

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

I. interní klinika – kardiologická

Přednosta: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA



Lékařská
fakulta

Vybrané aspekty farmakoterapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory

Disertační práce

MUDr. Luděk Pavlů

Školitel: doc. MUDr. Jana Petřková, Ph.D.

Olomouc 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškerou použitou literaturu.

V Olomouci dne 17.01.2023

MUDr. Luděk Pavlů

Poděkování

Děkuji doc. MUDr. Janě Petřkové, Ph.D. za vedení, cenné rady a připomínky. Prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., FESC, FACC, MBA, děkuji za podporu ve vědecko-výzkumné a klinické činnosti na I. Interní klinice – kardiologické Fakultní nemocnice Olomouc. Doc. RNDr. Ondřejovi Holému, Ph.D., za spolupráci a předané zkušenosti v oblasti epidemiologie. V neposlední řadě děkuji všem spoluautorům publikací a klinických databází.

Grantová podpora

Tato dizertační práce vznikla s dílčí podporou následujících projektů: IGA UP: LF2021_014, IGA UP: LF2022_005 a CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 (ENOCH).

Jméno a příjmení autora: MUDr. Luděk Pavlů

Název disertační práce: Vybrané aspekty farmakoterapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory

Obor: Vnitřní nemoci

Školitel: doc. MUDr. Jana Petřková, Ph.D.

Rok obhajoby disertační práce: 2023

Abstrakt:

Farmakoterapie je zásadní intervencí, která mění mortalitu a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

Prvním cílem práce bylo retrospektivně porovnat základní charakteristiky a reálnou farmakoterapii pacientů v intervenční skupině studie Paradigm-HF se 104 pacienty z Moravian Midlands Registry (MMR). Mezi většinou porovnávaných klinických parametrů byly rozdíly malé, kromě věku, BMI, vyšší sérové koncentrace kreatininu (101.9 ± 36.0 vs 99.9 ± 26.5 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,0001$) a nižší ejekční frakce levé komory (27.8 ± 6.9 vs 29.6 ± 6.1 %, $p = 0,04$). U pacientů v MMR skupině byly před zahájením terapie sacubitrilem/valsartanem podávány podstatně nižší dávky ACEi – ramiprilu (7.0 ± 3.1 mg vs 4.8 ± 2.9 mg, $p < 0,0001$) s trendem nižších dávek ARB (losartan 67.1 ± 30.2 vs 39.6 ± 32.0 mg a valsartan 181.5 ± 71.1 vs 130.9 ± 82.2 mg). Dále jsme v MMR skupině našli vyšší prevalenci implantabilních kardioverter-defibrilátorů a srdeční resynchronizační terapie.

Druhým cílem práce bylo prospektivně zhodnotit adherenci k farmakoterapii pomocí testování sérových hladin léčiv a porovnat klinické a biochemické parametry adherentních a neadherentních pacientů. Z 247 zařazených pacientů bylo 82,5 % pacientů adherentních k farmakoterapii, 17,5 % bylo neadherentních, 3,6 % bylo kompletně neadherentních. Mezi adherentními a neadherentními pacienty nebyly v klinických parametrech žádné signifikantní rozdíly. U laboratorních parametrů se obě skupiny lišily pouze v sérových hladinách sodíku, chloridů a močoviny. Věk pacientů pod 60 let byl jediný statisticky významný prediktor nonadherence (OR 2,15, $p = 0,018$).

Klíčová slova: srdeční selhání, terapie, farmakoterapie, adherence, sérové hladiny léků

Name of author: MUDr. Luděk Pavlů

Title of doctoral thesis: Selected aspects of pharmacotherapy of chronic heart failure with reduced ejection fraction of the left ventricle

Branch of postgradual study: Internal Medicine

Supervisor: doc. MUDr. Jana Petřková, Ph.D.

Year of presentation: 2023

Abstract:

Pharmacotherapy is an essential intervention that improves mortality and morbidity in heart failure patients.

The first aim of the work was to retrospectively compare the baseline characteristics and pharmacotherapy of patients in the interventional group of Paradigm-HF study with 104 patients from Moravian Midlands Registry (MMR). There are minimal differences between the majority of compared clinical parameters, except for age, BMI, higher serum creatine level (101.9 ± 36.0 vs 99.9 ± 26.5 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$) and lower left ventricular ejection fraction (27.8 ± 6.9 vs 29.6 ± 6.1 %, $p = 0.04$). There was substantially lower dosage of administered ACEi – ramipril (7.0 ± 3.1 mg vs 4.8 ± 2.9 mg, $p < 0.0001$) and tendency toward lower dosage of ARBs (losartan 67.1 ± 30.2 vs 39.6 ± 32.0 mg and valsartan 181.5 ± 71.1 vs 130.9 ± 82.2 mg) prior to commencing sacubitril/valsartan therapy. We found higher prevalence of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in the MMR.

The second aim of the work was to prospectively evaluate pharmacotherapy adherence using serum drug level testing and to compare clinical and biochemical parameters of adherent and non-adherent patients. In 247 patients, we found 82.5% patients were adherent to pharmacotherapy, 17.5% were non-adherent, 3.6% were completely non-adherent. There were no significant differences in clinical parameters between the adherent and non-adherent. Regarding laboratory parameters, the two groups differed only in the serum levels of sodium, chloride and urea. Patients aged < 60 years were more likely to be non-adherent (OR 2.15, $p = 0.018$).

Key words: heart failure, therapy, pharmacotherapy, adherence, serum drug levels

Obsah

Cíle práce.....	9
1 Úvod	10
2 Chronické srdeční selhání	11
2.1 Definice a klasifikace chronického srdečního selhání	11
2.2 Farmakoterapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) ...	14
2.2.1 <i>Diuretika</i>	14
2.2.2 <i>Betablokátory</i>	14
2.2.3 <i>Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi)</i>	14
2.2.4 <i>Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB)</i>	15
2.2.5 <i>Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)</i>	15
2.2.6 <i>Inhibitor receptoru angiotenzinu a neprilysinu (ARNI)</i>	15
2.2.7 <i>Inhibitory SGLT2 (glifloziny)</i>	16
2.2.8 <i>Hydralazin/isosorbid dinitrát</i>	16
2.2.9 <i>Stimulátor solubilní guanylátcyklázy</i>	16
2.2.10 <i>Ivabradin</i>	17
2.2.11 <i>Digoxin</i>	17
2.2.12 <i>Aktivátory kardiálního myozinu</i>	17
2.2.13 <i>Intravenózní formy železa</i>	17
2.2.14 <i>Vybraná neúčinná farmakoterapie chronického srdečního selhání</i>	18
2.2.15 <i>Uptitrace farmakoterapie</i>	19
2.3 Nefarmakologická terapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)	20
2.3.1 <i>Implantabilní kardioverter-defibrilator (ICD)</i>	20
2.3.2 <i>Srdeční resynchronizační terapie (CRT)</i>	21
2.3.3 <i>Modulace kardiální kontraktility (CCM)</i>	22
2.3.4 <i>Revaskularizace</i>	22
2.3.5 <i>Sekundární mitrální regurgitace u pacienta s HFrEF</i>	23
2.3.6 <i>Dlouhodobé mechanické srdeční podpory</i>	24
2.3.7 <i>Transplantace srdce</i>	27
2.3.8 <i>Paliativní terapie</i>	28
3 Experimentální část	29
3.1 Experimentální část 1	29

3.1.1	<i>Cíl</i>	29
3.1.2	<i>Kohorta A – data studie Paradigm-HF – podskupiny LCZ696, popis souboru</i> ..	29
3.1.3	<i>Kohorta B – lokální data ze spádové oblasti Olomouckého kraje spolu s pacienty z okresu Svitavy, popis souboru</i>	29
3.1.4	<i>Statistická analýza</i>	29
3.1.5	<i>Porovnání kohort A, B v základních charakteristikách souborů (Tabulka 7)</i>	31
3.1.6	<i>Porovnání kohort A, B ve farmakoterapii a v nefarmakologické terapii, v dávkách vybraných léčiv, nejčastější betablokátory, jejich průměrná dávka v kohortě B (Tabulky 8–10)</i>	32
3.1.7	<i>Diskuse včetně porovnání s ostatními relevantními daty z České republiky (Experimentální část 1)</i>	33
3.2	Experimentální část 2	36
3.2.1	<i>Cíl</i>	36
3.2.2	<i>Charakteristika kohorty pacientů</i>	36
3.2.3	<i>Definice adherence</i>	38
3.2.4	<i>Statistická analýza</i>	38
3.2.5	<i>Primární výsledek</i>	38
3.2.6	<i>Sekundární výsledek</i>	39
3.2.7	<i>Diskuze (Experimentální část 2)</i>	40
4	Závěry	42
5	Seznam tabulek	43
6	Seznam zkratk	44
7	Literatura	46
8	Seznam publikační a přednáškové aktivity (kongresové prezentace s abstraktem pouze jako první autor)	67

Cíle práce

V teoretické části stručně definovat současné možnosti farmakologické a nefarmakologické terapie pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory

V experimentální části 1:

A/

porovnat základní charakteristiky ambulantních pacientů ze spádové oblasti Olomouckého kraje a ambulantních pacientů z okresu Svitavy s daty ze studie Paradigm-HF

B/

porovnat reálnou farmakologickou a nefarmakologickou terapii chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory u ambulantních pacientů ze spádové oblasti Olomouckého kraje a ambulantních pacientů z okresu Svitavy s daty ze studie Paradigm-HF

V experimentální části 2:

C/

zjistit adherenci pacientů k farmakoterapii v prospektivním registru pacientů (LEVEL-CHF) Ambulance srdečního selhání I. Interní kliniky-kardiologické Fakultní nemocnice Olomouc

D/

porovnat klinické a laboratorní parametry mezi adherentními a neadherentními pacienty, najít prediktor/y nonadherence

1 Úvod

Přes nesporné pokroky v diagnostice a léčbě kardiovaskulárních onemocnění v posledních 70 letech zůstává srdeční selhání významným zdravotním a socioekonomickým problémem. Incidence srdečního selhání v České republice, podle dat zdravotních pojišťoven, byla v roce 2016 544 osob/ 100 000 obyvatel, v roce 2018 551 osob/100 000 obyvatel (1). Stoupá prevalence srdečního selhání; v roce 2012 byla 1679 pacientů/100 000 obyvatel, v roce 2018 již 2689/ 100 000 (1). Výrazný nárůst prevalence srdečního selhání pozorujeme ve vyšších věkových skupinách, prevalence u osob nad 60 let věku stoupá nad 10 % (2). Pacienti se sníženou systolickou funkcí levé komory (HFrEF) reprezentují 60 % pacientů se srdečním selháním, pacienti s mírně sníženou systolickou funkcí levé komory (HFmrEF) 24 % populace pacientů se srdečním selháním, 16 % procent tvoří pacienti se zachovalou systolickou funkcí levé komory (HFpEF) (3).

Podle ESC-HF Long Term Registry byla u evropských pacientů s HFrEF roční mortalita 8,8 %, s HFmrEF 7,6 % a s HFpEF 6,3 %. Prediktorem úmrtí nezávislým na ejekční frakci levé komory byl věk, funkční třída NYHA III-IV a přítomnost chronické renální insuficience (3). Recentně reportovaná roční mortalita u pacientů se srdečním selháním v České republice byla výrazně vyšší a to 15,9 % (1) než v ESC-HF Long Term Registry, kde byla reportována 8,1 % (3). Pouze teoretickým vysvětlením rozdílu v mortalitě je selekční bias průřezové studie ESC-HF Long Term Registry, která zahrnovala pouze pacienty léčené kardiology nikoliv pacienty se srdečním selháním u praktických lékařů, internistů, geriatrů. Prognostická data z jiného, FAR-NHL prospektivního registru, udávala dvouletou mortalitu 12,1 % (4).

Mortalita srdečního selhání zůstává stále vysoká, přestože došlo k jejímu významnému ovlivnění díky pokrokům v terapii (5). Nové znalosti o terapii srdečního selhání byly implementovány do doporučených postupů dvou nejvýznamnějších odborných společností Evropské kardiologické společnosti a American College of Cardiology/American Heart Association (6, 7).

2 Chronické srdeční selhání

2.1 Definice a klasifikace chronického srdečního selhání

Srdeční selhání je klinický syndrom, který definují symptomy spolu s klinickými známkami srdečního selhání. Dominující symptomy jsou dušnost a únava, dominujícími klinickými známkami jsou známky objemového přetížení – otoky dolních končetin, typický poslechový nález plic – chrůpky. Popis symptomů a klinických známek shrnuje Tabulka 1 a Tabulka 2.

