

Prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním intolerantných na liečbu ACE inhibítormi a/alebo betablokátormi v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku – záverečné výsledky

GABRIEL KAMENSKÝ, RASTISLAV ŠIDLO, JÁN MURÍN, EVA GONCALVESOVÁ, JURAJ FABIÁN, IGOR RIEČANSKÝ, ANDREJ DUKÁT, VILIAM BADA A ÚČASTNÍCI ŠTÚDIE PROMISZ
Bratislava, Slovenská republika

KAMENSKÝ G, ŠIDLO R, MURÍN J, GONCALVESOVÁ E, FABIÁN J, RIEČANSKÝ I, DUKÁT A, BADA V a účastníci štúdie PROMISZ. **Prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním intolerantných na liečbu ACE inhibítormi a/alebo betablokátormi v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku – záverečné výsledky.** *Cardiol* 2006;15(5):233–242

Cieľ práce: Prospektívne počas dvoch rokov sledovať pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním intolerantných buď na liečbu ACE inhibítormi, a/alebo betablokátormi, posúdiť stav reálnej medicínskej praxe na Slovensku, porovnať slovenské údaje s výsledkami relevantných klinických a epidemiologických štúdií, porovnať liečebné farmakologické prístupy so súčasne platnými Odporúčaniami a posúdiť účinnosť a bezpečnosť liečby valsartanom.

Pacienti a metódy: 69 lekárov z celého Slovenska, prevažne internistov a kardiológov, participovalo v štúdiu PROMISZ v období rokov 2002 – 2004. Z celkového počtu 1 453 sledovaných pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním do definitívneho sledovania (711 ± 163 dní) zaradili 1 129 pacientov s priemerným vekom 66,6 ± 9,8 rokov (rozsah 26 – 91 rokov), 47 % tvorili muži.

Výsledky: Po dvoch rokoch došlo k týmto štatisticky významným zmenám: pokles výskytu pľúcnej kongescie hodnotenej tak fyzikálne, ako aj rádiologicky (obidve $p < 0,0001$), pokles výskytu opuchov dolných končatín ($p < 0,0001$), zlepšenie funkčnej triedy NYHA ($p < 0,0001$), pokles výskytu paroxyzmálnej fibrilácie predsiení ($p < 0,0001$), zníženie hodnôt systolického i diastolického tlaku krvi, pulzovej frekvencie ($p < 0,0001$), celkového cholesterolu ($p < 0,0001$), LDL cholesterolu a triacylglycerolov ($p < 0,0001$), zvýšenie HDL cholesterolu ($p < 0,0002$) a pokles glykémie ($p < 0,024$), pokles veľkosti kardiotorakálneho indexu, zvýšenie ejekčnej frakcie so súčasnou redukciou veľkosti LVEDD (obidve $p < 0,0001$) a LVESD ($p < 0,024$). Nezávislé prediktory celkovej mortality sú vek (OR 1,027; $p = 0,0089$), sérová hladina kreatinínu (OR 1,010, $p = 0,0001$) a glykémie (OR 1,079, $p = 0,0362$), EF ≤ 30 % (OR 2,127, $p = 0,0001$) a NYHA trieda (OR 2,011, $p = 0,0216$). Nezávislé prediktory hospitalizácie pre chronické srdcové zlyhávanie sú hladina sérového kreatinínu (OR 1,013, $p = 0,0001$) a glykémie (OR 1,113, $p = 0,0126$), EF ≤ 30 % (OR 2,150, $p = 0,0039$) a permanentná fibrilácia predsiení (OR 2,185, $p = 0,0020$). Nezávislými prediktormi akejkoľvek hospitalizácie z kardiálnych príčin je hladina sérového kreatinínu (OR 1,009, $p = 0,0001$), diabetes mellitus (OR 1,229, $p = 0,0023$), EF ≤ 30 % (OR 1,782, $p = 0,0049$) a NYHA trieda (OR 1,598, $p = 0,0490$). Celková mortalita po prvom roku sledovania bola 6,3 %, po druhom roku 10,6 %. Dlhodobá liečba valsartanom bola dostatočne účinná, dobre tolerovaná a bezpečná.

Záver: Dvojročné sledovanie ukázalo, že intenzifikácia liečebného manažmentu pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním v rutinej praxi významne klinicky zlepšuje veľkú časť pacientov, ako aj zlepšuje ich prognózu. Štruktúra a intenzifikácia liečby pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním na Slovensku je porovnateľná so štruktúrou liečby vo veľkých randomizovaných klinických štúdiách a je v súlade s platnými Odporúčaniami pre manažment pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Potvrdilo sa, že zhoršovanie renálnych funkcií u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním patrí medzi najzávažnejšie prediktory celkovej mortality a hospitalizácií pre chronické srdcové zlyhávanie, a to nezávisle od veku pacienta a funkcie ľavej komory. Mortalita a morbidita na chronické srdcové zlyhávanie je aj na Slovensku stále vysoká. Intenzifikáciou manažmentu možno dosiahnuť jej výrazné zníženie.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – celková mortalita a hospitalizácie – nezávislé prediktory – liečba chronického srdcového zlyhávania

KAMENSKY G, SIDLO R, MURIN J, GONCALVESOVA E, FABIAN J, RIECANSKY I, DUKAT A, BADA V and participants of the PROMISZ Study. **The prospective multicentric observational study of patients with chronic heart failure who are intolerant to ACE inhibitors and/or beta-blocker therapy in common medical practice in Slovakia – final results.** *Cardiol* 2006;15(5):233–242

Aim: To follow-up prospectively over two years patients with chronic heart failure intolerant to ACE inhibitor and/or beta-blocker therapy; to evaluate the state of the current medical practice in Slovakia; to compare Slovak data with results of relevant clinical and epidemiologic studies; to compare therapeutic pharmacologic approaches with currently valid Guidelines; and simultaneously to evaluate the efficacy and safety of valsartan therapy.

Patients and methods: Sixty-nine physicians from all over Slovakia, mainly internal specialists and cardiologists, participated in the PROMISZ Study

Z Oddelenia neinvazívnej kardiovaskulárnej diagnostiky Fakultnej nemocnice v Bratislave, pracovisko Ružinov, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 19. septembra 2005; prijaté dňa 15. februára 2006

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc., Oddelenie neinvazívnej kardiovaskulárnej diagnostiky, Fakultná nemocnica s poliklinikou Bratislava, pracovisko Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, e-mail: kamensky@nspr.sk

conducted in 2002 – 2004. Out of the total number of 1,453 followed-up patients with chronic heart failure 1,129 subjects were enrolled in the final follow-up (711 ± 163 days); mean age of enrolled patients was 66.6 ± 9.8 years (range from 26 to 91 years), 47% were males.

