



**Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci**

I. interní klinika – kardiologická

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

Disertační práce

**Evaluace faktorů ovlivňujících příznivou dlouhodobou prognózu
pacientů se srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí levé
komory srdeční**

MUDr. Marie Lazárová

Školitel: doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Olomouc, 2018

Jméno a příjmení autora: MUDr. Marie Lazárová

Název disertační práce: Evaluace faktorů ovlivňujících příznivou dlouhodobou prognózu pacientů se srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční

Pracoviště: I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Školitel: doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.

Rok obhajoby disertační práce: 2018/2019

Author's first name and surname: Marie Lazárová, MD

Title of the doctoral thesis: Evaluation of factors influencing favorable long-term prognosis of patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction

Department: Department of Internal Medicine I – Cardiology, University Hospital Olomouc and Palacký University Olomouc, Faculty of Medicine and Dentistry, Olomouc, Czech Republic

Supervisor: associate professor Jan Václavík, M.D., Ph.D.

The year of thesis defense: 2018/2019

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně pod vedením školitele doc. MUDr. Jana Václavíka, Ph.D., uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky. Rovněž deklaruji neexistenci střetu zájmů autora i školitele ve vztahu k výrobcům a distributorům jakýchkoliv léčivých přípravků, lékařské techniky a zdravotnického materiálu, a to včetně těch, které byly používány v rámci vlastní disertační práce.

V Olomouci dne 13. 10. 2018

MUDr. Marie Lazárová

Poděkování

Děkuji školiteli doc. MUDr. Janu Václavíkovi, Ph.D., konzultantům prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., FESC, FACC, MBA, doc. MUDr. Petru Heincovi, Ph.D., FESC. Dále Prof. Andrew Ingaszewskému a doc. MUDr. Filipu Málkovi, Ph.D. za cenné rady při zpracování tématu. Samozřejmě také děkuji celému týmu srdečního selhání v St. Paul's Hospital ve Vancouveru i ve FN Olomouc.

Děkuji rovněž svému manželovi, Dušanu Lazárovi, který mi velmi pomohl při statistickém vyhodnocení a v neposlední řadě při skloubení pracovních aktivit s péčí o naše dvě dcery.

Obsah

1	Úvod do chronického srdeční selhání.....	7
1.1	Epidemiologie chronického srdečního selhání	7
1.2	Prognóza a kvalita života pacientů s chronickým srdečním selháním.....	8
1.3	Disease management program u chronického srdečního selhání	9
1.4	Telemedicína u chronického srdečního selhání	10
1.5	Léčba chronického srdečního selhání.....	14
1.5.1	Edukace pacienta, dietní a režimová opatření.....	14
1.5.2	Farmakoterapie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF).....	15
1.5.2.1	Farmakoterapie HFrEF snižující mortalitu pacientů.....	16
1.5.2.2	Farmakoterapie srdečního selhání ovlivňující symptomy	21
1.5.2.3	Medikamentózní léčba pokročilého srdečního selhání	21
1.5.2.4	Farmakoterapie akutní dekompenzace srdečního selhání	23
1.5.3	Nefarmakologická léčba srdečního selhání	24
1.5.3.1	Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD), srdeční resynchronizační léčba (CRT).....	25
1.5.3.2	Dlouhodobé mechanické srdeční podpory	27
1.5.3.3	Srdeční transplantace	28
1.6	Terminální fáze srdečního selhání	29
1.7	Paliativní péče u chronického srdečního selhání	30
1.8	Závěr.....	34
2	Cíl práce	35
3	Úvod	36
4	Soubor a metodika	38
4.1	Charakteristika souboru	38
4.2	Statistická analýza	40
5	Výsledky.....	42
5.1	Medikace	42
5.2	Evaluace prognostických parametrů	45
5.3	Mortalita souboru	45

6	Diskuse	47
7	Závěr.....	54
8	Souhrn.....	55
9	Summary.....	57
10	Seznam použitých zkratk.....	59
11	Literatura.....	60
12	Přehled publikací.....	70
12.1	Publikace související s dizertační prací	70
12.1.1	Kapitoly v knihách.....	70
12.1.2	Články v časopisech.....	70
12.2	Ostatní publikace	71
12.2.1	Kapitoly v knihách.....	71
12.2.2	Články v časopisech.....	71
12.3	Abstrakta z konferencí a přednášky	72

1 Úvod do chronického srdečního selhání

1.1 Epidemiologie chronického srdečního selhání

Chronické srdeční selhání (CHSS), jakožto jedno ze závažných chronických onemocnění, je a bude v západních zemích zásadním medicínským a socioekonomickým problémem. Srdečním selháním trpí 0,5-2 % populace s významným nárůstem prevalence ve vyšších věkových kategoriích (1,2,3). Celosvětově se předpokládá, že CHSS trpí až 26 milionů pacientů. S výrazným rozvojem kardiologie v posledních desetiletích a s všeobecně známým faktem stárnutí populace (dle prognostických odhadů bude v r. 2050 každý třetí člověk nad 65 let věku) lze očekávat, že prevalence a incidence srdečního selhání bude neustále narůstat (4). Analýzy udávají, že ve vyspělých zemích každý pátý člověk srdečním selháním onemocní. Náklady spojené s péčí o nemocné se srdečním selháním zahrnují dle evropských i amerických zdrojů zhruba 1–2 % medicínského rozpočtu (5). Významným problémem nemocných se srdečním selháním je jednak mortalita ale také morbidita. Onemocnění je zatíženo častými rehospitalizacemi, což se zásadně podílí na zhoršení prognózy nemocných. Ve věkové kategorii 65 let a více je srdeční selhání nejčastější příčina hospitalizací pacientů. Je známo, že téměř 25 % pacientů je nutno rehospitalizovat do 30 dní od propuštění, téměř 50 % pacientů je rehospitalizováno do 6 měsíců od propuštění do domácího ošetřování (6).

Kromě medicínské závažnosti představuje CHSS velmi významný problém i socioekonomický. Platby za rehospitalizace pro srdeční selhání dle určitých zdrojů představují až 15–20 % celkových výdajů za akutní hospitalizační péči. Udává se rovněž, že 70 % nákladů vynaložených na péči o pacienty se srdečním selháním jsou právě platby za hospitalizace (7). Příčinu rehospitalizací lze samozřejmě vidět v podstatě a přirozeném vývoji samotného onemocnění. Bohužel ze zkušeností a dostupných dat však vyplývá, že přídatným faktorem podílejícím se na recidivujících hospitalizacích pacientů se srdečním selháním je špatná edukace pacientů, nedostatečná adherence k léčbě, dietním a režimovým opatřením, nedostatečný posthospitalizační management (strategie kontrolních vyšetření, rozdělení zodpovědnosti mezi jednotlivé participující poskytovatele zdravotnické

péče). Uvádí se, že až polovina či dvě třetiny rehospitalizací jsou zapříčiněny potenciálně ovlivnitelným faktorem (8,9).

1.2 Prognóza a kvalita života pacientů s chronickým srdečním selháním

Prognóza nemocných se srdečním selháním je i přes významné pokroky v péči, jichž bylo dosaženo v posledních desetiletích, nadále velmi nepříznivá a závažná. Polovina nemocných stále umírá do 5 let od stanovení diagnózy (1,2,3,10). Nicméně zvýšená mortalita není jediným problémem srdečního selhání, neméně významnou komplikací u nemocných se srdečním selháním je morbidita. Pacienti s CHSS patří jistě k nejkomplicovanější skupině kardiologických pacientů. Jsou zatíženi četnými komorbiditami, což jednoznačně zhoršuje potíže, životní prognózu i kvalitu života. Je známo, že 74 % pacientů má jednu a více komorbidit a 50 % pacientů s CHSS má dokonce 5 a více komorbidit. Průměrný pacient s CHSS má 4,5 komorbidit. Tato fakta nás nutí k mezioborové spolupráci ve snaze o nalezení optimální léčebné strategie u těchto nemocných (11,12).

Kvalita života u pacientů s CHSS v medicínském pojetí souvisí se stupněm neurohumorální aktivace u CHSS, potažmo s funkční třídou dle NYHA klasifikace, kdy pacienti v pokročilejších fázích onemocnění mají kvalitu života významněji zhoršenou (13). Nepodílí se na tom pouze somatická omezení, ale rovněž psychologické obtíže vyplývající z výrazně limitujícího onemocnění. Úzkost a deprese jsou významnými atributy CHSS. Důležitou roli v jejich zvládnutí hraje rodinné zázemí a psychická podpora od členů rodiny, a dále pak aktivita pacienta. Bylo prokázáno, že pacienti s CHSS, kteří podstupují aktivní řízenou rehabilitaci, mají i v pokročilejších fázích onemocnění lepší kvalitu života (14). Je rovněž známo, že v terminálních fázích CHSS mají pacienti nižší kvalitu života a tíživější symptomy, než např. pacienti onkologičtí (15,89).

1.3 Disease management program u chronického srdečního selhání

Vzhledem k závažnosti onemocnění a množství pacientů, které bude do budoucna exponenciálně narůstat, je nutná systematizace a strukturalizace péče o nemocné s chronickým srdečním selháním (IV). Jedná se jednak o záchyt a diagnostiku co největšího počtu pacientů. Další a zásadní oblast zájmu je nastavení optimální terapie srdečního selhání. Z praxe bohužel víme, že provádět postupnou up-titraci terapie do maximálních tolerovaných dávek je velmi náročné z mnoha důvodů. Prakticky nejsme schopni v našich podmínkách péče realizovat tak časté návštěvy se změnou léčby, natož pak reagovat na potíže s up-titrací vzniklé. Výsledkem je poté „poddávkování“ terapie s mortalitním benefitem pro naše pacienty. Dalším významným problémem je adekvátní edukace pacientů. Zjistilo se, že i tento faktor – důsledná edukace, přispívá ke snížení mortality pacientů s chronickým srdečním selháním (16). Taktéž je nutno naplánovat optimální posthospitalizační management pacientů. Situaci komplexně řeší zavedení „disease management programu“ (DMP) pro pacienty s chronickým srdečním selháním (17). Jedná se o systém péče počínaje důslednou edukací pacientů, plánování následných kontrol po propuštění z hospitalizace, propracovaný systém plánovaných kontrol s up-titrací léčby s výrazným zapojením středně zdravotnického personálu. V zájmu zachování benefitu pro pacienty a šetření nákladů je tendence realizovat možnosti dlouhodobého kontinuálního sledování pacientů i na dálku s cílem včasné reakce na změnu zdravotního stavu.

Snaha o zlepšení péče o pacienty s chronickým srdečním selháním se datuje již od 90-tých let minulého století. Pilotní studie prokázaly benefit systematické péče o pacienty za účasti edukovaných zdravotních sester (18, 19). Jednalo se o zlepšení kvality života, snížení počtu rehospitalizací a snížení nákladů na zdravotní péči. Následovalo množství studií na dané téma, které prokazují, že důsledná a srozumitelná edukace pacientů, plán následné posthospitalizační péče a podpora pacientů je efektivní (20,21). Dochází k redukci rehospitalizací, dochází k redukci celkové mortality pacientů. Je známo, že zavedení „disease management programu“ zajišťuje standardizovanou péči co největšímu počtu pacientů s vysokou aplikací Guidelines.

Specializované programy péče o pacienty s CHSS jsou standardem péče v USA, Kanadě a ve skandinávských zemích, kde jsou zastoupeny v 80–100 % (22). Bohužel v oblasti střední Evropy je DMP zaveden pouze v 10 %. Jedná se o ambulance pro srdeční selhání se zastoupením specializovaných zdravotních sester, event. vznikají specializované sesterské či pacientské organizace. Komponenty DMP jsou následující: Edukace pacientů, telefonické konzultace, úprava terapie. Dále je možno v případě zajištění vyšších pravomocí sester realizovat fyzikální vyšetření sestrou, nutriční a psychosociální intervence u pacientů a rodin včetně zajištění řízené rehabilitace (22).

1.4 Telemedicína u chronického srdečního selhání

Další možností v rámci komplexní péče a disease management programu u CHSS je telemonitoring. Tato strategie umožňuje intenzivnější sledování nemocných s chronickým srdečním selháním. Telemonitoring lze chápat jako přenos klinických dat pacientů na dálku (II). Jako nejjednodušší a nejstarší způsob je telefonický kontakt s pacientem, kdy erudovaná zdravotní sestra realizuje naplánované telefonické kontakty s pacientem. Dle změny a tíže symptomů lze uskutečnit změny v medikaci po telefonu či realizaci časnější návštěvy u lékaře a předejít tak významnějšímu zhoršení zdravotního stavu s nutností akutní rehospitalizace pacienta. Studie prokazují redukci rehospitalizací u takto léčených pacientů (18,19). Efekt dokonce přetrvává i následně dlouhodobě po ukončení telefonických kontaktů (22). Tento fakt lze vysvětlit lepší edukací pacientů a vyšší angažovaností na svém zdravotním stavu, což přetrvává i nadále. Dále také zlepšením léčby pacientů, větší implementací Guidelines do běžné praxe.

Další možností telemonitoringu je sofistikovanější elektronický přenos fyziologických dat pacientů pomocí externích či implantabilních systémů. Přenášet můžeme údaje jako je tělesná hmotnost, krevní tlak, tepová frekvence, eventuálně EKG záznam, atp. Přenos dat se uskutečňuje za pomoci technických zařízení telefonem či internetem do centra, kde jsou data vyhodnocována týmem odborníků. Následuje odezva na danou klinickou situaci. Tímto způsobem lze velmi promptně reagovat na změnu zdravotního stavu pacientů s cílem korekce nepříznivého trendu a zabránění dalšího zhoršení stavu s nutností rehospitalizace pacienta. Studie hodnotící tuto

formu telemonitoringu – tedy zasílání patientských fyziologických dat na dálku, jsou velmi nejednotné svým designem. Jedná se většinou o velmi nekoherentní cílovou skupinu a počty pacientů, délku sledování i formu intervence. A taktéž výsledky těchto studií jsou velmi nejednotné až kontraverzní (23). Metaanalýzy studií však většinou favorizují telemonitoring ve srovnání se standardní péčí o pacienty s chronickým srdečním selháním (24-28). Dochází ke zlepšení kvality života, redukcí počtu rehospitalizací pacientů. Rovněž lze pozorovat statisticky nevýznamný trend ke snížení mortality u pacientů sledovaných pomocí telemonitoringu. Kontraverzní výsledky lze také přisuzovat tomu, že základní fyziologická data přenášená od pacientů tímto způsobem nejsou dostačující v odhadu klinického stavu. Možná je přeceňován význam sledování tělesné hmotnosti jako markeru kardiální kompenzace. Určitě se nejedná o příliš přesný ukazatel změny plicích tlaků LK, změna tělesné hmotnosti může být ovlivněna řadou jiných faktorů. Samotný údaj o tělesné hmotnosti rozhodně nenahradí klinické či laboratorní vyšetření nebo přímé hemodynamické měření. Ze zkušeností vyplývá, že náhlá změna tělesné hmotnosti je relativně specifický ukazatel kardiální dekompenzace, ale bohužel málo senzitivní. Rozličné a nejednotné výsledky studií lze rovněž spatřovat v tom, že tyto základní fyziologické údaje jako je tělesná hmotnost a symptomy pacientů jsou málo senzitivním a relativně pozdním ukazatelem kardiální dekompenzace (7). Výsledky metaanalýzy z roku 2011 (20) jednoznačně favorizují telemonitoring ve srovnání se standardní péčí o pacienty s chronickým srdečním selháním. U pacientů sledovaných pomocí telemonitoringu nad rámec standardní klinické praxe dochází ke statisticky významné redukcí celkové mortality, taktéž k redukcí hospitalizací pro dekompenzaci chronického srdečního selhání. Pozitiva telemonitoringu lze rozhodně spatřovat v důraznější implementaci Guidelines do praxe, v lepší complianci a adherenci pacientů k léčbě, k dodržování dietních a režimových opatření. Vzhledem k možnosti časné reakce na změnu zdravotního stavu pacientů, telemonitoring významně pozitivně ovlivňuje jistotu pacientů v dostupnost péče a psychologicky podporuje vzájemnou spolupráci mezi zdravotnickým týmem a pacientem. I z finančního hlediska lze spatřovat výhody telemonitoringu a to jak na straně pacienta i zdravotnického systému. Vzhledem k centralizaci péče a dojíždění pacientů ze vzdálenějších oblastí, pacienti tak ušetří čas i finanční prostředky za dojíždění na kontroly. Z redukce rehospitalizací vyplývají ušetřené náklady pro zdravotnický systém.

Ve snaze o přenos přesnějších hemodynamických údajů vznikla možnost transferu fyziologických dat pomocí implantabilních systémů. Nejmodernější a nejvíce sofistikovaná metoda telemonitoringu je přenos elektrofyziologických a hemodynamických parametrů pacientů s chronickým srdečním selháním pomocí implantabilních zařízení (29). Pacienti s chronickým srdečním selháním s EF LK pod 35 %, jsou dle platných Guidelines indikováni k primárně preventivní implantaci ICD (implantabilní kardioverter-defibrilátor) s eventuální možností přídatné srdeční resynchronizační terapie. Součástí technického řešení těchto zařízení je možnost bezdrátového přenosu naměřených parametrů jako je procento biventrikulární stimulace, výskyt supraventrikulárních a komorových arytmií, variabilita srdeční frekvence. Dále také míra fyzické aktivity pacienta, průměrná tepová frekvence během dne a noci, během fyzické aktivity a ve fázi odpočinku. Studie hodnotící efekt telemonitoringu pomocí analýzy intrakardiálních parametrů prokazují významný benefit pro pacienty. Randomizovaná studie IN-TIME prokázala redukci mortality a hospitalizací pro srdeční selhání u skupiny pacientů léčených pomocí telemonitoringu nad rámec standardní terapie (30). Observační studie z roku 2010 prokázala až 50 % redukci mortality u pacientů sledovaných pomocí telemonitoringu (31). Příznivý efekt této formy telemonitoringu lze spatřovat v rychlém rozpoznání a časně reakci na situace jako jsou např. supraventrikulární a komorové tachyarytmie. Je zřejmé, že brzké rozpoznání a léčba síňových tachykardií (antikoagulace, kardioverze, katetrová ablace...) jednak redukuje výskyt kardiomebolizačních příhod a také zkracuje „neléčené nerozpoznané období“ síňových tachyarytmií provázené rychlou komorovou odpovědí, což může vést k hemodynamické nestabilitě pacientů s chronickým srdečním selháním. Je známo, že supraventrikulární arytmie způsobují neadekvátní výboje ICD a nízké procento biventrikulární stimulace. Další výhodou telemonitoringu je tedy časná detekce nízkého procenta biventrikulární stimulace s možností rychlé úpravy stavu, navození hemodynamického zlepšení, reverzní remodelace levé komory srdeční. Obdobně časně řešení neadekvátních výbojů ICD preventuje hemodynamické zhoršování pacientů při opakovaných výbojích ICD. Nedílnou součástí efektu telemonitoringu je větší zapojení pacienta do řešení klinické situace, vyšší stupeň edukace pacienta, včasná detekce snížené compliance než v běžné klinické praxi. Nutností je samozřejmě časně vyhodnocení odeslaných parametrů vyhodnocujícím týmem odborníků s plánem adekvátního řešení. Nicméně je znám i fakt, že pokud je

stávající úroveň péče o pacienty s CHSS na velmi dobré úrovni, další a frekventnější zasílání klinických dat již nevede ke zlepšení prognózy (32).

