

Rozkurczowa niewydolność serca: czynniki predykcyjne zgonu

Saadia Sherazi¹, Wojciech Zaręba²

¹Department of Medicine, Unity Health System, Rochester, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

²Department of Cardiology, University of Rochester Medical Center, Rochester,
Nowy Jork, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2011; 18, 3: 222–232

Streszczenie

Ocenia się, że u połowy pacjentów z objawami niewydolności serca (HF) występuje rozkurczowa niewydolność serca (DHF) definiowana jako podmiotowe i przedmiotowe objawy HF przy zachowanej frakcji wyrzutowej oraz nieprawidłowej funkcji rozkurczowej. Rozkurczowa niewydolność serca częściej występuje u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku. Niewydolność serca różni się etiologią — u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową u podłoża HF leży częściej nadciśnienie tętnicze, u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową dominuje podłoże niedokrwienne. Rozkurczowa HF wiąże się z dużą śmiertelnością porównywalną ze śmiertelnością w HF z obniżoną frakcją wyrzutową, w przypadku której odsetek 5-letniego przeżycia od pierwszego epizodu objawów HF wynosi 43%, oraz znacznie większą śmiertelnością w porównaniu z populacją ogólną. Mimo istotnego rozpowszechnienia choroby kliniczne i biologiczne czynniki prognostyczne w przypadku DHF nie zostały dobrze poznane. Dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań klinicznych odnoszące się do skutecznych strategii leczenia tej grupy pacjentów są ograniczone. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest podsumowanie informacji dotyczących śmiertelności oraz czynników predykcyjnych zgonu u osób z DHF w celu lepszego poznania rokowania. U takich pacjentów z gorszym rokowaniem wiążą się podeszły wiek, płeć męska, rasa inna niż biała, wywiad w kierunku choroby wieńcowej i występowanie migotania przedsionków. Wśród badań laboratoryjnych występowanie niedokrwistości oraz podwyższone stężenie natriuretycznego peptydu typu B wiążą się z gorszym rokowaniem. Spośród parametrów echokardiograficznych badania dwuwymiarowego oraz obrazowania metodą doplera tkankowego jako czynniki prognostyczne gorszego rokowania u pacjentów z DHF wymienia się frakcję wyrzutową lewej komory, współczynnik E/Ea wynoszący co najmniej 15, restrykcyjny typ napływu mitralnego (czas deceleracji ≤ 140 ms) oraz E_m mniejszy niż 3,5 cm/s. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 3: 168–179)

Słowa kluczowe: rozkurczowa niewydolność serca, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, śmiertelność

Adres do korespondencji: Saadia Sherazi, MD, MS, Department of Medicine Unity Health System, 1555 Long Pond Road, Rochester, NY 14626, USA, tel.: 585 723 7716, e-mail: ssherazi@unityhealth.org

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Wysocka

Wstęp

Rozkurczowa niewydolność serca (DHF, *diastolic heart failure*) to zespół kliniczny definiowany jako obecność objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca (HF, *heart failure*) z zachowaną frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) oraz nieprawidłową funkcją rozkurczową [1]. Zaburzenia funkcji rozkurczowej obejmują nieprawidłowe rozciąganie się, napelnianie i relaksację lewej komory w trakcie rozkurczu [2]. Rozkurczową niewydolność serca określa się również jako niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFPEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) lub HF z zachowaną funkcją skurczową, co odnosi się do pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności serca oraz prawidłową EF. Używanie tych określeń nie wymaga obiektywnego potwierdzenia dysfunkcji rozkurczowej. Ocenia się, że u prawie połowy pacjentów z niewydolnością serca frakcja wyrzutowa jest zachowana [3]. Choć częstota występowania HFPEF stale rośnie, w ciągu ostatnich kilku dekad nie poprawiło się przeżycie w tej grupie chorych [4].

Zespół kliniczny DHF wiąże się ze zwiększoną chorobowością. W badaniach wykazano podobną długość hospitalizacji, spadek aktywności życiowej oraz konieczność powtórnych hospitalizacji u pacjentów z HFPEF, jak u chorych z HF oraz obniżoną EF [5, 6]. Podaje się, że śmiertelność chorych z HFPEF jest równie wysoka, jak śmiertelność pacjentów z HF oraz upośledzoną funkcją skurczową, chociaż w kilku badaniach sugerowano, że przeżycie pacjentów z HFPEF jest lepsze. Oceniano, że współczynnik śmiertelności u chorych z DHF wynosi rocznie 5–8% w porównaniu z wartościami 10–15% wśród chorych z upośledzoną funkcją skurczową, podczas gdy w grupie kontrolnej osób porównywalnych pod względem wieku wynosi 1% [1]. W badaniu typu *nested case control* stwierdzono, że śmiertelność wśród pacjentów z HF i prawidłową EF wynosiła 8,7%, w porównaniu z 3,0% u osób z grupy kontrolnej w podobnym wieku [7]. W badaniu obejmującym 413 pacjentów hospitalizowanych z powodu HF z EF $\geq 40\%$ od marca 1996 roku do sierpnia 1998 roku, po 6-miesięcznym okresie obserwacji, stwierdzono podobny odsetek zgonów wśród osób z zachowaną EF, co wśród chorych z obniżoną EF (13% v. 21%, $p = 0,02$) [6]. Nie zauważono różnic dotyczących spadku aktywności życiowej pomiędzy grupami chorych z zachowaną i obniżoną EF (odpowiednio 30% v. 23%; $p = 0,14$). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących ryzyka ponownej hospitalizacji [współczynnik hazardu

(HR, *hazard ratio*) 1,01, $p = 0,96$] czy zmienności spadku aktywności życiowej lub zgonu [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,01, $p = 0,97$]. Wyniki tego badania pokazały, że w wartościach bezwzględnych śmiertelność i chorobowość związane z HFPEF w sposób znaczący narastają.

Tribouilloy i wsp. [8] przedstawili dane na temat długoterminowego rokowania u pacjentów z HFPEF po raz pierwszy hospitalizowanych z powodu objawów niewydolności serca. W ciągu 5 lat obserwacji 370 osób (56%) zmarło. U chorych z HFPEF stwierdzono istotnie niższy współczynnik przeżycia rocznego w porównaniu z populacją ogólną po skorygowaniu względem płci i wieku (43% v. 72%). Współczynnik przeżycia 5-letniego nie różnił się istotnie u pacjentów z zachowaną i obniżoną EF (43% v. 46%, $p = 0,95$). W obu grupach stwierdzano podobne współczynniki względne przeżycia w porównaniu z populacją ogólną. Podsumowując wyniki, badacze stwierdzili, że HFPEF wiąże się z równie złym rokowaniem, co HF z obniżoną EF, gdyż przeżycie 5-letnie po pierwszym epizodzie wynosi 43%, a śmiertelność jest znacznie wyższa niż w populacji ogólnej.