Results: The following statistically significant changes took place after two years: a decrease in incidence of pulmonary congestion evaluated both physically and radiologically (both $p < 0.0001$), lower incidence of leg oedemas ($p < 0.0001$), improvement of NYHA functional class ($p < 0.0001$), reduced incidence of paroxysmal atrial fibrillation ($p < 0.0001$), decreased values both of systolic and diastolic blood pressure, pulse rate ($p < 0.0001$), total cholesterol ($p < 0.0001$), LDL cholesterol and triacylglycerols ($p < 0.0001$), increased values of HDL cholesterol ($p < 0.0002$) and decreased glycaemia ($p < 0.024$), decreased value of cardiothoracic index, increased ejection fraction with concomitantly reduced dimension of LVEDD (both $p < 0.0001$) and LVESD ($p < 0.024$). Independent predictors of total mortality are age (OR 1.027; $p = 0.0089$), serum creatinine levels (OR 1.010, $p = 0.0001$), serum glycaemia levels (OR 1.079, $p = 0.0362$), EF ≤ 30% (OR 2.127, $p = 0.0001$), and NYHA class (OR 2.011, $p = 0.0216$). Independent predictors of hospitalization for chronic heart failure are serum creatinine levels (OR 1.013, $p = 0.0001$), serum glycaemia levels (OR 1.113, $p = 0.0126$), EF ≤ 30% (OR 2.150, $p = 0.0039$), and permanent atrial fibrillation (OR 2.185, $p = 0.0020$). Independent predictors of any hospitalization for cardiac causes are serum creatinine levels (OR 1.009, $p = 0.0001$), diabetes mellitus (OR 1.229, $p = 0.0023$), EF ≤ 30% (OR 1.782, $p = 0.0049$), and NYHA class (OR 1.598, $p = 0.0490$). Total mortality after the first year of the follow-up was 6.3%, after two years 10.6%. Long-term valsartan therapy was sufficiently effective, well tolerated and safe.

Conclusion: The two-year follow-up showed that intensification of therapeutic management of patients with chronic heart failure leads in routine practice to significant clinical improvement of health condition in the majority of patients, as well as to improvement of their prognosis. Design and intensification of treatment of patients with chronic heart failure in Slovakia is comparable with treatment design in large randomized clinical studies and it is in accordance with valid Guidelines for the treatment of patients with chronic heart failure. It has been demonstrated that deterioration of renal functions in patients with chronic heart failure is one of the most serious predictors of total mortality and hospitalizations for chronic heart failure, independently of the patient's age and left ventricle function. Mortality and morbidity of chronic heart failure are still high in Slovakia. A significant decrease in their rate can be attained by intensification of therapeutic management.

Key words: Chronic heart failure – Total mortality and hospitalizations – Independent predictors – Treatment of chronic heart failure

Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) predstavuje závažný celospoločenský medicínsky problém, v súčasnosti narastajúci až do epidemických rozmerov (1 – 6), čo sa pripisuje najmä stúpajúcemu veku populácie, narastajúcemu výskytu diabetu, efektívnejšej liečbe infarktu myokardu, ale aj iných kardiovaskulárnych ochorení (operácie chlopňových chýb, revaskularizácia myokardu, perkutánna koronárna intervencia, liečba akútneho srdcového zlyhávania) (3). Dôsledkom toho je trvalý nárast počtu hospitalizácií kvôli CHSZ v poslednej dekáde (7). Kým hospitalizačná mortalita vykazuje mierny trend k poklesu (7), prognóza pacientov, ktorí prežijú epizódu akútnej kardiálnej dekompenzácie, zostáva stále značne nepriaznivá (8). Podľa výsledkov dlhoročného sledovania v oblasti Framinghamu v pôvodnej a nasledujúcej kohorte (kohorta „detí“ predchádzajúcej generácie) bola celková mortalita u mužov 62 % a 75 %, u žien 38 % a 42 % počas nasledujúcich piatich rokov (9, 10). Pre porovnanie – päťročné prežívanie všetkých malignít u mužov a žien v USA v tom istom čase bolo približne 50 % (10).

Na Slovensku podrobnejšie epidemiologické údaje o dlhodobej prognóze pacientov s CHSZ absentujú. V predkladanej práci autori prospektívne počas dvoch rokov sledovali pacientov s CHSZ bez zreteľa na funkciu ľavej komory. Cieľom bolo posúdiť stav reálnej medicínskej praxe liečby CHSZ na Slovensku, ktorý by umožnil porovnať slovenské údaje s výsledkami relevantných zahraničných klinických a epidemiologických štúdií, respektíve porovnať liečebné farmakologické prístupy so súčasne platnými Odporúčaniami pre diagnostiku a manažment chronického srdcového zlyhávania (11, 12). Z farmakologického hľadiska išlo o pacientov, ktorí netolerovali liečbu ACE inhi-

bítormi a/alebo betablokátormi. Ako alternatíva s preukázaným benefitom pre liečbu CHSZ (13) sa pridával valsartan v dávke 80 – 320 mg denne. Ciele štúdie sú podrobnejšie opísané v predchádzajúcich prácach (14 – 16).

Pacienti a metodika

V observačnej štúdií, ktorá sa začala v januári 2002 a bola ukončená v septembri 2004, participovalo 69 internistov a kardiológov pracujúcich na klinických ambulanciách z celého Slovenska (pozri dovetok). Všetci lekári obdržali softwarové vybavenie programu PROMISZ, vypracované Slovenskou kardiologickou spoločnosťou, ktoré umožňovalo zadávať štandardizované požadované demografické, anamnestické a klinické údaje, vrátane výsledkov echokardiografických vyšetrení (17). Rovnako každá nová kardiovaskulárna príhoda, hospitalizácia alebo úmrtie sa zadávali do databázy programu. Prvé vstupné vyšetrenie absolvovalo spolu 1 453 pacientov s priemerným vekom 66,6 rokov (rozsah 26 až 91 rokov). Dvojročné sledovanie (711,2 ± 163 dní) ukončilo 1 129 pacientov (78 %), ktorých sme zahrnuli do definitívneho hodnotenia. Pre hodnotenie účinnosti, bezpečnosti a tolerancie liečby valsartanom boli z celkového počtu 1 129 pacientov k dispozícii relevantné údaje od 808 pacientov (72 %).

Všetci pacienti, ktorí boli zaradení do štúdie, spĺňali kritériá pre diagnostiku CHSZ podľa Odporúčaní EKS z roku 2001 a SKS z roku 2002 (11, 12) a/alebo anamnézu hospitalizácie pre CHSZ v období ostatných dvoch rokov a/alebo liečbu diuretikami posledné tri mesiace

pred zaradením. Všetci pacienti súčasne v anamnéze udávali výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe ACE inhibítormi a/alebo betablokátormi. Keďže išlo o posúdenie manažmentu pacientov s CHSZ v bežnej klinickej praxi, jediným vylučovacím kritériom, okrem neprítomnosti splnenia uvedených základných vstupných kritérií, bola nedostatočná spolupráca pacienta.