Ne všechny sledované parametry však přinesly pozitivní klinický výsledek. I přesto, že je známo, že se zhoršujícím se srdečním selháním variabilita srdeční frekvence klesá a tudíž by se dalo předpokládat, že jsme schopni tímto způsobem rozpoznat blížící se kardiální dekompenzaci, tato myšlenka se v praxi zatím nepotvrdila.

Další modalitou je měření intrathorakální impedance v souvislosti s kardiální kompenzací. Dle teoretických údajů změny intrathorakální impedance předcházejí cca o 10–14 dní projevům kardiální dekompenzace. Na dané téma bohužel není více klinických zkušeností, dosavadní práce neprokazují významnější klinický benefit pro pacienty při použití této metody (33).

Vzhledem k tomu, že nepřímé měření nárůstu tekutin v hrudníku není dostatečně efektivní, zájem se přesunul k přímému hemodynamickému telemonitoringu.

Možností je dálkové monitorování tlaku v plicnici pomocí implantabilní pulmonální elektrody. Je známo, že zvýšení plicních tlaků LK se objevuje až několik týdnů před vznikem klinických symptomů. Naměřená data – hodnoty tlaku v *arteria pulmonalis* – jsou následně bezdrátově transferována do vyhodnocujícího centra. Výsledky studií s dálkovým hemodynamickým sledováním pacientů s implantabilní elektrodou v *a. pulmonalis* a bezdrátovým přenosem dat prokazují významný benefit pro pacienty, dochází ke statisticky významné redukci rehospitalizací u pacientů s chronickým srdečním selháním oproti skupině pacientů léčených standardní terapií. A to navzdory optimální farmakoterapii srdečního selhání u obou skupin sledovaných pacientů (34).

Je možné tvrdit, že výsledky studií hodnotících telemonitoring u pacientů s chronickým srdečním selháním jsou velmi nadějně a slibné v rámci zlepšení prognózy pacientů. Je však rovněž nutné si uvědomit, že v běžné klinické praxi se často setkáváme s množstvím starších polymorbidních pacientů s chronickým srdečním selháním s větším zastoupením srdečního selhání se zachovalou systolickou funkcí LK. Tito pacienti často nebývají součástí klinických studií. Z praxe víme, že vůbec samotná aplikace telemonitoringu u těchto pacientů je z technických důvodů mnohdy až nerealizovatelná (obsluha technického zařízení, práce s internetem atp.). Zejména u této skupiny pacientů jsou časně rehospitalizace způsobené i exacerbací řady dalších komorbidit. Je tedy stále, i přes snahu o strukturalizaci a jednotnost péče na straně jedné, nutná i péče „šitá na míru“

jednotlivým pacientům, střízlivý odhad prognózy, edukace pacientů, důsledná péče o další komorbidity.

Telemonitoring realizovaný v současné podobě je stále součástí klinických studií a výzkumných projektů. Daný způsob péče stále není standardně zaveden do klinické praxe. Telemonitoring u chronického srdečního selhání je jistě hudbou blízké budoucnosti s cílem většího zapojení středního zdravotnického personálu do takto realizované péče. Vzniká tak nový systém péče o nemocné s chronickým srdečním selháním výhodný jak pro pacienty, tak pro zdravotnický systém.

1.5 Léčba chronického srdečního selhání

Kapitola o terapii bude zaměřena na léčbu pacientů se systolickým srdečním selháním (HFrEF). K léčbě řadíme adekvátní edukaci pacientů, doporučení režimových a dietních opatření. Dále máme k dispozici spektrum léčby farmakologické, léčbu nefarmakologickou a přístrojovou. Malé části pacientů máme možnost nabídnout možnost srdeční transplantace či implantace mechanické podpory srdeční. Rovněž léčba paliativní by neměla být opomenuta (I,V,VII).

1.5.1 Edukace pacienta, dietní a režimová opatření

Edukací, a to nejlépe opakovanou, dosáhneme vyšší compliance a dokonce i lepšího přežívání pacientů s CHSS (16). Pacienty i rodiny informujeme ohledně nutnosti omezení příjmu kuchyňské soli a minerálních vod, a event. i tekutin (do 1,5-2,0 litru/den), zejména při pokročilém srdečním selhání. Pravidelný selfmonitoring tělesné hmotnosti je doporučen jako relativně snadný a spolehlivý ukazatel objemového přetížení. Při náhlém vzestupu váhy o více než 2 kg za 3 dny je nutné kontaktovat svého ošetřujícího lékaře. Doporučujeme abstinenci, zejména u nemocných s ethylickou dilatační kardiomyopatií. Tělesná aktivita je doporučena a to nejlépe pravidelný kondiční trénink (procházky, jízda na kole, nutno se vyvarovat izometrické zátěži). Eventuálně, pokud je možnost, odesíláme pacienty na řízenou rehabilitaci, ze které profitují. Pacienti by rovněž měli být střízlivě informováni o podstatě a průběhu svého onemocnění (1,2,3).

Součástí nefarmakologické léčby CHSS je jistě důležité i udržení dobrého nutričního stavu pacienta od stanovení diagnózy po celou dobu jeho léčby s využitím všech dostupných prostředků včetně klinické výživy. U pacienta je tedy důležité provést

hodnocení nutričního stavu pacienta při identifikaci nutričního rizika, následné stanovení odhadovaného nároku energie a živin vzhledem k aktuálnímu zdravotnímu stavu, hodnocení nutriční bilance přijaté stravy, identifikaci optimální cesty podání výživy a průběžnou monitoraci nutričního stavu, ideálně i za pomoci telemedicíny (35).

1.5.2 Farmakoterapie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF)

Lze konstatovat, že pacienti se systolickým srdečním selháním mají v současné době široké farmakoterapeutické možnosti. Vývoj a výzkum ve farmakologickém průmyslu přinesl v posledních desetiletích do klinické praxe množství léčiv s významným pozitivním dopadem na ovlivnění mortality. Na druhé straně máme rovněž k dispozici léky, které dokáží výrazně ovlivnit kvalitu života pacienta s CHSS, aniž by měly potenciál zásadním způsobem modifikovat prognózu.

Nedílnou, a mnohdy bohužel podceňovanou součástí léčby CHSS, je komunikace s pacientem. Její součástí je pečlivá a chápání nemocného přizpůsobená edukace o podstatě onemocnění, příčině potíží a možnostech řešení. Pacienti by měli nejen pochopit, čím jsou jejich potíže způsobeny, ale také jakým způsobem je dokážeme ovlivnit. Každý pacient by se ideálně měl podílet na volbě léčebné strategie. Dle stupně pokročilosti onemocnění, množství a závažnosti komorbidit, s ohledem na věk a prognózu pacienta, bychom měli volit optimální a adekvátní terapii. U méně pokročilých stavů a zejména u mladších pacientů bychom měli klást důraz na terapii redukcí mortality, kdy zásadní roli hraje postupná a neukvapená titrace do maximálních tolerovaných dávek jednotlivých léčiv. Samozřejmě budeme čelit řadě klinických potíží, které jsou s up-titrací spojené, ale u edukovaného a motivovaného pacienta jsme schopni tato úskalí překonat s vizí zásadního ovlivnění mortality a navození reverzní remodelace LK. Na druhé straně, v situacích, kdy onemocnění progreduje a pacienti jsou zatíženi nejen stále výraznějšími příznaky srdečního selhání, ale také četnými závažnými komorbiditami, již více preferujeme ovlivnění symptomů a potažmo kvality života. Nesnažíme se již o titrování terapie ovlivňující mortality do maximálních dávek za cenu četných nežádoucích účinků, ale spokojíme se s nastavením adekvátní terapie ve snaze o co nejvyšší ovlivnění symptomů. V této fázi onemocnění je naším cílem alespoň částečně přispět k tomu, že takto těžce nemocným a polymorbidním pacientům

učiníme život v co nejvyšší míře snesitelný a přiměřeně kvalitní. Se stupněm pokročilosti onemocnění jsme s tímto faktem konfrontováni stále významněji a naším cílem je udržet symptomy v maximální míře pod kontrolou až do fází terminálních.

1.5.2.1 Farmakoterapie HFrEF snižující mortalitu pacientů

Pacienti se systolickým srdečním selháním by měli být nastaveni na účinnou terapii, která má potenciál pozitivně ovlivnit mortalitu. Jedná se o jednotlivé skupiny léků, které ovlivňují a modifikují nepříznivé patofyziologické děje u CHSS. Jedná se především o aktivaci sympatoadrenálního systému, systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) a systému natriuretických peptidů. Aktivace sympatoadrenálního systému a systému RAAS má zpočátku onemocnění zachovnou a pozitivní funkci, ale s dalším vývojem srdečního selhání již působí kontraproduktivně a jejich dopad na stav nemocných je víceméně nepříznivý. Systém natriuretických peptidů má naopak efekt pozitivní. Farmaka mající potenciál prodloužit přežívání pacientů s CHSS působí právě v rámci výše uvedených neurohumorálních systémů. Tyto preparáty by měly být postupně titrovány do maximálně tolerovaných dávek tak, aby bylo ideálně dosaženo cílových dávek použitých v klinických randomizovaných studiích, které prokázaly snížení mortality u pacientů se srdečním selháním. Do této skupiny účinných léků patří inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI), event. sartany (AT1 blokátory, blokátory receptoru pro angiotenzin 1, ARB), betablokátory, antagonisté mineralkortikoidních receptorů (MRA), ivabradin a nejnověji ARNI (kombinace inhibitoru neprilysinu a AT1 blokátoru) (1,2,3) (viz tabulka č. 1). Léčbu zahajujeme ACEI a betablokátory. Přestože se ve skupině ACEI předpokládá „skupinový efekt“, Guidelines doporučují preparáty ověřené v klinických studiích, což jsou již téměř nepoužívaný captoril, dále enalapril, lisinopril, trandolapril a ramipril (36-38). Doporučení České kardiologické společnosti tuto skupinu doplnila ještě o perindopril (3).

Tabulka č. 1 Dávky chorobu modifikujících léků na základě důkazů ze zásadních randomizovaných studií u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (nebo po infarktu myokardu)

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
ACEI		
Captopril	3× 6,25	3× 50
Enalapril	2× 2,5	2× 20
Lisinopril	1× 2,5–5,0	1× 20–35
Ramipril	1× 2,5	1× 10
Trandolapril	1× 0,5	1× 4
Beta-blokátory		
Bisoprolol	1× 1,25	1× 10
Carvedilol	2× 3,125	2× 25
Metoprolol sukcinát (CR/XL)	1× 12,5–25	1× 200
Nebivolol	1× 1,25	1× 10
ARB		
Candesartan	1× 4–8	1× 32
Valsartan	2× 40	2× 160
Losartan	1× 50	1× 150
MRA		
Eplerenon	1× 25	1× 50
Spironolacton	1× 25	1× 50
ARNI		
Sacubitril/valsartan	2× 49/51	2× 97/103
Inhibitor I_f kanálu		
Ivabradin	2× 5	2× 7,5

Převzato z: Špinar J et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e530–e568.

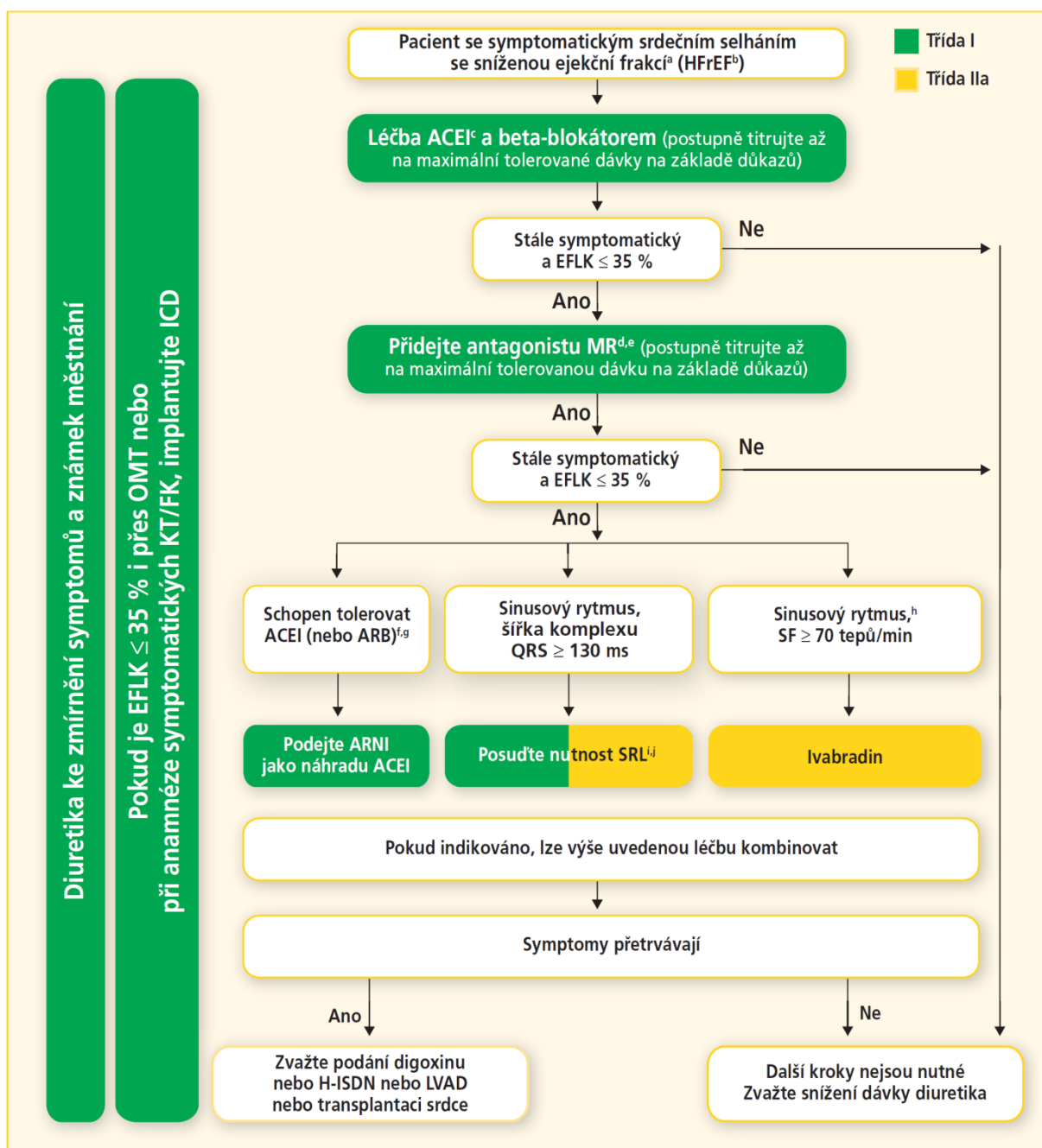
Naopak jednotlivé betablokátory se od sebe svými účinky liší (např. mírou kardioselektivity, vnitřní sympatomimetickou aktivitou, vazodilatačním působením, lipofilitou apod.), a proto bychom se při léčbě nemocných se srdečním selháním měli držet některého z následujících preparátů: bisoprolol, carvedilol, metoprolol sukcinát, popř. nebivolol (39-42).

Sartany indikujeme při intoleranci ACEI. Kombinace ACEI a sartanů se spíše nedoporučuje, což platí zejména pro nemocné léčené navíc ještě antagonisty mineralkortikoidních receptorů. Ze skupiny sartanů Guidelines doporučují použití losartanu, candesartanu a valsartanu (43-45).

Pokud po nastavení maximálně tolerovaných dávek ACEI/ARB a betablokátorů perzistují nadále symptomy a systolická dysfunkce LK ($EF\ LK \leq 35\%$), přidáváme do terapie antagonisty mineralkortikoidních receptorů (1,2,3). Při intoleranci spironolaktону tento preparát s výhodou nahrazujeme eplerenonem s absencí hormonálních účinků (gynekomastie). Při titraci ACEI, sartanů a antagonistů mineralkortikoidních receptorů je nutno sledovat renální parametry a hodnoty kalémie. U betablokátorů nutno titrovat dávku pomalu a terapii zahajovat u pacientů v euvolemickém stavu. Je vhodné pacienty při up-titraci betablokátorů upozornit na možné přechodné zhoršení stavu při zvyšování dávek léku. U takto připraveného a edukovaného pacienta máme poté šanci na lepší spolupráci a titraci betablokátoru do vyšších cílových dávek. Pokud i po přidání antagonistů mineralkortikoidních receptorů přetrvávají symptomy a systolická dysfunkce LK pod 35 %, máme k dispozici další terapeutické možnosti. U pacientů se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí nad 70/min (resp. 75/min) můžeme do terapie přidat ivabradin (VIII,XII). Tento preparát je schopen redukovat hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu, při tepové frekvenci nad 75/min dokonce i celkovou mortalitu (46). U pacientů, kteří tolerují ACEI můžeme zvážit výměnu za ARNI (viz tabulka č. 2). V této léčebné skupině je k dispozici sacubitril/valsartan. Jedná se o kombinovaný lék – inhibitor neprilysinu a AT1 blokátor. Inhibicí neprilysinu snižujeme degradaci BNP, což má za následek zvýšení diurézy a natriurézy, vazodilataci, inhibici fibroprodukce v myokardu, snížení tonu sympatiku a inhibici aldosteronu. Jako AT1 blokátor je použit valsartan. Dle výsledků studie PARADIGM-HF (47) ve srovnání s enalapilem, sacubitril/valsartan snižuje kardiovaskulární mortalitu a celkovou mortalitu u pacientů s chronickým srdečním selháním. Rovněž redukuje počet rehospitalizací pro srdeční selhání. Zkušenosti z klinické praxe potvrzují teoretické znalosti týkající se mechanismu účinku, a to sice, že tato molekula je poměrně potentním hypotenzivem, čehož si musíme být v praxi vědomi a titrovat velmi pomalu a opatrně. Jako výhodné se jeví zahájení terapie ARNI časněji, tedy ve stadiích NYHA II, III za kontroly renálních funkcí a kalémie – zejména při kombinaci s medikací antagonistů mineralokortikoidních receptorů. U pacientů mladších a bez limitujících komorbidit by mělo být naším terapeutickým cílem nastavení maximálně tolerovatelných dávek výše uvedené terapie ve snaze o prodloužení života. Pokud jsme v terapii úspěšní a dojde k reverzní remodelaci LK, rozhodně bychom tuto terapii neměli vysazovat. Naopak, pokud se nastavenou

terapií podařilo příznivě ovlivnit morfologické a hemodynamické parametry LK, tj. zmenšit enddiastolický rozměr LK a zvýšit tepový objem, dochází také ke zvýšení srdečního výdeje. To s sebou obvykle nese i nárůst hodnot krevního tlaku, což nám obvykle umožňuje dále v up-titraci terapie pokračovat. Dochází zde ke klinickému „paradoxu“, kdy i přes navyšování terapie dochází ke zvyšování hodnot TK. V této fázi sledování by již zlepšení měl vnímat i pacient, který by s námi měl sdílet spokojenost s tím, že se nám podařilo průběh onemocnění příznivě ovlivnit. Pacient by měl být průběžně o našich terapeutických záměrech informován a měl by pochopit jejich význam a naši snahu. Jen tak jsme schopni dosáhnout adekvátní compliance a tím následně i efektivity podávané léčby.