Na podstawie wyników badania populacyjnego Bhatia i wsp. [9] stwierdzili, że nieskorygowany współczynnik śmiertelności 30-dniowej wynosił 5% u pacjentów z EF $> 50\%$ w porównaniu z 7% u pacjentów z EF $< 40\%$ ($p = 0,08$), a po roku obserwacji odpowiednio 22% i 26%, $p = 0,07$. Skorygowane współczynniki śmiertelności rocznej również nie różniły się istotnie w obu badanych grupach (HR 1,13, $p = 0,18$). Współczynniki ponownych hospitalizacji z powodu HF oraz powikłań wewnętrznie szpitalnych nie różniły się w badanych grupach. Przeżycie pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną EF było podobne jak przeżycie osób z obniżoną EF.

W innych badaniach sugerowano lepsze rokowanie u pacjentów z HFPEF w porównaniu z chorymi z HF i upośledzoną funkcją skurczową. W badaniu *I-Preserve (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)* roczną śmiertelność u osób z HFPEF oceniono na 5,2% [10]. W tabelach 1 i 2 przedstawiono odpowiednio współczynniki śmiertelności u pacjentów z HFPEF/DHF na podstawie badań epidemiologicznych oraz kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych. Różnice wartości współczynników śmiertelności wynikają z wielu różnych czynników, w tym protokołów poszczególnych badań, wieku pacjentów, kryteriów oceny EF oraz badanej populacji szpitalnej lub ambulatoryjnej. Pacjenci z DHF w porównaniu z pacjentami z HF i obniżoną EF to zazwyczaj chorzy

Tabela 1. Podsumowanie współczynników śmiertelności na podstawie badań epidemiologicznych u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Badanie	Rodzaj	N	Badana populacja	Śmiertelność	Obserwacja
Vasan i wsp. [7]	Badanie typu <i>nested case control</i>	Chorzy z CHF: 73 Grupa kontrolna względem płci i wieku: 146	LVEF > 50 51% LVEF > 50 Pacjenci ambulatoryjni	Chorzy z prawidłową EF v. grupa kontrolna: 8,7% v. 3,0% Chorzy z obniżoną EF v. grupa kontrolna: 18,9% v. 4,1%	6,2 roku (mediana)
Owan i wsp. [4] 1/87 do 12/01	Badanie retrospektywne	n = 4596 Zachowana EF: 2167 Obniżona EF: 2429	LVEF ≥ 50 Pacjenci hospitalizowani	29% v. 32%	10,0 ± 4,2 roku
O'Connor i wsp. [21] 1/84 do 12/96	Badanie prospektywne	2498	LVEF > 40 II-IV klasa wg NYHA. Po cewnikowaniu serca	Śmiertelność 28%	5 lat
Smith i wsp. [6] 3/96 do 9/98	Badanie prospektywne	413	LVEF ≥ 40 Pacjenci hospitalizowani	Zachowana EF v. obniżona EF: 13% v. 21%	6 miesięcy
Bhatia i wsp. [9] 4/99 do 3/01	Badanie retrospektywne	2802	LVEF < 40 LVEF > 50%	22% v. 26%	Rok
Tribouilloy i wsp. [8] 1/00 do 12/00	Badanie prospektywne	799	LVEF ≥ 50% Pacjenci hospitalizowani	Zachowana EF v. obniżona EF: 57% v. 54%	5 lat

CHF (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność serca; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory

Tabela 2. Zestawienie danych dotyczących częstości zgonów w randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Badanie	N	Badana populacja	Protokół	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Częstość incydentów	Współczynnik hazardu (p)	Obserwacja
PEP-CHF [17]	850	HF i LVEF ≥ 45%	Peryndopryl 4 mg v. placebo	Śmiertelność całkowita i hospitalizacja z powodu HF	Pierwszorzędowy punkt końcowy Placebo v. peryndopryl: 25,1% v. 23,6% Śmiertelność całkowita: 13,3% v. 12,4% Śmiertelność roczna: 4,5% v. 4%	0,92 (0,5)	25 miesięcy
CHARM-Preserve [18]	3023	HF i LVEF > 40%	Kandesartan 32 mg v. placebo	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu HF	Pierwszorzędowy punkt końcowy Placebo v. kandesartan: 24% v. 22% Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 11,3% v. 11,2% Śmiertelność całkowita: 16,1% v. 15,7%	0,89 (0,118)	36 miesięcy
Digoxin [19]	988	HF i LVEF ≥ 45%	Digoksyna 0,25 mg v. placebo	Śmiertelność i hospitalizacja z powodu HF	Pierwszorzędowy punkt końcowy Placebo v. digoksyna: 24% v. 21% Śmiertelność całkowita: 23,4% v. 23,4%	0,82 (0,136)	37 miesięcy
I-Preseve [3]	4128	HF i LVEF ≥ 45%	Irbesartan 300 mg v. placebo	Śmiertelność całkowita i hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	Pierwszorzędowy punkt końcowy Placebo v. irbesartan: 21,1% v. 21,5% Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych: 14,6% v. 15% Śmiertelność roczna: 5,2% 25% nagłych zgonów	0,95 (0,35)	60 miesięcy

HF (*heart failure*) — niewydolność serca; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory

w starszym wieku, częściej płci żeńskiej, częściej obciążeni nadciśnieniem tętniczym, a rzadziej chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) [3, 11].

U pacjentów z DHF choroby sercowo-naczyniowe, w tym nagły zgon sercowy (26%), niewydolność serca (15%), zawał serca (5%) i udar mózgu (9%), stanowią najczęstszą przyczynę zgonu (60%), w dalszej kolejności znajdują się przyczyny pozasercowe (30%) oraz nieznanne (10%) [3]. Czynniki prognostyczne u pacjentów z HF i upośledzoną funkcją skurczową zostały dobrze poznane. Jednak w przypadku chorych z HFPEF pozostaje wiele wątpliwości dotyczących znaczenia czynników prognostycznych. Wiedza na temat ważnych klinicznych i biologicznych zmiennych może pomóc zidentyfikować podgrupy pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem niekorzystnego rokowania. Dane dotyczące skutecznego leczenia pacjentów z HF i dysfunkcją rozkurczową pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań klinicznych są dosyć ograniczone. W niniejszej pracy autorzy dokonują przeglądu piśmiennictwa na temat parametrów demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych, które istotnie wpływają na rokowanie u pacjentów z DHF.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze stanowi najistotniejszy czynnik ryzyka rozwoju dysfunkcji rozkurczowej. Choroba nadciśnieniowa może prowadzić do powstania HF poprzez wiele mechanizmów, w tym zwiększone obciążenie następcze, przerost lewej komory, zwłóknienie mięśnia sercowego i upośledzone napełnianie lewej komory. Uważa się, że dysfunkcja rozkurczowa to „faza przejściowa” między nadciśnieniem tętniczym a niewydolnością serca. W badaniach wskazuje się, że echokardiograficzne dowody dysfunkcji rozkurczowej są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju HF oraz nagłej śmierci sercowej [12].