Údaje sa vo väčšine prípadov zadávali on-line a vyhodnocovali sa centrálné. Štatistické vyhodnotenie sa robilo s využitím štatistického programového balíka SPSS pre Windows. Pri testovaní hypotéz sa stanovila hladina významnosti na úrovni 0,05. Univariačne sa kategoriálne premenné analyzovali pomocou kontingenčných tabuliek a testovali Fisherovým presným testom, respektíve chí-kvadrát testom. Na charakterizáciu súboru sa pre spojité premenné použili základné opisné štatistiky (početnosť, stredná hodnota, štandardná odchýlka) a 95 % intervaly spoľahlivosti. Štatisticky významné rozdiely spojitých premenných medzi úrovňami faktora sa testovali analýzou rozptylu. Na párové porovnanie údajov na začiatku sledovania s údajmi po dvoch rokoch sa použil párový t-test. Krivky prežívania boli zostrojené Kaplanovou-Meierovou metódou. Na identifikovanie rozdielov medzi krivkami prežívania sa použil Log-Rank test. Na zohľadnenie viacerých kontrolných premenných (rizikových faktorov) sa využil Coxov model proporcionálneho rizika. Efekt jednotlivých kontrolných premenných bol vyjadrený pomocou OR.

Výsledky

Základné vstupné údaje pacientov sú uvedené v **tabuľke 1** a v **tabuľkách 2 – 4**, kde sú okrem základných vstupných údajov uvedené aj zmeny sledovaných parametrov po dvoch rokoch s univariačným vyhodnotením. Priemerný vek 1 129 pacientov, ktorí dokončili dvojročné sledovanie, bol $66,6 \pm 9,8$ rokov (rozsah 26 až 91 rokov), 47 % tvorili muži. O tom, že ide o vysokorizikóvu skupinu pacientov svedčí skutočnosť, že až 50 % pacientov prekonalo infarkt myokardu, dilatáciu kardiomyopatiu malo 147 (13 %) pacientov, artériovú hypertenziu udávalo v anamnéze pri vstupe do sledovania 87 % pacientov, pričom tlak krvi $\geq 140/90$ mmHg malo pri vstupe do štúdie spolu 574 (51 %) pacientov, diabetes mellitus 2. typu 25 % pacientov a 24 % pacientov malo fibriláciu predsiení (**tabuľka 1**). Z hľadiska funkčného štádia NYHA až 61 % tvorili pacienti NYHA III a IV, 37 % malo funkčnú triedu NYHA II (**tabuľka 2**).

Na rozdiel od vysoko selektovaných pacientov v klinických štúdiách so srdcovým zlyhávaním, prítomnosť významnejších chlopňových chýb nebola dôvodom

Tabuľka 1 Základné vstupné parametre 1 129 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním

Table 1 Basic entry parameters of 1,229 patients with chronic heart failure

Parameter	N = 1 129
Artériová hypertenzia (<i>Arterial hypertension</i>)	977 (86,5 %)
Diabetes mellitus	
Typ 1 (<i>Type 1</i>)	26 (2,3 %)
Typ 2 (<i>Type 2</i>)	284 (25,2 %)
PGT (<i>IGT</i>)	59 (5,2 %)
Stav po IM (<i>Post MI</i>)	731 (50,3 %)
Stav po PCI/CABG (<i>Post PCI/CABG</i>)	28 (2,5 %) / 59 (5,2 %)
DKMP (<i>DCMP</i>)	147 (13 %)
Chlopňové chyby celkovo (<i>Valvular heart diseases total</i>)	250 (22,1 %)
Aortálna stenóza (<i>Aortic stenosis</i>)	35 (3,1 %)
Aortálna regurgitácia (<i>Aortic regurgitation</i>)	21 (1,9 %)
Mitrálna stenóza (<i>Mitral stenosis</i>)	7 (0,6 %)
Mitrálna regurgitácia (<i>Mitral regurgitation</i>)	145 (12,8 %)
Kombinovaná aortálna chyba (<i>Combined aortic valve disease</i>)	17 (1,5 %)
Kombinovaná mitrálna chyba (<i>Combined mitral valve disease</i>)	25 (2,2 %)
Hemodynamická závažnosť (<i>Haemodynamic severity</i>)	
Lahká (<i>Minor</i>)	107 (9,5 %)
Stredne závažná (<i>Moderate</i>)	101 (8,9 %)
Závažná (<i>Severe</i>)	42 (3,7 %)

PGT – porucha glukózovej tolerancie (*IGT – Impaired glucose tolerance*), IM – infarkt myokardu (*MI – Myocardial infarction*), PCI – perkutánna koronárna intervencia (*Percutaneous coronary intervention*), CABG – koronárny by-pass (*Coronary artery bypass graft*), DKMP – dilatčná kardiomyopatia (*DCM – Dilated cardiomyopathy*)

Tabuľka 2 Univariačné porovnanie klinických parametrov pri vstupe a po dvoch rokoch sledovania v celom súbore pacientov

Table 2 Univariant comparison of clinical parameters at the beginning and after two years of the follow-up in the study group

Parameter	Počet pri vstupe (<i>Number at the beginning</i>)	%	Po dvoch rokoch (<i>Two years after</i>)	%	P
Príznaky kongescie v MO – fyzikálne (<i>Symptoms of congestion in PC – physical</i>)	715	63 %	129	11 %	0,000
Príznaky kongescie vo VO (<i>Symptoms of congestion in SC</i>)	339	30 %	80	7 %	0,000
NYHA I	23	2 %	72	6 %	0,000
NYHA II	414	37 %	663	59 %	0,000
NYHA III	585	52 %	328	29 %	0,000
NYHA IV	99	9 %	33	3 %	0,000
Paroxysmálna fibrilácia predsiení (<i>Paroxysmal atrial fibrillation</i>)	58	5 %	20	2 %	0,000
Permanentná fibrilácia predsiení (<i>Permanent atrial fibrillation</i>)	220	19 %	216	19 %	0,831
Kompletná BLR (<i>Complete LBBB</i>)	141	12 %	81	7 %	0,000

MO – malý obeh (*PC – Pulmonary circulation*), VO – veľký obeh (*SC – Systemic circulation*), BLRT – blokáda ľavého ramienka (*LBBB – Left bundle branch block*)

Tabuľka 3 Univariačné porovnanie klinických, laboratórnych a ECHOKG parametrov pri vstupe a po dvoch rokoch sledovania v celom súbore pacientov (párové porovnanie)

Table 3 Univariant comparison of clinical, laboratory and ECHOCG parameters at the beginning and after two years of the follow up in the study group (Pair comparison)