Tabulka 1 – Popis symptomů a klinických známek srdečního selhání

Symptomy	Fyzikální nález
Typické <ul style="list-style-type: none">• Dušnost• ortopnea• paroxysmální noční dušnost• snížená tolerance námahy• únava• otoky kotníků	Specifický <ul style="list-style-type: none">• zvýšená náplň krčních žil• hepatojugulární reflux• třetí srdeční ozva/cval• laterální posun hrotu srdečního
Méně typické <ul style="list-style-type: none">• noční kašel• pískání při dýchání• plnost břicha• snížená chuť k jídlu• zmatenost• deprese• bušení srdce• motání hlavy• synkopa	Méně specifický <ul style="list-style-type: none">• nárůst hmotnosti (nad 2 kg na týden)• kachexie (pokročilé srdeční selhání)• edém dolních končetin• plicní chrůpky• srdeční šelest• tachykardie• nepravidelný puls• hepatomegalie• ascites

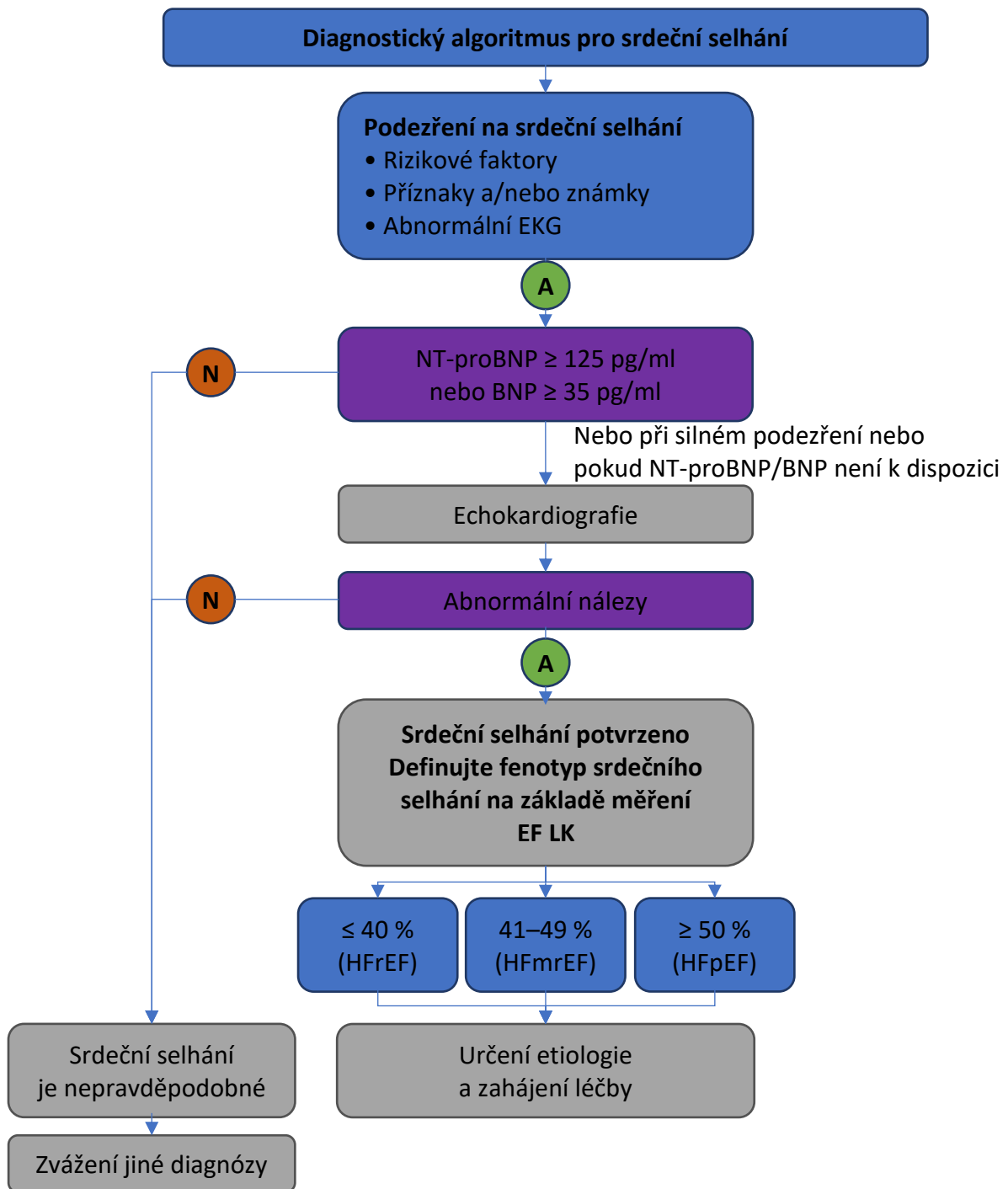
Tabulka 2 – Funkční klasifikace dle New York Heart Association (NYHA)

NYHA I	Běžná fyzická aktivita nijak nelimituje pacienta, není námahová dušnost.
NYHA II	Běžná fyzická aktivita lehce omezuje pacienta, je námahová dušnost.
NYHA III	Běžná fyzická aktivita výrazně omezuje pacienta, je námahová dušnost při minimální námaze.
NYHA IV	Jakákoliv fyzická aktivita výrazně omezuje pacienta, pacient může mít klidovou dušnost.

Patofyziologickým mechanismem klinické prezentace je teoretický koncept strukturální a/nebo funkční abnormality srdce, která vede k zvýšeným intrakardiálním tlakům a/nebo i neadekvátnímu srdečnímu výdeji v klidu a/nebo v zátěži. Tento teoretický koncept nelze jednoduše a prakticky v každodenní praxi aplikovat na stále se zvětšující počet pacientů se srdečním selháním. Proto praktickým přístupem je použití vstupních klinických kritérií randomizovaných multicentrických kontrolovaných klinických studií, které přinesly zásadní změnu v mortalitě a morbiditě pacientů se srdečním selháním (Schéma 1). Jako zásadní diskriminant slouží ejekční frakce (EF) levé komory, která definuje pacienty se sníženou ejekční frakcí levé komory (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF) s EF 40 % nebo nižší, pacienty s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (heart failure with mildly reduced ejection fraction – HFmrEF) s EF 41-49 % a pacienty se zachovalou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) s EF 50 % anebo vyšší.

Rozdíl mezi akutním a chronickým srdečním selháním nemá arbitrární časovou hranici. Akutní srdeční selhání je definováno jako stav, který přinutí daného pacienta vyhledat urgentní, neplánovanou péči ambulantní nebo nemocniční, kde je pacient vyšetřen neodkladně a zároveň je zahájena léčba. Jistě do této skupiny se řadí jak pacient s nově diagnostikovaným srdečním selháním, tak i s akutním zhoršením chronického srdečního selhání.

Schéma 1 – Diagnostický algoritmus srdečního selhání



2.2 Farmakoterapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

2.2.1 Diuretika

Kličková diuretika reprezentuje v České republice jediná účinná látka a tou je furosemid, který snižuje známky objemového přetížení (kongesce) u pacientů se srdečním selháním. Ačkoliv je furosemid každodenní terapií většiny populace pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, neexistují randomizované klinické studie prokazující jeho efekt na mortalitu a morbiditu. Kličkovým diuretikem byla léčena většina pacientů zařazených do klinických studií pacientů s HFrEF. Cílem diuretické terapie bylo nalezení nejnižší účinné dávky diuretika k zachování euvolémie. Kombinace kličkového diuretika s thiazidovým diuretikem má teoreticky vyšší diuretický efekt, randomizovaná klinická studie prokazující benefit této kombinace chybí. Diuretický efekt mají z patofyziologické podstaty účinku také glyfloziny, ARNI a MRA.

2.2.2 Betablokátory

Betablokátory snižují mortalitu a morbiditu u pacientů s HFrEF v kombinaci s ACEi a diuretiky (8-14). Terapie by měla být započata u hemodynamicky stabilních euvolemických pacientů s postupnou up-titrací dávky. U nově diagnostikovaných pacientů se srdečním selháním lze začít terapii betablokátozem nebo ACEi, neexistuje významný rozdíl mezi započtením terapie betablokátozem nebo ACEi (15). V retrospektivní metaanalýze bylo zjištěno, že snížení mortality a morbidity betablokátořů není dosaženo u pacientů s fibrilací síní a HFrEF. Vzhledem k tomu, že nebyla nalezena asociace, která by zhoršila mortalitu a morbiditu, není používání betablokátořů u pacientů s HFrEF a fibrilací síní omezené (16).

2.2.3 Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi)

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu jsou první farmaka, pro která prokazatelně snížila morbiditu a mortalitu symptomatických pacientů s HFrEF. Průlomová randomizovaná klinická studie CONSENSUS (17) použila enalapril, ale byla provedena pouze na 253 pacientech s HFrEF s funkční třídou NYHA IV. Primárním cílem byla 6měsíční mortalita. Skupina léčená enalapilem dosáhla 6měsíční mortality 26 %, placebem 44 %. Došlo k redukci

mortality o 40 %. Tento zásadní efekt byl poté potvrzen v dalších studiích, například ve studii, která zahrnovala dominantně pacienty s funkční třídou NYHA II-III (18).

2.2.4 Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB)

ARB již hrají minimální roli v léčbě symptomatických pacientů s HFrEF a jsou de facto určeny pouze pro pacienty netolerující ARNI nebo ACEi. Candesartan (19) má evidenci zlepšení kardiovaskulární mortality a snížení nutnosti hospitalizace pro srdeční selhání. Žádný z ARBs ovšem nedosáhl ve studiích snížení celkové mortality na rozdíl od ACEi a ARNI.

2.2.5 Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Spirolakton a eplerenon jsou doposud hlavní zástupci skupiny MRA s klinickou evidencí snížení mortality, nutnosti hospitalizace pro srdeční selhání spolu se zlepšením symptomů srdečního selhání. Spirolakton byl testován u pacientů s HFrEF ve funkční třídě NYHA III-IV (20). Eplerenon byl testován u pacientů s HFrEF ve funkční třídě NYHA II (21). Stejně jako u ACEi/MRA může omezit použití MRA renální insuficience a hyperkalémie.

2.2.6 Inhibitor receptoru angiotenzinu a neprilysinu (ARNI)

ARNI je reprezentována sacubitrilem-valsartanem, který v průlomové studii Paradigm-HF prokázal redukce jak kompozitního cíle (kardiovaskulární mortalita, riziko hospitalizace pro srdeční selhání), tak snížení celkové mortality pacientů s HFrEF dominantně ve funkční třídě NYHA II-III u ambulantních pacientů, kteří byli léčeni optimální farmakoterapií (22). Vzhledem k impresivním výsledkům studie Paradigm-HF byl vyzkoušen sacubitril-valsartan i u pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání, kdy po hemodynamické kompenzaci bylo provedeno nasazení enalaprilu nebo sacubitril-valsartanu a byl sledován pokles NTproBNP s výsledkem favorizujícím sacubitril-valsartan (23). Dalším cílem studie u hospitalizovaných pacientů s akutním srdečním selháním bylo časové posouzení nasazení ARNI po hemodynamické stabilizaci. Výsledkem je, že není zásadní rozdíl mezi časným nebo odloženým nasazením ARNI v dosažení maximální dávky ARNI za 10 týdnů od propuštění (24).

2.2.7 Inhibitory SGLT2 (glifloziny)

Původně tato léčiva, která ovlivňují transport glukosy v proximálním tubulu, byla navržena k farmakoterapii diabetu mellitu (DM). V rámci sledování pacientů s DM a vysokým kardiovaskulárním rizikem léčených inhibitory SGLT2 bylo zjištěno výrazné snížení kardiovaskulární mortality (25), včetně snížení hospitalizací pro srdeční selhání až o 31 % (pouze 10-14 % sledovaných pacientů mělo srdeční selhání). Následné klinické randomizované studie u pacientů bez DM prokázaly jak snížení hospitalizací pro srdeční selhání, tak kardiovaskulární a celkové mortality u pacientů bez DM s HFrEF ve funkční třídě NYHA II a vyšší u dapagliflozinu (26). Empagliflozin nedosáhl snížení celkové mortality, dosáhl však snížení kompozitního výsledku (hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární úmrtí), ve kterém dominoval efekt redukce hospitalizací pro srdeční selhání (27). Empagliflozin se ovšem stal první farmakoterapií srdečního selhání, která akceptovala do studie pacienty s GFR pod 30 ml/min (nad 20 ml/min). Efekt dapagliflozinu i empagliflozinu na HFrEF byl nezávislý na přítomnosti či absenci DM. S podáváním gliflozinů je spojováno zvýšené riziko močové infekce a euvolemické ketoacidózy.

2.2.8 Hydralazin/isosorbid dinitrát

Tato kombinační terapie je založena na datech dvou klinických studií z prostředí zdravotnické péče o válečné veterány v Spojených státech amerických. Studovanou kohortou byli afro-američtí veteráni na standartní terapii betablokátozem, ACEi a MRA, u kterých kombinace hydralazinu a isosorbidu vedla k snížení kombinovaného cíle celkové mortality a redukce hospitalizací pro srdeční selhání (28).

2.2.9 Stimulátor solubilní guanylátcyklázy

Jediným zástupcem je vericiguat, který u pacientů s ejekční frakcí levé komory pod 45 % ve funkční třídě NYHA II-IV snížil kombinovaný cíl kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání (29). V intervenované skupině pacientů nebyla snížena celková mortalita.

2.2.10 Ivabradin

Při použití ivabradinu byla testována hypotéza, že redukce tepové frekvence na hodnoty ≤ 70 /min u pacientů s HFrEF ve funkční třídě NYHA II a III bude redukovat kombinaci kardiovaskulární mortality a počtu hospitalizací pro srdeční selhání, což potvrdila studie SHIFT (30). Ivabradin je však účinný pouze u pacientů se sinusovým rytmem, protože ovlivňuje If kanál v sinoatriálním uzlu. Zásadní limitací studie SHIFT byla nízká dávka betablokátorů u randomizované kohorty pacientů, která de facto prokazovala neoptimální management pacientů.

2.2.11 Digoxin

Ačkoliv je digoxin nejdéle používaný lék pacientů se srdečním selháním, není klinická evidence o snížení celkové mortality u pacientů s HFrEF se sinusovým rytmem. Multicentrická randomizovaná studie DIG u těchto pacientů prokázala snížení počtu hospitalizací a počtu hospitalizací pro srdeční selhání (31). Z pohledu dnešní terapie srdečního selhání je zásadní ten fakt, že pacienti ve studii DIG nebyli léčeni betablokátory. Vliv digoxinu na pacienty se HFrEF s fibrilací síní nebyl testován v kontrolovaných klinických studiích.