Tabulka č. 2 Algoritmus léčby pacienta se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Zelená označuje doporučení třídy I; žlutá označuje doporučení třídy IIa



Převzato z: Špinar J et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 58 (2016) e530–e568

1.5.2.2 Farmakoterapie srdečního selhání ovlivňující symptomy

Vzhledem k tomu, že pokročilé chronické srdeční selhání je onemocnění s výraznými symptomy, nabízíme pacientům léčbu k jejich ovlivnění, resp. zmírnění. K tomuto účelu využíváme zejména diuretika, digitalis, morfin, inotropika, analgetika a antidepresiva. Nutno podotknout, že digitalis stojí zčásti na pomezí s předchozí skupinou preparátů, neboť zejména u mužů, a v situaci, kdy byly důsledně sledovány a dodržovány nižší terapeutické hladiny digoxinu ($0,6-0,9 \text{ ng ml}^{-1}$), došlo i k příznivému ovlivnění mortality, především u nemocných v pokročilých stádiích onemocnění (48-50).

Z obecného hlediska, léky modifikující symptomy dávkuje dle efektu dosažení úlevy, s vědomím nežádoucích účinků těchto preparátů.

1.5.2.3 Medikamentózní léčba pokročilého srdečního selhání

S pokročilostí CHSS se stále více projevuje symptomaticnost onemocnění, se kterou se snažíme bojovat. U pacientů asymptomatických či málo symptomatických (NYHA I, II) titrujeme farmakoterapii ovlivňující mortalitu, jak bylo popsáno výše. S dalším nárůstem symptomů, tedy ve funkční třídě NYHA III, potažmo IV, přidáváme symptomy modifikující terapii (XIV).

Jistě nejužívanější léky ovlivňující symptomy u CHSS jsou diuretika. Pacienti udávají, že dušnost je jeden z nejtěživějších symptomů a zároveň jeden z nejtrýznivějších způsobů umírání. Proto bychom měli usilovat o udržení euvolemie až do zcela terminálních stavů. Pacienti by měli být jasně a pochopitelně edukováni a znát příčiny hypervolemie a zásady restrikce tekutin a soli. Z diuretik nejčastěji používáme furosemid, eventuálně k potenciaci jeho účinku přechodně nebo dlouhodobě přidáváme thiazidová diuretika. Obecně pro terapii diuretiky platí použití co nejnižší účinné dávky léku k udržení euvolemie s ohledem na možné nežádoucí účinky. Dávkování furosemidu může začínat na 20 mg jednou denně až po denní dávku přesahující 500 mg. Furosemid obvykle kombinujeme s léky ze skupiny antagonistů mineralkortikoidních receptorů (spironolakton či eplerenon v dávce 25-50 mg denně, v některých případech lze použít i dávky vyšší) (51,52). Při nedostatečném účinku lze zkusit kombinaci s thiazidovým diuretikem, např. nejčastěji používaným hydrochlorothiazidem. Obvyklá počáteční dávka je 12,5 mg denně a dle efektu můžeme eventuálně dávku zvýšit až na 25 mg hydrochlorothiazidu denně. U pacientů poučených o podstatě onemocnění a etiologii symptomů – tedy dušnosti

a otoků, kteří jsou compliantní k restrikci soli a tekutin (nepřisolovat, denní přísun tekutin do 1,5-2 l den⁻¹), jsme schopni použít nižší dávky diuretik. Pacienti by měli být edukováni i ve smyslu samostatného navýšení dávky diuretika v případě kongesce (denní kontrola hmotnosti pacientů v pokročilejších fázích onemocnění, reakce na rychlejší nárůst hmotnosti). V případě kongesce jednorázově navýšíme chronickou dávku diuretika a dle efektu se poté vracíme k původní nebo lehce zvýšené chronické dávce za kontrol klinického stavu, mineralogramu a renálních funkcí. To vše nám umožní udržet pacienty co nejdéle v euolemickém stavu a redukovat tak dušnost, otoky či GIT dyskomfort způsobený kongescí.

Dalším symptomy modifikujícím lékem je digoxin. Jednoznačná indikace digoxinu je CHSS a tachyfibrilace síní. V pokročilejších fázích onemocnění indikujeme digoxin v nižších dávkách i u sinusového rytmu zejména k ovlivnění symptomů. Terapeutická hladina digoxinu by se měla pohybovat pod 0,9 ng/ml a měla by být sledována vzhledem k vyšší pravděpodobnosti možnosti intoxikace digitalisem zejména v preterminálních fázích CHSS vzhledem k přítomnosti kardiorenálního syndromu. Také z post-hoc analýz studie DIG bylo zjištěno, že hladiny nad 1 ng/ml vedly k zhoršení mortality, na rozdíl od hladin pod touto hranicí (48,49). V další analýze této studie bylo prokázáno, že jednoroční mortalita na srdeční selhání byla při podávání digoxinu snížena dokonce o 44 %! Ve studii Radiance bylo také prokázáno, že u nemocných se stabilním srdečním selháním, u nichž byl digoxin stažen z léčby, došlo k četnějším dekompenzacím srdečního selhání (50). Důležité je monitorování hodnot kalémie, neboť při hypokalémii je intoxikace digitalisem snadnější.

Deprese patří mezi častý atribut CHSS, rovněž s nárůstem výskytu v pokročilejších stadiích onemocnění. Prevalence deprese se mezi pacienty s CHSS uvádí 11-25 %. V terminální fázi CHSS se popisuje výskyt deprese až v 35 % (53). Deprese souvisí s neurohumorální aktivací u CHSS. Přítomnost deprese je samostatný prediktor celkové a kardiovaskulární mortality u pacientů s CHSS a považuje se i za faktor ovlivňující četnost rehospitalizací. Po výskytu úzkosti a depresivních symptomů je nutno aktivně pátrat a snažit se je medikamentózně či nefarmakologicky ovlivnit. Z kardiologické perspektivy se snažíme zahájit terapii SSRI a léčbu podpořit anxiolytiky. Přes vědomí faktu, že studie s nasazením SSRI u pacientů s CHSS nepřinesly očekávaný benefit na snížení mortality pacientů (54), zlepšení psychologického stavu hraje nezanedbatelnou roli v rámci zlepšení kvality života.

Každopádně SSRI, zejména sertralin, se jeví jako dobře tolerovaný preparát bez zásadních interakcí. V případě nedostatečného efektu takto nastavené terapie je nutno spolupracovat s odborníky na léčbu deprese a použít i nefarmakologické postupy. Samozřejmě v terminálních fázích CHSS neváháme k tlumení úzkosti použít maximální dávky benzodiazepinů v kombinaci s opiáty.

Dušnost je nejčastějším symptomem pacientů s CHSS. K ovlivnění dušnosti používáme diuretika, jak bylo popsáno výše, eventuálně inotropika, v terminálních fázích se nebojíme použít opiáty.

Rovněž bolest je častým symptomem u pacientů s CHSS. V terminálních fázích je výhodné použít opiáty pro jejich pleiotropní účinek. Kombinace s anxiolytiky je velmi efektivní, dávkování musí být uzpůsobeno konstituci nemocného ve snaze omezit možné nežádoucí účinky této kombinace. V léčbě bolesti u pacientů s CHSS se snažíme vyhnout nesteroidním antiflogistikům vzhledem k jejich vlivu na retenci tekutin s následným zhoršením kardiální kompenzace. Měli bychom preferovat např. paracetamol eventuálně v kombinaci s tramadolem (89).

1.5.2.4 Farmakoterapie akutní dekompenzace srdečního selhání

Chronické srdeční selhání, zejména jeho preterminální a terminální fáze provázejí časté akutní dekompenzace. Včasně zachycenou mírnou dekompenzací jsme schopni vyřešit i ambulantně za zpřísnění restriktce tekutin a soli a navýšení dávky diuretik. Pacienty s výhodou zajišťujeme záznamníkem denní hmotnosti, přísunu tekutin společně s možností popisem symptomů. Nutné je vysvětlení a definování společného cíle – redukce kongesce. Tyto sledované patientské parametry můžeme monitorovat i telemedicínsky na dálku a aktuálně na ně reagovat. Pokud se týká navýšení dávky diuretik, většinou doporučíme zdvojnásobení stávající dávky furosemidu s možností přidání thiazidového diuretika. Je pochopitelně nutný monitoring kalemie a renálních parametrů. Po ústupu kongesce buď vracíme původní dávku diuretika (při znalosti vyvolávajícího faktoru dekompenzace a jeho vyřešení – např. arytmie, infekce, zhoršení compliance k restriktci tekutin apod.). Pokud se jedná o postupné zhoršování stavu bez jednoznačné zjevné etiologické souvislosti s vyvolávajícím faktorem, ponecháváme většinou následně po ústupu kongesce dávku diuretika o něco vyšší než byla chronicky podávaná předchozí dávka.

Při klinicky významnější kardiální dekompenzací jsme nuceni přistoupit k hospitalizaci pacienta a zahájit intra venózní diuretickou terapii. Rovněž u pacientů

s poruchou vstřebávání perorální terapie při výraznější kongesci v oblasti GIT je parenterální podání výhodné. Intravenózní diuretika dáváme buď bolusově či kontinuálně, přičemž nebyla zjištěna jednoznačná superiorita jednotlivého přístupu. Kontinuální intravenózní podání furosemidu vede obvykle k rychlejší dekongesci, menšímu ovlivnění TK a možnosti podání vyšší denní dávky. Dávku řídíme dle diuretického efektu, přičemž denně monitorujeme mineralogram a renální funkce. Při hypokalémii i přes maximální dávky antagonistů mineralokortikoidních receptorů substituujeme kalium. Při těžší hyponatremii a rezistenci na diuretickou terapii můžeme vyzkoušet opatrnou substituci NaCl cestou centrálního žilního katetru společně se zvýšenou dávkou furosemidu. Pokud vzhledem k preexistující renální dysfunkci či zhoršení kardiorenálního syndromu je pacient rezistentní na intravenózní diuretickou terapii, můžeme volit alternativní invazivní postupy vedoucí k dekongesci jako je ultrafiltrace či hemodialýza. Pokud je rezistence na diuretika spojená s hypotenzí a postupným zhoršováním renálních funkcí přidáváme inotropika. Ta indikujeme z obecného hlediska při známkách centralizace oběhu a syndromu nízkého srdečního výdeje. Pro terapii inotropiky chybí data na redukci mortality pacientů s akutním srdečním selháním. Máme k dispozici betaadrenergní agonisty jako je dobutamin, dopamin, dále inhibitor fosfodiesterázy III milrinon a kalciový senzitivizér levosimendan. V indikaci akutní dekompenzace CHSS nejčastěji v našich podmínkách používáme dobutamin. Počáteční podávaná dávka je doporučena 2-3 µg/kg/min se zvyšováním dle klinické odpovědi až na 15 µg/kg/min ve snaze užití minimální efektivní dávky. U pacientů v závažnějším stavu přistupujeme k invazivní monitoraci hemodynamiky a přímému měření krevního tlaku. U prohlubující se hypotenze a další centralizaci oběhu dobutamin obvykle kombinujeme s noradrenalinem. Pokud i přes veškerá provedená opatření pacient nadále progreduje do kardiogenního šoku, můžeme zvážit zajištění pečlivě vybraných pacientů mechanickou srdeční podporou. Nutno však v tomto případě jasně definovat indikaci této implantace (most k transplantaci, most k zotavení, destinační terapie) (1,2,3).

1.5.3 Nefarmakologická léčba srdečního selhání

Pacienty s CHSS dle platných Guidelines indikujeme k implantaci ICD, eventuálně k srdeční resynchronizační léčbě. U pacientů refrakterních na konvenční diuretickou terapii indikujeme eliminační metody jako je ultrafiltrace či hemodialýza (55).

U menšiny pacientů zvažujeme implantaci mechanické srdeční podpory či provedení srdeční transplantace.

1.5.3.1 Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD), srdeční resynchronizační léčba (CRT)

Řada klinických studií z doby na přelomu tisíciletí prokázala mortalitní benefit primární implantace ICD pro pacienty s HFrEF (56,57). Aktuální indikace této terapie shrnují současná Guidelines pro srdeční selhání a Guidelines pro péči o pacienty s komorovým a arytmiemi a prevenci náhlé srdeční smrti (1,2,3,59,60,61). V mnohých klinických případech řešíme sdruženou indikaci pacientů k implantaci biventrikulárního defibrilátoru (BiV-ICD), tedy kombinovaný implantát se schopností srdeční resynchronizační terapie (58, 63).

Srdeční resynchronizační terapie patří v posledních desetiletích ke standardům nefarmakologické léčby chronického srdečního selhání. Její indikaci shrnují aktuální platná Guidelines pro léčbu srdečního selhání a Guidelines pro implantaci pacemakerů srdeční resynchronizační terapii (62) (viz tabulka č. 3). Řada klinických studií prokázala mortalitní benefit CRT-D pro pacienty se srdečním selháním (63-68). Na základě získaných dat z proběhlých klinických studií lze predikovat, že největší profit z aplikace CRT mají pacienti se sinusovým rytmem a bloádou levého raménka Tawarova (67,68). Dá se říct, že úspěch terapie je přímo závislý na šířce QRS komplexu, souvisí však také s viabilitou myokardu LK, tedy potažmo s přítomností kontraktlní rezervy LK a obráceně s přítomností jizvy myokardu. Studie, které si daly za cíl aplikovat CRT u pacientů se štíhlým QRS komplexem a echokardiografickými známkami dyssynchronie levokomorové kontrakce, neprokázaly efekt CRT u této populace pacientů (69,70). Již tedy výběr vhodných pacientů pro CRT ovlivňuje výsledek, tedy následný podíl responderů této terapie (71,72, XI). Nutno zmínit, že neméně důležité je nastavit u všech pacientů se srdečním selháním optimální medikamentózní terapii. Po dotitrování terapie, zejména betablokátorů, se uvádí, že je vhodné vyčkat alespoň 3 měsíce, a poté provést důslednou vstupní evaluaci, zda je pacient vhodným kandidátem pro CRT. Medikamentózní terapii nutno dále sledovat a upravovat i po aplikaci CRT.

Tabulka č. 3 Doporučení pro implantaci přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu u pacientů se srdečním selháním

Doporučení	Třída	Úroveň
SRL se doporučuje u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS ≥ 150 ms a s obrazem LBBB, s EFLK ≤ 35 % i přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu.	I	A
SRL je nutno zvážit u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS ≥ 150 ms, bez známek LBBB a s EFLK ≤ 35 % i přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu.	IIa	B
SRL se doporučuje u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS 130–149 ms a s obrazem LBBB a s EFLK ≤ 35 % i přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu.	I	B
SRL lze zvážit u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS 130–149 ms a bez známek LBBB a s EFLK ≤ 35 % i přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu.	IIb	B
SRL spíše než stimulace PK se doporučuje u pacientů s HFrEF bez ohledu na třídu NYHA, u nichž je indikována stimulace komor v přítomnosti AV blokády vysokého stupně, s cílem snížit morbiditu. Sem patří i pacienti s FS (viz oddíl 10.1).	I	A
SRL je nutno zvážit u pacientů s EFLK ≤ 35 % ve třídě III–IV NYHA i přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu, pokud mají FS a šířku komplexu QRS ≥ 130 ms, pokud je namístě strategie zajišťující biventrikulární stimulaci nebo pokud lze předpokládat, že se pacient vrátí na sinusový rytmus.	IIa	B
Převedení na SRL lze zvážit u pacientů s HFrEF, jimž byl implantován klasický kardiostimulátor nebo ICD s následným zhoršením srdečního selhání i přes OMT, s vysokým podílem stimulace PK. To neplatí pro pacienty se stabilním srdečním selháním.	IIb	B
SRL je kontraindikována u pacientů se šířkou komplexu QRS < 130 ms.	III	A

Převzato z: Špinar J et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 58 (2016) e530–e568

1.5.3.2 Dlouhodobé mechanické srdeční podpory

Velice se rozvíjející oblastí v rámci péče o pacienty s CHSS je implantace a následná péče o pacienty s dlouhodobou mechanickou srdeční podporou. Jedná se o způsob terapie, který řeší terminální srdeční selhání, kdy již selhání srdce jako pumpy vede k nezvratnému konci. Pomocí implantovaného mechanismu – rotační pumpy, je zajištěn adekvátní srdeční minutový výdej. Indikace pacientů s CHSS k této terapii dle klinických parametrů ukazuje tabulka č. 4.