Parameter	Vstupná hodnota (Entry value)	± SD	Po dvoch rokoch (Two years after)	± SD	Rozdiel (Difference)	± SD	P
BMI	29,55	4,78	28,94	4,94	- 0,61	2,57	0,0000
TKs (SBP) (mmHg)	146,84	22,25	132,40	15,08	-14,44	21,32	0,0000
TKd (DBP) (mmHg)	88,51	12,54	79,88	8,40	-8,63	12,87	0,0000
PF (HR) (P/min)	79,15	13,54	74,87	10,91	- 4,29	13,46	0,0000
KTI (CTI)	0,56	0,07	0,52	0,08	-0,03	0,08	0,0000
Laborórne vyšetrenia (Laboratory findings)							
Kreatinín (Creatinine) (umol/l)	102,88	34,58	104,54	34,76	+ 1,65	35,16	0,1166
Urea (mmol/l)	7,55	2,70	7,58	2,88	+ 0,04	2,53	0,6184
Kálium (Potassium) (mmol/l)	4,43	0,44	4,50	0,43	+ 0,07	0,52	0,0000
Nátrium (Natrium) (mmol/l)	140,91	3,37	141,01	3,73	+ 0,10	4,35	0,4920
Urikémia (Uricemia) (mmol/l)	362,13	89,30	358,44	87,66	- 3,69	94,01	0,2523
Glykémia (Glycaemia) (mmol/l)	6,43	2,27	6,27	2,12	- 0,16	2,13	0,0239
TCH (mmol/l)	5,73	1,09	5,39	1,02	- 0,34	1,31	0,0000
HDL (mmol/l)	1,14	0,34	1,23	0,47	+ 0,09	0,51	0,0002
LDL (mmol/l)	3,50	0,89	3,29	0,79	- 0,21	0,91	0,0000
TG (mmol/l)	2,13	0,98	1,97	0,99	- 0,17	1,19	0,0008
HB (g/l)	137,82	13,72	137,15	11,83	- 0,67	13,02	0,1342
Erytrocyty (Erythrocytes) (10 ¹² /l)	4,42	0,63	4,37	0,64	- 0,05	0,64	0,0137
INR	2,36	0,50	2,41	0,55	+ 0,05	0,56	0,4377
ECHO parametre (ECHO parameters)							
LVEDD (cm)	5,90	0,80	5,79	0,79	- 0,10	0,48	0,0000
LVESD (cm)	4,69	1,02	4,60	0,98	- 0,09	0,69	0,0244
EFLK (LVEF) (%)	40,92	10,70	44,70	11,76	+ 3,78	8,05	0,0000
LP (LA) (cm)	4,40	0,71	4,37	0,67	- 0,03	0,51	0,1670

TKs – systolický tlak krvi (SBP – Systolic blood pressure), TKd – diastolický tlak krvi (DBP – Diastolic blood pressure), PF – pulzová frekvencia (HR – Heart rate), BMI – Body mass index, KTI – kardiorakálny index (CTI – Cardiothoracic index), TCH – celkový cholesterol (Total cholesterol), Hb – hemoglobín (Haemoglobin), LVEDD – rozmer ľavej komory na konci diastoly (Left ventricular end-diastolic diameter), LVESD – rozmer ľavej komory na konci systoly (Left ventricular end-systolic diameter), EF – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), LP – ľavá predsieň (LA – Left atrium)

na vylúčenie zo sledovania. Chlopňové chyby s rôznou hemodynamickou závažnosťou malo celkovo 22 % pacientov, pričom väčšinu tvorili ľahké až stredne závažné chlopňové chyby. Najčastejšie sa vyskytovala mitrálna regurgitácia (13 %), kombinované mitrálne chyby tvorili 2 % a aortálna stenóza ako tretia najčastejšia chyba tvorila 3 % všetkých pacientov (tabuľka 1).

V laboratórnych vyšetreniach pri analýze priemerých vstupných hodnôt nachádzame zvýšené hodnoty celkového cholesterolu (TCH), LDL cholesterolu a triacylglycerolov, pričom TCH > 5,2 mmol/l malo pri vstupe 65 % pacientov, hladinu LDL cholesterolu nad 3,5 mmol/l 46 % a hladinu triacylglycerolov nad 2,0 mmol/l 58 % pacientov. Všetky uvedené lipidové parametre malo súčasne zvýšené 164 (30 %) pacientov. Výsledky laboratórnych parametrov sú uvedené v tabuľke (tabuľka 3).

Základné vstupné echokardiografické parametre sú uvedené v tabuľke 3. Priemerná ejekčná frakcia (EF) ľavej komory je 40,9 ± 10,7 %, teda „relatívne dobrá“, jej rozsah bol 6 – 68 %. Priemerná veľkosť ľavej predsieň je 4,3 ± 0,7 cm, teda ľahko dilatovaná.

Výsledky dvojročného sledovania

Parametre po dvoch rokoch sledovania (najprv vyhodnotené univariačnou analýzou) preukázali tieto štatisticky významné zmeny: pokles výskytu pľúcnej kongescie hodnotenej tak fyzikálne, ako aj rádiologicky, pokles výskytu opuchov dolných končatín, zlepšenie funkčnej triedy NYHA (tabuľka 2), ako aj pokles výskytu paroxyzmálnej fibrilácie predsiení (nie však permanentnej fibrilácie predsiení). Hodnoty systolického tlaku krvi ± 140 mmHg a diastolického tlaku krvi ± 90 mmHg tlaku krvi malo na začiatku sledovania 574 (51 %) pacientov, po dvoch rokoch 140 (12 %, p = 0,005), čo koreluje so signifikantným poklesom priemerých hodnôt systolického i diastolického tlaku krvi (tabuľka 3). Štatisticky významné pozitívne klinické zmeny nastali v pulzovej frekvencii, v hladine celkového, LDL a HDL cholesterolu, triacylglycerolov, ako aj v hladine glykémie. Signifikantne sa zvýšila EF, zredukovala sa veľkosť LVEDD (rozmer ľavej komory na konci diastoly) a LVESD (rozmer ľavej komory na konci systoly) a aj významne klesla veľkosť KTI (kardiorakálny index) (tabuľka 3).

Tabuľka 4 Univariačné porovnanie skupín liekov a niektorých kombinácií pri vstupe a po dvoch rokoch sledovania v celom súbore pacientov

Table 4 Univariant comparison of drug groups and some combinations at the beginning and after two years of follow-up in the study group

Parameter	Počet pri vstupe (Number at the beginning)	%	Po dvoch rokoch (Two years after)	%	P
ACE inhibítory (ACE inhibitors)	198	17,5 %	110	9,7 %	0,000
Betablokátoři (Betablockers)	540	47,8 %	567	50,2 %	0,274
Diuretiká (Diuretics)	929	82,3 %	846	74,9 %	0,000
Antitrombotiká (Antithrombotics)	876	77,6 %	808	71,6 %	0,001
Spirolaktón (Spironolactone)	337	29,8 %	333	29,5 %	0,854
Vazodilatanciá (Vasodilators)	272	24,1 %	279	24,7 %	0,769
Kardiotoniká (Cardiotonic agents)	462	40,9 %	430	38,1 %	0,182
Nitráty (Nitrates)	693	61,4 %	559	49,5 %	0,000
Valsartan	1129	100,0 %	1118	99,0 %	0,000
Valsartan (samostatne) (Alone)	452	40,0 %	476	42,2 %	0,325
Valsartan + ACE inhibítory (Valsartan + ACE inhibitors)	137	12,1 %	77	6,8 %	0,000
Valsartan + betablokátoři (Valsartan + Betablockers)	479	42,4 %	532	47,1 %	0,028
Valsartan + ACE inhibítory + betablokátoři (Valsartan + ACE inhibitors + Betablockers)	61	5,4 %	33	2,9 %	0,004

Zastúpenie jednotlivých liekových skupín pri liečbe CHSZ na začiatku a na konci sledovania uvádza **tabuľka 4**. Pretože išlo o pacientov intolerantných na liečbu ACE inhibítormi a/alebo betablokátořmi, ACE inhibítory užívalo iba 18 % (na začiatku), respektíve 10 % pacientov (na konci sledovania). Alternatívou ACE inhibítorov bol valsartan, ktorý pri vstupe užívalo 100 % pacientov, na konci sledovania 99 % pacientov (**tabuľka 4**). Priemerná dávka valsartanu bola pri vstupe do sledovania $93,8 \pm 32,9$ mg, po dvoch rokoch $136,7 \pm 59,4$ mg. Zhodnotenie liečby valsartanom vzhľadom na účinnosť a bezpečnosť zo strany lekára a zhodnotenie tolerancie liečby valsartanom zo strany pacientov po dvoch rokoch uvádza **tabuľka 5**.