2.2.12 Aktivátory kardiálního myozinu

Jediný zástupce je omecamtiv mecarbil, který byl testován ve studii v GALACTIC-HF, kde byl kompozitní výsledek kardiovaskulární smrti nebo hospitalizace pro srdeční selhání (32). Studie byla hodnocena v režimu času k první události (time to event analysis), přičemž váha události byla stejná pro kardiovaskulární smrt nebo hospitalizaci pro srdeční selhání. Kompozitní výsledek byl redukován, kardiovaskulární mortalita nikoliv.

2.2.13 Intravenózní formy železa

Myšlenka korekce anemie a deficitu železa byla publikována již v devadesátých letech 20. století a byla spjata s použitím erythropoetinu a intravenózního železa s výsledkem zlepšení funkční třídy a ejekční frakce levé komory u pacientů s HFrEF (33). Následně multicentrická, randomizovaná studie s derivátem erythropoetinu darbepoetinem-alfa ovšem u pacientů s HFrEF a anemií neprokázala redukcí kompozitního cíle celkové mortality a hospitalizace pro srdeční selhání (34). Naopak prokázala vyšší riziko mrtvice

a tromboembolických příhod. Před publikací studie s darbepoetinem byla publikována nerandomizovaná studie na minimálním počtu pacientů s HFrEF, kteří byli léčeni pouze intravenózním železem s příznivým vlivem na kvalitu života a toleranci zátěže (35). Tato studie vzbudila zájem o použití samotného železa a vyústila ve studii FAIR-HF dokazující zlepšení funkční třídy NYHA, kvality života (KCCQ), šestiminutového testu chůze (36). Podobné výsledky použití intravenózního železa u pacientů s HFrEF, HFmrEF prokázala studie CONFIRM-HF (37). EFFECT-HF u podobné kohorty pacientů prokázala zlepšení v maximální spotřebě kyslíku u spiroergometrického vyšetření (38). Zásadní bude výsledek probíhající studie FAIR-HF2, který odpoví na otázku, zdali léčba intravenózním železem ovlivňuje kompozitní cíl snížení kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro srdeční selhání s očekávaným výsledkem v květnu 2024.

2.2.14 Vybraná neúčinná farmakoterapie chronického srdečního selhání

2.2.14.1 Antikoagulační terapie

Z omezeného počtu retrospektivních kohort pacientů nemáme jednoznačný důkaz, že u pacientů s HFrEF antikoagulační terapie warfarinem zásadně snižuje riziko tromboembolických událostí (39,40). Z post hoc dat z velkých randomizovaných studií jsou výsledky protichůdné. Například analýza SOLVD studie prokázala snížení mortality a morbiditu u pacientů léčených warfarinem (41). Prospektivní randomizovaná data chybí. Klinické randomizované studie porovnávaly efekt antikoagulace a antiagregace u pacientů s HFrEF a sinusovým rytmem (42,43). Warfarin sice snižuje riziko CMP více v porovnání s ASA či clopidogrelem, ale tento benefit je vyrovnán vyšším rizikem krvácení, včetně krvácení do CNS.

Další krokem bylo použití selektivních inhibitorů faktoru Xa u pacientů s HFrEF, koronární nemocí, kteří nemají fibrilaci síní. Ani tato studie neprokázala jejich vliv na celkovou mortalitu, incidenci CMP nebo infarktu myokardu (44).

Závěrem lze říci, že u pacientů s HFrEF se sinusovým rytmem, kteří nemají specifické indikace k dlouhodobě antikoagulační terapii, antikoagulační terapie nepřináší žádný příznivý efekt na mortalitu a morbiditu.

2.2.14.2 Druhá generace dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů

Amlodipin má vyšší selektivní účinek na hladké svaly vaskulárního systému než na kardiomyocyty. To vedlo k hypotéze, že snížením periferní vazokonstrikce, dojde ke snížení afterloadu s následným klinickým zlepšením pacientů s HFrEF. Výsledky studie PRAISE-1 ukázaly, že amlodipin nezvyšoval mortalitu a morbiditu u pacientů s HFrEF (45). Při analýze podskupiny neischemických kardiomyopatií došlo ke snížení rizika mortality a morbidity. Studie PRAISE-2 tuto hypotézu o snížení rizika u nonischemických kardiomyopatií nepotvrdila (46).

2.2.15 Uptitrace farmakoterapie

Randomizované klinické studie s farmakoterapií při nasazení nově zkušenoého léku zahajovaly léčbu nižší dávkou léku, kterou poté dle protokolu navýšily (Tabulka 3).

Tabulka 3 – Vstupní, cílová a průměrná dávka v klinických studiích převzato z 2022
AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

Léčivo	počáteční denní dávka (mg)	cílová denní dávka (mg)	průměrná reálná denní dávka léčiva (mg)
Betablokátory			
bisoprolol	1,25	10	8,6
carvedilol	3,125	50-100	37
metoprolol v ext. formě	12,5-25	200	159
Mineralocorticoid receptor antagonists			
spironolakton	12,5-25	25-50	26
eplerenon	25	50	42.6
ACEi			
ramipril	1,25-2.5	10	N/A
perindopril	2	8 až 16	N/A
lisinopril	2,5 až 5	20-40	32,5-35
trandolapril	1	4	N/A
ARBs			
candesartan	4 až 8	32	24
losartan	25-50	50-150	129
valsartan	20-40	320	254
ARNI	49/51	194/206	182/193

NNT – number needed to treat

Je tedy zásadní cílit na maximálně tolerované dávky léků, protože pouze tak lze docílit efektu, který byl prokázán ve studiích (Tabulka 4). Existují důkazy o tom, že efekt farmakoterapie je závislý na dávce léku (47-49).

Tabulka 4 – Benefit z farmakoterapie dle výsledků klinických studií (převzato z 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure)

Terapie	Snížení relativního rizika smrti (%)	NNT nutné k redukcí mortality po průměrnou dobu trvání studie	NNT k redukcí mortality do jednoho roku	NNT k redukcí mortality do 36 měsíců
Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu	17	22 po dobu 42 měsíců	77	26
Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor	16	36 po dobu 27 měsíců	80	27
Betablokátory	34	28 po dobu 12 měsíců	28	9
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	30	9 po dobu 24 měsíců	18	6
SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin)	17	43 po dobu 18 měsíců	63	22
Resynchronizační terapie (CRT)	36	12 po dobu 24 měsíců	24	8
Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD)	23	14 po dobu 60 měsíců	70	23

2.3 Nefarmakologická terapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

2.3.1 Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD)

První přesvědčivá data o účinnosti ICD byla získána ve studiích u pacientů, kteří přežili srdeční zástavu (50-52). Dalším krokem bylo použití ICD u pacientů s vysokým rizikem náhlé smrti. Studie MADIT definovala pacienty v riziku jako pacienty s EF LK 35 % nebo méně, s předchozím infarktem myokardu a nesetrvanou komorovou arytmií s potřebou elektrofyziologického testování a inducibilitou setrvalé komorové arytmie (53). Studie MUSTT

potvrzuje definici rizika, posouvá EF LK na 40 % nebo méně (54). Finálně MADIT – II prokázala mortalitní benefit ICD u pacientů s EF LK 30 % nebo méně, funkční třídy NYHA I-III, bez nutnosti elektrofyziologického testování či přítomnosti nesetrválých komorových arytmií (55).

Populaci s neischemickou kardiomyopatií v riziku náhlé smrti definovala studie DEFINITE jako pacienty s EF LK 36 % nebo méně, s nesetrválými komorovými tachykardiemi nebo četnými komorovými extrasystolami (56). U této populace bylo sníženo riziko náhlé smrti, nikoliv však celkové mortality. Studie SCD-HEFT potvrdila u populace s neischemickou kardiomyopatií mortalitní benefit ICD terapie (57). Studie DANISH 16 let po publikaci studie SCD-HEFT znovu zjišťovala mortalitní benefit u pacientů s neischemickou kardiomyopatií s EF LK 35 % nebo méně a nenalezla mortalitní benefit. Je nutno ovšem zdůraznit, že 58 % sledovaných pacientů mělo resynchronizační terapii (58). Tento vysoký podíl resynchronizační léčby pravděpodobně snížil efekt ICD terapie na celkovou mortalitu.

2.3.2 Srdeční resynchronizační terapie (CRT)

Patofyziologický koncept pro resynchronizační terapii je odvozen z retrospektivních studií, které prokázaly, že progresse srdečního selhání nesnižuje pouze kontraktilitu myokardu, ale také se projevuje ve změně aktivace myokardu. Nápadné je zpoždění mezi začátkem kontrakce levé a pravé komory, tato interventrikulární dyssynchronie se projeví prodloužením QRS komplexu na povrchovém elektrokardiogramu. První randomizovaná klinická studie MIRACLE sledovala pacienty NYHA III, IV s EF LK 35 % nebo méně s QRS vyšším než 130 ms (59). Cílem bylo zhodnocení změny funkční třídy, 6MWT, EF LK a kvality života. Tyto všechny parametry byly zlepšeny po 6 měsících sledování. V další studii COMPANION byl již stanoven u pacientů NYHA III a IV, EF LK 35 % a méně a QRS nad 120 ms primární cíl smrt nebo hospitalizace z jakéhokoliv důvodu po 12 měsících terapie (60). Pacienti byli randomizováni do tří skupin (standardní terapie, stand. terapie + CRT-P, stand. terapie CRT-D). Primární cíl byl snížen, celková mortalita však nebyla ve větví CRT-P snížena, na rozdíl od CRT-D.

Dalším krokem bylo prokázání mortalitního benefitu samotného CRT-P, což prokázala studie CARE-HF znovu u identických pacientů jako studie COMPANION, ale porovnáním standardní lékové terapie s CRT-P (61). Studie REVERSE prokázala benefit CRT u pacientů ve funkční třídě NYHA I a II a to ve snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání, zlepšení funkční třídy a EF LK (62).

Posledním krokem bylo dokázání snížení nikoliv hospitalizací pro srdeční selhání, ale kombinace mortality a hospitalizací pro srdeční selhání. To bylo dosaženo ve studii MADIT-CRT u pacientů funkční třídy NYHA I-II s EF LK 30 % nebo méně s QRS trváním nad nebo rovno 130 ms (63). Podobný výsledek byl dosažen u pacientů třídy NYHA II-III s QRS rovno nebo více než 120 ms nebo u stimulovaného rytmu s QRS nad 200 ms ve studii RAFT (64).

Pacienti s blokem levého Tawarova raménka (LBBB) profitují z CRT více než ti s nespecifickou bloádou nebo s blokem pravého Tawarova raménka (RBBB) (65). Pacienti s širším QRS LBBB profitují z CRT více, ideální je QRS nad 150 ms (66-69).

Pacienti s EF LK 50 % a méně, ve funkční třídě NYHA I-III s atrioventrikulárním blokem profitují z implantace CRT ve srovnání s pravostrannou stimulací. U těchto pacientů CRT snižuje riziko smrti, hospitalizace pro srdeční selhání a zvětšení endsystolického objemu LK (70).

Ve studiích s CRT, kde byli sledováni pacienti s fibrilací síní s HFrEF a prodlouženým QRS, byl prokázán benefit pro tuto podskupinu (71,72). Analýza pacientů ze studie COMPANION nenalezla CRT benefit u pacientů s permanentní fibrilací síní (73).

Studie PAVE našla benefit CRT u pacientů s fibrilací síní, ve funkční třídě NYHA II-III s průměrnou EF LK 46 %, kteří podstoupili ablaci atrioventrikulárního uzlu v porovnání s pravostrannou stimulací těchto pacientů (74). U pacientů s CRT však došlo ke zlepšení 6MWT a EF LK.

2.3.3 Modulace kardiální kontraktility (CCM)

Jedná se koncept aplikace elektrické stimulace septa pravé komory v době absolutní refrakterní periody, stimulace je s vysokou voltáží a dlouhým časem aplikace. Tato metoda má FDA souhlas u pacientů s EF LK 25-45 %, ve funkční třídě NYHA III, kteří nejsou kandidáti CRT. Randomizované studie prokázaly zlepšení tolerance zátěže a kvality života pacientů, nikoliv mortalitní benefit nebo snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání (75-77).

2.3.4 Revaskularizace

Studie STICH ukázala, že pacienti s HFrEF na optimální farmakoterapii s koronární nemocí, kterou lze chirurgicky revaskularizovat (CABG) a revaskularizace je provedena, mají z krátkodobého pohledu (průměrné sledování 56 měsíců) stejnou mortalitu jako ti, co jsou

léčení pouze optimální farmakoterapií (78). V dlouhodobém horizontu (průměrné sledování 9,8 roku) se ovšem situace mění a celková mortalita se u pacientů s CABG je snížena (79).

Recentně publikovaná studie REVIVED-BCIS2, která u pacientů s HFrEF s EF LK 35 % nebo méně s koronární nemocí (technicky řešitelná PCI) spolu s důkazem viability minimálně 4 dysfunkčních segmentů LK, randomizovala pacienty na optimální farmakoterapii s PCI a na optimální farmakoterapii pouze. Po průměrném sledování pacientů po dobu 41 měsíců nebyl nalezen signifikantní rozdíl v smrti z jakékoliv příčiny nebo hospitalizaci pro srdeční selhání (80). Tedy výsledek je podobný krátkodobému sledování po CABG. Dlouhodobý efekt PCI není ještě znám.

Většina randomizovaných klinických studií porovnávající efekt chirurgické a endovaskulární revaskularizace signifikantní koronární nemoci (nemoc kmene levé věnčité tepny, nemoc tří tepen) vyloučila pacienty s HFrEF anebo reprezentovali pouze velmi malé procento sledovaných pacientů. Příkladem je studie SYNTAX, která zahrnula pouze 2,5 % pacientů s EF LK pod 30 % (81).

Tedy nezbyvá než pohled z rozsáhlých registrů, kdy zůstává CABG statisticky lepší volbou než PCI pro pacienty s HFrEF, nemocí kmene levé věnčité tepny a diabetem mellitus (82). Stejně tak pro pacienty s nemocí kmene levé tepny a HFrEF s EF LK pod 45 % (83).