W przekrojowym badaniu pochodzącym ze Stanów Zjednoczonych, prowadzonym w Olmsted County w stanie Minnesota u 20,8% uczestników stwierdzono łagodną, u 6,6% umiarkowaną, a u 0,7% ciężką dysfunkcję rozkurczową, przy czym 5,6% osób z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją skurczową miało prawidłową EF. Obecność łagodnych zaburzeń funkcji rozkurczowej (HR 8,31, $p \leq 0,001$) oraz umiarkowanej do ciężkiej dysfunkcji rozkurczowej (HR 10,17, $p \leq 0,001$) istotnie zwiększała ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [13]. Lepsza kontrola ciśnienia tętniczego prowadziła do istotnego zmniejszenia ryzyka rozwoju HF *de novo*. W badaniu SHEP (*Systolic Hypertension in the El-*

derly Program) oceniano rolę leków obniżających ciśnienie tętnicze w zapobieganiu powstania niewydolności serca u 4736 pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej chlortalidon w porównaniu z placebo lub atenolol w porównaniu z placebo. Leczenie prowadzone według modelu „*stepped care*” spowodowało obniżenie częstości powstawania HF *de novo*. Spadek ryzyka względnego (RR, *relative risk*) wynosił około 50% (RR 0,51, $p < 0,001$) [14].

Dane pochodzące z badania ALLHAT (*Anti-Hypertensive Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial*) wykazały, że chlortalidon istotnie zmniejsza częstość powstawania HFPEF *de novo* w porównaniu z lizinoprylem. Jednak wpływ chlortalidonu i lizinoprylu na zmniejszenie częstości powstawania HF z obniżoną frakcją wyrzutową nie różni się [15].

Właściwa kontrola ciśnienia tętniczego poprawia funkcję rozkurczową niezależnie od rodzaju stosowanego leku obniżającego wartości ciśnienia. W badaniu obejmującym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) większą niż 50% oraz cechami dysfunkcji rozkurczowej [16] oceniano hipotezę, że leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *rennin-angiotensin-aldosterone*) poprawiają funkcję rozkurczową lepiej niż inne leki obniżające ciśnienie tętnicze. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej bloker receptorów angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) — walsartan lub placebo. Jednocześnie osoby z obu grup poddano terapii innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze, niewpływającymi na układ RAA. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach ciśnienia tętniczego w obu grupach. Jednak prędkość mitralnego przepływu rozkurczowego oceniona w końcu 38. tygodnia leczenia w grupie chorych przyjmujących walsartan wzrosła o 0,60 cm/s w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,0001$) i o 0,44 cm/s w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0008$). We wnioskach autorzy wskazują, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dysfunkcją rozkurczową obniżenie ciśnienia tętniczego poprawia funkcję rozkurczową niezależnie od rodzaju stosowanego leku hipotensyjnego.

Badania kliniczne dotyczące HFPEF oraz DHF

Dane dotyczące skuteczności preparatów farmakologicznych u pacjentów z DHF pochodzące z dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych są dość ograniczone. Sumując, różne leki, włączając inhibitory konwertazy angiotensyny oraz

ARB, które jak potwierdzono, zmniejszają śmiertelność u osób z HF i obniżoną EF, nie wykazują podobnego działania u chorych z HFPEF. Krótki przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących pacjentów z DHF przedstawiono w tabeli 2.

Pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym wpływ peryndoprylu dodanego do leków moczopędnych u osób z HF i zachowaną funkcją lewej komory było badanie PEP-CHF (*Perindopril in Elderly Patients with Chronic Heart Failure*). Pacjentów w wieku 70 lat i starszych z rozpoznaniem HF, LVEF \geq 45% oraz parametrami echokardiograficznymi sugerującymi możliwe zaburzenia funkcji lewej komory losowo przydzielano do grupy otrzymującej peryndopryl w dawce 4 mg na dobę lub placebo. W badaniu nie wykazano różnic dotyczących śmiertelności ani częstości hospitalizacji z powodu HF [17].

W badaniu CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Mortality and Morbidity*) zaobserwowano, że zastosowanie kandensartanu nie zmniejsza śmiertelności u pacjentów z objawami HF oraz zachowaną LVEF. Jednak stwierdzono istotne zmniejszenie częstości ponownych hospitalizacji z powodu HF w grupie chorych otrzymujących kandensartan (230 v. 279, $p = 0,017$). W latach 1999–2000 3023 pacjentów z wywiadem zastoinowej niewydolności serca, z objawami HF w II–IV klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) oraz LVEF $>$ 40% losowo przydzielono do grupy przyjmującej kandensartan lub placebo. Chorzy w obu ramionach badania otrzymywali inne preparaty obniżające ciśnienie tętnicze. Po 36,6 miesiąca obserwacji (mediana) nie wykazano różnic w częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych między badanymi grupami (170 v. 170) [18].

W mniej znaczącym badaniu DIG (*Digitalis Investigation Group*) oceniano rolę digoksyny u pacjentów z HFPEF $>$ 45%. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 37 miesięcy nie wykazano, aby zastosowanie digoksyny zmniejszało śmiertelność całkowitą czy częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Jednak zauważono tendencję do zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów HF (HR 0,79, $p = 0,09$) [19].

W nowszym badaniu *I-Preserve* (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*), w którym brało udział 4128 pacjentów w wieku 60 lat i starszych, z objawami HF w II–IV klasie według NYHA i LVEF \geq 45%, podawano irbesartan w dawce 300 mg na dobę lub placebo. Roczna śmiertel-

ność w tym badaniu wyniosła 5,2%. Nie wykazano różnic dotyczących śmiertelności w grupie osób przyjmujących irbesartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR 0,95, $p = 0,35$). Zastosowanie irbesartanu nie zmniejszyło częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych w postaci zgonu i określonych protokołem hospitalizacji, a także nie przyniosło istotnych korzyści w odniesieniu do wcześniej określonych drugorzędowych punktów końcowych. Nawet analiza tak dużej grupy pacjentów, stanowiących połowę wszystkich chorych z HF (w obszarze objętym badaniem) nie dostarczyła wystarczających dowodów, by sformułować zalecenia dotyczące leczenia tych chorych [10].