Počas dvojročného sledovania exitovalo 124 pacientov (101 z kardiálnych príčin a 23 z nekardiálnych). Z celkového počtu 1 129 pacientov bolo hospitalizovaných 171 (15,1 %) pacientov spolu 264-krát (23,4 %). Kvôli CHSZ bolo hospitalizovaných 74 pacientov celkovo 112-krát (9,9 %), pre akútne koronárne syndrómy 29 pacientov 35-krát (3,1 %), pre iné kardiovaskulárne príčiny (cievne mozgové príhody, revaskularizácie, transplantácia srdca) 53 pacientov 62-krát (5,5 %) a pre nekardiál-

Tabuľka 5 Vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti liečby valsartanom zo strany lekára a posúdenie tolerancie liečby pacientom po dvoch rokoch. Vyhodnotené z celkového počtu 808 pacientov (72 % zo súboru 1 129 pacientov).

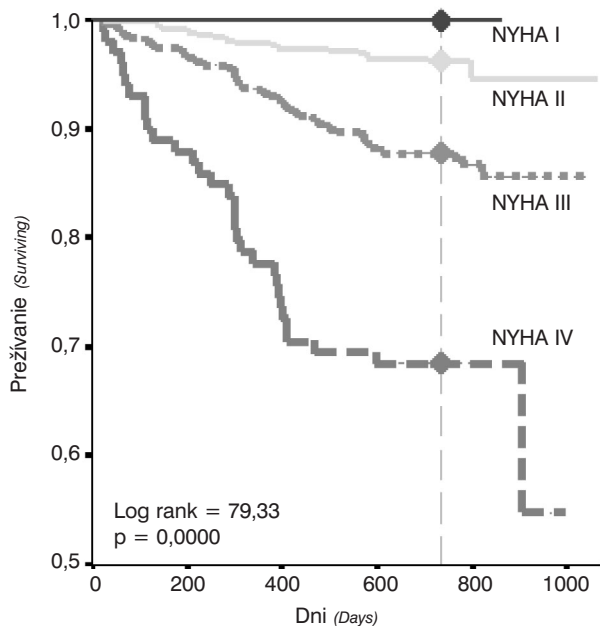
Table 5 Evaluation of efficacy and safety of valsartan therapy from the point of view of a physician and patient evaluation of the therapy tolerance after two years. Evaluation obtained from total number of 808 patients (72% out of the group of 1,129 patients).

Účinnosť hodnotená lekárom (Efficacy evaluated by a physician)	(%)
Výborná (Excellent)	30,2
Veľmi dobrá (Very good)	34,3
Dobrá (Good)	32,2
Málo účinná (Poor)	3,0
Neúčinná (Ineffective)	0,4
Bezpečnosť hodnotená lekárom (Safety evaluated by physician)	(%)
Výborná (Excellent)	45,6
Veľmi dobrá (Very good)	28,4
Dobrá (Good)	24,9
Horšia znášanlivosť (Worse tolerance)	0,9
Vyradenie (intolerancia) [Exclusion (intolerance)]	0,2
Tolerancia liečby hodnotená pacientom (Therapy tolerance evaluated by patients)	(%)
Podstatné zlepšenie (Substantial improvement)	51,4
Mierne zlepšenie (Moderate improvement)	40,5
Stav nezmenený (Condition unchanged)	6,5
Mierne zhoršenie (Moderate deterioration)	1,3
Podstatné zhoršenie (Substantial deterioration)	0,2

ne príčiny bolo hospitalizovaných 49 pacientov celkovo 55-krát (4,9 %). Výsledky univariačného porovnania klinických, laboratórných a elektrokardiografických (ECHOKG) parametrov počas dvojročného sledovania v súbore prežívajúcich a exitovaných uvádza **tabuľka 6**.

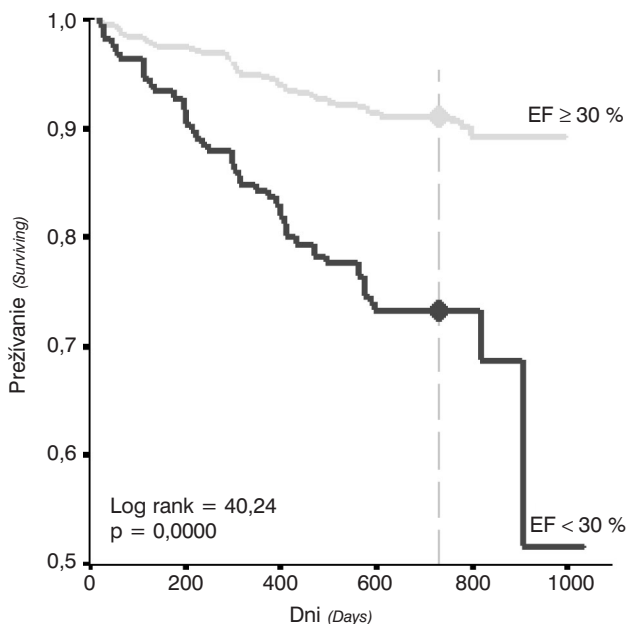
Na porovnanie rozdielov v celkovej mortalite počas dlhodobého sledovania boli skonštruované Kaplanove-Meierove krivky prežívania, kde sa zistili štatisticky významné rozdiely (**tabuľka 7**) v parametroch NYHA triedy (Log Rank = 79,22, $p = 0,0001$) (**obrázok 1**), ejekčnej frakcie ľavej komory (Log rank = 40,24, $p = 0,0001$) (**obrázok 2**), v hladine sérového kreatinínu (Log Rank = 42,70, $p = 0,0001$) (**obrázok 3**), diabetes mellitus (Log Rank = 11,05, $p = 0,0009$), fibrilácie predsiení (Log Rank = 22,48, $p = 0,0001$), pohlaví (Log Rank = 13,50, $p = 0,0002$) a pri liečbe betablokátořmi (Log Rank = 5,40, $p = 0,0202$). Celková mortalita po prvom roku sledovania bola 6,29 %, po druhom roku 10,57 %.