2.3.5 Sekundární mitrální regurgitace u pacienta s HFrEF

Pacienti se sekundární (funkční) mitrální regurgitací s HFrEF by měli být léčeni optimální lékovou terapií, která se podílí na snížení tíže mitrální regurgitace (84-86). U responderů CRT je prokázáno výrazné zlepšení sekundární regurgitace (87-90). Pokud se významnost funkční mitrální regurgitace (FMR) s optimální lékovou či CRT terapií nezmění a přetrvává těžká FMR, tak je to známka nepříznivé prognózy (91,92). Pro tyto pacienty ovšem chirurgické řešení (náhrada chlopně, plastika chlopně) nepřináší ve většině případů zásadní benefit, respektive chybí data z randomizovaných klinických studií (93,94). Existují výjimky, jako jsou pacienti s těžkou FMR, kteří jsou indikováni k CABG (95).

Zásadní změnu přinesla studie COAPT (96). Ta randomizovala pacienty funkční třídy NYHA II-IV s EF LK 20 % až 50 %, s end-diastolickým rozměrem LK rovno nebo méně než 70 mm, se středně až těžkou (3+) nebo těžkou sekundární mitrální regurgitací (4+), s PASP rovno nebo méně než 70 mm Hg do skupiny optimální farmakoterapie spolu s provedením TEER

(transcatheter mitral valve edge-to-edge repair) pomocí MitraClip a skupiny s optimální farmakoterapií pouze. V studii COAPT byly zařazeni pacienti s ischemickou i neischemickou kardiomyopatií. CRT bylo zastoupeno v obou skupinách u 30 % pacientů. Procedurální bezpečnost MitraClipu byla již známa (97,98). Primárním cílem bylo zhodnocení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. V intervenované skupině došlo k redukci hospitalizací. Ačkoliv nebyl COAPT v primárním cíli navržen k zhodnocení celkové mortality, ta byla u intervenované skupiny taktéž snížena. NNT k zabránění 1 úmrtí během 24 měsíců bylo 5,9 (95 % CI, 3,9 do 11,7).

Překvapivě další studie MITRA-FR u pacientů s HFrEF a těžkou FMR neprokázala benefit implantace MitraClipu (99). Primárním cílem bylo zhodnocení celkové mortality a neplánovaných hospitalizací. Zásadním rozdílem ve studovaných kohortách pacientů COAPT a MITRA-FR bylo v hodnocení tíže mitrální regurgitace. Pacienti v COAPT měli výrazně menší end-diastolický objem LK a větší EROA než v MITRA-FR (100).

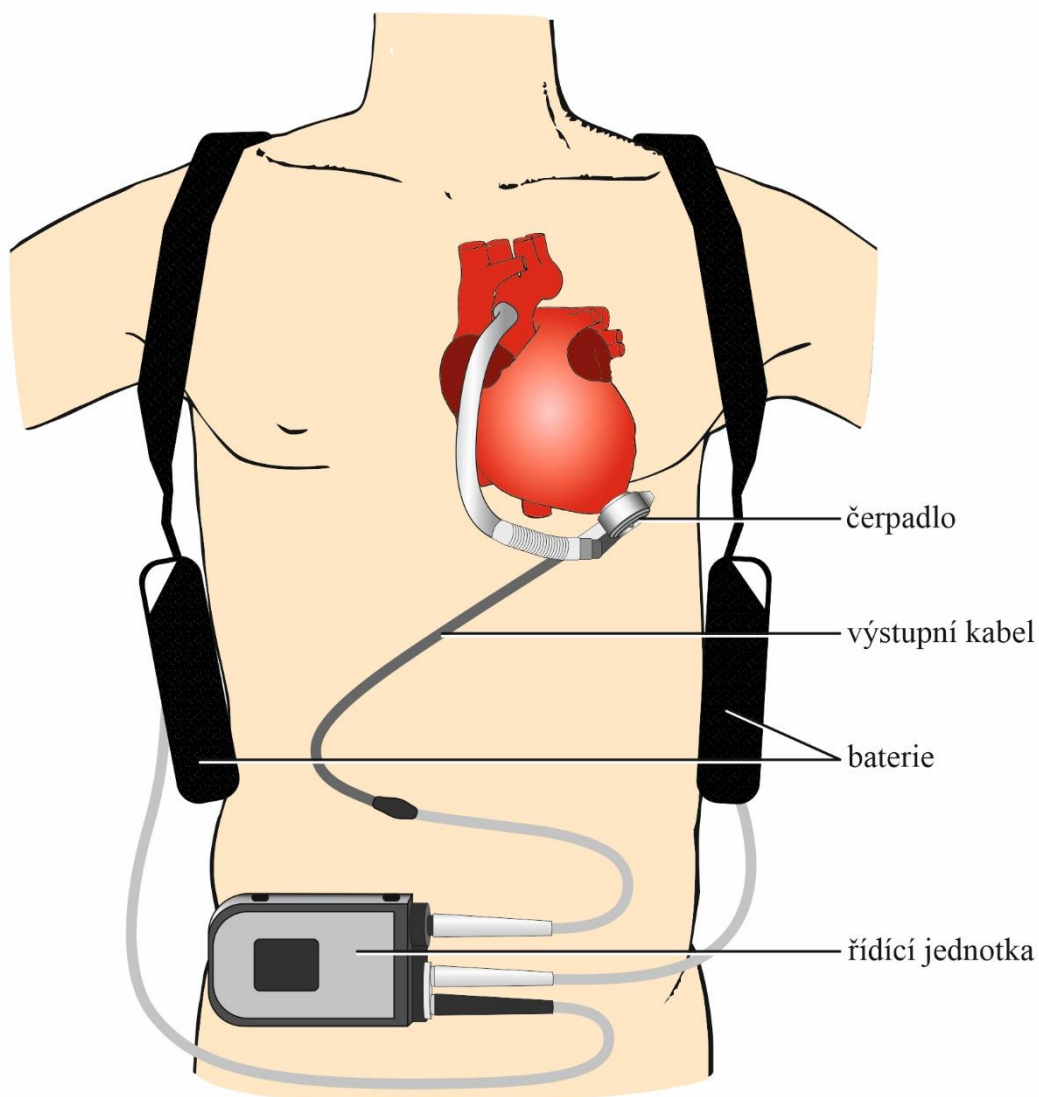
2.3.6 Dlouhodobé mechanické srdeční podpory

Rozvoj mechanických srdečních podpor (MSP) začal zavedením mimotělního oběhu (101). Bylo třeba zhruba dalších 50 let vývoje MSP k potvrzení mortalitního benefitu dlouhodobé levostranné mechanické podpory (LVAD – left ventricular assist device) u pacientů s pokročilým srdečním selháním. Studie Rematch, která byla publikována v roce 2001, potvrdila zásadní rozdíl v přežití po 12 měsících od randomizace u pacientů třídy NYHA IV splňujících indikace k transplantaci srdce (102). Přežití 52 % s podporou vs. 25 % bez podpory tak zvýšilo šanci k provedení transplantace srdce u pacientů na čekacích listinách k transplantaci srdce (BTT – bridge to transplant).

Další technologická vylepšení MSP, a to zvláště využití principu magnetické levitace, vedlo k zmenšení velikosti čerpadel řádově o stovky procent (Thoratec HeartMate 1–1250 gramů, Thoratec HeartMate 3–200 gramů). Zmenšení vedlo k výrazné redukci perioperačních chirurgických komplikací spolu s téměř anatomicky neomezenou možností implantace v dospělé populaci. Efektem principu magnetické levitace je výrazně vyšší hematologická kompatibilita, která přinesla prakticky úplnou eliminaci dříve obávané trombózy čerpadla (0,6 % pacientů za 24 měsíců) a významnou redukci tromboembolických komplikací, především cévních mozkových příhod. To umožňuje v případě krvácivých komplikací liberálnější snížení celkové hodnoty INR při nutné dlouhodobé antikoagulační

terapii warfarinem ke snížení rizika pokračujícího krvácení. V pilotních studiích bezpečnosti byly dokonce testovány protokoly snížené intenzity antikoagulace jako standardní terapeutický přístup (indication independent strategy) ref. 103. Slabým místem je z technického pohledu nutnost externího zdroje energie pro LVAD (Schéma 2). Probíhá intenzivní výzkum na bezdrátovém přenosu energie (104), který by eliminoval riziko infekce výstupního kabelu.

Schéma 2 – LVAD a jeho zapojení



Bylo tedy pouze otázkou času, kdy se MPS u biologicky starších pacientů stane rovnocennou alternativou srdeční transplantace (destinační terapie). Zásadním důkazem této možnosti léčby je studie z roku 2018, kdy 82 % zařazených pacientů (průměrný věk 59 let)

přežilo bez limitujícího neurologického deficitu dva roky terapie (105). Podobná věková skupina s transplantací srdce mezi lednem 2016 a červnem 2017 dosáhla 12měsíčního přežití v 77,9 % a 36měsíčního přežití v 73 % (106). Reálná praxe mimo kontrolované studie nalézá podobné výsledky (107). Dlouhodobá mechanická srdeční podpora (MSP) se postupně stává reálnou možností léčby pro selektovanou skupinu pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním (108). Indikace k MSP v režimu destinační terapie jsou velmi podobné indikacím k transplantaci srdce (Tabulka 5).

Tabulka 5 – Indikační kritéria dlouhodobé mechanické srdeční podpory levé komory

Pacienti s >2 měsíci trvání závažných symptomů (funkční klasifikace NYHA III-IV) i přes optimální farmakoterapii a přístrojovou léčbou s více než jedním z následujících kritérií:

- ejekční frakce (EF) levé komory < 25%, případně VO_2 max méně než 12 mL/kg/min
- ≥ 3 hospitalizace pro srdeční selhání v předchozích 12ti měsících bez zjevné vyvolávající příčiny
- závislost na intravenózní léčbě pozitivně inotropními léčivy
- progredující orgánová dysfunkce (zhoršování renálních nebo jaterních funkcí) způsobená hypoperfuzí nikoli neadekvátním plnicím tlakem (PCWP ≥ 20 mm Hg a STK $\leq 80-90$ mm Hg nebo $CI \leq 2$ l/min/m²)
- absence těžké dysfunkce pravé komory spolu s těžkou trikuspidální regurgitací

Z praktického pohledu indikací k MSP se osvědčila stratifikace pacientů dle INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) registru (Tabulka 6). INTERMACS je prvním registrem implantací dlouhodobých MCS a již od roku 2008 pravidelně zveřejňuje informace o všech implantovaných srdečních podporách v USA (109,110). Pacienti s INTERMACS profilem 2-4 jsou vhodní kandidáti dlouhodobé MCS, v selektivních případech i pacienti v INTERMACS 5-6 pokud jsou vysoce rizikováni pro další progresi srdečního selhání.

Tabulka 6 – INTERMACS profily

Profil INTERMACS	Definice	Popis
1	Kardiogenní šok, kritický stav	Refrakterní kardiogenní šok na maximalizované terapii
2	Postupně se zhoršující na inotropní podpoře	Funkční třída NYHA IV, nutná hospitalizace s dependencí na inotropní podpoře, která již nezabraňuje orgánové dysfunkci
3	Stabilní na inotropní podpoře	Funkční třída NYHA IV, nutná hospitalizace s dependencí na inotropní podpoře
4	Frekventní rehospitalizace	Funkční třída NYHA IV, časté hospitalizace s nutností použití inotropní podpory, dlouhodobé objemové přetížení
5	Nevychází z bydliště	Funkční třída NYHA III s objemovým přetížením při adekvátní terapii
6	Vyjde z bydliště, daleko nedojde	Funkční třída III, bez známek nynějšího objemového přetížení při adekvátní terapii
7	Vyjde z bydliště, vyšší fyzická zátěž s obtížemi	Funkční třída III, bez známek nedávného objemového přetížení při adekvátní terapii

Kontraindikace k trvalé mechanické srdeční podpoře jsou podobné jako u transplantace srdce. Věková hranice je však velmi individuální a je třeba spíš posoudit věk biologický než kalendářní. Absolutní kontraindikací je probíhající infekce, závažná malignita, poškození CNS, ireversibilní jaterní insuficience, nespolupráce pacienta, případně skrytý abusus. Naprostou nutností je spolupráce a dobré sociální zázemí případného příjemce podpory. Ischemická nemoc dolních končetin je často řešitelná a většinou nepředstavuje zásadní kontraindikaci k provedení MSP. Pouze její pokročilé formy jsou kontraindikací (riziko neřešitelné pooperační ischemie dolní končetiny). Klinická praxe MSP v indikaci destinační terapie v České republice z pohledu indikujícího mimo transplantační centra je popsána v přehledovém článku (111).

2.3.7 Transplantace srdce

Přes pokroky v MCS transplantace zůstává zlatým standardem terapie pokročilého srdečního selhání. Za 55 let od první transplantace srdce se roční přežití dlouhodobě pohybuje kolem 90 %, medián přežití po transplantaci je 12,5 roku (112-114). I přes pokroky v imunosupresivní léčbě není zcela vyřešen problém rejekce a ani vedlejších účinků

imunosupresivní léčby (renální selhání, malignita, DM). Přesto zásadní a jen velmi těžko překonatelnou překážkou je prohlubující se rozdíl mezi počtem dárců a příjemců.

2.3.8 Paliativní terapie

Se zvyšujícím se počtem pacientů se srdečním selháním se zvyšuje i počet pacientů s pokročilým srdečním selháním, kteří nejsou vhodnými kandidáty MCS nebo transplantace srdce. Jejich kvalita života klesá při progresi dušnosti a bolesti. Multidisciplinární paliativní péče zlepšuje pacientům kvalitu života a snižuje počet hospitalizací pro symptomy pokročilého srdečního selhání (115).