Czynniki predykcyjne zgonu u pacjentów z HFPEF i DHF (tab. 3)

Dane demograficzne

U pacjentów z DHF za jeden z najważniejszych czynników rokowniczych uważa się wiek. Przybliżony współczynnik śmiertelności 5-letniej u osób z DHF w wieku poniżej 50 lat ocenia się na 15%. U chorych w wieku 50–70 lat współczynnik ten wynosi 33%, a powyżej 70. roku życia przekracza 50% [1]. Na podstawie badania DIG za ważne czynniki predykcyjne zgonu u pacjentów z HFPEF uznano starszy wiek oraz płeć męską. Skorygowany współczynnik hazardu dla jednego odchylenia standardowego dla wieku wyniósł 1,28, $p = 0,0019$, a współczynnik hazardu dla płci męskiej — 1,71, $p = 0,0005$. Innymi determinantami zgonu okazały się upośledzona funkcja nerek oraz gorsza klasa funkcjonalna [20].

Nie dowiedziono, aby pacjenci rasy innej niż biała cechowali się większym ryzykiem rozwoju HF z zachowaną EF czy gorszym rokowaniem niż chorzy rasy białej. W badaniu, które przeprowadzili O'Connor i wsp. [21], rasa inna niż biała okazała się czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów z HF i EF $>$ 40%. W badaniu brało udział 21% osób rasy innej niż biała. Powyższe wyniki podkreślają konieczność dokładniejszego poznania przebiegu choroby wśród mniejszości etnicznych w celu poprawy rokowania.

Choroba wieńcowa

Znanym czynnikiem ryzyka rozwoju HFPEF związanym również ze zwiększoną śmiertelnością jest choroba wieńcowa (CAD). W kilku badaniach potwierdzono, że CAD w przypadku HFPEF występuje rzadziej niż w przypadku HF z obniżoną frakcją wyrzutową. Spośród 52 187 pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF u 50% osób

Tabela 3. Czynniki predykcyjne zgonu u pacjentów z rozkurczową niewydolnością serca

Parametr kliniczny	Ocena ryzyka
Wiek	
Wzrost wraz z wiekiem dla każdego SD [20]	HR 1,28, p = 0,0019
Śmiertelność roczna [1]:	
< 50. roku życia	15%
50–70 lat	33%
> 70. roku życia	50%
Płeć męska [20]	HR 1,71
Rasa biała (skorygowany współczynnik ryzyka) [21]	RR 0,75
Choroba wieńcowa (skorygowany współczynnik ryzyka) [21]	RR 1,1
AF	
Przeżycie 5-letnie w przypadku rytmu zatokowego w porównaniu z AF [25]	72% v. 56%, p = 0,0001
LVEF ≥ 55%	62% v. 78%, p < 0,0001
LVEF 41–54%	57% v. 72%, p = 0,02
LVEF ≥ 55% (n = 5130)	HR 1,29, p = 0,0002
Niedokrwistość (względne ryzyko zgonu)	HR 1,57, p = 0,015
BNP	
Skorygowany OR dla oceny ryzyka śmiertelności [37]	OR 2,23, p < 0,0001
Czynnik predykcyjny śmiertelności z przyczyn sercowych oraz ponownej hospitalizacji z powodu CHF [39]	$\chi^2 = 17$, p < 0,0001
Stężenie BNP przed wypisem (ocena ryzyka zgonu i ponownej hospitalizacji) (po skorygowaniu względem zmiennych klinicznych) badanie derywacyjne [38]	HR 1,14 (95% CI 1,02–1,28), p = 0,027
Stężenie BNP przed wypisem > 350 ng/l (ocena ryzyka zgonu i ponownej hospitalizacji) badanie walidacyjne [38]	HR 12,6 (95% CI 5,7–28,1), p = 0,0001
Parametry echokardiograficzne:	
LVEF	
Obniżenie EF o każde 10% poniżej 45% [44]	Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wzrasta do 39%
Współczynnik E/Ea ≥ 15	
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i ponowna hospitalizacja z powodu CHF [39]	$\chi^2 = 13,6$, p = 0,0001
Restrykcyjny typ napływu mitralnego	
DT ≤ 140 ms [46]	HR 2 (95% CI 1,1–3,4), p = 0,02
Em < 3,5 cm/s [48]	HR 5,29 (95% CI 2,64–10,60)

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; HR (*hazard ratio*) — współczynnik hazardu; OR (*odds ratio*) — iloraz szans, RR (*risk ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; CHF (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność serca; DT (*deceleration time*) — czas deceleracji; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; BNP (*brain natriuretic peptide*) — mózgowy peptyd natriuretyczny; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; Em — prędkość ruchu mięśnia lewej komory w fazie szybkiego napływu

z HFPEF oraz u 59% chorych z obniżoną EF obserwowano CAD (p ≤ 0,0001) [5].

W badaniu obejmującym 2498 pacjentów z objawami niewydolności serca w II–IV klasie według NYHA i EF > 40% O'Connor i wsp. [21] opisywali znaczenie CAD jako czynnika prognostycznego. U 65% badanych występowała choroba wieńcowa, 62% chorowało na nadciśnienie tętnicze. Mediana

LVEF wynosiła 58%, a całkowita śmiertelność 5-letnia dla całej badanej populacji wyniosła 28%. W wieloczynnikowym modelu proporcjonalnego hazardu Coxa najsilniejszymi czynnikami ryzyka okazały się wiek, występowanie objawów IV klasy według NYHA oraz wskaźnik CAD. Wśród innych ważnych czynników ryzyka wymieniono cukrzycę, chorobę naczyń obwodowych oraz pochodzenie z mniejszości etnicznej.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) często występuje u pacjentów z rozkurczowymi zaburzeniami funkcji serca. W badaniu z Olmsted County w stanie Minnesota wykazano, że u 41% osób z HF i zachowaną EF występuje migotanie przedsionków [22]. Skorygowane względem wieku 5-letnie ryzyko pojawienia się AF u pacjentów z nieprawidłową relaksacją, pseudonormalnym oraz restrykcyjnym typem napełniania lewej komory wynosiło odpowiednio 12%, 14% oraz 21% [23].

Rusinaru i wsp. [24] oceniali zależność między AF a długoterminowym przeżyciem u pacjentów z HFPEF. Przez 5 lat obserwowano 3068 chorych z rozpoznaną po raz pierwszy HFPEF. Częstość występowania AF w badanej populacji wyniosła 36%. Migotanie przedsionków częściej stwierdzano u starszych pacjentów i u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Obecność AF wiązała się z większą śmiertelnością, głównie wynikającą z zaawansowanego wieku chorych. Na podstawie analizy jednej zmiennej AF wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością 5-letnią (HR 1,36, $p = 0,03$). Po skorygowaniu względem chorób współistniejących samo występowanie AF nie stanowiło czynnika predykcyjnego śmiertelności w odległej obserwacji.