Tabulka č. 4 Doporučení pro zavedení mechanické oběhové podpory u pacientů s refrakterním srdečním selháním

Doporučení	Třída	Úroveň
U pacientů s terminálním HFrEF při optimální farmakologické a přístrojové léčbě, kteří jsou vhodní k transplantaci srdce, lze zvážit implantaci LVAD (z indikace přemostění doby do transplantace) s cílem zmírnit symptomy, snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání a riziko předčasného úmrtí.	IIa	C
U pacientů s terminálním HFrEF při optimální farmakologické a přístrojové léčbě, kteří nejsou vhodní k transplantaci srdce, lze zvážit implantaci LVAD s cílem snížit riziko předčasného úmrtí.	IIa	B

Převzato z: Špinar J et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 58 (2016) e530–e568

V podmínkách České Republiky indikujeme implantaci dlouhodobých MCS v následujících situacích: stále nejčastější je indikace „bridge to transplantation“. Narůstající počet pacientů v terminálních fázích CHSS souvisí s dlouhými dobami na čekacích listinách k transplantaci srdce (OTS). Medián čekací doby je 16 měsíců dle údajů z Eurotransplantu (73,74). Dalším významným faktem je to, že se každým rokem zařazuje cca 3x více pacientů než se daný rok transplantuje, čili i pacientů na čekacích listinách přibývá (73,74). Nadějí pro tyto pacienty je implantace dlouhodobé MCS (75). Další možná indikace, zatím oficiálně nerealizovaná v rámci České Republiky je léčba destinační. Jedná se o léčebné řešení pro pacienty s terminálním srdečním selháním, kteří jsou k této léčbě vhodní, ale bohužel již kritéria k OTS nesplňují, např. kvůli věku. O benefitu destinační terapie vypovídá již studie REMATCH z r. 2001 (76). Výsledky studie prokazují u pacientů s terminálním srdečním selháním statisticky významně delší dobu přežití u skupiny pacientů

lěčených pomocí implantace dlouhodobé MCS ve srovnání se standardní farmakoterapií CHSS. Dalším milníkem byl rok 2011, kdy byly do praxe zavedeny dlouhodobé MCS s kontinuálním průtokem, což značně zlepšilo přežívání pacientů s CHSS indikovaných k destinační terapii (77,78,79). Data z roku 2014 a 2015 prokazují zlepšené dvouleté přežívání pacientů s dlouhodobou MCS indikovaných k destinační léčbě. 70-80 % pacientů přežívá 2 roky po implantaci MCS, což jsou již výsledky komparabilní s transplantační léčbou (80,81).

Dlouhodobá péče o pacienty s MCS má svá specifika a úskalí. Je nutno dbát na optimálně vedenou antikoagulační terapii a nevystavovat pacienty rizikům krvácení na straně jedné a trombóze čerpadla s embolickými příhodami na straně druhé. Rovněž i riziko infekcí je nezanedbatelné, ať již lokálních při infekci výstupu napájecího kabelu čerpadla či sepsí spojených s přítomností cizího materiálu v dutině levé komory srdeční.

Oblast dlouhodobých mechanických srdečních podpor je rozvíjející se téma v kardiologii a nabízí specifický pohled zejména na léčbu terminálního srdečního selhání.

1.5.3.3 Srdeční transplantace

Srdeční transplantace se pro selektovanou skupinu nemocných s terminálním srdečním selháním stala zavedenou a rutinně užívanou metodou léčby. Poprvé byla provedena v roce 1967 v Jihoafrické republice, hlavní rozvoj transplantačních programů se datuje do 80. let minulého století, kdy se díky zavedení nových imunosupresiv do potransplantační léčby výrazně zlepšily dlouhodobé výsledky. Vzhledem k posouvání indikačních kritérií a také akceptanci marginálnějších dárcovských orgánů v posledních deseti letech již k dalšímu zlepšení přežití nedochází, nicméně i tak se v současnosti jednorocní přežití pohybuje mezi 80-90 % a medián přežití u jedinců, kteří přežijí první rok po transplantaci srdce je potom více než 13 let. (79)

V průběhu doby došlo k zavedení dalších imunosupresivních preparátů do léčby, což umožnilo individualizaci a vyšší specifitu léčby. V 90. letech minulého století léčba sestávala z cyklosporinu A, azathioprinu a kortikoidů, postupně byly do léčby zaváděny další preparáty jako tacrolimus, mykofenolát mofetil, sirolimus či everolimus, jejichž užití omezuje některé nežádoucí účinky původního imunosupresivního schématu a také zvyšuje efektivitu léčby. Přesto některá omezení

z této léčby vyplývající zůstávají – zejména jde o vyšší riziko infekčních komplikací, které je aktuálně nepochybně větší hrozbou než výskyt akutních rejekcí. Použití nových imunosupresiv umožnilo snížit výskyt koronární nemoci štěpu, renálního selhávání či nádorových onemocnění. I tak výše jmenované komplikace znamenají nejdůležitější limitace dlouhodobě úspěšného potransplantačního průběhu.

Hlavním omezením tohoto léčebného postupu je však omezená nabídka dárcovských orgánů, která nikdy nedokáže pokrýt potřeby nemocných, kteří by pro tuto léčbu byli jinak vhodní. Indikace je tak omezena na vysoce symptomatické mladší nemocné (věková hranice je dnes v České republice stanovena na 65 let s možností výjimek při velmi dobrém biologickém stavu nemocného), kteří nemají další komorbidity, a naopak mají dobrý psychosociální status s předpokladem budoucí dobré compliance. Vylučovacími kritérii vyjma aktivní infekce a nádorových onemocnění zůstávají jiná prognózu omezující onemocnění, ale např. také generalizovaná ateroskleróza, závislost na alkoholu, nikotinu či jiných návykových látkách, a také hemodynamické parametry limitující časné přežití (především významná prekapilární komponenta plicní hypertenze, která je spojena s vysokým rizikem potransplantačního selhání pravé komory) (1,2,3).

V České republice existují dvě transplantační centra, a to v Praze (IKEM) a v Brně ve spolupráci Centra kardiiovaskulární a transplantační chirurgie a I. interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny, transplantační aktivita i výsledky transplantačních programů jsou na vysoké úrovni a překonávají řadu ekonomicky vyspělejších zemí. Přes dosažené úspěchy si musíme být vědomi skutečnosti, že srdeční transplantace se reálně týkají jen velmi omezeného počtu nemocných se srdečním selháním (celosvětově se transplantuje cca 5000-6000 srdcí, v ČR kolem 70 orgánů ročně), přičemž počet jedinců trpících srdečním selháním je mnohonásobně vyšší.

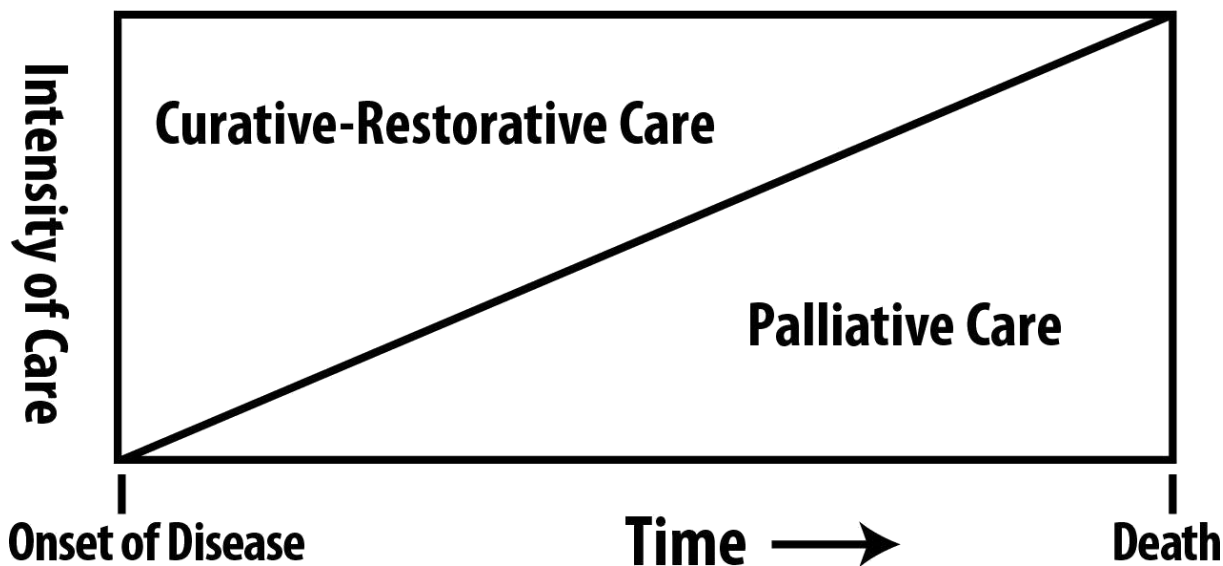
1.6 Terminální fáze srdečního selhání

Pacienti s CHSS, kteří i přes optimálně nastavenou terapii progredují do závažnějších stadií onemocnění jsou konfrontováni s mnoha nepříjemnými skutečnostmi. Ošetřující lékař zaznamenává progredující dilataci a systolickou dysfunkci LK, což vede k častějším dekompenzacím. Objevují se i symptomy

související s nízkým srdečním výdejem. Pro progredující hypotenzi či vznik kardiorenálního syndromu jsme postupně nuceni snižovat dávky až postupně vysazovat nastavenou medikaci srdečního selhání. V této fázi se terapeuticky orientujeme především na maximální ovlivnění symptomů s nižším důrazem na dávkování preparátů s mortalitním dopadem. Taktéž se snažíme redukovat či vysadit další kardiologickou medikaci vzhledem k polypragmazonii v případech, kdy již rezignujeme na dlouhodobé cíle (82). Antiagregační či antikoagulační terapii spíše ponecháváme až do terminálních fází, pokud není kontraindikace. U nových antikoagulancií musíme brát v úvahu limitaci jejich použití při renální insuficienci a v tomto případě přejít na warfarin či redukovanou dávku nízkomolekulárního heparinu. Antiarytmika, pokud nejsou nezbytně nutná (v podstatě jde pouze o indikaci amiodaronu při obtížně zvladatelných komorových tachykardiích), rovněž v jiných indikacích spíše vysazujeme (83). Medikace statinů obecně u srdečního selhání nepřináší mortalitní benefit (84,85). Zejména tedy v preterminálních a terminálních fázích onemocnění není žádný racionální důvod statiny či jiná hypolipidemika v léčbě ponechávat.

1.7 Paliativní péče u chronického srdečního selhání

U pacientů v terminální fázi onemocnění (NYHA IV, stage D dle americké klasifikace), kdy není možnost nabídnout jiné řešení (např. transplantaci srdce či implantaci mechanické srdeční podpory), musíme přistoupit k léčbě paliativní. Ta spočívá v zajištění maximální úlevy od symptomů a v zajištění důstojných podmínek pro umírání (I). Nicméně je nutné si uvědomit, že s progresí CHSS se stále více uplatňuje paliativní přístup a postupně upouštíme od terapie ovlivňující prognózu (86). Tento přechod je postupný a pozvolný, nelze si ho představovat jako náhlou změnu či obrat v přístupu k pacientovi. (viz obrázek č. 1)



Obrázek č. 1 Evolving model of integrating curative-restorative care with palliative care

Převzato a upraveno od autorů: Fendler TJ, Keith M., Swetz MA et al.: Team-Based Palliative and End-of-Life Care for Heart Failure. Heart Fail Clin. 2015 July; 11(3): 479–498

U pacientů v terminální fázi CHSS se objevují velmi nepříjemné symptomy jako je dušnost, otoky, nespavost, úzkost, deprese, zažívací potíže a řada dalších stesků. Cílem paliativní péče je poskytnutí co největší úlevy od potíží pomocí adekvátní terapie, což mnohdy vyžaduje použití maximálních dávek léků k úlevě symptomů (87-89). Pacientům je možno zajistit léčbu inotropiky, a to ideálně i v domácím prostředí, s cílem zabránění opakovaným hospitalizacím v terminálních fázích chronického srdečního selhání, či aplikovat opiáty a tím snížit značný dyskomfort pro pacienta a jeho rodinu. Nedílnou součástí paliativní péče je psychologická podpora, rozhovor s pacientem a rodinou, a to opakovaně. Neméně důležitá je úleva od úzkosti a deprese. Zavedenou praxí v západních zemích je postupné sdělování faktů o možnostech léčby pacientům a rodině, spolu s aspekty prognózy chronického srdečního selhání, již v průběhu onemocnění. Jelikož je známo, že množství pacientů umírá již před stadiem D, je vhodné tento dialog zahájit v dřívějších stadiích. Volbou pacienta je následná realizace péče v terminálních fázích onemocnění, možnost úplného odmítnutí extendované terapie, odmítnutí kardiopulmonální resuscitace, souhlas s deaktivací implantabilních defibrilátorů. Nicméně je zřejmé a jasné, že tento postup je velmi těžké integrovat do běžné praxe. Obecně je známo,

že pacienti s CHSS velmi špatně dokáží svoji prognózu odhadnout a přijmout fakt, že je v mnoha případech vážnější než u řady onkologických onemocnění. Na základě šetření pacienti s CHSS o 40 % nadhodnocují svoji prognózu ve srovnání s prognostickým odhadem vycházejícím z obecně používaných modelů. I to je důvodem, proč je velmi těžké vystihnout správný okamžik, kdy pacienty s CHSS informovat o možnostech paliativní péče. Zde je patrný rozdíl např. od onkologických pacientů, kde dokážeme terminální fáze onemocnění mnohem lépe definovat a vystihnout (90,91).

V rámci paliativní péče u chronického srdečního selhání bylo celosvětově provedeno několik studií s výsledkem potvrzujícím benefit organizované paliativní péče, odlehčení od tíže symptomů a zlepšení kvality života pacientů v terminálních fázích chronického srdečního selhání (92,93). Systémově tak řešíme nastavení na maximální úlevové dávky symptomy modifikující terapie, ale v neposlední řadě jde o organizaci a zajištění významné psychologické podpory pro umírajícího a jeho rodinu. Je nutné s pacientem a rodinou prodiskutovat a vyřešit, kde a jak se tato péče bude realizovat. Velmi tristní jsou opakované hospitalizace pacientů dependentních na inotropích, jejich velmi dyskomfortní transport do nemocnice a zpět, a komplikace s tím spojené. Mnohdy se však jedná o nepochopení situace pacientem a rodinou při absenci či neúplnosti komunikace s ošetřujícím personálem. V ideálním případě je celý tým srdečního selhání včetně paliativního týmu na situaci připraven a vše je prokonzultováno s předstihem s rodinou i se samotným pacientem. Následně v terminálních fázích se postupuje dle přání pacienta. Buď preferuje domácí prostředí za asistence zdravotnického personálu či „mobilního“ hospice, nebo péči ve zdravotnickém zařízení. Terminální péče potom spočívá v empatické komunikaci, psychologické a duchovní podpoře. Farmakoterapie v těchto fázích obnáší maximální dávky symptomy modifikující terapie, s použitím kontinuální inotropní či diuretické terapie. Byly provedeny studie, kdy se domácí inotropní terapie ukázala jako efektivní a zlepšila komfort terminálním pacientům v domácím prostředí a zabránila opakovaným hospitalizacím (COSI – continuous outpatient support with inotropes) (92).

I u pacientů v terminálním stadiu je potřeba provádět pravidelné laboratorní odběry, sledujeme renální funkce, mineralogram a např. hladinu digoxinu. I tato vyšetření je ale možno realizovat v domácím prostředí.

Pacienty v terminální fázi srdečního selhání můžeme v domácím prostředí s výhodou kontrolovat i pomocí telemonitoringu. Můžeme provádět přenos patientských dat do centra srdečního selhání (údaje o klinickém stavu, tíže symptomů, hodnot TK, TF, laboratorních parametrů apod.) a můžeme tak na dálku upravovat terapii a komunikovat s pacientem a ošetřujícím personálem na místě u pacienta (92,93).

Nedílnou součástí paliativní péče u CHSS bude do budoucna v našich podmínkách i péče o pacienty s implantovanými mechanickými srdečními podporami v rámci destinační terapie. Zde většinou neřešíme terminální srdeční selhání jako takové, ale spíše specifické komplikace s touto léčbou spojené, a také jiné komorbidity, které se často spolupodílí na vývoji stavu do terminálního stádia. Rovněž zde vyvstávají etické otázky, kdy a za jakých okolností bychom mohli zvažovat vypnutí mechanické srdeční podpory jako součásti komplexní paliativní péče o tyto specifické pacienty s terminálním srdečním selháním.

Je tedy možné konstatovat, že další nedílnou součástí propracovaného „disease management programu“ pro pacienty s chronickým srdečním selháním je jistě i organizace paliativní péče v terminálních fázích onemocnění, kdy již není v našich silách nabídnout další léčebnou možnost pro prodloužení života pacientů. Zajištění psychologické podpory pacientům a jejich rodinám v terminálních fázích onemocnění, zajištění úlevy od tíživých symptomů a zabezpečení důstojného umírání v domácím prostředí, pokud to bude přání pacienta a jeho rodiny, je cílem adekvátní paliativní péče.

Paliativní péče poskytovaná pacientům v terminální fázi srdečního selhání je realizovaná v centrech pro srdeční selhání v západní Evropě a severní Americe. Je chápána jako součást disease management programu pro pacienty s chronickým srdečním selháním, jehož cost-efektivita byla prokázána mnoha klinickými studiemi a ověřena klinickou praxí. V rámci paliativní péče u chronického srdečního selhání bylo celosvětově provedeno několik studií s výsledkem potvrzujícím benefit organizované paliativní péče, odlehčení od tíže symptomů a zlepšení kvality života pacientů v terminálních fázích chronického srdečního selhání.

Paliativní péče u chronického srdečního selhání v rámci České Republiky organizována není. Pacienti v terminálních fázích chronického srdečního selhání jsou opakovaně rehospitalizováni na lůžkách v rámci kardiocenter nebo v okresních nemocnicích na interních odděleních. Pacienti většinou nejsou „zakategorizováni“ do paliativní péče, nebývají obeznámeni se situací, psycholog bývá sporadicky součástí

léčebného týmu. Většina pacientů takto umírá v nemocnicích po velmi častých rehospitalizacích, kdy rodina situaci nezvládá a pacienta opakovaně do nemocnice odváží. Je velmi tristní fakt, že dle dotazníků pouze nepatrná část pacientů v terminálních fázích onemocnění pociťuje jakoukoli úlevu od symptomů, přičemž se uvádí, že dušnost je jeden z nejobávanějších způsobů umírání.

1.8 Závěr

Chronické srdeční selhání jakožto onemocnění s vysokou prevalencí, morbiditou a mortalitou vyžaduje propracovaný „disease management program“ ve snaze o zajištění standardizované péče s vysokou aplikací Guidelines co největšímu počtu pacientů. Součástí této léčebné strategie je i telemonitoring s významným benefitem pro pacienty i zdravotnický systém. Je nutné tento propracovaný systém uvést do rutinní praxe, s podporou legislativy i plátců zdravotní péče. Tímto způsobem budeme schopni poskytnout adekvátní edukaci a léčbu velkému počtu pacientů s chronickým srdečním selháním s možností redukce celkové mortality a zlepšením kvality života pacientů s tak závažným a limitujícím onemocněním.