3 Experimentální část

3.1 Experimentální část 1

3.1.1 Cíl

Cílem je retrospektivní porovnání demografických dat, farmakologické a nefarmakologické terapie pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory mezi dvěma kohortami pacientů.

3.1.2 Kohorta A – data studie Paradigm-HF – podskupiny LCZ696, popis souboru

Jedná se o soubor 4 187 pacientů, kteří tvoří intervenovanou skupinu pacientů ve studii Paradigm-HF (22). Tato podskupina pacientů je pojmenována LCZ696 podle ve studii zkoušeného léku LCZ696, což je sacubitril/valsartan. Pacienti do této skupiny byli zařazováni od prosince 2009 do listopadu 2012 v 1043 pracovištích v 47 zemích.

3.1.3 Kohorta B – lokální data ze spádové oblasti Olomouckého kraje spolu s pacienty z okresu Svitavy, popis souboru

Jedná se o soubor 104 pacientů, u kterých byla získána retrospektivně klinická data z elektronických systémů lékařské dokumentace (116). Většina pacientů v tomto souboru byla léčena na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc v Ambulanci srdečního selhání (84 pacientů). Menšina pacientů z celého souboru byla léčena v kardiologické ambulanci okresní nemocnice Svitavy (20 pacientů). Data byla sbírána od října 2016 do prosince 2019. Všichni pacienti v tomto souboru splnili úhradové podmínky a byli indikováni k terapii sacubitrilem/valsartanem.

3.1.4 Statistická analýza

V statistické analýze obou kohort byla použita Paradigm-HF metodologie. Byl použit sladěný statistický přístup, aby bylo možné snadno porovnat základní charakteristiky pacientů MMR s předchozími studiemi. Spojité proměnné jsou uváděny jako průměr \pm směrodatná odchylka.

Průměrný rozdíl mezi skupinami je porovnáván pomocí nepárového t-testu, který předpokládá nestejný rozptyl mezi skupinami. Statistická významnost byla definována jako $p < 0,05$. Hodnotu p lze vypočítat pouze pro spojité proměnné.

Kategoriální proměnné jako absolutní počet výskytů a procento z celku. Kvůli zaokrouhlování nemusí být celková procenta 100. Pokud není uvedeno jinak, celkový počet záznamů je 104.

3.1.5 Porovnání kohort A, B v základních charakteristikách souborů (Tabulka 7)

Tabulka 7 – Porovnání kohort A, B v základních charakteristikách souborů*

Charakteristiky	Paradigm HF LCZ696 (N=4187)	MMR (N=104)
Věk – roky	63,8±11,5	60,5±10,7
Ženy – počet pacientů (%)	879 (21,0)	17 (16,3)
Rasa nebo etnická skupina – počet pacientů (%)		
Běloši	2763 (66,0)	104 (100)
Region – počet pacientů (%)		
Centrální Evropa	1393 (33,3)	104 (100)
Systolický krevní tlak – mm Hg	122±15	124,8±20,8
Srdeční frekvence – tepů/min	72±12	73,5±12,7
Body-mass index	28,1±5,5	30,3±5,0
Sérová hladina kreatininu – μmol/L	99,9±26,5	101,9±36,0
Klinické hodnocení srdečního selhání		
Ischemická kardiomyopatie – počet pacientů (%)	2506 (59,9)	51 (49,0)
Ejekční frakce levé komory – %	29,6±6,1	27,8±6,9**
Medián N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (IQR) – pg/ml	1631 (885–3154)	2563,5 (377–3536)***
Funkční třída NYHA – počet pacientů (%)		
I	180 (4,3)	5 (4,8)
II	2998 (71,6)	62 (59,6)
III	969 (23,1)	34 (32,7)
IV	33 (0,8)	3 (2,9)
Chybějící data	7 (0,2)	N/A
Anamnéza – počet pacientů (%)		
Arteriální hypertenze	2969 (70,9)	66 (63,5)
Diabetes mellitus	1451 (34,7)	35 (33,7)
Fibrilace síní	1517 (36,2)	36 (34,6)
Hospitalizace pro srdeční selhání	2607 (62,3)	31 (29,8)
Infarkt myokardu	1818 (43,4)	49 (47,1)
Mrtvice	355 (8,5)	10 (9,6)

*hodnoty jsou průměrné hodnoty ± standardní odchylky; **kalkulace z 102 pacientů;

kalkulace z 67 pacientů; *kalkulace z 82 pacientů; IQR= the interquartile range; MMR

= Moravian Midlands Registry

3.1.6 Porovnání kohort A, B ve farmakoterapii a v nefarmakologické terapii, v dávkách vybraných léčiv, nejčastější betablokátory, jejich průměrná dávka v kohortě B (Tabulky 8–10)

Tabulka 8 – Porovnání kohort A, B ve farmakoterapii a v nefarmakologické terapii

Farmakoterapie – počet pacientů (%)		
Betablokátory	3899 (93,1)	100 (96,2)
ACE inhibitory	3266 (78,0)	74 (71,2)
ARB	929 (22,2)	29 (27,9)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)	2271 (54,2)	95 (91,4)
Diuretika	3363 (80,3)	82 (78,9)
Digoxin	1223 (29,2)	14 (13,5)
Nefarmakologická terapie		
Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD)	623 (14,9)	63 (60,6)
Resynchronizační terapie (CRT)	292 (7,0)	27 (25,9)

Tabulka 9 – Porovnání kohort A, B v dávkách vybraných léčiv

Nejčastější používané ACE inhibitory – skrínigová vizita Paradigm-HF/ před nasazením ARNI v MMR				
	Paradigm-HF Trial		MMR	
	počet pacientů (%)	průměr (±SD) denní dávka (mg)	počet pacientů (%)	průměr (±SD) denní dávka (mg)
Enalapril	2185 (26,0)	16,4 ± 8,3	N/A	N/A
Ramipril	1871 (22,3)	7,0 ± 3,1	42 (40,4)	4,8 ± 2,9
Perindopril	1118 (13,3)	5,9 ± 2,7	28 (26,9)	6,3 ± 3,1
Lisinopril	576 (6,9)	18,2 ± 12,1	N/A	N/A
Nejčastější používané ARB – skrínigová vizita Paradigm-HF/ před nasazením ARNI v MMR				
	Paradigm-HF Trial		MMR	
	počet pacientů (%)	průměr (±SD) denní dávka (mg)	počet pacientů (%)	průměr (±SD) denní dávka (mg)
Losartan	791 (9,4)	67,1 ± 30,2	6 (5,8)	39,6 ± 32,0
Valsartan	397 (4,7)	181,5 ± 71,1	11 (10,6)	130,9 ± 82,2
Telmisartan	196 (2,3)	60,1 ± 23,9	9 (8,7)	62,2 ± 21,1
Candesartan	188 (2,2)	20,0 ± 9,6	1 (1)	4*

* dávka u jednoho pacienta

Tabulka 10 – Nejčastěji používané betablokátory, jejich průměrné denní dávky v kohortě B

	počet pacientů (%)	průměr (±SD) denní dávky (mg)	minimální dávka	maximální dávka
Metoprolol	45(43,3)	87,11 ±64,43	12,5	300
Carvedilol	30 (28,8)	29,98 ± 20,53	3,13	75
Bisoprolol	23 (22,1)	6,25 ± 4,05	1,25	15
Nebivolol*	1	5		

* dávka u jednoho pacienta

3.1.7 Diskuse včetně porovnání s ostatními relevantními daty z České republiky (Experimentální část 1)

Pacienti v kohortě B byli v základních charakteristikách mladší ($60,5 \pm 10,7$ vs $63,8 \pm 11,5$ roků, $p=0.002$), s vyšším indexem tělesné hmotnosti ($30,3 \pm 5,0$ vs $28,1 \pm 5,5$, $p < 0.0001$) a vyšší hladinou sérového kreatininu ($101,9 \pm 36,0$ vs $99,9 \pm 26,5$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$). Průměrný věk pacientů s ischemickou kardiomyopatií v kohortě B je shodný s věkem pacientů ze studie Paradigm-HF ($63,8 \pm 9,4$ vs $63,8 \pm 11,5$). Pacienti s neischemickou kardiomyopatií v kohortě B byli mladší ($57,2 \pm 11,0$, $p < 0.0001$), což by mohlo vysvětlovat nižší průměrný věk všech pacientů v kohortě B ve srovnání s kohortou A.

Prevalence diabetes mellitus (33,7 % kohorta B vs 34,7 % kohorta A) a fibrilace síní (34,6 % kohorta B vs 36,2 % kohorta A) byla téměř identická. Jediná celostátní data uvádějí prevalenci diabetes mellitus v populaci srdečního selhání 41 % (117). Diagnóza arteriální hypertenze a předchozí hospitalizace pro srdeční selhání byly u pacientů v kohortě B méně časté než v kohortě A.

Prevalence v celostátní databázi na základě údajů z Českého národního registru hrazených zdravotních služeb byla ve výše vybraných diagnózách výrazně vyšší. Arteriální hypertenze dosáhla 92,6 %, fibrilace síní 49,7 %, diabetes mellitus 41 % a cévní mozková příhoda 17,6 % (1). Tyto rozdíly lze vysvětlit různými zdroji dat. U pacientů v kohortě B jsme jako zdroj dat použili zdravotnickou dokumentaci. Údaje z Českého národního registru hrazených zdravotních služeb vycházejí pouze z fakturačních údajů s použitím kódů Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10).

Registr FAR-NHL zjišťuje podobně nižší prevalenci ischemické kardiomyopatie jako u pacientů kohorty B (4). Může to souviset se sociálním fenoménem vysoké spotřeby alkoholu v České republice. Průměrná roční spotřeba je 9,87 litrů 100 % etanolu na hlavu (118). Pacienti

v registrech MMR i FAR-NHL žijí v oblastech s předpokládaným vysokým příjmem etanolu ve srovnání s ostatními částmi ČR. Je tedy možné, že vyšší podíl neischemické kardiomyopatie by mohl být způsoben dilatační kardiomyopatií v důsledku abúzu alkoholu.

V klinickém hodnocení srdečního selhání měli pacienti kohorty B tendenci k vyšší koncentraci N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (2563,5 vs 1631 pg/ml, $p=0.07$), nižší ejekční frakci levé komory (27,8 % vs 29,6 %, $p=0.04$) a vyšší podíl pacientů ve funkční třídě NYHA III (32,7 % vs. 23,1 %) než pacienti v kohortě A. Tento rozdíl je pravděpodobně vysvětlitelný selekčním zkreslením (selection bias). Pacienti odeslaní v kohortě B do obou ambulancí jsou v pokročilejším stádiu srdečního selhání a méně pokročilí pacienti zůstávají v péči místních internistů, kardiologů anebo praktických lékařů.

Farmakoterapie obou skupin pacientů je velmi podobná v užívání léků modifikujících mortalitu a morbiditu. Ze srovnání vyplývá, že pacienti léčení v kohortě B byli léčení z pohledu farmakoterapie stejně jako pacienti v mezinárodní randomizované kontrolované klinické studii v kohortě A. To by mohl být cenný argument ve prospěch vytvoření celostátní sítě ambulantních center srdečního selhání (119). Bylo by zajímavé zjistit, zda existují rozdíly mezi centry v terciárních nemocnicích versus okresních nemocnicích versus privátních ambulantních zařízeních, což ovšem počet pacientů v kohortě B neumožňuje. Vysokou prevalenci MRA v kohortě B lze vysvětlit socioekonomickým faktorem. Všem pacientům v kohortě B byl podán sacubitril-valsartan, a tudíž musela být respektována preskripční pravidla zdravotních pojišťoven pro jeho nasazení. Součástí těchto pravidel byla nutnost nasazení terapie antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) u všech pacientů, kterým byl nasazen sacubitril/valsartan. Výjimku tvořili pacienti s prokázanou nesnášenlivostí na oba zástupce z lékové skupiny MRA (9 pacientů). V kohortě B byl 21 (20,2 %) pacientům nasazen eplerenon a 74 pacientů (71,2 %) užívalo spironolakton. Vysoká prevalence MRA byla pravděpodobně výsledkem obav před případnou finanční pokutou zdravotních pojišťoven v případě nedodržení preskripčních kritérií při podávání sacubitril-valsartanu.

Dalším významným rozdílem je nižší prevalence terapie digoxinem u pacientů v kohortě B. Domníváme se, že by mohlo jít o důsledek vysokého využití resynchronizační terapie (CRT) v kombinaci s ablací atrioventrikulárního uzlu u pacientů se srdečním selháním a fibrilací síní.

Dále byl zjištěn výrazný rozdíl v použití implantabilních kardioverter-defibrilátorů (ICD) a srdeční resynchronizační terapie (CRT). Tento rozdíl lze částečně vysvětlit časovým rozdílem sedmi let mezi nábořem pacientů do obou kohort. Za druhé studie Paradigm-HF (kohorta A) zahrnovala pacienty ze 47 zemí s různými systémy zdravotní péče a různými reálnými možnostmi péče o pacienty. Odpovídá to známým údajům o používání ICD/CRT publikovaným v Bílé knize European Heart Rhythm Association (EHRA), která potvrzuje vysokou prevalenci přístrojové terapie v České republice (120). Možnost účinné, ale zároveň finančně náročné nefarmakologické léčby srdečního selhání odpovídá ekonomicky silným státům Evropské unie.

Zásadní rozdíl v populacích sledovaných kohort spočívá v dávkování léků modifikujících mortalitu/morbidity. U pacientů v kohortě B byly nejčastějšími ACEi ramipril (40,4 %) a perindopril (26,9 %). Tyto ACEi jsou také nejčastěji používané ACEi v České republice (120). Zajímavé je, že dávka ramiprilu byla u pacientů v kohortě B podstatně nižší než u pacientů v kohortě A (4.8 ± 2.9 vs 7.0 ± 3.1 mg, $p < 0.0001$), dávky perindoprilu byly ale podobné. Pro tento rozdíl není zřejmý zjevný důvod.