Použitie Coxovej multivariačnej regresnej analýzy ukázalo, že nezávislými prediktormi zvýšenej celkovej mortality pacientov s CHSZ je zvyšujúci sa vek (OR 1,027; $p = 0,0089$), zvyšujúca sa sérová hladina kreatinínu (OR 1,010, $p = 0,0001$) a glykémie (OR 1,079, $p = 0,0362$), EF ± 30 % (OR 2,127, $p = 0,0001$) a vyššia NYHA trieda (OR 2,011, $p = 0,0216$). Nezávislými prediktormi hospitalizácie pre CHSZ sú zvyšujúca sa hladina sérového kreatinínu (OR 1,013, $p = 0,0001$) a glykémie (OR 1,113, $p = 0,0126$), EF



Obrázok 1 Kaplan-Meierove krivky prežitia. Pacienti s funkčnou triedou NYHA IV majú v dlhodobom sledovaní signifikantne najvyššiu celkovú mortalitu, ktorá je o 32 %, respektíve 28 % vyššia ako u pacientov s funkčnou triedou NYHA I, respektíve II

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves. Patients with NYHA IV function class have in long-term follow-up significantly the highest mortality which is by 32%, and 28% higher than in patients with NYHA I and NYHA II, respectively



Obrázok 2 Kaplan-Meierove krivky prežitia. Pacienti s EF ≤ 30 % mali o 18 % vyššiu celkovú mortalitu ako pacienti s EF nad 30 % počas dvojročného sledovania

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves. Patients with EF ≤ 30% had higher total mortality by 18% than patients with EF above 30% during the two-year follow-up
EF – ejekčná frakcia (Ejection fraction)

Tabuľka 6 Univariačné porovnanie klinických, laboratórných a ECHOKG parametrov počas dvojročného sledovania v súbore prežívajúcich a exitovaných

Table 6 Univariate comparison of clinical, laboratory and ECHOCG parameters during two years of follow-up in the study group of surviving and deceased patients

Parameter	Exitovaní (Deceased patients) N = 124		Prežívajúci (Surviving patients) N = 1004		P
		± SD		± SD	
Vek (Age)	69,84	9,04	66,18	9,82	0,0001
BMI	28,80	5,50	29,61	4,66	0,0738
TKs (SBP) (mmHg)	140,55	24,89	147,91	21,87	0,0005
TKd (DBP) (mmHg)	85,06	12,16	89,08	12,53	0,0007
PF (HR) (P/min)	81,34	15,39	78,68	13,15	0,0377
KTI (CTI)	0,61	0,10	0,55	0,07	0,0000
Laboratórne vyšetrenia (Laboratory finding)					
Kreatínin (Creatinine) (umol/l)	121,22	40,22	100,65	33,07	0,0000
Urea (mmol/l)	9,34	4,18	7,30	2,36	0,0000
Kálium (Potassium) (mmol/l)	4,54	0,54	4,41	0,43	0,0027
Nátrium (Sodium) (mmol/l)	140,01	3,86	140,74	3,44	0,0275
Urikémia (Uricemia) (mmol/l)	394,82	105,16	363,32	91,17	0,0004
Glykémia (Glycaemia) (mmol/l)	7,21	2,89	6,45	2,23	0,0006
TCH (mmol/l)	5,36	1,21	5,73	1,10	0,0005
HDL (mmol/l)	1,07	0,29	1,15	0,33	0,0415
LDL (mmol/l)	3,24	0,81	3,54	0,91	0,0071
TG (mmol/l)	1,98	1,00	2,14	1,07	0,1580
HB (g/l)	133,21	15,85	137,96	13,74	0,0004
Erytrocyty (Erythrocytes) (10 ¹² /l)	4,34	0,67	4,42	0,65	0,1582
INR	2,30	0,49	2,36	0,53	0,6244
ECHO parametre (ECHO parameters)					
LVEDD (cm)	6,28	0,85	5,88	0,76	0,0000
LVESD (cm)	5,20	0,95	4,74	0,99	0,0002
EFLK (LVEF) (%)	35,89	11,06	41,71	10,44	0,0000
LP (LA) (cm)	4,73	0,78	4,41	0,68	0,0000

TKs – systolický tlak krvi (SBP – Systolic blood pressure), TKd – diastolický tlak krvi (DBP – Diastolic blood pressure), PF – pulzová frekvencia (HR – Heart rate), BMI – Body mass index, KTI – kardiotorakálny index (CTI – Cardiothoracic index), TCH – celkový cholesterol (Total cholesterol), TG – triacylglyceroly (Triglycerides) Hb – hemoglobín (Haemoglobin), LVEDD – rozmer ľavej komory na konci diastoly (Left ventricular end-diastolic diameter), LVESD – rozmer ľavej komory na konci systoly (Left ventricular end-systolic diameter), EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), LP – ľavá predsieň (LA – Left atrium)

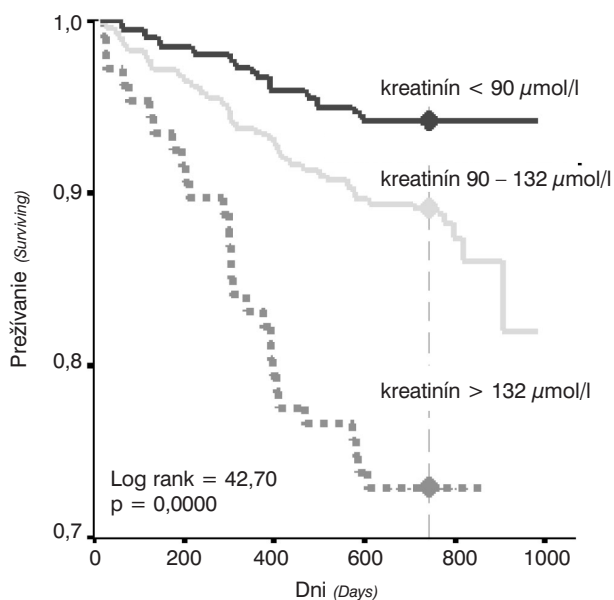
± 30 % (OR 2,150, p = 0,0039) a permanentná fibrilácia predsiení (OR 2,185, p = 0,0020). Nezávislými prediktormi akejkolvek hospitalizácie z kardiálnych príčin sú zvyšujúca sa hladina sérového kreatinínu (OR 1,009, p = 0,0001), diabetes mellitus (OR 1,229, p = 0,0023), EF ± 30 % (OR 1,782, p = 0,0049) a vyššia NYHA trieda (OR 1,598, p = 0,0490). Vyhodnotenie nezávislých prediktorov celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie a pre všetky kardiálne príčiny uvádza **tabuľka 8**.

Tabuľka 7 Prehľad významných výsledkov univariačných porovnaní celkovej mortality pri použití klinicky významných parametrov vyjadrených z Kaplanových-Meierových kriviek prežívania počas dvojročného sledovania

Table 7 Overview of significant results of univariate comparison of total mortality using clinically significant parameters expressed from Kaplan-Meier survival curves during two years of follow-up

Porovnávaný parameter (Comparative parameter)	Zvýšenie celkovej mortality (%) (Increase in total mortality)	Log Rank	P
NYHA IV vs NYHA II	32,0	79,33	0,00001
NYHA IV vs NYHA I	28,0		
EF ≤ 30 % vs EF > 30 %	18,0	40,24	0,00001
s. kreatinín > 132 vs s. kreatinín < 90 μmol/l	21,0	42,70	0,00001
s. kreatinín > 132 vs s. kreatinín 90 – 132 μmol/l	16,2		
Diabetes mellitus typ 1, 2 vs non-diabetes mellitus	6,8	11,01	0,0009
Prítomnosť vs neprítomnosť fibrilácie predsiení (Presence vs absence of atrial fibrillation)	9,4	22,48	0,00001
Muži vs ženy (Males vs females)	6,0	13,46	0,0002
Užívanie betablokátorov vs neužívanie (Use of betablockers vs avoidance)	3,8	5,40	0,0202