W analizie podgrupy badania CHARM oceniano wpływ AF na ryzyko incydentów klinicznych u pacjentów z HF oraz z zaburzeniami lub bez zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory [4]. Chorych podzielono na grupy o obniżonej lub zachowanej EF na podstawie jej wyjściowych wartości ($\leq 40\%$ lub $> 40\%$). U osób z AF i zachowaną funkcją skurczową lewej komory stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (34% w odniesieniu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF) w porównaniu z badanymi z zachowaną EF oraz rytmem zatokowym (21%). Po skorygowaniu względem innych zmiennych występowanie AF na początku badania pozostało niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny niezależnie od wyjściowej wartości EF. Podobnie, wystąpienie *de novo* AF u pacjentów z zachowaną EF zwiększało bezwzględne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF z 20% do 47%.

Podobnie Pai i Varadarajan [25] badali implikacje prognostyczne AF jako funkcji LVEF u 8931 kolejnych pacjentów, u których wykonywano badanie echokardiograficzne. Migotanie przedsionków występowało u 11% osób z prawidłową LVEF ($\geq 55\%$, $n = 5130$) oraz u 18% z łagodnie obniżoną LVEF (41–54%, $n = 1209$). Wpływ AF na 5-letnie

przeżycie najwyraźniej uwidocznił się u pacjentów z prawidłową LVEF (62% *v.* 78%, $p < 0,0001$), a w następnej kolejności u chorych z łagodnie obniżoną LVEF (57% *v.* 72%, $p = 0,02$).

Rozbieżne wyniki dotyczące znaczenia rokowniczego AF w przypadku HFPEF w cytowanych badaniach mogą wynikać z różnych populacji badanych. Wpływ braku skurczu przedsionków może być różny wśród pacjentów, u których LVEF wynosi ponad 50%, niż u chorych, u których LVEF jest łagodnie obniżona do 40–50%. W badaniu przeprowadzonym przez Rusinaru i wsp. [24] LVEF u pacjentów wynosiła ponad 50%, podczas gdy do badania CHARM włączano chorych z EF $> 40\%$. Co więcej, wpływ AF może również zależeć od etiologii rozkurczowej HF. Raunso i wsp. [26] stwierdzili, że u osób z HF i wywiadem CAD przewlekłe AF wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu. Nie obserwowano zwiększonej śmiertelności u pacjentów z HF i utrwalonym AF, u których nie stwierdzano CAD. W cytowanym badaniu odnotowano istotny związek między etiologią HF a prognostycznym znaczeniem utrwalonego AF ($p = 0,003$).

Mamas i wsp. [27] przeprowadzili metaanalizę prognostycznego znaczenia AF w przypadku HF [27]. Autorzy przeanalizowali 16 badań, w 5 z nich oceniano chorych z zachowaną LVEF. Analizując zsumowane dane z 3 spośród tych badań, wykazano, że śmiertelność wśród chorych z HF oraz AF wynosiła 35,3% w porównaniu z 20,3% u pacjentów z HF i prawidłowym rytmem zatokowym ($p < 0,0001$). Jednak w żadnym z tych badań nie oceniano przyczyn zgonów, dlatego też nie jest jasne, czy zwiększona śmiertelność wynika z HF, udaru, CAD czy przyczyn niekardiologicznych.

Niedokrwistość

U pacjentów z HF często współistnieje niedokrwistość, definiowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako stężenie hemoglobiny poniżej 12 g/dl u kobiet i poniżej 13 g/dl u mężczyzn [28]. W badaniu dużej populacji, na podstawie analizy kodów dziewiątej rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD9, *International Classification of Diseases ninth revision*), oceniono, że u 58% pacjentów z HF występuje niedokrwistość chorób przewlekłych [29]. Częstość występowania niedokrwistości u osób z zachowaną EF i skurczową dysfunkcją lewej komory była podobna: odpowiednio 27% i 25%. W podgrupie badania CHARM wśród chorych z niedokrwistością w porównaniu z chorymi z prawidłowym stężeniem hemoglobiny zanotowano odpowiednio 133 i 69 zgonów oraz 527 i 352 hospitalizacje na 1000 pacjentolat ($p < 0,001$) [30].

Dokładnych mechanizmów leżących u podłoża niedokrwistości i zwiększonej śmiertelności pacjentów z HF dobrze nie wyjaśniono. Kilka z zaproponowanych mechanizmów etiologicznych zakłada hemodylucję powodującą stan „pseudoniedokrwistości”, upośledzoną gospodarkę żelazem, zaburzenia funkcji nerek, niewystarczającą produkcję erytropoetyny, aktywację cytokin prozapalnych oraz neurohormonów, co prowadzi do niedokrwistości chorób przewlekłych [28]. Zwiększona śmiertelność obserwowana u chorych z HF z niedokrwistością wynika ze złożonych interakcji między wieloma współistniejącymi czynnikami. Bardzo wysokie stężenie hemoglobiny (≥ 17 g/dl) lub bardzo niskie (< 13 g/dl) wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem zgonu i ponownej hospitalizacji z powodu HF niezależnie od funkcji skurczowej [31].

Tehrani i wsp. [32] doszli do wniosku, że u pacjentów z DHF występowanie niedokrwistości wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością 5-letnią. Prezentowane wyniki pochodziły z retrospektywnej analizy 294 chorych z HF i zachowaną LVEF $\geq 50\%$, spośród których u 162 stwierdzano niedokrwistość według definicji WHO. W tej samej pracy u osób w podeszłym wieku (> 75 rż.) z rozkurczową HF obserwowano wyższe współczynniki śmiertelności i gorsze rokowanie. Występowanie niedokrwistości nie wpływało na częstość ponownych hospitalizacji w ciągu okresu obserwacji wynoszącego w tym badaniu średnio $3,3 \pm 1,8$ roku.

Kerzner i wsp. [33] w badaniu obejmującym 359 hospitalizowanych pacjentów nie stwierdzili korelacji pomiędzy stężeniem hemoglobiny a śmiertelnością u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat). Niższe stężenie hemoglobiny wiązało się z gorszym przeżyciem u chorych poniżej 75. roku życia.

W cytowanym badaniu u 43,5% stwierdzano zachowaną LVEF ($\geq 40\%$). Ze względu na stężenie hemoglobiny pacjentów podzielono na 3 kategorie: u 41% chorych stężenie hemoglobiny wynosiło mniej niż 11,5 g/dl; u 38,4% — 11,5–13,4 g/dl; u 17,5% — co najmniej 13,5 g/dl [33].

Pomimo wzrastającej liczby doniesień potwierdzających znaczenie niedokrwistości u pacjentów z HF nie sformułowano praktycznych zaleceń odnoszących się do oceny i postępowania w przypadku niedokrwistości w tej grupie chorych. Zastosowanie suplementacji żelaza oraz preparatów pobudzających erytropoezę w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny 11,0–12,0 g/dl można rozważyć u chorych ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek zgodnie z zaleceniami *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [34].