Nejčastěji předepisovaným ARB byl v kohortě B valsartan (10,6 %) následovaný telmisartanem (8,7 %) a losartanem (5,8 %). Toto pořadí se liší se od národních údajů, kde je nejčastěji předepisovaným ARB telmisartan (121). U pacientů kohorty B je opět trend k nižším dávkám valsartanu a losartanu, dávka telmisartanu je v obou skupinách srovnatelná.

Nejčastějším betablokátořem u pacientů s MMR byl metoprolol (43,3 %), dále carvedilol (28,8 %) a bisoprolol (22,1 %). Metoprolol je celorepublikově lídrem v betablokátořech (30,7 %), následuje bisoprolol (28 %) a carvedilol (9,8 %) dle dat plátců zdravotní péče v České republice (122).

3.2 Experimentální část 2

3.2.1 Cíl

Cílem je prospektivní zjištění adherence k farmakoterapii srdečního selhání u kohorty pacientů s chronickým srdečním selháním (LEVEL-CHF registry) (123). Sekundárním cílem je porovnání klinických a biochemických parametrů mezi pacienty adherentními a neadherentními a nalezení prediktorů non-adherence.

3.2.2 Charakteristika kohorty pacientů

Jedná se o pacienty Ambulance srdečního selhání I. Interní kliniky-kardiologické Fakultní nemocnice Olomouc, kteří již byli léčeni sledovanými léky a přišli na kontrolní vyšetření. Náběr pacientů probíhal od 11. lednem 2018 do 8. června 2018. Screeningem prošlo 296 pacientů, 280 splnilo kritéria srdečního selhání. Z 280 pacientů 6 odmítlo účast ve sledování, 274 bylo zařazeno. Z těchto 274 pacientů mělo 239 HFrEF, 24 pacientů HFmrEF a 11 pacientů HFpEF. Základní charakteristiky kohorty shrnuje Tabulka 11.

Tabulka 11 – Základní charakteristika kohorty LEVEL-CHF

Základní charakteristika souboru*	
Charakteristiky	LEVEL-CHF registry (n 274)
Věk – roky	62,4 (±13,1)
Ženy – počet pacientů (%)	66 (24,1 %)
Hmotnost – kg	88,3 (±18,1)
Výška – cm	174,0 (±8,5)
Body-mass index	29,1 (±5,4)
Srdeční frekvence – tepů/min	70,4 (±12,3)
Systolický krevní tlak – mm Hg	128,3 (±18,2)
Diastolický krevní tlak – mm Hg	78,6 (±11,3)
Diabetes mellitus – počet pacientů (%)	80 (29,2)
Klinické hodnocení srdečního selhání	
Ischemická kardiomyopatie – počet pacientů (%)	97 (35,4)
Dilatační kardiomyopatie – počet pacientů (%)	151 (55,1)
Hypertrofická kardiomyopatie – počet pacientů (%)	4 (1,5)
Peripartální kardiomyopatie – počet pacientů (%)	2 (0,7)
Nonkompaktní kardiomyopatie – počet pacientů (%)	2 (0,7)
Srdeční sarkoidóza – počet pacientů (%)	2 (0,7)
Ostatní – počet pacientů (%)	16 (5,8)
Ejekční frakce levé komory – %	34,6 (±11,0)
Funkční třída NYHA – počet pacientů (%)	
I	51 (18,6)
II	160 (58,4)
III	60 (21,9)
IV	3 (1,1)
Farmakoterapie – (%)	
Betablokátory	95,6
ACE inhibitory	70,1
ARB	13,5
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)	81,8
ARNI	6,6
Furosemid	71,4
Laboratorní parametry – hladiny v séru	
Sodík – mmol/L	139,6 (±2,5)
Draslík – mmol/L	4,5 (±0,4)
Chloridy – mmol/L	101,9 (±3,4)
Močovina – mmol/L	7,3 (±3,7)
Kreatinin – mmol/L	111,0 (±78,4)
Glukóza – mmol/L	6,7 (±2,1)
N-terminální natriuretický propeptid typu B – ng/L	1634 (±3369)
Clearance kreatininu – mL/sec/1,73 m ²	1,10 (±0,35)

*hodnoty jsou průměrné hodnoty ± standardní odchylky

3.2.3 Definice adherence

Adherence je zjišťována měřením hladin léků v séru pacientů. Jako adherentní jsou označeni pacienti, kteří mají detekovatelné veškeré předepsané a detekované léky. Jako neadherentní jsou označeni ti, kteří mají neměřitelnou hladinu jednoho z analyzovaných léků. Jako kompletně neadherentní jsou označeni pacienti bez měřitelných hladin všech předepsaných detekovaných léků (Tabulka 12).

Tabulka 12 – Sledované lékové skupiny, léčiva kohorty LEVEL-CHF

Farmakoterapie – lékové skupiny	Farmakoterapie – jednotlivá léčiva
Betablokátory	bisoprolol, metoprolol, nebivolol, carvedilol
ACE inhibitory	perindopril, ramipril
ARB	telmisartan
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)	spironolakton

3.2.4 Statistická analýza

Ve statistické analýze bylo použito deskriptivní hodnocení klinických parametrů studované populace. Deskriptivní hodnocení bylo použito i pro statistické rozdíly mezi vzorky pacientů označených jako adherentní nebo neadherentní. Kategorické proměnné jsou popsány absolutní a relativní četností. Spojité proměnné jsou vykazovány jako průměry a standardní odchylky nebo mediány (s mezikvartilním rozmezím). Fisherův exaktní test byl použit pro kategorické proměnné a Mann-Whitney test pro spojité proměnné v případě nenormálních rozdělení. Hranice pro zamítnutí nulové hypotézy ve všech testech byla 0,05 (P-hodnota). Jednorozměrná logistická regrese byla provedena k testování různých klinických a laboratorních parametrů jako prediktorů non-adherence.

3.2.5 Primární výsledek

Adherentních pacientů bylo 82.5 %, 17.5 % bylo neadherentních. Kompletně neadherentních pacientů bylo 3.6 % souboru.

3.2.6 Sekundární výsledek

Mezi adherentními a neadherentními pacienty nebyly z hlediska klinických parametrů žádné signifikantní rozdíly. U laboratorních parametrů se obě skupiny lišily pouze v sérových hladinách sodíku, chloridů a močoviny (Tabulka 13).

Pouze jeden parametr – věk – byl sledován jako statisticky významný prediktor nonadherence. Pacienti mladší 60 let byli častěji neadherentní s poměrem pravděpodobnosti 2,15. Adherence k jednotlivým lékovým skupinám je popsána v Tabulce 14.

Tabulka 13 – Srovnání klinických a laboratorních parametrů mezi adherentními a neadherentními pacienty kohorty LEVEL-CHF*

	Adherentní pacienti (N=226)	Neadherentní pacienti (N=48)	hodnota-p
Věk – roky	62,9 (±13,0)	59,9 (±13,5)	0,157
Ženy – počet pacientů (%)	53 (23,5)	13 (27,1)	0,581
Muži – počet pacientů (%)	173 (76,5)	35 (72,9)	
Hmotnost – kg	88,9 (±18,1)	85,8 (±18,2)	0,249
Výška – cm	174,1 (±8)	173,6 (±10,6)	0,591
Body-mass index	29,3 (±5,4)	28,5 (±5,5)	0,378
Srdeční frekvence – tepů/min	72,5 (±13,2)	70,8 (±12,0)	0,411
Systolický krevní tlak – mm Hg	127,5 (±17,5)	131,9 (±20,8)	0,331
Diastolický krevní tlak – mm Hg	78,1 (±11,1)	70,8 (±12,0)	0,116
Funkční třída (NYHA)	1,9 (±0,6)	2,0 (±0,7)	0,937
Ejekční frakce levé komory – %	34,9 (±11,0)	33,2 (±10,7)	0,409
Absence diabetes mellitus – počet pacientů (%)	157 (69,5)	36 (75,0)	0,601
Diabetes mellitus – počet pacientů (%)	68 (30,1 %)	12 (25 %)	
Počet užívaných léků – no	8,6 (±3,3)	8,2 (±3,1)	0,397
Laboratorní parametry – hladiny v séru			
Sodík – mmol/L	139,5 (±2,5)	140,0 (±2,4)	0,038
Draslík – mmol/L	4,5 (±0,4)	4,4 (±0,3)	0,058
Chloridy – mmol/L	101,7 (±3,5)	103,1 (±2,8)	0,002
Močovina – mmol/L	7,5 (±3,9)	6,4 (±2,9)	0,037
Kreatinin – mmol/L	111,1 (±79,6)	110,3 (±73,1)	0,990
Glukóza – mmol/L	6,7 (±2,0)	6,9 (±2,4)	0,524
N-terminální natriuretický propeptid typu B – ng/L	1661 (±3415)	1509 (±3178)	0,973
Clearance kreatininu – mL/sec/1,73m ²	1,10 (±0,36)	1,12 (±0,33)	0,967

*hodnoty jsou průměrné hodnoty ± standardní odchylky

Tabulka 14 – Adherence k jednotlivým lékovým skupinám kohorty LEVEL-CHF

Léková skupina (N = celkový počet pacientů)		N (%)
Betablokátory (N=242)	Adherentní	219 (87,4)
	Neadherentní	23 (12,6)
ACE inhibitory (N=182)	Adherentní	163 (87,5)
	Neadherentní	19 (12,5)
ARB (N=15)	Adherentní	14 (93)
	Neadherentní	1 (7)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (N=193)	Adherentní	176 (85,5)
	Neadherentní	17 (14,5)

3.2.7 Diskuze (Experimentální část 2)

Zásadní dopadem práce je to, že jsme prokázali možnost využití měření sérových hladin léků v běžném ambulantním provozu. Prokázali jsme vysokou adherenci pacientů (82,5 %) v početné neselektované skupině pacientů s chronickým srdečním selháním.

Doposud publikované adherence u pacientů se srdečním selháním vycházely z dotazníkových šetření pacientů a tato adherence je udávána v rozmezí 91-98 % (124). Objektivnější metody ovšem prokazují nižší adherenci (84 %) (125). Menší studie (81 pacientů), která již používala měření sérových hladin léků, našla dokonce výrazně nižší 75 % adherenci (126). Toto má praktický dopad na prognózu pacientů, protože neadherence zvyšuje riziko úmrtí neadherentních pacientů (127). Tato evidence je založená na datech hlášených do centrálního registru všech hospitalizací na základě kódů Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN), které byly spárovány s preskripcí hlášenou v systému ATC (Anatomic Therapeutical Chemical).

Věk <60 let je jediným statisticky významným prediktorem non adherence (OR = 2,15). Tento parametr není překvapivý, protože nižší věk pacientů byl již hodnocen jako nejvýznamnější parametr non adherence u studií pacientů s arteriální hypertenzí (128). Předpoklad, že se zvýší adherence pacientů, pokud budou ve vyšší funkční třídě NYHA, se nepotvrdil. V porovnání v laboratorních parametrech mezi skupinou adherentních a neadherentních pacientů jsme zjistili nižší hladiny sodíku, chloridů, a naopak vyšší hladiny močoviny u adherentních pacientů. Tento rozdíl si vysvětlujeme jako efekt diuretik, neboť 71,4 % pacientů bylo léčeno furosemidem. Nemůžeme ovšem tento předpoklad prokázat,

protože jsme hladinu furosemidu v séru neměřili. Vyšší hladina močoviny v séru adherentních pacientů pravděpodobně také koreluje s vyšší adherencí k terapii furosemidem (129). Očekávané zjištění bylo, že pacienti adherentní k MRA, měli vyšší hladiny draslíku v séru. Ostatní sledované laboratorní parametry nedosáhly statistické významnosti k rozlišení mezi adherentními a neadherentními pacienty. Tento výsledek není zcela překvapivý, protože je identický s výsledky publikovaných prací (130).

Naše zjištění potvrzuje důležitost přímého měření sérových hladin léků, které je v kontrastu s malým klinickým dopadem sledování laboratorních či klinických parametrů v zjištění adherence pacientů k farmakoterapii srdečního selhání.

4 Závěry

Experimentální část 1

A/

Ačkoli existují pouze malé rozdíly mezi většinou porovnávaných charakteristik obou kohort, jsou pacienti v kohortě B mladší, s vyšším indexem tělesné hmotnosti a sérovou koncentrací kreatininu, s nižší ejekční frakcí levé komory. Srdeční selhání v kohortě B je tedy pravděpodobně více pokročilé než u pacientů v kohortě A.

B/

Pacienti v kohortě B mají před zahájením léčby sacubitrilem/valsartanem nižší dávku ramiprilu a s menší pravděpodobností i losartanu a valsartanu. Zároveň mají pacienti v kohortě B vyšší prevalenci implantabilních kardioverter-defibrilátorů (ICD) a srdeční resynchronizační terapie (CRT). Obojí může reflektovat pokročilejší stadium srdečního selhání pacientů v kohortě B.

Experimentální část 2

C/

Adherentních pacientů bylo v LEVEL-CHF registru 82.5 %, 17.5 % bylo neadherentních. Kompletně neadherentních pacientů bylo 3.6 % souboru.

D/

Mezi adherentními a neadherentními pacienty nebyly z hlediska klinických parametrů žádné signifikantní rozdíly. U laboratorních parametrů se obě skupiny lišily pouze v sérových hladinách sodíku, chloridů a močoviny. Věk pacientů pod 60 let byl jediný statisticky významný prediktor nonadherence.