EF – ejekčná frakcia (Ejection fraction), kreatinín (Creatinine), typ (Type)



Obrázok 3 Kaplan-Meierove krivky prežitia. Pacienti s hladinou sérového kreatinínu > 132 μmol/l mali o 21 %, respektíve o 16,2 % vyššiu celkovú mortalitu ako pacienti s hladinou sérového kreatinínu < 90 μmol/l, respektíve ako pacienti s kreatinínom v rozmedzí od 90 – 132 μmol/l

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves. Patients with serum creatinine levels > 132 μmol/l had higher total mortality by 21% and by 16.2% than patients with serum creatinine levels < 90 μmol/l and those with creatinine ranging from 90 to 132 μmol/l, respectively

Tabuľka 8 Nezávislé prediktory celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhanie a kardiálne príčiny hospitalizácií

Table 8 Independent predictors of total mortality, hospitalization for heart failure and hospitalization for cardiac causes

Parameter	Nezávislé prediktory (Independent predictors)	OR	P
Celková mortalita (Total mortality)	Vek (Age)	1,027	0,0089
	s. hladina kreatinínu (s. creatinine)	1,010	0,0001
	Glykémia (Glycaemia)	1,079	0,0362
	EF ≤ 30 %	2,127	0,0001
	NYHA trieda (NYHA class)	2,011	0,0216
Hospitalizácia kvôli SZ (Hospitalization for HF)	s. hladina kreatinínu (s. creatinine)	1,013	0,0001
	Glykémia (Glycaemia)	1,113	0,0126
	EF ≤ 30 %	2,150	0,0039
	permanentná fibrilácia predsiení (Permanent atrial fibrillation)	2,185	0,0020
Hospitalizácia z kardiálnych príčin (Hospitalization for cardiac causes)	s. hladina kreatinínu (s. creatinine)	1,009	0,0001
	Diabetes mellitus	1,229	0,0023
	EF ≤ 30 %	1,782	0,0049
	NYHA trieda (NYHA class)	1,598	0,0490

SZ – srdcové zlyhávanie (HF – Heart failure), EF – ejekčná frakcia (Ejection fraction)

Diskusia

Práca predkladá výsledky dvojročnej prospektívnej observačnej štúdie PROMISZ z relatívne typickej populácie 1 129 pacientov s CHSZ sledovaných v rámci celého Slovenska. Už pri analýze vstupných parametrov je zrejmé, že na rozdiel od veľkých klinických štúdií, ktoré zvyčajne obsahujú vylučovacie kritériá s následnou výraznou selekciou pacientov s veľkou prevahou mužskej populácie, v štúdiu PROMISZ tvoria ženy až 53 %. Pre porovnanie v štúdiu Val-HeFT (13) boli ženy zastúpené v 20 %, v štúdiu ELITE-II v 30 % (18), CHARM Alternative (19) 32 %, CHARM Added (20) 21 % a CHARM Preserved (21) 40 %. Prítomnosť závažnejších chlopňových chýb býva väčšinou vylučovacím kritériom. V štúdiu PROMISZ malo chlopňové chyby s rôznou hemodynamickou závažnosťou 28 % pacientov, väčšinu predstavovali ľahké až stredne závažné chlopňové chyby (tabuľka 2).

Porovnanie výsledkov s relevantnými klinickými štúdiami

Vzhľadom na vysoké zastúpenie funkčnej triedy NYHA III a IV (61 %), prekvapuje „relatívne dobrá“ ejekčná frakcia ľavej komory (40,92 ± 10,7 %). Tento nález je však

v súlade nielen s podstatne vyšším zastúpením žien (53 %), u ktorých sa globálna systolická funkcia ľavej komory často zachováva (18, 19), ale aj s podstatne vyšším zastúpením hypertonikov [87 % v štúdiu PROMISZ versus 6 %, 48 %, 50 % a 64 % v štúdiách Val-HeFT (13), ELITE-II (18), CHARM Alternative (19) a CHARM Preserved (21)] a s významne vyššími priemernými hodnotami systolického i diastolického tlaku krvi (**tabuľka 9**). V porovnávaných štúdiách bolo približne rovnaké zastúpenie prekonaného infarktu myokardu a diabetes mellitus, výskyt fibrilácie predsiení bol v štúdiu PROMISZ jeden z najvyšších.

Celková mortalita a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie boli v štúdiu PROMISZ (14–16) signifikantne nižšie ako v štúdiách ELITE-II (18), Val-HeFT (13), CHARM Alternative (19), teda v štúdiách s významne redukovanou globálnou systolickou funkciou ľavej komory (EF 27–31 %). Najviac sa približovala štúdiu CHARM Preserved (21) so zachovanou globálnou systolickou funkciou ľavej komory, s ktorou má relatívne najviac podobnú mortalitu, relatívne lepšiu aj ejekčnú frakciu ľavej komory, relatívne vyššie zastúpenie žien (v CHARM Preserved 40 %) a vysoký výskyt hypertenzie (64 %). V samotnej publikácii nie sú uvedené hodnoty TK, prípadne laboratórnych parametrov pri ukončení sledovania. V našej štúdiu nastal signifikantný pokles hodnôt tak systolického, ako aj diastolického tlaku krvi (priemerný pokles 14,4/8,6 mmHg), významne sa zlepšili parametre spektra lipidov, klesla glykémia, významne sa zlepšila EF zo $40,9 \pm 10,7$ % na $44,7 \pm 11,7$ %, a to súčasne s významným zlepšením funkčnej triedy podľa NYHA klasifikácie (**tabuľka 3**). Významné zlepšenie hodnôt EF a zlepšenie NYHA triedy zaznamenala aj štúdia Val-HeFT (13), celková mortalita však zostávala podstatne vyššia (20 %). Pri retrospektívnej analýze štúdie Val-HeFT autori zistili signifikantný pokles počtu hospitalizácií v ramene s valsartanom, čo súviselo aj s významnou redukciou fibrilácie predsiení. Tento predpoklad potvrdzujú aj výsledky štúdie PROMISZ, kde permanentná fibrilácia predsiení bola nezávislým prediktorom hospitalizácie pre CHSZ. Na rozdiel od štúdie Val-HeFT (13) v štúdiu PROMISZ pozorovali signifikantný pokles iba paroxyzmálnej fibrilácie predsiení. Uvedené rozdiely treba hodnotiť aj v kontexte toho, že citované štúdie sú kontrolovanými porovnávacími štúdiami, kým PROMISZ je štúdiou observačnou (14–16).

