. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(2): 184–192.

27. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875–885.

28. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(1): 11–22.

29. Borer JS, Böhm M, Ford I et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol* 2014; 113(3): 497–503.

30. Santos M, Leite-Moreira AF. Effect of ivabradine on heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(6): 608–609.

31. Cullington D, Goode KM, Cleland JG et al. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart* 2011; 97(23): 1961–1966.

prim. MUDr. Juraj Dúbrava, PhD., FESC

✉ dubrava@pe.unb.sk

Oddelenie neinvazívnej kardiológie Nemocnice sv. Cyrila a Metoda, UN Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakcie 5. 7. 2015

Přijato po recenzii 1. 10. 2015