5 Seznam tabulek

Tabulka 1 – Popis symptomů a klinických známek srdečního selhání

Tabulka 2 – Funkční klasifikace dle New York Heart Association (NYHA)

Tabulka 3 – Vstupní, cílová a průměrná dávka v klinických studiích

Tabulka 4 – Benefit z farmakoterapie dle výsledků klinických studií

Tabulka 5 – Indikační kritéria dlouhodobé mechanické srdeční podpory levé komory

Tabulka 6 – INTERMACS profily

Tabulka 7 – Porovnání kohort A, B v základních charakteristikách souborů

Tabulka 8 – Porovnání kohort A, B ve farmakoterapii a v nefarmakologické terapii

Tabulka 9 – Porovnání kohort A, B v dávkách vybraných léčiv

Tabulka 10 – Betablokátory, dávky betablokátorů v kohortě B

Tabulka 11 – Základní charakteristika kohorty LEVEL-CHF

Tabulka 12 – Sledované lékové skupiny, léčiva kohorty LEVEL-CHF

Tabulka 13 – Srovnání klinických a laboratorních parametrů mezi adherentními a neadherentními pacienty kohorty LEVEL-CHF

Tabulka 14 – Adherence k jednotlivým lékovým skupinám kohorty LEVEL-CHF

Schéma 1 – Diagnostický algoritmus srdečního selhání

Schéma 2 – LVAD a jeho zapojení

6 Seznam zkratek

6MWT – six-minute walking test

ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu

ARBs – blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II

ARNI – angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

ASA – acetylsalicylová kyselina

CABG – coronary artery bypass grafting

CCM – cardiac contractility modulation

CMP – centrální mozková příhoda

CNS – centrální nervový systém

CRT – srdeční resynchronizační terapie (cardiac resynchronisation therapy)

CRT-D – cardiac resynchronization therapy with defibrillator

CRT-P – cardiac resynchronization therapy pacemaker

DM – diabetes mellitus

EF – ejekční frakce

EROA – effective regurgitant orifice area

FMR – funkční mitrální regurgitace

HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction

HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction

HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction

ICD – implantable cardioverter-defibrillator

INTERMACS – Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

IQR – interquartile range

KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

LBBB – left bundle branch block

LK – levá komora

LVAD – left ventricular assist device

MMR – Moravian Midlands Registry

MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů

MSP – mechanické srdeční podpory

N/A – not applicable

NNT – number needed to treat

NYHA – New York Heart Association

PASP – pulmonary artery systolic pressure

PCI – percutaneous coronary intervention

RBBB – right bundle branch block

SD – standard deviation

SGLT2 – sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (glifloziny)

SMR – sekundární mitrální regurgitace

7 Literatura

1. Táborský M, Skála T, Lazárová M, Aiglová R, Špinar J, Špinarová L, Vítovec J, Kautzner J, Melenovský V, Málek F, Dušek L, Jarkovský J, Benešová K, Vícha M, Linhart A. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. *ESC Heart Fail.* 2021 Oct;8(5):3800-3808. doi: 10.1002/ehf2.13559. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34409755; PMCID: PMC8497329.
2. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016 Mar;18(3):242-52. doi: 10.1002/ejhf.483. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26727047.
3. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1574-1585. doi: 10.1002/ejhf.813. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386917.
4. Spinar J, Spinarova L, Malek F, Ludka O, Krejci J, Ostadal P, Vondrakova D, Labr K, Spinarova M, Pavkova Goldbergova M, Benesova K, Jarkovsky J, Parenica J. Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction - A report from FAR NHL prospective registry. *PLoS One.* 2019 Mar 26;14(3):e0214363. doi: 10.1371/journal.pone.0214363. PMID: 30913251; PMCID: PMC6435170.
5. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):515-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172. Epub 2009 Jan 19. PMID: 19153268.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray

- JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185. PMID: 35363499.
 8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7. PMID: 10376614.
 9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101. PMID: 8614419.
 10. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201. PMID: 11386263.
 11. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial

- in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1295-302. doi: 10.1001/jama.283.10.1295. PMID: 10714728.
12. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf. PMID: 12390947.
 13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115. Epub 2005 Jan 9. PMID: 15642700.
 14. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. PMID: 10023943.
 15. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2426-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320. Epub 2005 Sep 4. PMID: 16143696.
 16. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014 Dec 20;384(9961):2235-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25193873.
 17. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301. PMID: 2883575.

18. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501. PMID: 2057034.
19. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5. PMID: 13678870.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.
21. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.
22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
23. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1090. PMID: 30415601.
24. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bøhmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, A L Buraiki J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or

- early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019 Aug;21(8):998-1007. doi: 10.1002/ejhf.1498. Epub 2019 May 27. PMID: 31134724.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
 26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
 27. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
 28. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004 Nov 11;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934. Epub 2004 Nov 8. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1276. PMID: 15533851.
 29. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection

- Fraction. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222134.
30. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. Erratum in: *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):1988. Lajnscak, M [corrected to Lainscak, M]; Rabanedo, I Roldan [corrected to Rabadán, I Roldan]; Leva, M [corrected to leva, M]. PMID: 20801500.
 31. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801. PMID: 9036306.
 32. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185990.
 33. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, Shapira I, Gavish D, Baruch R, Koifman B, Kaplan C, Steinbruch S, Iaina A. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1737-44. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00613-6. PMID: 10841219.
 34. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1210-9. doi: 10.1056/NEJMoa1214865. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23473338.

35. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman CM. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1225-7. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.015. Epub 2006 Aug 28. PMID: 16979010.
36. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19920054.
37. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14;36(11):657-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385. Epub 2014 Aug 31. PMID: 25176939; PMCID: PMC4359359.
38. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakin L, Cohen-Solal A; EFFECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017 Oct 10;136(15):1374-1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28701470; PMCID: PMC5642327.
39. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):VI94-101. PMID: 8500246.
40. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, Franchini M, Opasich C, Cobelli F, Tavazzi L. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. *Eur Heart J*. 1996 Sep;17(9):1381-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015073. PMID: 8880024.
41. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 15;31(4):749-53. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00006-0. PMID: 9525542.

42. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, Jafri SM, Krol WF, O'Connor CM, Schulman KA, Teo K, Warren SR; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009 Mar 31;119(12):1616-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.801753. Epub 2009 Mar 16. PMID: 19289640.
43. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1859-69. doi: 10.1056/NEJMoa1202299. Epub 2012 May 2. PMID: 22551105; PMCID: PMC3723382.
44. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B; COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1332-1342. doi: 10.1056/NEJMoa1808848. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30146935.
45. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Oct 10;335(15):1107-14. doi: 10.1056/NEJM199610103351504. PMID: 8813041.
46. Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, Rouleau JL, Schocken D, Anderson SA, DeMets DL; PRAISE-2 Study Group. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). *JACC Heart Fail*. 2013 Aug;1(4):308-314. doi: 10.1016/j.jchf.2013.04.004. Epub 2013 Aug 5. PMID: 24621933.
47. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic

- heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2807-16. doi: 10.1161/01.cir.94.11.2807. PMID: 8941106.
48. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-8. doi: 10.1161/01.cir.100.23.2312. PMID: 10587334.
49. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Nov 28;374(9704):1840-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9. Epub 2009 Nov 16. Erratum in: *Lancet*. 2009 Dec 5;374(9705):1888. PMID: 19922995.
50. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997 Nov 27;337(22):1576-83. doi: 10.1056/NEJM199711273372202. PMID: 9411221.
51. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748-54. doi: 10.1161/01.cir.102.7.748. PMID: 10942742.
52. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1297-302. doi: 10.1161/01.cir.101.11.1297. PMID: 10725290.
53. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Dec 26;335(26):1933-40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601. PMID: 8960472.
54. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter

- Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16;341(25):1882-90. doi: 10.1056/NEJM199912163412503. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Apr 27;342(17):1300. PMID: 10601507.
55. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474. Epub 2002 Mar 19. PMID: 11907286.
56. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8. doi: 10.1056/NEJMoa033088. PMID: 15152060.
57. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2146. PMID: 15659722.
58. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1221-30. doi: 10.1056/NEJMoa1608029. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27571011.
59. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53. doi: 10.1056/NEJMoa013168. PMID: 12063368.
60. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing,

- and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423. PMID: 15152059.
61. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050496. Epub 2005 Mar 7. PMID: 15753115.
 62. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 2;52(23):1834-1843. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.027. Epub 2008 Nov 7. PMID: 19038680.
 63. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1329-38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19723701.
 64. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Dec 16;363(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1009540. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073365.
 65. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012 Feb;163(2):260-7.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2011.11.014. PMID: 22305845; PMCID: PMC4113034.
 66. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C; CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the

- CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009 Jul;11(7):699-705. doi: 10.1093/eurjhf/hfp074. Epub 2009 Jun 7. PMID: 19505883.
67. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ; MADIT-CRT Investigators. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011 Mar 15;123(10):1061-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21357819.
 68. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, St John Sutton M, Daubert JC. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):822-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22781424.
 69. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2013 Nov;6(6):1190-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000380. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23995437.
 70. Curtis AB. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):579. doi: 10.1056/NEJMc1306998. PMID: 23924013.
 71. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, Krahn AD, Simpson CS, Thibault B, Basta M, Philippon F, Dorian P, Nair GM, Sivakumaran S, Yetisir E, Wells GA, Tang AS; RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2012 Sep 1;5(5):566-70. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968867. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22896584.
 72. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, Sitges M, Garcia Bolao I, Fernandez Lozano I, Martinez Ferrer J, Quesada A, Macias A, Marin W, Escudier JM, Gomez AA, Gimenez Alcala M, Tamborero D, Berruezo A, Mont L; SPARE Investigators. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus

- patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol.* 2008 Aug 15;102(4):444-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.008. Epub 2008 May 22. PMID: 18678303.
73. Kalscheur MM, Saxon LA, Lee BK, Steinberg JS, Mei C, Buhr KA, DeMets DL, Bristow MR, Singh SN. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with intermittent atrial fibrillation or atrial flutter in the COMPANION trial. *Heart Rhythm.* 2017 Jun;14(6):858-865. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.024. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28323173.
74. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Nov;16(11):1160-5. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.50062.x. PMID: 16302897.
75. Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborsky M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008 Apr;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18270213.
76. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011 Feb;161(2):329-337.e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025. Erratum in: *Am Heart J.* 2011 Jun;161(6):1220. PMID: 21315216.
77. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegner P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelman F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Gutterman DD, Stagg A, Burkhoff D, Hasenfuß G. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail.* 2018 Oct;6(10):874-883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010. Epub 2018 May 10. PMID: 29754812.
78. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM,

- Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1607-16. doi: 10.1056/NEJMoa1100356. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21463150; PMCID: PMC3415273.
79. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1602001. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27040723; PMCID: PMC4938005.
80. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, Morgan HP, Dodd M, Evans R, Canter R, Arnold S, Dixon LJ, Edwards RJ, De Silva K, Spratt JC, Conway D, Cotton J, McEntegart M, Chiribiri A, Saramago P, Gershlick A, Shah AM, Clark AL, Petrie MC; REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2022 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2206606. Epub ahead of print. PMID: 36027563.
81. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):961-72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626. Epub 2009 Feb 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):584. PMID: 19228612.
82. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary Artery Bypass Surgery Improves Outcomes in Patients With Diabetes and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):819-827. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.024. PMID: 29471931.
83. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, Jeong YJ, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park SJ, Park DW; IRIS-MAIN Registry Investigators. Revascularization in Patients With Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 22;76(12):1395-1406. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.047. PMID: 32943156.
84. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, Larrain JR, Robertson AD, Bristow MR, Gilbert EM. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in

- chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999 Apr 15;83(8):1201-5. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00059-4. PMID: 10215284.
85. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, Mortara A, Pinna GD, Cobelli F. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J.* 2000 Apr;139(4):596-608. doi: 10.1016/s0002-8703(00)90036-x. PMID: 10740140.
86. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2019 Mar 12;139(11):1354-1365. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077. PMID: 30586756.
87. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003 Apr 22;107(15):1985-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9. Epub 2003 Mar 31. PMID: 12668512.
88. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJ, van Rijnsoever EP, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation.* 2011 Aug 23;124(8):912-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009803. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21810666.
89. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 5;41(5):765-70. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02937-6. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 21;41(10):1852. PMID: 12628720.
90. Karaca O, Omaygenc MO, Cakal B, Cakal SD, Gunes HM, Barutcu I, Boztosun B, Kilicaslan F. Effect of QRS Narrowing After Cardiac Resynchronization Therapy on Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2016 Feb 1;117(3):412-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.010. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26721652.
91. Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, Faggiano P, Ferri L, Calabrese A, Vizzardi E, Alfieri O, Margonato A. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral

- regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2009 Jun;11(6):581-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp051. Epub 2009 Apr 27. PMID: 19398488.
92. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hülsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2018 Jan 1;39(1):39-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehx402. PMID: 29020337.
93. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Feb 18;: PMID: 34453165.
94. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 2;77(4):e25-e197. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.018. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 2;77(4):509. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar 9;77(9):1275. PMID: 33342586.
95. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wróbel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation.* 2012 May 29;125(21):2639-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072256. Epub 2012 May 2. PMID: 22553307; PMCID: PMC3776601.
96. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30280640.

97. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 17;62(12):1052-1061. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.094. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23747789.
98. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 15;64(2):172-81. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.062. PMID: 25011722.
99. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2297-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145927.
100. Nishimura RA, Bonow RO. Percutaneous Repair of Secondary Mitral Regurgitation - A Tale of Two Trials. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2374-2376. doi: 10.1056/NEJMe1812279. PMID: 30575469.
101. GIBBON JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171-85; passim. PMID: 13154149.
102. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa012175. PMID: 11794191.
103. Netuka I, Ivák P, Tučanová Z, Gregor S, Szárszoi O, Sood P, Crandall D, Rimsans J, Connors JM, Mehra MR. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump-the MAGENTUM 1 study. *J Heart Lung*

- Transplant. 2018 May;37(5):579-586. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.002. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29655662.
104. Pya Y, Maly J, Bekbossynova M, Salov R, Schueler S, Meyns B, Kassif Y, Massetti M, Zilbershlag M, Netuka I. First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Apr;38(4):339-343. doi: 10.1016/j.healun.2019.01.1316. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30945635.
105. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatroles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1618-1627. doi: 10.1056/NEJMoa1900486. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30883052.
106. ISHLT Transplant Registry Quarterly Reports for Heart in Europe based on UNOS/ISHLT data as of Jan 5, 2018.
107. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J*. 2020 Oct 14;41(39):3801-3809. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa639. PMID: 33107561.
108. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Özbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Aug 1;56(2):230-270. doi: 10.1093/ejcts/ezz098. PMID: 31100109; PMCID: PMC6640909.
109. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, Ullisney K, Young JB. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Oct;27(10):1065-72. doi: 10.1016/j.healun.2008.07.021. PMID: 18926395.

110. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK 3rd, Copeland H, Takeda K, Fernandez FG, Badhwar V, Habib RH, Jacobs JP, Koehl D, Kirklin JK, Pagani FD, Cowger JA. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg.* 2021 Mar;111(3):778-792. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.038. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465365.
111. Pavlů L, Vícha M, Jelínek L, Táborský M, Petřková J. Longterm mechanical circulatory support for chronic heart failure - real life practice. *Vnitr Lek.* 2021 Winter;67(E-8):3-6. English. PMID: 35459327.
112. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967 Dec 30;41(48):1271-4. PMID: 4170370.
113. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Jan;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023. PMID: 26776864.
114. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Oct;38(10):1056-1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004. Epub 2019 Aug 10. Erratum in: *J Heart Lung Transplant.* 2020 Jan;39(1):91. PMID: 31548031; PMCID: PMC6816343.
115. Brännström M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2014 Oct;16(10):1142-51. doi: 10.1002/ejhf.151. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25159126.
116. Pavlu L, Vicha M, Flasiak J, Petrakova J, Taborsky M, Kacirkova T, Holy O. A Comparison of heart failure patients with reduced ejection fraction in the Moravian Midlands Registry

- with the LCZ696 group of patients in Paradigm-HF trial. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. accepted 2023 Jan 17.
117. Vicha M, Skala T, Jelinek L, Pavlu L, Jarkovsky J, Dusek L, Benesova K, Taborsky M. Pharmacotherapy of diabetes mellitus in patients with heart failure – a nation-wide analysis of contemporary treatment. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 Dec 9. doi: 10.5507/bp.2021.069. Epub ahead of print. PMID: 34897297.
118. <https://www.czso.cz/documents/10180/143060175/2701392102.pdf/d9eb416a-e1aa-4f7c-99ae-ce37da9600ad?version=1.3>
119. Málek F, Málek I, Táborský M, et al. Praktické aspekty zakládání ambulancí srdečního selhání. Cor Vasa 2021;63:619–625.
120. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, Camm J. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. Europace. 2017 Aug 1;19(suppl_2):ii1-ii90. doi: 10.1093/europace/eux258. PMID: 28903470.
121. Aiglova R, Taborsky M, Lazarova M, Pavlu L, Danek J, Precek J, Schee A, Gloger V, Cernicek V, Vicha M, Skala T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II-receptor antagonists and angiotensin-receptor blocker/nepriylisin inhibitor utilization in heart failure patients: Sub-analysis of a nation-wide population-based study in the Czech Republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2022 Sep;166(3):322-327. doi: 10.5507/bp.2021.035. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34092792.
122. Taborsky M, Aiglova R, Lazarova M, Pavlu L, Danek J, Precek J, Schee A, Gloger V, Vicha M, Skala T. Beta-blockers utilization in heart failure patients: Sub-analysis of a nation-wide population-based study in the Czech Republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 Nov;165(4):402-407. doi: 10.5507/bp.2020.057. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33325457.
123. Jelínek L, Václavík J, Ramík Z, Pavlů L, Benešová K, Jarkovský J, Lazárová M, Janečková H, Spurná J, Táborský M. Directly Measured Adherence to Treatment in Chronic Heart Failure: LEVEL-CHF Registry. Am J Med Sci. 2021 Apr;361(4):491-498. doi: 10.1016/j.amjms.2020.12.004. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33781390.
124. Evangelista L, Doering LV, Dracup K, Westlake C, Hamilton M, Fonarow GC. Compliance behaviors of elderly patients with advanced heart failure. J Cardiovasc Nurs. 2003 Jul-

- Aug;18(3):197-206; quiz 207-8. doi: 10.1097/00005082-200307000-00005. PMID: 12837010.
125. Bohachick P, Burke LE, Sereika S, Murali S, Dunbar-Jacob J. Adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2002 Fall;17(4):160-6. doi: 10.1111/j.0889-7204.2002.01643.x. PMID: 12417831.
126. Pelouch R, Voříšek V, Furmanová V, Solař M. The Assessment of Serum Drug Levels to Diagnose Non-Adherence in Stable Chronic Heart Failure Patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019;62(2):52-57. doi: 10.14712/18059694.2019.46. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31012842.
127. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P, Sørensen R, Folke F, Gadsbøll N, Rasmussen S, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):737-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669101. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17646585.
128. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005 Nov;23(11):2101-7. doi: 10.1097/01.hjh.0000187261.40190.2e. PMID: 16208154.
129. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 19;58(4):375-82. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.052. PMID: 21757114; PMCID: PMC3980479.
130. Oosterom-Calo R, van Ballegooijen AJ, Terwee CB, te Velde SJ, Brouwer IA, Jaarsma T, Brug J. Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review. *Heart Fail Rev*. 2013 Jul;18(4):409-27. doi: 10.1007/s10741-012-9321-3. PMID: 22723048; PMCID: PMC3677977.

8 Seznam publikační a přednáškové aktivity (kongresové prezentace s abstraktem pouze jako první autor)

A. Publikace související s disertační prací:

a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF:

Taborsky M, Aiglova R, Lazarova M, **Pavlu L**, Danek J, Precek J, Schee A, Gloger V, Vicha M, Skala T. Beta-blockers utilization in heart failure patients: Sub-analysis of a nation-wide population-based study in the Czech Republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020 Dec 15.

IF 1,245

Jelínek L, Václavík J, Ramík Z, **Pavlu L**, Benešová K, Jarkovský J, Lazárová M, Janečková H, Spurná J, Táborský M. Directly Measured Adherence to Treatment in Chronic Heart Failure: LEVEL-CHF Registry. Am J Med Sci. 2021 Apr;361(4):491-498.

IF 2,378

Aiglova R, Taborsky M, Lazarova M, **Pavlu L**, Danek J, Precek J, Schee A, Gloger V, Cernicek V, Vicha M, Skala T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II-receptor antagonists and angiotensin-receptor blocker/neprilysin inhibitor utilization in heart failure patients: Sub-analysis of a nation-wide population-based study in the Czech Republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 Jun 4.

IF 1,648

Vicha M, Skala T, Jelinek L, **Pavlu L**, Jarkovsky J, Dusek L, Benesova K, Taborsky M. Pharmacotherapy of diabetes mellitus in patients with heart failure – a nation-wide analysis of contemporary treatment. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 Dec 9. doi: 10.5507/bp.2021.069. Epub ahead of print. PMID: 34897297.

IF 1,648

Pavlu L, Vicha M, Flasiik J, Petrakova J, Taborsky M, Kacirkova T, Holy O. A Comparison of heart failure patients with reduced ejection fraction in the Moravian Midlands Registry with the LCZ696 group of patients in Paradigm-HF trial. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. accepted 2023 Jan 17.

IF 1,648

b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech:

Pavlů L., Petrakova J., Tudes Z., Marek D., Taborsky M. Ventricular Tachycardia – a presentation of Fabry Disease. European Society of Cardiology, Clinical Cases, October 2016.

Pavlů L., Kocourkova L., Taborsky M., Petrakova J. Ventricular tachycardia: a presentation of Fabry disease case report. Eur Heart J Case Rep. 2019 Mar; 3(1): yty154.

Marek Vícha, Tomáš Skála, Klára Benešová, Ladislav Dušek, Jakub Flašík, **Luděk Pavlů**, Štěpán Hudec, Miloš Táborský. Přehled neinzulinové antidiabetické farmakoterapie u osob se srdečním selháním a diabetes mellitus v České republice v roce 2018. Cor Vasa 2022;64:20–24

c) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech:

Lazárová M., **Pavlů L.** Možnosti optimalizace léčby chronického srdečního selhání. Kardiológia pre prax 2016; 14 (4): 201-203

Vícha M., **Pavlů L.** Komentář ke studii PEGASUS-TIMI 54. Farmakoterapie. 01/2019, strana 123-124.

Pavlů L., Vícha M, Jelínek L, Táborský M, Petřková J. Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii srdečního selhání – reálná praxe. Vnitr Lek. 2021;67(8):E3-6.

d) Publikovaná abstrakta:

Pavlů L., Krebsová A., Piherová L., Macek Jr M., Kautzner J., Táborský M., Petřková J. NORMALIZACE LEVOSTRANNÉ EJEKČNÍ FRAKCE U PACIENTKY S FAMILIÁRNÍ FORMOU DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE A PERIPARTÁLNÍM SRDEČNÍM SELHÁNÍM. XXIV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 15.-18.05.2016

Pavlů L., Hošková L., Froněk J., Netuka I., Táborský M., Petřková J. Kombinovaná orgánová transplantace jako řešení terminálního srdečního selhání. XXVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 06. - 09. 05. 2018

Pavlů L., Hegarová M., Netuka I., Táborský M., Petřková J. Srdeční selhání s extrémní dilatací levé komory u mladého muže. XXVII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 12. - 15. 05. 2019

L. Pavlů, J. Bonaventura, J. Veselka, M. Táborský, J. Petřková. Symptomatický pacient s hypertrofickou kardiomyopatií. XXVIII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 13. -25. 09. 2020

e) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech (nezařazeny přednášky/postery, kde byl uchazeč spoluautorem):

Novinky v léčbě srdečního selhání, I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc, Vyškov, 26.10.2017

Praktický pohled na terapii chronického srdečního selhání, Odborný seminář – Srdeční selhání v ambulantní praxi, I. interní klinika FN Olomouc, Olomouc, 07.11.2017

Novinky v léčbě srdečního selhání, I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc, Hranice na Moravě, 16.11.2017

Chronické srdeční selhání – nejčastější komplikace srdečního selhání, Sesterský kurz srdečního selhání s praktickými demonstracemi, I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc, Olomouc, 20.11.2017

Akutní srdeční selhání v nemocniční praxi – klinický obraz, diagnostika, Sesterský kurz srdečního selhání s praktickými demonstracemi, I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc, Olomouc, 20.11.2017

Novinky v léčbě srdečního selhání, I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc, Svitavy, 23.11.2017

Co když farmakoterapie CHSS nestačí – LVAD, Odborný seminář - Jaké máme možnosti léčby CHSS ?, Vojenská nemocnice Olomouc, Olomouc, 10.04.2018

Hradecká škola srdečního selhání, I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Levostranné srdeční podpory u srdečního selhání, Hradec Králové, 12.03.2019

PEPA Cardiology Society, Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská Fakulta, Olomouc,

Heart Failure: Treatment and when Medication is not Enough, Olomouc, 24.04.2019

Broumovský internistický den, Broumov, Klášter Broumov, 16.09.2021, Edumed s.r.o. a I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové a Oblastní nemocnice Náchod a.s., Interní oddělení

Levostranné mechanické srdeční podpory

Náchodské mezioborové dny, Náchod, 25.10.2022, Edumed s.r.o. a I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové a Oblastní nemocnice Náchod a.s., Interní oddělení

Farmakoterapie chronického srdečního selhání – data z reálné praxe

B. Ostatní publikace

a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF:

Clemens M, Peichl P, Wichterle D, Pavlů L, Čihák R, Aldhoon B, Kautzner J. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia as the First-Line Therapy in Patients With Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Systolic Function: Long-Term Results. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 Oct;26(10):1105-10. doi: 10.1111/jce.12751. Epub 2015 Aug 17. (2)

IF 2.958

b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech:

c) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech:

Pavlů L, Hutyra M, Táborský M. Changing Views: Safety and Efficacy of Implantable Cardioverter – Defibrillator Therapy in Athletes. Cent Eur J Public Health. 2015 Nov;23 Suppl:S74-7. Review.

IF 0.533

Hutyra M., **Pavlů L.**, Šaňák D., et al. The role of echocardiography in patients after ischemic stroke (Review). Cor et Vasa, Volume 58, Issue 2, 1 April 2016, Pages e261-e272 (3).

Hudec S, Hutyra M, Precek J, Latal J, Nykl R, Spacek M, Sluka M, Sanak D, Tudos Z, Navratil K, **Pavlu L**, Taborsky M. Acute myocardial infarction, intraventricular thrombus and risk of systemic embolism. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020 Mar;164(1):34-42.

IF 1,245

d) Publikovaná abstrakta:

Pavlů L., Lazárová M., Táborský M., Petřková J. ARYTMICKÁ BOUŘE – EXTRAKORPORÁLNÍ MEMBRÁNOVÁ OXYGENACE (ECMO) - BRIDGE TO CATHETER ABLATION / BRIDGE TO RECOVERY. XXIV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 15.-18.05.2016

Pavlů L., Král M., Lazárová M., Táborský M., Petřková J. HOREČKA A BILATERÁLNÍ KRČNÍ LYMFADENOPATIE U PACIENTA PO ABLACI SUBSTRÁTRU FIBRILACE SINÍ. XXV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 07. -10. 05. 2017