Dobrá péče o pacienty s chronickým srdečním selháním je značnou výzvou nejen pro kardiology. Prevalence onemocnění narůstá, populace stárne, a také díky pokrokům v medicíně stále více pacientů dospěje do terminálních stadií onemocnění, která jsou zatížena značnou symptomatologií a dyskomfortem. Naším úkolem je v jednotlivých fázích onemocnění nabídnout optimální terapii, provést pacienta celým průběhem onemocnění, poskytnout mu adekvátní informace a psychologickou podporu. V jednotlivých fázích onemocnění se významně liší přístup k pacientovi. V počátku onemocnění se u perspektivních pacientů snažíme o nastavení maximálních dávek terapie, kterou můžeme život pacientům prodloužit. V preterminálních a terminálních fázích onemocnění naopak již tuto terapii redukuje, či úplně vysazujeme, a léčíme maximálními dávkami terapie modifikující symptomy. Důležité je tato stadia rozlišit a pacienta a jeho blízké o našich postupech informovat. Vzhledem k polymorbiditě pacientů s CHSS je v mnoha případech nezbytná mezioborová spolupráce.

2 Cíl práce

Cílem práce je retrospektivní evaluace klinických faktorů majících vliv na příznivou dlouhodobou prognózu pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční. Dále jsem se zabývala průkazem efektivity a benefitu zavedeného disease management programu pro srdeční selhání se zapojením zdravotních sester a telemedicínských technologií v běžné klinické praxi a aplikací výše uvedených strukturalizovaných systémů péče, telemedicínských technologií a paliativní péče v našich podmínkách.

3 Úvod

Součástí PhD studia bylo absolvování odborné stáže v St. Paul's Hospital ve Vancouveru (Kanada). Stáž probíhala v centru pro srdečního selhání s transplantačním programem a jedním z největších programů pro dlouhodobé mechanické srdeční podpory v Kanadě. Jedná se o jediné centrum srdečního selhání v Britské Kolumbii provádějící transplantaci srdce (od r. 1996) a implantace mechanických srdečních podpor (od r. 2002). V r. 2018 byla ve Vancouveru provedena 500. transplantace srdce a naimplantováno téměř 200 dlouhodobých mechanických srdečních podpor.

Toto vysokoobjemové centrum pro srdeční selhání má vytvořený tým pro srdeční selhání, který se skládá z vedoucího chirurga a vedoucího kardiologa, dále dalších chirurgů a kardiologů-specialistů na srdeční selhání. Dále jsou součástí týmu specializované sestry na srdeční selhání, transplantační koordinátorky, VAD koordinátorky, psycholog, etický poradce a sociální pracovník.

Tým se stará o zajištění celého spektra diagnostických a terapeutických metod v rámci srdečního selhání. Od komplexní diagnostiky, přes nastavení na farmakoterapii a její optimalizaci až k indikaci k léčbě nefarmakologické. Dále řeší Indikace k srdečním transplantacím, indikace k implantaci LVAD a postransplantační či poimplantační péči o pacienty. Tým pracuje s pacientem i jeho rodinou, jak v podmínkách lůžkové péče (standardních či v režimu JIP), tak i v ambulantním provozu.

Ambulantní provoz je dělen na pacienty s nově diagnostikovaným srdečním selháním, dále s pokročilým srdečním selháním, na pacienty indikované k OTS či implantaci LVAD. Zvlášť je organizovaná péče o pacienty s dlouhodobými mechanickými srdečními podporami a o pacienty po transplantaci srdce.

Součástí rozdělení pacientů je i tzv.: „maintenance“ clinic, kde jsou zvaní pacienti se stabilním onemocněním, pacienti zlepšení, po navození reverzní remodelace levé komory srdeční.

Práce specializovaných sester spočívá ve vyšetření pacienta, zhodnocení symptomů, medikace, váhového rozdílu. Dále pak dietní a režimové konzultace, up-titrace farmakoterapie srdečního selhání.

Velmi využívaná je telemedicína – tedy kontakt s pacientem na dálku, který je realizován rovněž zdravotními sestrami a jeví se jako velmi praktické řešení, šetřící

čas i náklady i vzhledem k velkým dojezdovým vzdálenostem v Britské Kolumbii a potažmo v celé Kanadě.

Pracovala jsem jako součást týmu srdečního selhání, denně jsem absolvovala vizity pacientů na standardním oddělení a JIP, dále i na chirurgii u pacientů po transplantaci srdce či implantaci mechanické srdeční podpory. Podílela jsem se též na konsiliích u pacientů se srdečním selháním na lůžkách jiných oddělení v rámci nemocnice a rovněž na pokrytí služeb týmu v rozsahu 24/7. Každý den jsem rovněž pracovala společně se sestrami i lékaři i v ambulantním provozu, kde bylo možno tímto způsobem denně ošetřit cca 20 pacientů. Další kontroly probíhaly telemedicínsky.

Taktéž jsem se pravidelně aktivně účastnila transplantačních indikačních komisí.

Mimo klinickou práci jsem prováděla i analýzu dat pacientů zařazených do „maintenance“ clinic za účelem nalezení možných souvislostí mezi dobře zavedenou péčí o pacienty se srdečním selháním, tedy s dobře nastaveným a fungujícím disease management programem, a dlouhodobým zlepšením a stabilizací onemocnění u této selektované skupiny pacientů.

Po návratu ze stáže jsem se získanými daty pracovala a vyhodnocovala je, a taktéž jsem se snažila získané zkušenosti přenést do praxe v našich podmínkách, pokračovat v budování centra pro srdeční selhání v rámci kardiocentra FN Olomouc, rozvíjet telemedicínské technologie v oblasti srdečního selhání. Dále jsem se podílela na prosazování disease management programu pro srdeční selhání v našich podmínkách. S tím souvisí i problematika specializace a vyššího zapojení zdravotních sester do péče o pacienty se srdečním selháním, která v České Republice zatím není šířeji realizována (viz publikace související s disertační prací a četné další prezentace a přednášky na odborných fórech).

4 Soubor a metodika

Retrospektivně jsme hodnotili soubor 739 pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF), kteří byli sledováni v Heart function clinic, St. Paul's Hospital, Vancouver, Kanada v letech 1975-2011 (IV). Na pracovišti je velmi dobře zaveden Disease management program pro srdeční selhání s významným zapojením zdravotních sester a telemedicínských technologií. Dle nastaveného algoritmu péče se oddělí skupina pacientů s HFrEF, u kterých po léčbě srdečního selhání dochází k významnému subjektivnímu a objektivnímu zlepšení zdravotního stavu. Tuto skupinu pacientů jsme sledovali a snažili jsme se určit některé prediktory příznivé prognózy pacientů s HFrEF a zjistit přežívání této vybrané skupiny pacientů. Především jsme analyzovali nastavenou farmakoterapii srdečního selhání s mortalitním benefitem. Srovnali jsme nastavenou farmakoterapii v analyzovaném souboru pacientů s daty z registrů (tedy z běžné klinické praxe) a s daty z klinických studií.

4.1 Charakteristika souboru

Skupina sestávala ze 739 pacientů s HFrEF, medián věku 62,7 let v době analýzy dat (r. 2011), z toho bylo 70,2 % mužů a 29,8 % žen (viz tabulka č. 5). Průměrná doba sledování pacientů od počátku diagnózy byla 6,4 roku s minimem 0,3 roku a maximem 35,0 let. Po celou dobu sledování byli pacienti hospitalizováni v průměru 1,2krát pro dekompenzaci srdečního selhání. 21,5 % pacientů nebylo hospitalizováno vůbec a 53,9 % pacientů bylo hospitalizováno pouze jednou. Co se týká etiologie srdečního selhání, 65,9 % pacientů mělo neischemickou kardiomyopatii (NICMP) a 34,1 % pacientů ischemickou kardiomyopatii (ICMP).

Tabulka č. 5 Popisná statistika souboru a statistické porovnání získaných dat.

Parametr	Vstupní hodnoty	Poslední hodnoty
Věk (medián; 1, a 3, kvartil) [roky]	55,0; 46,2; 64,2	62,7; 53,4; 71,4
Doba sledování (medián; 1, a 3, kvartil) [roky]	6,4; 4,3; 9,8	
Muži [%]	70,2	
Ženy [%]	29,8	
Etiologie CHSS - ICMP [%]	34,1	
Etiologie CHSS - NICMP [%]	65,9	
Arteriální hypertenze [%]	52,2	
Diabetes mellitus [%]	22,0	
CHOPN [%]	5,7	
SVT (fibrilace síní nebo flutter síní) [%]	33,1	
NYHA:	***	***
NYHA I [%]	12,5	66,1
NYHA II [%]	27,6	26,6
NYHA III [%]	30,2	7,2
NYHA IV [%]	29,7	0,1
Mitrální regurgitace:	***	***
Mitrální regurgitace 0 [%]	27,0	55,4
Mitrální regurgitace 1 [%]	26,5	34,4
Mitrální regurgitace 2 [%]	21,2	8,1
Mitrální regurgitace 3 [%]	24,6	1,9
Mitrální regurgitace 4 [%]	0,6	0,1
LVEF (medián; 1, a 3, kvartil) [%]	25,0 ^{***} ; 20,0; 35,0	50,0 ^{***} ; 40,0; 60,0
LVEDD (medián; 1, a 3, kvartil) [mm]	62,0 ^{***} ; 56,0; 67,9	56,0 ^{***} ; 51,0; 62,0
PASP (medián; 1, a 3, kvartil) [mm Hg]	39,0 ^{***} ; 31,0; 49,0	31,0 ^{***} ; 26,0; 37,0
BNP (medián; 1, a 3, kvartil) [pg ml ⁻¹]	324,0 ^{***} ; 90,0; 760,0	83,0 ^{***} ; 32,8; 183,3
NT-pBNP (medián; 1, a 3, kvartil) [pg ml ⁻¹]	975,0 ^{**} ; 331,8; 2271,5	324,0 ^{**} ; 120,0; 802,0
Systolický Tk (medián; 1, a 3, kvartil) [mm Hg]	NA	113,0; 100,0; 130,0
Diastolický Tk (medián; 1, a 3, kvartil) [mm Hg]	NA	69,0; 60,0; 78,0
Srdeční frekvence (medián; 1, a 3, kvartil) [min ⁻¹]	NA	66,0; 60,0; 72,0
Kreatinin (medián; 1, a 3, kvartil) [μmol l ⁻¹]	NA	94,0; 77,8; 114,0
GFR (medián; 1, a 3, kvartil) [ml (min 1,73 m ²) ⁻¹]	NA	67,0; 54,0; 83,8
ICD [%]	NA	26,2
CRT [%]	NA	11,8

Vysvětlivky: *** – statisticky významný rozdíl s hodnotou P < 0.001; NA – není známo.

Komorbidity pacientů jako je arteriální hypertenze (AH), diabetes mellitus (DM), chronická obstrukční plicní nemoc (COPD) a supraventrikulární tachykardie (SVT, fibrilace síní nebo síňový flutter) jsou uvedeny v tabulce č. 5. Tabulka také ukazuje vstupní zastoupení funkční třídy NYHA (I, II, III, IV), stupeň mitrální regurgitace (0, 1, 2, 3, 4) dle echokardiografického hodnocení, hodnotu ejekční frakce levé komory srdeční (LVEF) dle echokardiografie, enddiastolický rozměr levé komory srdeční (LVEDD) dle echokardiografie, systolický tlak v arteria pulmonalis odhadnutý echokardiograficky (PASP), hladiny BNP a NT-pBNP pacientů na počátku sledování.

4.2 Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena retrospektivně ze vstupních dat pacientů a v době konečného sběru dat pacientů, který byl u různých pacientů různý. Data pacientů byla získána v roce 2011 z medicínských záznamů z Heart function clinic, St. Paul's Hospital, Vancouver, Kanada. Pacienti vybráni pro tuto analýzu byli součástí „maintenance“ clinic, kde jsou předáváni pacienti se srdečním selháním, u kterých došlo k dlouhodobé stabilizaci a zlepšení klinického stavu. Primární analýza dat se týkala statistického popisu vybraného souboru pacientů. Dále byla analyzována nastavená farmakoterapie pacientů v době konečného sběru dat. Bylo analyzováno procentuální zastoupení medikace jednotlivých preparátů ve vybraných skupinách léčiv (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory angiotenzinového receptoru (ARB), antagonisté receptorů mineralokortikoidů (MRA), betablokátory). Taktéž bylo analyzováno procentuální zastoupení medikace těchto skupin léčiv ve vybraném souboru pacientů. Také bylo analyzováno procento pacientů nastavených na cílové a supramaximální dávky jednotlivých léčiv a skupin léčiv. U parametrů, jejichž hodnoty byly známy při vstupním i závěrečném sběru dat, bylo i testováno, jestli mezi nimi existuje statisticky významný rozdíl.

Všechny parametry s hodnotami typu interval byly nejprve testovány na normální (Gaussovu) distribuci hodnot pomocí Shapiro-Wilk testu, který vždy detekoval nenormální distribuci hodnot ($P < 0,001$). Tyto parametry byly proto popsány pomocí mediánů a prvního a třetího kvartilu (Tabulka č. 5). Za účelem zjištění statisticky významného rozdílu mezi vstupními hodnotami parametrů typu interval a párovanými hodnotami na konci sběru dat bylo nejdříve testováno pomocí Kolmogorov-

Smirnovova testu, zdali rozdíly mezi zmíněnými párovými hodnotami mají normální (Gaussovu) distribuci hodnot. U všech těchto parametrů byla zjištěna nenormální distribuce rozdílů hodnot ($P > 0,05$), a proto byl následně použitý Wilcoxon Rank Sign test (Tabulka č. 5). Tento test byl také použit k nalezení statisticky významného rozdílu parametrů ordinálního typu (pro New York Heart Association (NYHA) a mitrální regurgitační třídy, Tabulka č. 5). Kaplan-Meierovy analýza přežití (Obr. č. 3) s cenzorovanými hodnotami byla provedena na základě sledovacích časů určených od data vstupního a posledního určení třídy NYHA. Microsoft Excel a Systat SigmaPlot byly použity pro výpočet popisné statistiky a statistického testování.

5 Výsledky

5.1 Medikace

Pacienti byli nastaveni na maximální dávky medikace srdečního selhání podle jejich tolerance na základě platných Guidelines (1,2,3). Analýza medikace srdečního selhání byla provedena z dat získaných v roce 2011 – tedy ve fázi stabilizovaného onemocnění. Byly sledovány čtyři hlavní lékové skupiny, u kterých je prokázán mortalitní benefit pro pacienty s HFrEF. Procento všech pacientů léčených určitými skupinami léků v době analýzy, stejně jako každého léku v rámci skupiny jsou uvedeny v tabulce č. 6.

75,3 % pacientů užívajících ACEI dostávalo cílovou dávku ramiprilu 10 mg denně nebo vyšší, cílovou dávku perindoprilu 8 mg denně a více mělo 3,3 % pacientů medikujících ACEI. 2,5 % pacientů s ACEI mělo cílovou dávku quinaprilu 20 mg denně a dále cílovou dávku trandolaprilu 4 mg denně mělo 0,2 % pacientů s ACEI, cílovou dávku enalaprilu 20 mg denně a více mělo 0,7 % pacientů s ACEI. V léčbě byly zastoupeny jiné ACEI než doporučené v Guidelines (viz tabulka č. 6), protože se předpokládá class efekt u ACEI a je nutno brát v úvahu i lokální farmakoterapeutické zvyklosti.

Tabulka č. 6 Analýza farmakoterapie srdečního selhání z doby posledního sběru dat.

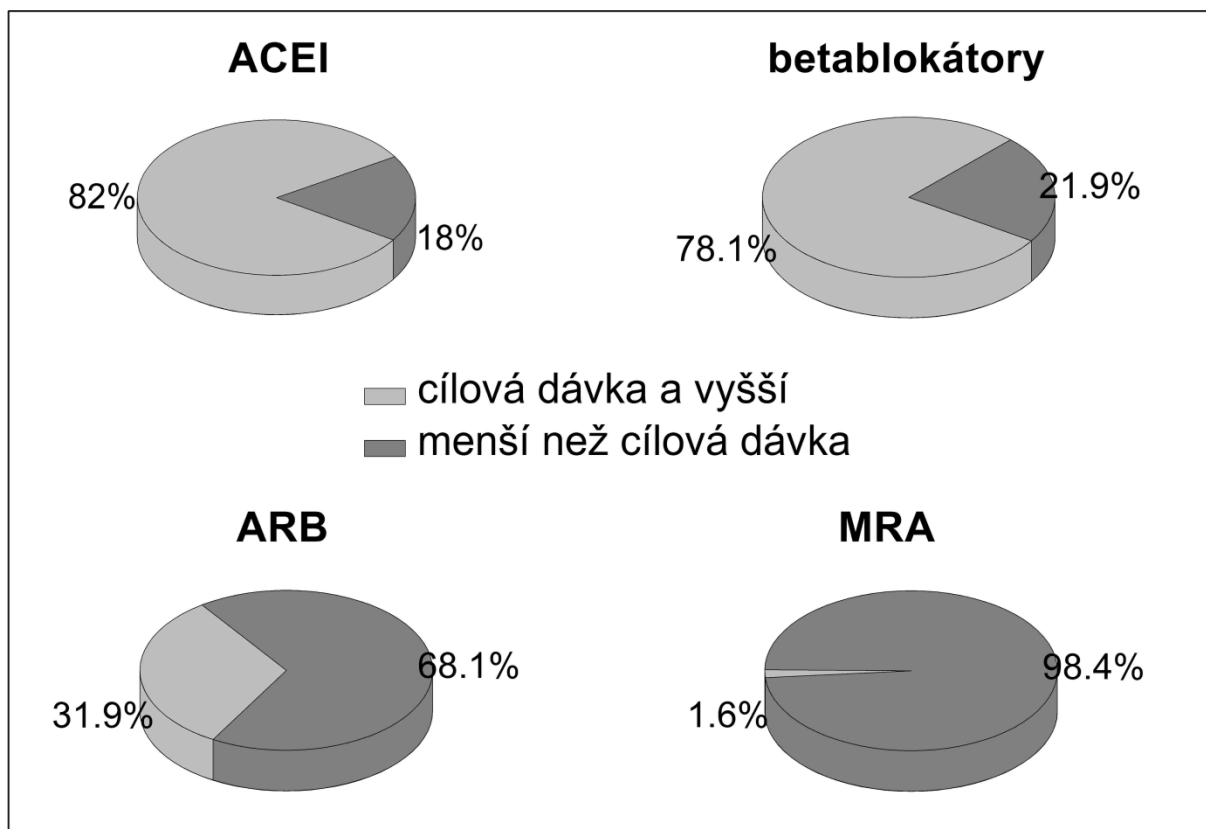
ACEI	
Celkem [%]	60,8
Z toho	
Ramipril [%]	88,9
Perindopril [%]	5,6
Quinapril [%]	2,7
Trandolapril [%]	0,5
Enalapril [%]	1,3
Lisinopril [%]	0,4
Accupril [%]	0,4
Monopril [%]	0,2
ARB	
Celkeml [%]	28,1
Z toho	
Candesartan [%]	69,6
Telmisartan [%]	7,2
Losartan [%]	11,1
Valsartan [%]	12,1
betablokátory	
Celkem [%]	86,4
Z toho	
Carvedilol [%]	45,1
Bisoprolol [%]	38,1
Metoprolol Succinate [%]	13,3
Metoprolol Tartarate [%]	3,2
Atenolol [%]	0,3
MRA	
Celkem [%]	25,3
Z toho	
Spirolactone [%]	96,3
Eplerenone [%]	3,7

Pokud jde o ARB, na cílové dávce 32 mg candesartanu denně a více bylo nastaveno 23,2 % pacientů s ARB. Dávku telmisartanu 160 mg denně a více (tedy cílovou) mělo 3,9 % pacientů s ARB. Cílová dávka losartanu 150 mg denně a více byla u 1,0 % pacientů s ARB a cílovou dávkou 320 mg valsartanu denně mělo 3,9 % pacientů s ARB. Zastoupení jednotlivých druhů ARB odpovídalo doporučení z Guidelines s výjimkou malého počtu pacientů, kteří medikovali telmisartan, což bylo opět kvůli místním zvyklostem ve farmakoterapii.