Peptyd natriuretyczny typu B

Peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) to neurohormon syntetyzowany przez miokardium, który ma istotne znaczenie w utrzymaniu równowagi wodno-elektrolitowej [35]. Uwalniany jest w odpowiedzi na rozciągnięcie ściany miokardium, na skutek zwiększonej objętości czy też zwiększonego ciśnienia. Odgrywa rolę w zapobieganiu przeciążeniu objętościowemu poprzez zahamowanie układu RAA, działa natriuretycznie, moczopędnie oraz rozszerza naczynia krwionośne [36]. W ostatnich badaniach oceniano wartość prognostyczną stężenia w osoczu izolowanego BNP lub w kombinacji z parametrami echokardiograficznymi u pacjentów z objawami dekomensacji DHF.

Znaczenie prognostyczne stężenia BNP w osoczu w odniesieniu do śmiertelności wewnątrzszpitalnej u chorych ze zdekomensowanymi objawami HF oceniano u 48 629 osób na podstawie bazy danych ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*). Stężenie BNP mierzono w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrych objawów dekomensacji HF. Śmiertelność wewnątrzszpitalną określano dla poszczególnych kwartyli BNP w całej badanej kohorcie oraz oddzielnie dla grup pacjentów z obniżoną LVEF $< 40\%$ ($n = 19\,544$), z zachowaną LVEF $\geq 40\%$ ($n = 18\,164$), jak również z LVEF $> 50\%$ ($n = 12\,631$). Zauważono prawie liniową zależność pomiędzy kwartylem BNP a śmiertelnością wewnątrzszpitalną dla całej badanej kohorty [Q1 (1,9%), Q2 (2,8%), Q3 (3,8%), Q4 (6,0%), $p < 0,0001$]. Wykazano, że stężenie BNP stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu u pacjentów zarówno z obniżoną, jak i z zachowaną funkcją skurczową, a powyższy związek między stężeniem BNP a śmiertelnością pozostawał niezależny od istotnych klinicznych i laboratoryjnych zmiennych (skorygowany OR 2,23, $p < 0,0001$) [37].

Logeart i wsp. [38] oceniali wartość prognostyczną seryjnych oznaczeń BNP dla oceny ryzyka wczesnego zgonu lub ponownej hospitalizacji u pacjentów przyjętych do szpitala z powodu zaostrzenia HF. Do badania włączono 114 osób (badanie derywacyjne) oraz 109 osób (badanie walidacyjne). Pomiarów BNP dokonywano po przyjęciu do szpitala, a następnie w dniu wypisu lub dzień przed wypisem. U wszystkich pacjentów dodatkowo przeprowadzono badanie echokardiograficzne w celu oceny LVEF, typu napływu mitralnego oraz skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej. Wysokie stężenie BNP przed wypisem okazało się najbardziej istotnym czynnikiem predykcyjnym zgonu w krótkim okresie lub ponownego przyjęcia do szpitala

z powodu zaostrzenia objawów HF. W badaniu wykazano, że stężenie BNP przed wypisem ma większe znaczenie prognostyczne niż większość powszechnie stosowanych zmiennych klinicznych i parametrów echokardiograficznych.

Dokainish i wsp. [39] podawali, że stężenie BNP przed wypisem oraz współczynnik E/Ea (prędkość wczesnorozkurczowego napływu mitralnego w doplerze tkankowym/prędkość pierścienia mitralnego w doplerze tkankowym) u pacjentów przyjętych z powodu zaostrzenia objawów HF stanowią silne czynniki predykcyjne zgonu z przyczyn sercowych i ponownej hospitalizacji z powodu HF.

Parametry echokardiograficzne

American Heart Association i American College of Cardiology zalecają wstępną ocenę kliniczną pacjentów z HF z zastosowaniem dwuwymiarowego badania echokardiograficznego z opcją doplera w celu pomiaru LVEF, wymiarów lewej komory, grubości ścian i funkcji zastawek [40]. Badanie echokardiograficzne dostarcza nie tylko informacji diagnostycznych odnoszących się do funkcji lewej komory i zaburzeń funkcji zastawek, parametry echokardiograficzne mają również znaczenie prognostyczne [41, 42].

Frakcja wyrzutowa lewej komory

Frakcja wyrzutowa lewej komory to parametr powszechnie stosowany do oceny funkcji lewej komory i jak wykazano, może on służyć jako czynnik prognostyczny zgonu u pacjentów z niską EF [43]. Zależność między wartościami EF a niekorzystnym incydemem zakończonym zgonem lub nie oceniano u 7599 osób objętych badaniem populacyjnym CHARM [44]. Średnia wartość LVEF wynosiła $38,8 \pm 14,9\%$. We wnioskach z badania stwierdzono, że LVEF stanowi czynnik predykcyjny zgonu (lepsze rokowanie wiązało się z wyższą frakcją wyrzutową) u pacjentów z LVEF < 45% (dla dalszego wzrostu LVEF > 45% ryzyko zgonu pozostawało stałe). Zmniejszenie EF o każde 10% poniżej wartości 45% wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 39%.

Prędkości napływu mitralnego oraz obrazowanie metodą doplera tkankowego

U pacjentów ze skurczową i rozkurczową HF badano prędkości napływu mitralnego, wykorzystując metodę Dopplera, a ostatnio również parametry oceniane metodą doplera tkankowego (TDI, *tissue Doppler imaging*) [39, 45]. Akkan i wsp. [46] badali wartość prognostyczną czasu decelacji (DT, *deceleration time*) u 972 pacjentów z objawami HF.

Restrykcyjny typ napływu mitralnego, który definiowano jako $DT \leq 140$ ms, stanowił niezależny czynnik predykcyjny zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 51 miesięcy. U pacjentów z LVEF $\geq 50\%$ współczynnik hazardu dla $DT \leq 140$ ms wynosił 2 (współczynnik ufności: 1,1–3,4, $p = 0,02$).

Moller i wsp. [47] oceniali pseudonormalny oraz restrykcyjny typ napływu mitralnego u osób z zawałem serca. Badanie echokardiograficzne wykonano w ciągu 24 godzin u 125 pacjentów z pierwszym w życiu zawałem serca. Prawidłowy typ napełniania definiowano jako $DT 140\text{--}240$ ms i prędkość propagacji (V_p , *propagation velocity*) w badaniu M-mode z użyciem kolorowego doplera przekraczającą lub równą 45 cm/s. Jako upośledzoną relaksację określono $DT \geq 240$ ms; napełnianie pseudonormalne definiowano jako $DT 140\text{--}240$ ms oraz $V_p < 45$ cm/s, a restrykcyjny typ napełniania jako $DT < 140$ ms. W ciągu okresu obserwacji wynoszącego 12 ± 7 miesięcy 33 pacjentów zmarło. Żadna z osób, u których stwierdzano prawidłowy profil napływu, nie zmarła. W ciągu obserwacji zmarło 5 pacjentów z upośledzoną relaksacją, 11 z pseudonormalnym profilem napływu oraz 17 z restrykcyjnym typem napływu mitralnego. Udowodniono, że pseudonormalny typ napływu, restrykcyjny typ napływu i występowanie objawów w II klasie Killipa lub powyżej stanowią niezależne czynniki prognostyczne zgonu z przyczyn sercowych. Po włączeniu do analizy profilu napełniania lewej komory LVEF nie stanowiła niezależnego czynnika prognostycznego. Powyższe wyniki wskazują, że ocena profilu napełniania lewej komory dostarcza więcej informacji prognostycznych niż tylko ocena parametrów skurczowych.