Nejčastěji používaným betablokátozem byl carvedilol (viz tabulka č. 6), cílovou dávkou 50 mg denně a více mělo 40,6 % pacientů s betablokátozem. Cílová denní dávka bisoprololu 10 mg a více a dávka metoprololu 200 mg a více mělo 27,0 % a 10,5 % pacientů medikujících betablokátozem.

Při léčbě MRA byla cílová dávka spironolaktonu 50 mg denně a více užívána pouze 1,1 % pacientů užívajících MRA. Eplerenon v dávce 50 mg denně a více mělo 0,5 % pacientů s MRA.

Pokud počítáme procento pacientů, kteří byli na cílových nebo vyšších dávkách jednotlivých skupin léčiv, dostaneme výsledky uvedené na obr. č. 2. Pokud jde o nefarmakologickou léčbu (viz tabulka č. 5), 26,2 % pacientů mělo implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) a 11,8 % pacientů bylo indikováno k srdeční resynchronizační léčbě.



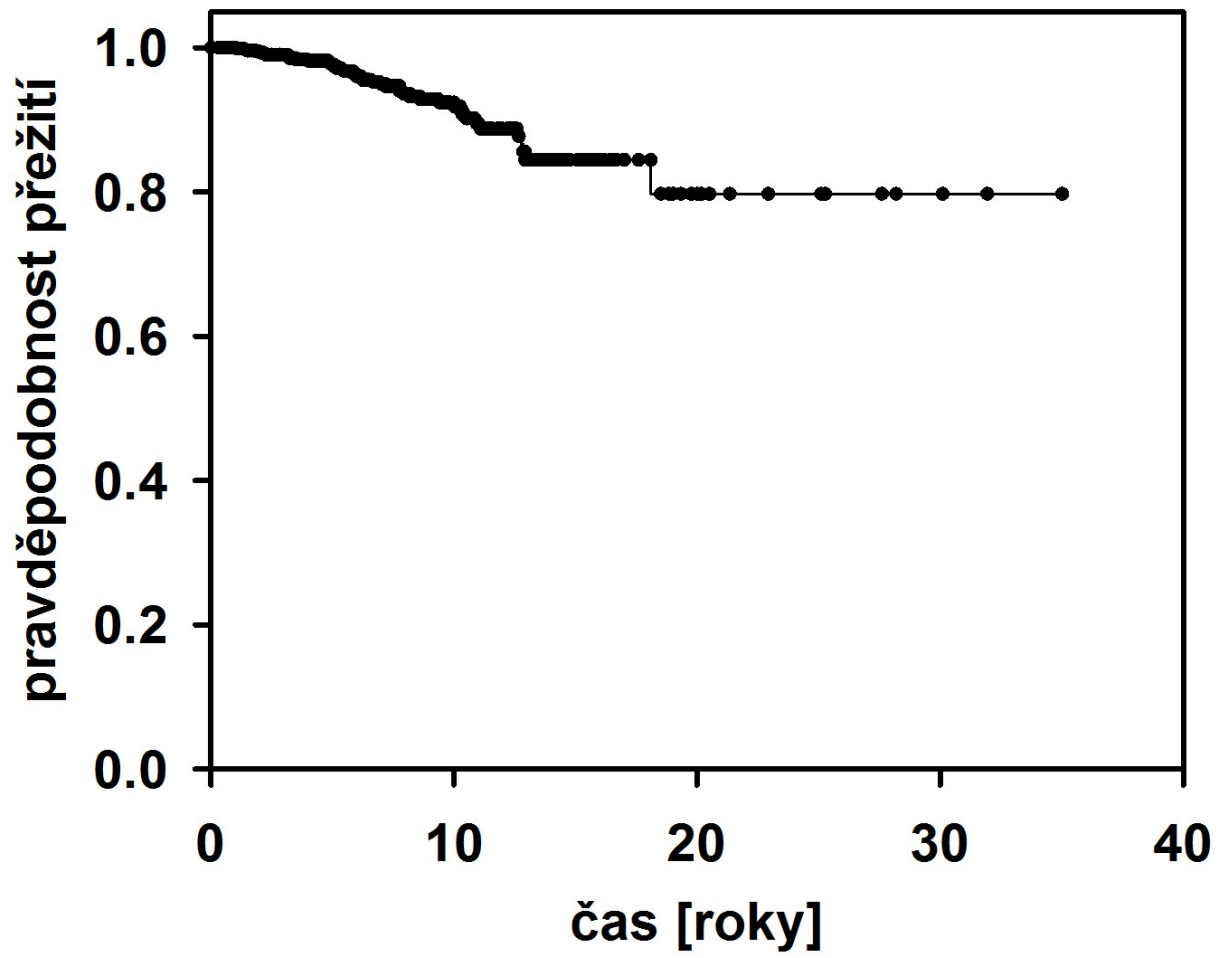
Obrázek č. 2

5.2 Evaluace prognostických parametrů

Parametry získané v době posledního sběru dat, tedy v době stabilizace onemocnění a dosažení reverzní remodelace levé komory srdeční jsou shrnuty v tabulce č. 5. U analyzované skupiny pacientů došlo během sledování ke statisticky významnému zlepšení funkční NYHA třídy, zlepšení LVEF, zmenšení LVEDD, poklesu třídy mitrální regurgitace či odhadu PASP. Rovněž pokles hladin natriuretických peptidů byl statisticky signifikantní.

5.3 Mortalita souboru

Výsledky ukázaly, že 79,7 % populace pacientů s HFrEF, u kterých došlo k reverzní remodelaci levé komory srdeční přežilo 18,1 let po stanovení diagnózy (viz obr. č. 3)



Obrázek č. 3 Pravděpodobnost přežití

6 Diskuse

Analyzovali jsme skupinu pacientů s HFrEF, kteří se v průběhu onemocnění klinicky stabilizovali a zlepšili. Zlepšení bylo objektivně doprovázeno reverzní remodelací levé komory srdeční (zlepšení LVEF, pokles LVEDD, snížení stupně mitrální regurgitace a snížení plicní hypertenze). Také bylo zdokumentováno zlepšení NYHA třídy a snížení hladin natriuretických peptidů. Všechny tyto změny byly statisticky významné (viz tabulka č. 5).

V naší skupině pacientů byli většinou pacienti s NICMP (65,9 %), čímž se soubor liší od „standardní“ populace pacientů s HFrEF a od údajů z registrů, kde je přítomen vyšší podíl pacientů s ICMP (94). Přežití této analyzované skupiny pacientů s příznivým zlepšením jak klinických, tak echokardiografických parametrů bylo významně odlišné od „běžné“ populace pacientů se srdečním selháním; 79,7 % našich pacientů přežilo 18,1 let od doby stanovení diagnózy. Ve srovnání s „obecnou“ populací pacientů se srdečním selháním, u kterých je úmrtnost udávána stále ještě v rozmezí 40-50 % během 5 let od stanovení diagnózy (1), je to dramatické zlepšení prognózy. Námi analyzovaná skupina pacientů byla spíše mladší, s mediánem věku 62,7 (průměr 61,4) let v době analýzy dat. Například ve studii IMPROVE HF byl průměrný věk pacientů 71 let (95), ve studii BIOSTAT-CHF byl průměrný věk pacientů 68 let (96). To může být důvodem pro snadnější spolupráci a lepší titraci léků v našem případě ve srovnání s pacienty staršími. Také námi sledovaná populace pacientů měla méně komorbidit než např. pacienti začlenění do Evropského registru srdečního selhání z roku 2012 (IX) či ze studie BIOSTAT-CHF (94,95), což může být dalším důvodem lepší titrace léků, lepší spolupráce než u starších polymorbidních pacientů a samozřejmě důvodem pro lepší prognózu.

Jedním z důležitých (a možná i klíčových) faktorů, které přispěly k příznivé prognóze našich pacientů, je zavedená farmakoterapie (tabulka č. 6, obr. č. 2).

Pouze u pacientů s MRA bylo na cílové a vyšší dávce jen 1,6 % pacientů, nicméně je třeba uvést, že hodnocení bylo provedeno v době zlepšení LVEF. Indikace MRA u pacientů s HFrEF pochází z roku 1999, kdy byly publikovány výsledky studie RALES, která zahrnovala pouze pacienty ve funkční třídě NYHA III a IV (11). Právě v roce 2011 byly publikovány výsledky studie EMPHASIS-HF, která rozšířila podávání MRA pacientům ve funkční třídě NYHA II (97), tedy ve stejném roce, kdy

jsme analýzu dat prováděli. Podle studie PARADIGM-HF zveřejněné v roce 2014 mělo počáteční léčbu MRA více než 50 % pacientů (98). V tomto kontextu je nízké zastoupení MRA u naší skupiny pacientů vysvětlitelné. Změna léčebných postupů je dokumentována také např. počáteční analýzou medikace v rámci studie MERIT-HF z roku 1999, kdy použití MRA nebylo vůbec sledováno (a nebylo vyžadováno pro zařazení), ale např. 67 % pacientů užívalo digoxin.

Nicméně s výjimkou MRA byly maximální dávky léků v našem případě srovnatelné s dávkami použitými v klinických studiích, kde se cílové dávky ACEI a ARB udávají v rozmezí u 49-84 % pacientů a cílové dávky beta-blokátorů u 66-80 % pacientů (95). Klinická realita „běžné“ populace pacientů se srdečním selháním je však odlišná. Srovnáním se skutečnou praxí může být evropský registr srdečního selhání, kde byly cílové dávky medikace dosaženy v následujících procentech: 29,3 % pro ACEI, 24,1 % pro ARB, 17,5 % pro beta-blokátory a 30,5 % pro MRA (94). Bohužel i podle výsledků některých observačních studií je v klinické praxi pouze 5 % pacientů na cílových dávkách mortalitu snižující medikace u pacientů propuštěných z hospitalizace pro srdeční selhání a 15 % pacientů na cílových dávkách medikace po roční ambulantní kardiologické péči (99). Nicméně například ve studii SHIFT, kde 90 % pacientů užívalo betablokátor, bylo dosaženo cílové dávky pouze u 26 % z nich (46).

U naší skupiny pacientů je třeba zdůraznit maximální titraci léčby právě u betablokátorů, což může být považováno za jeden z hlavních důvodů příznivé prognózy (96). Velké procento (78,1 %) našich pacientů bylo na cílových a dokonce i supramaximálních dávkách betablokátorů. Rovněž je zajímavé i zastoupení jednotlivých skupin betablokátorů. Nejčastěji byl použit carvedilol, který tvoří 45,1 % ze všech podaných betablokátorů. Cílová denní dávka 50 mg carvedilolu a více byla přítomna u 40,6 % pacientů užívajících beta-blokátory. Druhým nejčastěji zastoupeným betablokátorem byl bisoprolol a to u 38,1 % pacientů z betablokátorové skupiny. Cílová denní dávka 10 mg nebo více byla zaznamenána u 27,0 % pacientů s betablokátory. Metoprolol sukcinát užívalo 13,3 % pacientů s betablokátory. Cílovou denní dávku 200 mg a vyšší mělo 10,5 % pacientů s betablokátory. Právě užití betablokátorů u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory má velmi silná data na redukci mortality a jistě nejrobustnější data v ohledu redukce mortality v závislosti na cílové dávce (96,100-106).

Je zajímavé, že téměř polovina (45,1 %) pacientů léčených betablokátory v naší analýze je léčena carvedilolem, přičemž 90 % z těchto pacientů užívalo cílovou dávku carvedilolu 50 mg denně a vyšší. Carvedilol právě jako neselektivní betablokátor s ovlivněním β_1 , β_2 i α adrenergních receptorů má výjimečné postavení mezi betablokátory indikovanými pro srdečního selhání. Je známo, že β_1 receptory jsou u selhávajícího myokardu down-regulovány, přičemž množství β_2 receptorů zůstává nezměněno a četnost α_1 receptorů v selhávajícím myokardu vzrůstá (107). Taktéž α adrenergní blokáda způsobená carvedilolem společně s antioxidačním efektem a zvýšením insulinové senzitivity může hrát pozitivní klinickou roli na zlepšení pacientů (107). Antioxidační působení carvedilolu redukuje endoteliální dysfunkci a působí antiapoptoticky, což má rovněž příznivý klinický dopad na zpomalení progresu srdečního selhání (103). Kombinovaná alfa a beta blokáda je efektivnější na redukci toxického působení katecholaminů na myokard a může přispívat k významnější redukci mortality, jak bylo klinicky prokázáno ve studii COMET, jejíž výsledky svědčí pro vyšší redukci mortality u pacientů s HFrEF po podání carvedilolu vs. metoprololu (103).

Limitací pro podávání maximálních dávek betablokátorů je vedle indukce hypotenze také přílišný pokles tepové frekvence. Nicméně v našem souboru pacientů s vysokým podílem cílových dávek betablokátorů byl medián srdeční frekvence 66,0 min^{-1} . To je mimo jiné zajímavé i z hlediska použití ivabradinu – při dotitrování betablokátoru zůstává pro přidání ivabradinu již jen malý prostor. Zlepšení EF LK v době provedení analýzy medikace je důvodem malého množství pacientů medikujících MRA. Dávky podávané při zahájení léčby byly vyšší, nicméně byly postupně sníženy, nebo byly MRA z medikace vysazeny. Průměrná hodnota LVEF v okamžiku analýzy dat byla 50,0 %. Podle Guidelines je léčba MRA indikována pouze u symptomatických pacientů s EF LK nižší nebo rovno 35 % (1). Ostatní medikace srdečního selhání byla zachována.

Je nesporné, že jedním z faktorů, které přispěly k příznivé prognóze vybrané skupiny pacientů s HFrEF, je vysoký podíl pacientů nastavených na maximální terapeutické dávky ACEI, ARB a betablokátorů. Data ze studií prokazující efekt maximálních dávek farmakoterapie srdečního selhání vypovídají o mortalitním benefitu (109, 95,96). Je otázkou, zda skupina pacientů, u kterých se podaří dosáhnout up-titrace medikace do cílových hodnot již není primárně odlišná a nemá již vstupně lepší prognózu. U pacientů, kde se up-titrace nepodaří, nám jejich celkový stav

a komorbidity mnohdy v dosažení vyšších dávek brání (hypotenze, renální insuficience, minerálová dysbalance...) Takže u pacientů, kteří již iniciálně mají předpoklad lepší prognózy se terapie lépe daří titrovat do maxima a opačně.

Na druhé straně je zde jistě i chyba systému. Pacienti nejsou up-titrováni i z důvodu absence disease management programu. Limitace ze strany pacienta (intolerance vyšších dávek, nežádoucí účinky, komorbidity) bohužel neovlivníme, ale limitace ze strany ošetřujícího personálu (akceptování výsledků studií, doporučení dle platných Guidelines, jejich přenos do praxe, důsledná práce s pacientem, vysvětlení jednotlivých kroků, adekvátní edukace, spolupráce celého týmu apod.) ovlivnit můžeme. Práce zabývající se titrací terapie u srdečního selhání poukazují na velkou skupinu pacientů, kteří dotitrovanou terapii do maximálních dávek nemají, ale není uveden důvod neúplné up-titrace. Lze tedy předpokládat, že se jedná právě o početnou skupinu pacientů, která při zavedení disease management programu (DMP) dotitrována do cílových dávek být může (96)

Pracoviště, na kterém byla analýza dat provedena, má zaveden velmi dobrý systém péče o nemocné se srdečním selháním s výrazným zapojením zdravotních sester, aplikací telemedicínských postupů, plánu up-titrace terapie dle platných doporučení a jeho realizaci, tedy jinými slovy optimálně realizovaný DMP.

Bohužel běžná klinická praxe v zemích, kde není zaveden DMP – tedy i v rámci České Republiky, vede k nezanedbatelnému množství pacientů se srdečním selháním, kteří nedosahují cílových dávek medikace, což má negativní dopad na prognózu. Bylo pozorováno, že jedním z prediktorů dosažení nižších cílových dávek medikace srdečního selhání ve studii BIOSTAT-CHF byla „country of inclusion“ (96). Nižších dávek medikace dosahují pacienti ze střední a jižní Evropy a naopak vyšší dávky jsou zaznamenány u pacientů ze skandinávských zemí, kde je DMP běžně realizován. Specializované programy pro srdeční selhání jsou zavedeny ve skandinávských zemích v 80-100 %, v zemích střední a východní Evropy pouze do 10 %. (22). Uvádí se, že zavedení DMP může navýšit cílové dávky betablokátoru z 10 % na 44 % díky frekventním kontrolám sestrou a up-titrací terapie (95). Po zavedení „structure remote telephonic titration protocol“, 71 % pacientů dosáhlo cílovou dávkou betablokátoru za 8 týdnů (95).

Je nutné zmínit možnost vyšší četnosti recovery funkce LK u nemocných s čerstvě vzniklou DKMP s potenciální přítomností myokarditidy, která však nebyla v tomto souboru stanovována biopticky ani pomocí MRI (110). Přítomnost pacientů s NICMP

byla u naší skupiny významně vyšší než u „běžné“ populace pacientů s HFrEF jakož i v publikovaných studiích, kde naopak dominuje ischemická etiologie srdečního selhání (94-96).

Rovněž je zajímavé, že v analyzované skupině pacientů mělo pouze 26.2 % pacientů implantované ICD a 11.8 % pacientů CRT. Dle Guidelines je doporučeno indikovat CRT-D až pokud nedojde ke zlepšení stavu po nastavení optimální farmakoterapie srdečního selhání. To obzvláště, v souladu s recentně publikovanými daty (111), platí u pacientů s NICMP, kterých bylo v analyzovaném souboru 65.9 %.

Klinických úvah a prací na téma, jak predikovat recovery u systolické dysfunkce je veliké množství. Taktéž zůstává neobjasněno, jak dlouhou dobu je třeba pacienty s HFrEF léčit, tedy ponechat na mortalitu redukcí terapeutii, i když jsou asymptotičtí a došlo k plné reverzní remodelaci LK. Jedna z možností je analýza biomarkerů recovery systolické funkce LK. Tímto tématem jsem se zabývala v další práci (X). Lze najít biomarkery v séru pacientů s CHSS, které se u zdravých jedinců nevyskytují a jejich přítomnost mizí i po OTS (tedy po kauzálním terapeutickém řešení CHSS) (X,112,113). Tyto biomarkery by eventuálně po dalším výzkumu mohly sloužit i k určení délky ponechání farmakoterapie HFrEF po normalizaci systolické funkce levé komory srdeční.

Jak jsem již uvedla výše, v podmínkách České Republiky není disease management program pro srdeční selhání běžně realizován. Je snaha o vznik specializovaných center či alespoň specializovaných poraden pro srdeční selhání alespoň v rámci jednotlivých kardiocenter. Centrum pro srdeční selhání v rámci I. Interní kliniky – kardiologické FN Olomouc vzniklo v r. 2010. Postupně se snažíme o realizaci zásad disease management programu i v našich podmínkách. Máme v péči více než 1000 pacientů se srdečním selháním, kompletně došetřujeme etiologii srdečního selhání a nastavujeme pacienty na terapii. Snažíme se o up-titraci terapie do maximálních či maximálně tolerovaných dávek u našich pacientů buďto v rámci běžných ambulantních kontrol či se zapojením zdravotních sester či pomocí telemedicíny.

I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc ve spolupráci s Národním telemedicínským centrem realizovala v roce 2014 pilotní telemedicínský projekt u pacientů s CHSS, na kterém jsem se podílela (III). V rámci analýzy nákladové efektivity telemedicínských postupů byla nejprve zpracována podrobná analýza nákladů u reálných pacientů I. Interní kliniky – kardiologické FN Olomouc s diagnózou srdeční selhání. Do analýzy byla zahrnuta data 20- ti pacientů kliniky

a jejich vykázaná zdravotní péče za rok 2014. Do analýzy byla zahrnuta všechna data o nákladech na zdravotní péči za rok 2014, tedy všechny položky za hospitalizace, ambulantní kontroly a vyšetření kardiologem, za léky, atd., tzn. všechny náklady na léčbu ze strany nemocnice. Lze tedy říci, že průměrné roční náklady na léčbu pacienta se srdečním selháním činí cca 391.096 Kč (viz tabulka č. 7). Při využití telemedicínských postupů jsou pacienti se srdečním selháním vybaveni mobilní bránou (tablet), SIM kartou pro přenos dat pomocí internetu a zdravotnickými prostředky s bluetooth pro bezdrátový přenos naměřených hodnot z přístrojů do aplikace v mobilní bráně (viz tabulka č. 8). Klinická efektivita telemedicínských postupů u CHSS je dle zahraničních studií v 30 % poklesu hospitalizací i potřeby ambulantních kontrol a to ve většině vyspělých Evropských zemí (20). K velmi podobným výsledkům jsme dospěli i my v rámci výše uvedeného projektu. Pakliže telemedicínské prostředky vedou ke 30 % poklesu čerpání ambulantní i hospitalizační péče pro diagnózu srdeční selhání, typický pacient využívající telemedicínu stojí systém zdravotní péče $391\,096\text{ Kč} \times 0,7 + 17\,540\text{ Kč} = 291\,307\text{ Kč}$. Přestože jsou tedy pacienti vybaveni moderními technologiemi v ceně cca 17 540 Kč za rok, úspory nákladů za zdravotní péči díky menšímu počtu ambulantních kontrol a hospitalizací představují 99 789 Kč (viz tabulka č. 9). Prokázali jsme tedy efektivitu telemedicínských postupů v rámci disease management programu pro srdeční selhání v našich podmínkách.

Tabulka č. 7 Průměrné náklady na léčbu pacienta se srdečním selháním

	Ambulantní část	Hospitalizace
průměr na jednoho pacienta FN Olomouc na diagnózu srdečního selhání za rok 2014	11 366 Kč	379 730 Kč

Převzato z knihy: Novinky v kardiologii 2016, Mladá fronta, Praha, ISBN 978-80-204-3984-0, pp. 400-405. kapitola Telemedicína u pacientů se srdečním selháním: Lazárová M., Roubík L.

Tabulka č. 8 Vybavení pacientů se srdečním selháním při využití telemedicínských postupů

Telemedicínské prostředky (hardware, software, zdravotnické prostředky)	Náklady v korunách za rok provozu
osobní váha – Precision Health Scale, A&D Medical	3 200
tlakoměr – Upper Arm Blood Pressure Monitor, A&D Medical	3 100
pulzní oxymetr – Wrist pulse oximeter, Choicemmed	3 300
mobilní brána – Samsung G Tab 3 8.0	5 000
aplikační software	1 140
datové služby	1 800
CELKEM	17 540

Převzato z knihy: Novinky v kardiologii 2016, Mladá fronta, Praha, ISBN 978-80-204-3984-0, pp. 400-405. kapitola Telemedicína u pacientů se srdečním selháním: Lazárová M., Roubík L.

Tabulka č. 9 Náklady a úspory pacientů využívajících telemedicínu

Zdravotní péče o pacienty se srdečním selháním	Náklady/rok ve FN Olomouc
standardní zdravotní péče	391 096 Kč
zdravotní péče s telemedicínskými postupy	291 307 Kč
úspory na zdravotní péči díky telemedicině/rok	99 789 Kč

Převzato z knihy: Novinky v kardiologii 2016, Mladá fronta, Praha, ISBN 978-80-204-3984-0, pp. 400-405. kapitola Telemedicína u pacientů se srdečním selháním: Lazárová M., Roubík L.

Taktéž paliativní péče o pacienty se srdečním selháním patří do kontinuity péče a doplňuje disease management program pro pacienty se srdečním selháním (viz kapitola 1.7). Dobře realizovaná paliativní péče redukuje náklady na péči a zlepšuje kvalitu života pacientů (87-89). Potřebou paliativní péče o pacienty s pokročilým a terminálním srdečním selháním, jejím medicínským pojetím a možnostmi její realizace v podmínkách České Republiky se zabývám v dalších publikacích (I, V, VI, XIV).

7 Závěr

Analyzovaná skupina nemocných se srdečním selháním se prezentovala výrazně lepší prognózou, než je udáváno v literatuře u populace pacientů se srdečním selháním. Faktory, které prognózu příznivě ovlivňují mohou být četné. Vedle diagnózy neischemické KMP, která byla v této skupině nemocných majoritně zastoupena, byla v analyzované skupině pacientů přítomna zejména dobře nastavená farmakoterapie srdečního selhání s dosažením cílových doporučených dávek u velkého podílu pacientů. To je zvláště patrné u betablokátorů. K takto efektivně vedené léčbě pacientů se srdečním selháním nepochybně přispívá fungující disease management program se zapojením zdravotních sester a telemedicínských technologií. Data z registrů a observačních studií týkající se nastavení „běžné“ populace pacientů s HFrEF na maximální dávky terapie prokazují mnohem nižší procento pacientů na cílových dávkách než námi analyzovaná skupina.

V našich podmínkách není disease management program pro srdeční selhání běžně realizován, což souvisí s terapií pacientů, využíváním telemedicínských technologií i s absencí adekvátní léčby paliativní. Touto problematikou se zabývám v dalších publikacích s prací souvisejících (I, II, III, V, VI, VII, VIII). Prokázali jsme šetření nákladů při použití telemedicíny u pacientů s CHSS ve srovnání se standardní léčbou i v našich podmínkách (II).

8 Souhrn

Prognóza pacientů se srdečním selháním je stále nepříznivá. I přes značné pokroky v léčbě v posledních desetiletích stále 40-50 % pacientů umírá do 5 let od stanovení diagnózy. Zlepšit prognózu pacientů můžeme pomocí disease management programu, zapojení specializovaných zdravotních sester do systému péče a využití telemedicínských technologií. Včasná diagnostika srdečního selhání a nastavení pacientů na maximální tolerované či cílové dávky terapie srdečního selhání jsou rovněž důležitými faktory ovlivňující dlouhodobou prognózu pacientů s HFrEF.

Retrospektivně jsme analyzovali skupinu 739 pacientů s chronickým srdečním selháním se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční, kteří byli sledováni na Heart function clinic, Vancouver, Kanada v letech 1975-2011, u kterých došlo k dlouhodobé stabilizaci zdravotního stavu a k reverzní remodelaci levé komory srdeční. Na pracovišti je velmi dobře zaveden disease management program pro srdeční selhání s významným zapojením zdravotních sester a telemedicínských technologií.

Primární analýza dat se týkala popisu vybraného souboru pacientů. Dále byla analyzována nastavená farmakoterapie u pacientů v době kolekce dat, tedy v r. 2011. Bylo analyzováno procentuální zastoupení medikace jednotlivých preparátů ve vybraných skupinách léčiv (ACEI, ARB, MRA, betablokátory). Taktéž bylo analyzováno procento pacientů nastavených na cílové a supramaximální dávky jednotlivých léčiv a skupin léčiv.

Medián věku pacientů byl 62,7 let v době analýzy dat (r. 2011), z toho bylo 70,2 % mužů a 29,8 % žen. Průměrná doba sledování pacientů od počátku diagnózy byla 6,4 roku s minimem 0,3 roku a maximem 35,0 let. Po celou dobu sledování byli pacienti hospitalizováni v průměru 1,2krát pro dekompenzaci srdečního selhání. 21,5 % pacientů nebylo hospitalizováno vůbec a 53,9 % pacientů bylo hospitalizováno pouze jednou. Co se týká etiologie srdečního selhání, 65,9 % pacientů mělo neischemickou kardiomyopatii (NICMP) a 34,1 % pacientů ischemickou kardiomyopatii (ICMP).

Sledovali jsme komorbidity pacientů, vstupní funkční třídu NYHA, stupeň mitrální regurgitace (0, 1, 2, 3, 4) dle echokardiografie, hodnotu ejekční frakce levé komory srdeční (LVEF) dle echokardiografie, enddiastolický rozměr levé komory srdeční (LVEDD) dle echokardiografie, systolický tlak v arteria pulmonalis odhadnutý echokardiograficky (PASP), hladiny BNP a NT-pBNP pacientů na počátku sledování.

Tyto parametry jsme dále analyzovali v průběhu a na konci sledování – tedy v r. 2011.

U skupiny sledovaných pacientů došlo ke statisticky významnému zlepšení funkční NYHA třídy, zlepšení LVEF, zmenšení LVEDD, poklesu třídy mitrální regurgitace či odhadu PASP. Rovněž pokles hladin natriuretických peptidů byl statisticky signifikantní.

Prognóza sledované skupiny pacientů byla mnohem příznivější než u “běžné” populace pacientů s CHSS, 79,7 % pacientů s HFrEF, u kterých došlo k reverzní remodelaci levé komory srdeční přežilo 18,1 let po stanovení diagnózy. Jedním z možných faktorů přispívajících k dobré prognóze je optimalizace farmakoterapie srdečního selhání a nastavení pacientů na doporučené cílové (či dokonce supramaximální) dávky terapie. 82 % pacientů bylo nastaveno na cílové a vyšší dávky ACEI, 31,9 % pacientů je nastaveno na cílové a vyšší dávky ARB. 78,1 % pacientů je nastaveno na cílové a vyšší dávky betablokátorů. To jsou data naprosto odlišná ve srovnání např. s evropským registrem pro srdeční selhání, kde cílové dávky farmakoterapie HFrEF dosahují pacienti v následujících procentech: 29,3 % pro ACEI, 24,1 % pro ARB, 17,5 % pro beta-blokátory a 30,5 % pro MRA (94). Optimální farmakologická léčba vyplývá z dobře nastaveného a fungujícího disease management program na pracovišti, kde byla prezentovaná data získána. K příznivé prognóze sledované skupiny pacientů může rovněž přispívat nižší věk pacientů a vyšší výskyt neischemické kardiomyopatie než je běžné v populaci pacientů s CHSS. Pacienti s CHSS profitují s dobře zavedeného disease management programu pro srdeční selhání, jehož efektivita je prokázána jak řadou studií, tak i běžnou klinickou praxí. Je snaha zavést disease management program pro srdeční selhání se zapojením telemedicínských technologií a specializovaných zdravotních sester i v podmínkách České Republiky. Prezentovali jsme data prokazující efektivitu telemedicínských postupů v rámci péče o pacienty s chronickým srdečním selháním na I. interní klinice – kardiologické FN Olomouc.

9 Summary

Chronic heart failure is a condition with increasing incidence and prevalence. Despite advances in therapy leading to improved mobility and mortality, overall prognosis remains unfavorable. 40-50 % of patients with heart failure still die within five years after the diagnosis is done. Early diagnosis and timely institution of therapy is crucial. Clinical studies support the use of heart failure management programs, which limits hospital readmissions for heart failure. This includes the involvement of heart failure nurses, who are valuable in patient education, optimization of pharmacotherapy and providing a point-of-contact for patients, allowing for prompt responses to changes in patient status.

We analyzed a group of 739 patients with HFrEF who were followed at Heart function clinic, St. Paul's Hospital, Vancouver, Canada during years 1975-2011. A sophisticated DMP for HF with a significant involvement of nurses and telemedicine technologies is well established in the institution. We chose patients who had significant subjective and objective improvement in their health status after treatment of HF and showed LV reverse remodeling. We tried to identify predictors of good prognosis for patients with HF and to find out the survival of this patient group. In particular, we analyzed the established pharmacotherapy with mortality benefit and we compared this therapy with a general population of patients with HF based on registry data and we also compared our group of patients with clinical trial population. The group consisted of 739 HFrEF patients, median age of 62.7 years at the date of latest data collection, of whom 70.2 % were male and 29.8 % female. The median patient follow-up time since diagnosis was 6.4 years with a minimum of 0.3 years and a maximum of 35.0 years. Throughout the observation period, the patients were hospitalized on average for 1.2 times for decompensated HF. Of these, 21.5 % of the patients were not hospitalized at all and 53.9 % of the patients only once. Etiologically, 65.9 % were non-ischemic cardiomyopathy (NICMP) and 34.1 % ischemic cardiomyopathy (ICMP).

We analyzed patient comorbidities, baseline NYHA classes, degree of mitral regurgitation classes (0, 1, 2, 3, 4) evaluated by echocardiography, LVEF, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), pulmonary artery systolic pressure (PASP) measured also by echocardiography, BNP and NT-pBNP levels at the

baseline. All these variables were evaluated during follow-up and at the time of data collection.

In our patient group, we met during follow-up and at the time of data collection statistically significant improvement in NYHA class, LVEF, LVEDD, and decrease of mitral regurgitation degree and PASP. Also decrease in BNP and NT-pBNP levels was statistically significant.

The results showed that 79.7 % of the stabilized patient population survived 18.1 years after diagnosis was established, which shows much better prognosis than general HF patient population.

One of the possible contributing factors to such good prognosis is optimized HF pharmacotherapy with many patients on the maximum or even supramaximal medication doses. 82 % of the patients were on target and more than target dose of ACEI, 31.9 % of the patients were on target and more than target dose of ARB. 78.1 % of the patients were on target and more than target dose of betablockers.

These data are totally different compared to, e.g., the European registry for heart failure, where the target doses of HFrEF pharmacotherapy reach patients in the following percentages: 29.3 % for ACEI, 24.1 % for ARB, 17.5 % for beta blockers and 30.5 % for MRA (94).

Optimal pharmacotherapy is in accordance with well-established disease management program in the institution where the data were collected. To favorable long-term prognosis of the patient group may also have contributed higher percentage of patients with NICMP, younger age and less patient comorbidities than is common in general HFrEF patient population.

HF patients benefit from a well-established disease management program for heart failure, the effectiveness of which is demonstrated by a number of studies and by common clinical practice. It is an attempt to introduce a functioning disease management program for heart failure with the involvement of telemedicine technologies in the conditions of Czech Republic. We presented data demonstrating the effectiveness of telemedicine procedures in the care of patients with chronic heart failure at the Department of Internal Medicine I – Cardiology, FN Olomouc.

10 Seznam použitých zkratek

ACEI	- inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
CHSS	- chronické srdeční selhání
HFrEF	- srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory
HF	- heart failure
NYHA	- New York Heart Association
DMP	- Disease management program
EF LK	- ejekční frakce levé komory
LK	- levá komora srdeční
ICD	- implantabilní kardioverter defibrilátor
CRT	- srdeční resynchronizační terapie
CRT-D	- implantabilní kardioverter defibrilátor + srdeční resynchronizační terapie
MCS	- mechanická srdeční podpora
OTS	- ortotopní transplantace srdce
MRA	- antagonist mineralkortikoidních receptorů
AT1 blokátor, ARB	- blokátor receptoru pro angiotenzin II
ARNI	- blokátor receptoru pro angiotenzin II a inhibitor neprilysinu
RAAS	- systém renin-angiotensin-aldosteron
BNP	- Brain natriuretic peptide
NT-pBNP	- N-terminální část brain natriuretic peptide
GIT	- gastrointestinální trakt
NaCl	- Natrium Chloratum
COSI	- continous outpatient support with inotropes
AH	- arteriální hypertenze
COPD	- chronická ostrukční bronchopulmonální nemoc
DM	- Diabetes mellitus
LVEF	- ejekční frakce levé komory srdeční
LVEDD	- endiastolický rozměr levé komory srdeční
ICMP	- ischemická kardiomyopatie – dysfunkce levé komory srdeční způsobená
ICHS	
NICMP	- neischemická kardiomyopatie
PASP	- systolický tlak v arteria pulmonalis
MRI	- magnetická resonance

11 Literatura

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Hear Fail* 2016; 18:891–975.
2. Clyde W et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239
3. Špinar J et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e530–e568
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham heart study. *Circulation* 2003;106:3068–72.
5. Mostered A., Hoes AW: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93,1137-46.
6. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009; 360:1418–28.
7. Desai AS. Home monitoring heart failure care does not improve patient outcomes: looking beyond telephone-based disease management. *Circulation* 2012; 125: 828-836.
8. Tu JV, Nardi L, Fang J et al.: National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994–2004. *CMAJ* 2009;180:E118–E125.
9. 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;119:515–523.
10. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–33.
11. van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer et al.: Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:35-66

12. Triposkiadis FK, Skoularigis J.: Prevalence and importance of comorbidities in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012 Dec;9(4):354-62
13. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D et al.: Quality of Life, and Neurohormonal Modulation in Patients With Ischemic Chronic Heart Failure Impact of "Off-Label" Use of Ivabradine on Exercise Capacity, Gas Exchange, Functional Class, *J CARDIOVASC PHARMACOL THER* 2010 15: 349
14. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C et al.: The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *International Journal of Cardiology* 191 (2015) 256–264
15. Ekman I, Chassany O, Komajda M et al.: Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *European Heart Journal* (2011) 32, 2395–2404
16. Juillière, Jourdain P, Suty-Selton C et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: a propensity analysis. *Int J of Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1): 388–95.
17. Konstam MA, Konstam V. Heart failure disease management: a sustainable energy source for the health care engine. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:379–381.
18. Zhang J, Goode K, Cuddihy PE et al. Predicting hospitalization due to worsening heart failure using daily weight measurement: analysis of the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 420-427.
19. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS et al.: Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 17;45(10):1654-64
20. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:1028–1240.
21. Phillips CO, Wright SM, Kern DE et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1358-1367.