Obrazowanie metodą TDI umożliwia pomiary prędkości poszczególnych części miokardium podczas cyklu pracy serca. Pomiary wczesnorozkurczowej prędkości ruchu pierścienia mitralnego (E_a) czy segmentów miokardium (E_m) są względnie niezależne od obciążenia wstępnego i odzwierciedlają relaksację mięśnia sercowego. Wang i wsp. [48] oceniali inkrementalną rokowniczą wartość TDI jako dodatkowej zmiennej poza standardową oceną napływu mitralnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. Występowanie pseudonormalnego oraz restrykcyjnego profilu napełniania wiązało się ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym zgonu z przyczyn sercowych okazała się wartość E_m . Wartość E_m mniejsza niż 3,5 cm/s cechowała się użytecznością prognostyczną większą niż dane kliniczne czy standardowe parametry echokardiograficzne przerostu lewej komory bądź też profilu napełniania rozkurczowego.

Wzrastającą wartość predykcijną TDI ocenia- no w niewielkim badaniu obejmującym 110 pacjen- tów z HF [39]. Do badania włączono osoby z LVEF < 35% (54 pacjentów), w granicach 36–49% (15 pacjentów) oraz LVEF \geq 50% (41 pacjentów). Współczynnik napływu mitralnego do prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego (E/Ea) i stężenie BNP znalazły się wśród istotnych czynników predykcyjnych ponownej hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowych. Stężenie BNP przekraczające lub równe 250 pg/ml i współczynnik E/Ea wynoszący 15 i powyżej ce- chowały się wysoką wartością predykcijną, której nie zwiększały dodatkowo standardowe czynniki predykcyjne, takie jak LVEF oraz szybkość napły- wu mitralnego.

W innym badaniu, obejmującym 239 kolejnych pacjentów przyjętych do szpitala z powodu ostrych zespołów wieńcowych, u których wykonano bada- nie echokardiograficzne, wyliczono współczynnik wczesnego napływu mitralnego do prędkości wczes- norozkurczowej pierścienia mitralnego. Po 2-letniej obserwacji stwierdzono, że wskaźnik E/Ea wy- noszący 15 i powyżej stanowi niezależny czynnik pre- dykcyjny zgonu z przyczyn sercowych [49].

Podsumowując, pseudonormalny profil napły- wu, restrykcyjny profil napływu, E_m mniejsze niż 3 cm/s i E/Ea wynoszący co najmniej 15 stanowią niezależne czynniki prognostyczne zgonu z przy- czyn sercowych u pacjentów zarówno ze skurczową, jak i rozkurczową HF oraz u osób z zawałem serca i chorobą nadciśnieniową. W celu zrozumienia me- chanizmów leżących u podłoża tych zależności oraz oceny, czy są one pochodnymi śmiertelności z po- wodu HF czy nagłych zgonów sercowych, konieczne są dalsze badania.

Parametry elektrokardiograficzne i dostępne w badaniu Holtera

Opisano różnice w elektrokardiogramie (EKG) pacjentów z DHF w porównaniu z chorymi ze skur- czową HF [50]. U osób z DHF częściej stwierdza- no AF, opisywano wolniejszy rytm serca, węższy QRS (102 ± 35 ms *v.* 122 ± 41 ms, $p < 0,001$) oraz krótszy odstęp QTc niż u pacjentów ze skurczową HF. Częstość występowania bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) u pa- cjentów z HF oceniano na 25%.

Jednak wśród chorych z LVEF \geq 40% częstość występowania LBBB oceniano na 12,3% [51]. Obec- ność pełnego LBBB u pacjentów z HF wiąże się z 70-procentowym wzrostem śmiertelności całko- witej. Związek obecności LBBB ze śmiertelnością u chorych z HFPEF pozostaje nieznanym.

Ostatnio opisywano nowe parametry w bada- niu EKG metodą Holtera, które mogą mieć znacze- nie prognostyczne w przypadku HFPEF. Cygankie- wicz i wsp. [52] oceniali 112 pacjentów z HF i za- chowaną funkcją lewej komory pod kątem turbu- lencji rytmu serca (HRT, *heart rate turbulence*). U 49% badanych stwierdzono nieprawidłowe war- tości HRT. Średnia wartość początku turbulencji i nachylenia turbulencji wynosiły odpowiednio 0,87% oraz 6,05 ms/RR. Nieprawidłowe parametry HRT odzwierciedlały nasilenie HF. W innym bada- niu obejmującym 651 pacjentów wykonano 24-go- dzinne monitorowanie EKG metodą Holtera w celu oceny wartości prognostycznej QT/RR w odniesie- niu do śmiertelności pacjentów z HF [53]. U 44% chorych LVEF wynosiła ponad 35%. Wzrastające krzywe QT/RR niezależnie wiązały się ze zwięk- szoną śmiertelnością całkowitą. W celu oceny wpły- wu nieprawidłowości HRT i krzywej QT/RR na śmiertelność chorych z HFPEF konieczne jest prze- prowadzenie dalszych badań.

Zastosowanie terapii resynchronizującej (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) aktualnie ogranicza się do pacjentów z LVEF \leq 35%. Wzrasta zaintere- sowanie oceną roli CRT u pacjentów z DHF. W ostat- nio przeprowadzonej retrospektywnej analizie da- nych z badania PROSPECT oceniono czynniki pre- dykcyjne odpowiedzi na CRT u pacjentów z HF i LVEF > 35%. Wykazano, że pacjenci z LVEF > 35%, z objawami w III–IV klasie funkcjonalnej według NYHA oraz szerokością QRS > 130 ms mogą odnieść korzyści kliniczne i strukturalne z za- stosowania CRT [54]. Penicka i wsp. [55] stwier- dzili ograniczenie dyssynchronii i poprawę kliniczną w postaci obniżenia klasy funkcjonalnej i podwyż- szenia wydolności fizycznej u pacjentów z DHF, u których zastosowano CRT. Terapię resynchroni- zującą, stanowiącą wartościową opcję dla pacjentów z DHF oraz LBBB, należy formalnie ocenić w pro- spektywnych, randomizowanych badaniach wielo- ośrodkowych.

Podsumowanie i wnioski

Rozkurczowa niewydolność serca aktualnie stanowi ponad 50% wszystkich przypadków HF. Śmiertelność i chorobowość pacjentów z DHF są porównywalne ze stwierdzanymi u chorych z obni- żoną EF. U osób z DHF nie udało się potwierdzić korzyści płynących ze stosowania preparatów far- makologicznych, które przynoszą dobre efekty pa- cjentom z HF i obniżoną EF. Jednak postępowanie u tych chorych powinno obejmować leczenie nad- ciśnienia tętniczego, utrzymywanie prawidłowego

rytmu zatokowego i zapobieganie niedokrwieniu mięśnia sercowego i cukrzycy [56]. Należy prowadzić badania dotyczące nowych strategii leczenia i postępowania u pacjentów z DHF, w tym farmakoterapii, parametrów EKG, holtera i wszczepialnych urządzeń. Jedną z tych możliwości jest zastosowanie nowego leku przeciwdławicowego ranolazyny, który blokuje dośrodkowy prąd sodowy i zmniejsza stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego. Ranolazyna potencjalnie może stać się lekiem podawanym w przypadku DHF.

Oświadczenie

Dr Sherazi otrzymał nagrodę od *Empire Clinical Research Investigator Program*, wspierającą powstanie powyższej pracy.

Autorzy nie zgłaszali żadnego konfliktu interesów w odniesieniu do powyższej pracy.

Piśmiennictwo

1. Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387–1393.
2. Aurigemma G.P. Diastolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 103.
3. Zile M.R., Gaasch W.H., Anand I.S. i wsp. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010; 121: 1393–1405.
4. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 251–259.
5. Yancy C.W., Lopatin M., Stevenson L.W., De Marco T., Fonarow G.C., ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 76–84.
6. Smith G.L., Masoudi F.A., Vaccarino V., Radford M.J., Krumholz H.M. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: Mortality, readmission, and functional decline. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1510–1518.
7. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., Evans J.C., Reiss C.K., Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1948–1955.
8. Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H. i wsp. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: A 5 year prospective population-based study. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 339–347.
9. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. i wsp. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 260–269.
10. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. i wsp. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2456–2467.
11. 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.
12. Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L., Gardin J., Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The cardiovascular health study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1042–1048.
13. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Jr., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
14. Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. i wsp. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278: 212–216.
15. Davis B.R., Kostis J.B., Simpson L.M. i wsp. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008; 118: 2259–2267.
16. Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A. i wsp. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: A randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 2079–2087.
17. Cleland J.G., Tendera M., Adams J. i wsp. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2338–2345.
18. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserve Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
19. Ahmed A., Rich M.W., Fleg J.L. i wsp. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006; 114: 397–403.
20. Jones R.C., Francis G.S., Lauer M.S. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1025–1029.
21. O'Connor C.M., Gattis W.A., Shaw L., Cuffe M.S., Califf R.M. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 863–867.
22. Olsson L.G., Swedberg K., Ducharme A. i wsp. 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. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1997–2004.
23. Tsang T.S., Gersh B.J., Appleton C.P. i wsp. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1636–1644.
24. Rusinaru D., Leborgne L., Peltier M., Tribouilloy C. Effect of atrial fibrillation on long-term survival in patients hospitalised for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 566–572.
25. Pai R.G., Varadarajan P. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction. *Clin. Cardiol.* 2007; 30: 349–354.

26. Raunso J., Pedersen O.D., Dominguez H. i wsp. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 692–697.
27. Mamas M.A., Caldwell J.C., Chacko S., Garratt C.J., Fath-Ordoubadi F., Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 676–683.
28. Anand I.S. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 501–511.
29. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223–225.
30. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M.B. i wsp. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2006; 113: 986–994.
31. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. i wsp. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) study. *Circulation* 2006; 113: 2713–2723.
32. Tehrani F., Phan A., Morrissey R., Chien C., Rafique A., Schwarz E.R. The prognostic value of anemia in patients with diastolic heart failure. *Tex. Heart Inst. J.* 2009; 36: 220–225.
33. Kerzner R., Gage B.F., Rich M.W. Anemia does not predict mortality in elderly patients with heart failure. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2007; 16: 92–96.
34. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Available at: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/>. Accessed June 2008. 2008.
35. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 321–328.
36. Parekh N., Maisel A.S. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24: 155–160.
37. Fonarow G.C., Peacock W.F., Phillips C.O., Givertz M.M., Lopatin M., ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1943–1950.
38. Logeart D., Thabut G., Jourdain P. i wsp. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 635–641.
39. Dokainish H., Zoghbi W.A., Lakkis N.M. i wsp. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1223–1226.
40. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. i wsp. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154–e235.
41. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566.
42. Rihal C.S., Nishimura R.A., Hatle L.K., Bailey K.R., Tajik A.J. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772–2779.
43. St John Sutton M., Pfeffer M.A., Moye L. i wsp. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: Baseline predictors and impact of long-term use of captopril: Information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997; 96: 3294–3299.
44. Solomon S.D., Anavekar N., Skali H. i wsp. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005; 112: 3738–3744.
45. Xie G.Y., Berk M.R., Smith M.D., Gurley J.C., DeMaria A.N. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 132–139.
46. Akkan D., Kjaergaard J., Moller J.E. i wsp. Prognostic importance of a short deceleration time in symptomatic congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 689–695.
47. Moller J.E., Sondergaard E., Poulsen S.H., Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: A serial color M-mode Doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1841–1846.
48. Wang M., Yip G.W., Wang A.Y. i wsp. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 820–826.
49. Richardson-Lobbedez M., Marechaux S., Bauters C. i wsp. Prognostic importance of tissue Doppler-derived diastolic function in patients presenting with acute coronary syndrome: A bedside echocardiographic study. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9: 594–598.
50. Zareba K.M., Shenkman H.J., Bisognano J.D. Comparison of acute electrocardiographic presentation in patients with diastolic vs systolic heart failure. *Congest. Heart Fail.* 2009; 15: 165–169.
51. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M. i wsp. Left bundle-branch block is associated with increased one-year sudden and total mortality rate in 5,517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 143: 398–405.
52. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. i wsp. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 1635–1640.
53. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. i wsp. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 1066–1072.
54. Chung E.S., Katra R.P., Ghio S. i wsp. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction > 35%: A PROSPECT trial substudy. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 581–587.
55. Penicka M., Kocka V., Herman D., Trakalova H., Herold M. Cardiac resynchronization therapy for the causal treatment of heart failure with preserved ejection fraction: Insight from a pressure-volume loop analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 634–636.
56. Kazik A., Wilczek K., Poloński L. Management of diastolic heart failure. *Cardiol. J.* 2010; 17: 558–565.