22. Jaarsma T, Strömberg A, De Geest S et al., Heart failure management programmes in Europe. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2006 Sep;5(3):197-205.
23. Mortara A, Pinna GD, Johnson P et al.: Home telemonitoring in heart failure patients: the HHH study (Home or Hospital in Heart Failure). *Eur J Heart Fail*. 2009 Mar;11(3):312-8
24. Giamouzis G, Mastrogiannis D, Koutrakis K, et al. Telemonitoring in chronic heart failure: A systematic review. *Cardiol Res Pract* 2012; Article ID 410820.
25. Nakamura N, Koga T, Iseki H. A meta-analysis of remote patient monitoring for chronic heart failure patients. *J Telemed Telecare* 2014; 20: 11-17.
26. Stewart S, Carrington M, Marwick T et al. The WHICH? trial: rationale and design of a pragmatic randomized, multicenter comparison of home- vs. clinic-based management of chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 909-916.
27. Sousa C, Leite S, Lagido R et al., Telemonitoring in heart failure: A state-of-the-art review. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 229-239.
28. Van den Berg N, Schumann M, Kraft K et al.: Telemedicine and telecare for older patients—A systematic review. *Maturitas* 73 (2012) 94-114.
29. Boehmer JP, Saxon LA, Lobban J, et al. Clinician response to remote cardiac monitoring in patients with heart failure: results of the RAPID-RF trial. *J Innov Cardiac Rhythm Manage* 2014;5:1551–1560.
30. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583–590.
31. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010;122:2359–2367.
32. Morgan JM, Kitt S, Gill J et al.: Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J*. 2017 Aug 7;38(30):2352-2360
33. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124:1719–1726.
34. Krum H. Telemonitoring of fluid status in heart failure: CHAMPION. *Lancet* 2011;377:616–618.

35. Abshire M, Xu J, Baptiste D, Almansa JR et al.: Nutritional Interventions in Heart Failure: A Systematic Review of the Literature. *J Card Fail.* 2015 Dec;21(12):989-99.
36. The 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;316:1429–1435.
37. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
38. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
39. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
40. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al.:MERIT-HF Study Group. 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). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
41. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al.: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651–1658
42. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS et al.: 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;26:215–225.
43. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS et al.: Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845–1854.
44. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al.: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;362:772–776.
45. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.

46. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875–85.
47. McMurray JJ, Packer M, Desai AS. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.
48. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B et al.: Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol.* 2009;103(1):82-7.
49. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G et al.: Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(5):551-9.
50. Packer M, Gheorghiade M, Young JB et al.: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med.* 1993;329(1):1-7.
51. Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
52. Faris RF, Flather M, Purcell H et al.: Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
53. Albert NM, Fonarow GC, Abraham WT et al.: Depression and clinical outcomes in heart failure: an OPTIMIZE-HF analysis. *Am J Med.* 2009 Apr;122(4):366-73
54. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S et al.: Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jun 28;315(24):2683-93
55. Costanzo MR, Guglin ME, Satzberg MS et al., Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49;675-683;
56. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al.: 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;352:225–237
57. Smith T, Jordaens L, Theuns DA et al.: The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *Eur Heart J*2013;34:211–219.
58. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DSet al.: Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-1338

59. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 41, 1 November 2015, Pages 2793–2867
60. Kautzner J, Osmančík P, Summary of the 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e29–e80
61. Dickstein V, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC et al.: 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur J Heart Fail* 2010;12:1143–1153.
62. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al., 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE-ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
64. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (the Cardiac Resynchronization-Heart Failure [CARE-HF] trial extension phase). *Eur Heart J* 2006; 27:1928–32.
65. Tang ASL, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-295.
66. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.

67. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
68. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011;154:401–412.
69. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357:2461–71.
70. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I et al.: Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–1072.
71. Cleland JGF, Tageldien A, Buga L et al. Should We Be Trying to Define Responders to Cardiac Resynchronization Therapy? *JACC* 2010; 3: 541-549.
72. Kutyifa V, Breithardt OA. How to Assess the Nonresponder to Cardiac Resynchronization Therapy—A Comprehensive Stepwise Approach. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(6): 504–510.
73. Eurotransplant Annual Report 2013, ISBN-EAN: 978-90-71658-32-7
74. Eurotransplant Annual Report 2015, ISBN-EAN: 978-90-71658-34-1
75. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361:2241-2251.
76. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al.: (REMATCH) Study Group, Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1435-1443
77. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD et al.: Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep;144(3):584-603
78. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth intermacs annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:141-156.
79. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. Thirtieth Official Heart Transplant Report—2013. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10),951-64.

80. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Sixth intermacs annual report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:555-564.
81. Gogers JG, Boyle AJ, O Connel et al, Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: design and rationale of the ROADMAP clinical trial. *Am Heart J.* 2015 Feb;169(2):205-210
82. Siouta N, Van Beek K, Hughes S et al., Towards integration of palliative care in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review of European guidelines and pathways. *BMC Palliative Care* 2016;Feb 13;15:18
83. Loh JC, Creaser J, Rourke DA et al., Temporal Trends in Treatment and Outcomes for Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction from 1993-2010: Findings from a University Referral Center. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3): 411–419.
84. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC et al.: Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014 Jun;2(3):289-97
85. Rogers JK, Pardeep S, Perez AC et al. Effect of Rosuvastatin on Repeat Heart Failure Hospitalizations. The CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2014;2 (3): stránky
86. Fendler TJ, Keith M., Swetz MA et al.: Team-Based Palliative and End-of-Life Care for Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2015 July ; 11(3): 479–498
87. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL et al. Decision Making in Advanced Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:1928-1952;
88. Goodlin SJ. Palliative Care in Congestive Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009; 2009 Jul 28;54(5):386-96
89. McIlvennan CK, Allen LA, Palliative care in patients with heart failure. *Biomedical Journal* 2016;352: i1010
90. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ et al.: Patient Selection for Advanced Heart Failure Therapy Referral. *Crit Pathw Cardiol.* 2014 March ; 13(1): 1–5.
91. Meyers DE, Goodlin SJ. End-of-Life Decisions and Palliative Care in Advanced Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; Sep;32(9):1148-56

92. Brännström M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *European Journal of Heart Failure* 2014;16:1142–1151.
93. Maclver J, Vivek R. Choices: a Study of Preferences for End-of-life Treatments in Patients With Advanced Heart Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2008;27(9): 430-468
94. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U et al.: Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European society of cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart failure long term registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:1173–84.
95. Gheorghide M, Albert NM, Curtis AB, et al. Medication Dosing in Outpatients With Heart Failure after Implementation of a Practise-Based Performance Improvement Intervention: Findings From IMPROVE HF. *Congest Heart Fail* 2012; 18:9–17.
96. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and betablockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38:1883–90.
97. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–17.
98. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.
99. Solal CA, Leurs I, Assyag P, et al. Optimization of heart FailUre medical Treatment after hospital discharge according to left ventricUlaR Ejection fraction: The FUTURE survey. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105:355–65.
100. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–7.
101. Braunwald E. Heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013; 1:1–20.
102. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. 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; 106:2194–9.

103. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7–13.
104. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150:784–94.
105. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJV, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:607–16.
106. Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:765–72.
107. Kveiborg B, Major-Petersen A, Christiansen B et al. Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: Lessons from The Carvedilol Or Metoprolol European Trial. *Vasc Health and Risk Manag* 2007; 3:31–7.
108. Lechat P, Packer M, Chalon S et al. Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials. *Circulation* 1998; 98:1184–91.
109. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1999; 100:2312–8.
110. Krejci J, Hude P, Poloczkova H, et al. Correlations of the changes in bioptic findings with echocardiographic, clinical and laboratory parameters in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2016; 31:416–26.
111. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure, *N Engl J Med* 2016; 375:1221–30.
112. Rocchiccioli JP, McMurray JJ, Dominiczak AF. Biomarkers in heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev* 2010; 15:251–273.
113. de Virginy DR. Novel and potential future biomarkers for assessment of the severity and prognosis of chronic heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev* 2006; 11:333–334.

12 Přehled publikací

12.1 Publikace související s dizertační prací

12.1.1 Kapitoly v knihách

- I. **Lazárová M.:** Medikamentózní léčba pokročilého srdečního selhání. V: Gřiva M et. al.: Paliativní péče v kardiologii. Racionální přístup u pacientů v pokročilé fázi kardiologických onemocnění, Triton, Praha 2018. ISBN 978-80-7553-481-1, pp 84-94
- II. **Lazárová M.:** Telemedicína u pacientů se srdečním selháním. V: Táborský et al.: Novinky v kardiologii 2016, Mladá fronta, Praha, ISBN 978-80-204-3984-0, pp. 400-405.
- III. **Lazárová M.:** Dálkové sledování pacienta s pokročilým srdečním selháním. V: Táborský et al.: Novinky v kardiologii 2015, Mladá fronta, Praha, ISBN 978-80-204-3712-9, pp. 243-247

12.1.2 Články v časopisech

- IV. **Lazárová M. et al.:** Heart failure disease management program, its contribution to established pharmacotherapy and long-term prognosis in real clinical practice – retrospective data analysis. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018; 162:XX. doi: 10.5507/bp.2018.059
Impact factor 1.087 (rok 2017)
- V. Gřiva M., Štastný J., **Lazárová M.** et al.: Paliativní péče v kardiologii. Čas. Lék. čes. 2018; 157: 19-24
- VI. Kala M., Novotná H., **Lazárová M.** et al.: Je dostupnost a kvalita paliativní péče poskytovaná pacientům s pokročilým chronickým srdečním selháním dostatečná? Paliat. med. liec. boles., 2017; 10(1e): 11-13
- VII. **Lazárová M,** Pavlů L (2016) Možnosti optimalizace léčby chronického srdečního selhání. Kardiol. Prax 2016; 14 (4): 201-203
- VIII. **Lazárová M** (2016) Použití ivabradinu u pacientů se srdeční resynchronizační terapií. Acta Medicinæ 2015 Special

- IX.** Krupička J, Andrusková A, Hegarová M, **Lazárová M**, Málek F, Mikolášková M, Poloczková H, Vondráková D, Hradec J (2015) Srovnání hospitalizovaných ambulantních pacientů se srdečním selháním v České Republice a Evropě – data z ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Cor et Vasa* 57(1), e6-e11
- X.** Hollander Z, **Lazárová M**, Lam KKY, Ignaszewski A, Oudit GY, Dyck JRB, Schreiner G, Pauwels J, Chen V, Cohen Freue GV, Ng RT, Wilson-Mcmanus JE, Balshaw R, Tebbutt SJ, McMaster RW, Keown PA, McManus BM (2014) Proteomic biomarkers of recovered heart function. *European Journal of Heart Failure* 16(5), 551-559
- Impact factor 6,526 (rok 2014)**
- XI.** **Lazárová M**, Marek D., Heinc P., Táborský M. (2014) Problematika nonrespondérů resynchronizační léčby. *Kardiologická Revue* 16(2), 106-108
- XII.** **Lazárová M** (2012) Srdeční frekvence jako rizikový kardiovaskulární faktor a možnosti její farmakoterapie u chronického srdečního selhání. *Lékařské listy* 7, 20-21
- XIII.** **Lazárová M**, Táborský M (2012) Diagnostika a léčba srdečního selhání praktickým lékařem. *Medicína pro praxi* 9(5), 211-213
- XIV.** **Lazárová M**, Málek F, Táborský M (2012) Péče o pacienty s pokročilým chronickým srdečním selháním (review). *Interní medicína pro praxi* 14(6-7), 246-24

12.2 Ostatní publikace

12.2.1 Kapitoly v knihách

- Heinc P, Táborský M, Kováčik F, **Lazárová M**, Přeček J (2013) Příprava pacientů s antikoagulační terapií k chirurgickým a intervenčním výkonům. V: *Fibrilace síní – novinky v léčbě 2013*, Axonite, Praha, pp. 194-204

12.2.2 Články v časopisech

- Heinc P, Táborský M, Kováčik F, **Lazárová M**, Přeček J (2013) Perioperační riziko v éře nových antikoagulancií. *Urologie pro praxi* 14(2), 77-80
- Heinc P, Kováčik F, **Lazárová M**, Přeček J, Smékal A, Táborský M (2013) Arytmie a cévní mozková příhoda. *Kardiologická Revue* 15(1), 33-36

- Táborský M, Ošťádal P, Petřek M, Heinc P, Václavík J, **Lazárová M**, Vítovec J (2010) Máme v současné době dostatek důkazů o kardioprotektivním efektu konzumace mírného množství vína na kardiovaskulární onemocnění? *Kardiologická Revue* 12(4), 192-196
- Vaclavik J, Stejskal D, Lacnak B, **Lazarova M**, Jedelsky L, Kadalova L, Janosova M, Frysak Z, Vlcek P (2007) Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. *Journal of Hypertension* 25(7), 1427-1431

Impact factor 2.36 (rok 2007)

- Václavík J, Stejskal D, Lačňák B, **Lazárová M**, Hanák V, Zuber R, Jedelský L, Kadalová L, Jánošová M (2006) Volné plazmatické metanefriny a jejich využití v diagnostice feochromocytomu. *Cor et Vasa* 48(11), 384-387
- **Lazárová M**, Stejskal D, Lačňák B, Václavík J, Adamovská S, Ochmanová R, Hanák V, Skácelová M (2004) The antioxidant acetylcysteine reduces oxidative stress by decreasing level of AOPPs. *Biomedical Papers* 148(2), 131-133

Impact factor 0.42 (rok 2004)

12.3 Abstrakta z konferencí a přednášky

- **Lazárová M.** et al.: Effect of high beta-blocker dose on the long term prognosis of patients with heart failure with reduced ejection. Poster presentation. Heart Failure Vienna 2018
- **Lazárová M.:** Seminář – 16.5.2018 Olomouc: přednáška: Význam optimalizace farmakoterapie srdečního selhání
- **Lazárová M.:** Seminář – 17.5. Zlín: přednáška: Farmakologická léčba srdečního selhání – co zlepšit?
- **Lazárová M.** et al.: XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 7.-9.5.2018. poster: Evaluace faktorů pozitivně ovlivňujících dlouhodobou prognózu pacientů s HFrEF
- **Lazárová M.:** XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 7.-9.5.2018. přednáška: Srdeční selhání – úvod do problematiky
- **Lazárová M.:** XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 7.-9.5.2018. přednáška: Paliativní péče – nová výzva pro kardiologii

- **Lazárová M.:** XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 7.-9.5.2018. přednáška: Je „těžší“ pacient skutečně „těžší“?
- **Lazárová M.:** XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 7.-9.5.2018. přednáška: Natriuretické peptidy. BNP nebo NT-pBNP?
- **Lazárová M.:** XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 7.-9.5.2018. přednáška: Peripartální kardiomyopatie – ANO
- **Lazárová M.:** Seminář – Praktické aspekty péče o nemocné se srdečním selháním. 25.1.2018 Brno: přednáška: Kde máme rezervy ve farmakologické léčbě srdečního selhání?
- **Lazárová M.:** 1. Kardiovaskulární dny, 12.1.2018 Teplice nad Bečvou, přednáška: farmakoterapie CHSS – využití ivabradinu
- **Lazárová M.:** XXXV. Celostátní konference sekce perinatologie a fetomaternální medicíny ČGPS ČLS JEP, 12-14.4.2018 Mikulov: přednáška: Peripartální kardiomyopatie –diagnostika, léčba a organizace péče
- **Lazárová M.:** V. kongres praktických lékařů, 22.-23.3.2018 Olomouc, přednáška: Dekompensace srdečního selhání v ordinaci praktického lékaře
- **Lazárová M.:** Konference České společnost pro hypertenzi, 5.-7.10.2017 Mikulov, přednáška: Péče o pacienty s mechanickou srdeční podporou v neimplantačním centru
- **Lazárová M.:** V. Česko-slovenský workshop o problematice transplantace srdce, 27.-28.10.2017 Lednice, přednáška: Péče o pacienty s LVAD v neimplantačním centru
- **Lazárová M.:** Sesterský kurz srdečního selhání, 5.11.2017 Brno, přednáška: Definice, epidemiologie a prognóza pacientů s CHSS, Disease management program a specializovaná ambulantní péče
- **Lazárová M.:** Seminář – srdeční selhání v ambulantní praxi, 7.11.2017 Olomouc, přednáška: Management ambulantní péče srdečního selhání
- **Lazárová M.:** II. Konference České asociace srdečního selhání, 1.12.2017 Praha, přednáška: Peripartální KMP
- **Lazárová M.:** XXV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 7-10.5.2017. Přednáška na téma: Peripartální kardiomyopatie
- **Lazárová M.:** XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 15.-18.5.2016. Přednáška na téma: Peripartální kardiomyopatie

- **Lazárová M:** XXIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 4.-7.5.2015. Přednáška na téma: Možnosti optimalizace léčby chronického srdečního selhání v rámci centrového pracoviště
- **Lazárová M:** XXII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 4.-7.5.2014 – poster na téma „Subvalvulární (infundibulární) stenóza plicnice – kazuistika
- **Lazárová M:** XXIX. Konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS, Český Krumlov, 4.-6.10.2012 – poster na téma „Sledování dlouhodobého efektu ivabradinu na toleranci námahy, hemodynamické parametry a kvalitu života u pacientů s chronickým srdečním selháním
- **Lazárová M (5/2012)** – XX. Výroční sjezd ČKS, prezentace na téma: Kardiální sarkoidóza, kazuistické sdělení
- **Lazárová M (3/2012)** – VII. Konference ambulantních internistů, prezentace na téma: Modulace srdeční frekvence – nový přístup v léčbě KV onemocnění
- **Lazárová M (2011)** – IX. Kongres praktických lékařů a sester, prezentace na téma: Diagnostika a léčba srdečního selhání praktickým lékařem