Nezávislé prediktory celkovej mortality a hospitalizácie pre CHSZ

V súlade s väčšinou epidemiologických štúdií boli aj v štúdiu PROMISZ nezávislými prediktormi celkovej

mortality zvýšená hladina sérového kreatinínu a glykémie, EF ± 30 % a zhoršená NYHA trieda. Jednoznačne najsilnejšími prediktormi nielen celkovej mortality, ale aj hospitalizácií pre SZ sú zvýšená hladina kreatinínu a glykémie – nálezy, ktorým sa v súčasnosti venuje čoraz väčšia pozornosť (22–29). Podľa výsledkov Coxovej regresnej analýzy v štúdiu PROMISZ nárast hodnoty sérového kreatinínu o jeden $\mu\text{mol/l}$ zvyšuje riziko celkovej mortality o 1 % a nárast hodnoty glykémie o jeden mmol/l zvyšuje celkovú mortalitu až o 7,9 %. Pacienti s CHSZ a ľahko zvýšenou hladinou sérového kreatinínu majú o 21 % vyššiu mortalitu ako tí, čo trpia na CHSZ, ale majú primerané hodnoty sérového kreatinínu. Zvýšená hladina sérového kreatinínu sa ukázala ako najsilnejší prediktor v štúdiu PROMISZ, ktorý bol nezávislým nielen od veku pacienta, ale aj od funkcie ľavej komory. Navyše už relatívne malé zvýšenie hladiny sérového kreatinínu (viac ako $26,6 \mu\text{mol/l}$) významne zhoršilo celkovú i kardiálnu mortalitu pacientov s CHSZ (28, 30).

Manažment pacientov s CHSZ, porovnanie so súčasnými Odporúčaniami

Pretože už pri selekcii pacientov do štúdie PROMISZ cielene zaraďovali dominantne pacientov netolerujúcich liečbu ACE inhibítormi, prípadne betablokátormi, hodnotenie týchto dvoch skupín nemôže byť úplne relevantné (**tabuľka 4**). Na druhej strane 100 % pacientov na začiatku liečby a 99 % po dvoch rokoch užívalo ako alternatívnu dokázanú terapiu pri liečbe CHSZ (13) valsartan v celkovej dávke $93,8 \pm 33$ pri vstupe a po dvoch rokoch 137 ± 59 mg denne. Betablokátory užívalo celkovo po dvoch rokoch 50 % pacientov, ACE inhibítory 10 %, diuretiká 75 %, spironolaktón 30 %, kardiotoniká 38 %. Ak porovnáme štruktúru liečby pacientov zo štúdie PROMISZ s liečbou vo významných klinických štúdiách pacientov s CHSZ (13, 18–21), možno konštatovať podobné, respektíve ešte o málo lepšie zastúpenie relevantných skupín liekov v tejto štúdiu. V tomto kontexte teší relatívne nižšia celková mortalita, ako aj nižší počet hospitalizácií pacientov pre CHSZ. Myslíme si, že je to najmä výsledok dobrého manažmentu predtým neadekvátne liečených pacientov s relatívne dobrým dosahovaním cieľových hodnôt tlaku krvi, glykémie, spektra lipidov, pri súčasnom významnom zlepšení systolickej funkcie ľavej komory a zlepšení symptomatológie pacientov. K úspešnosti prezentovaných výsledkov určite prispela aj dobrá tolerancia, účinnosť a najmä bezpečnosť liečby valsartanom, o čom svedčí aj skutočnosť, že po dvoch rokoch sledovania naďalej tento liek užívalo 99 % žijúcich pacientov (**tabuľka 4**).

Záver

Prezentované sú dvojročné výsledky doposiaľ najväčšej otvorenej observačnej štúdie v podmienkach bežnej klinickej praxe u pacientov s CHSZ na Slovensku. Výsledky dokazujú, že štruktúra a intenzifikácia liečby pacientov s CHSZ na Slovensku je porovnateľná so štruktúrou liečby vo veľkých randomizovaných klinických štúdiách a je v súlade s Odporúčaniami pre manažment pacientov s CHSZ. Dvojročné sledovanie ukázalo, že intenzifikácia liečebného manažmentu pacienta v rutínnej praxi nielen významne klinicky zlepšuje stav veľkej časti pacientov, ale aj zlepšuje ich prognózu. Štúdia potvrdila nedávne zistenia, že zhoršovanie renálnych funkcií u pacientov s CHSZ patrí medzi najzávažnejšie prediktory celkovej mortality a hospitalizácií pre CHSZ, a to nezávisle od veku pacienta a funkcie ľavej komory. Obdobný záver platí aj pre zvýšené hodnoty glykémie, popri tradičných prediktorech, ako je vek pacienta, funkcia ľavej komory a NYHA trieda.

V rozpore s predkladanými výsledkami sa však CHSZ na Slovensku nepovažuje za významný zdravotný problém, čo je spôsobené predovšetkým podcenením prognostickej závažnosti, ako aj všeobecným vnímaním postihnutia staršej vekovej skupiny. Preto je nevyhnutné zásadným spôsobom zvýšiť aj v tomto smere povedomie tak lekárskej, ako aj nelekárskej komunity.

Limitácie. Neanalyzovali sa osobitne príčiny intolerance ACE inhibítorov, respektíve betablokátorov, preto na túto otázku štúdia nemôže dať odpoveď. Účinnosť, tolerancia liečby valsartanom hodnotili subjektívne tak lekár, ako aj pacient podľa ich individuálneho uváženia. Hoci hodnotenie sérového kreatinínu nepatrí medzi najexaktnějšíe metódy merania obličkových funkcií, je relatívne jednoduché, všeobecne dostupné, a preto aj v rutínnej klinike ľahšie vykonateľné ako napríklad presnejšie meranie glomerulárnej filtrácie. Za limitáciu možno považovať aj skutočnosť, že echokardiografické hodnotenie ejekčnej frakcie ľavej komory sa neštandardizovalo a finálne neanalyzovalo z jedného centra. V podmienkach bežnej klinickej praxe však táto požiadavka je pomerne ťažko realizovateľná.

Literatúra

- Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart failure in the 1990s: evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(Suppl. A):3A–5A.
- Bonneux L, Barendregt MA, Meeter K, et al. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994;84:20–28.
- Kelly D. Our future society: a global challenge. *Circulation* 1997;95:2459–464.
- HO KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208–225.
- Riečanský I. Srdcové zlyhanie. Bratislava: Herba s.r.o. 1998:299.
- Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, et al. Hospitalisation of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999;137:352–360.
- Jaagosild P, Dawson N, Thomas C, et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure. *Arch Int Med* 1998;158:1081–1089.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *New Engl J Med* 1971;285:1441–1446.
- Ho KK, Anderson K, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107–115.
- Remme WJ, Swedberg K, Cleland J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–1560.
- Riečanský I, Bada V, Fabián J, et al. Komentár k Odporúčaniam pre diagnostiku a liečbu chronického srdcového zlyhania. *Cardiol* 2002;11:142–145.
- Cohn JN, Tognoni G. Randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
- Kamenský G. PROMISZ: dvojročná prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku. Valsartan v liečbe pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním. *Cardiol* 2002;11:K/C81–82.
- Kamenský G, Šidlo R, Murín J, et al. PROMISZ: dvojročná prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku. Vstupné a prvé výsledky krátkodobého sledovania. *Cardiol* 2003 ;12 :K/C27–30.
- Kamenský G, Šidlo R, Murín J, et al. Prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (PROMISZ) na Slovensku: Klinická účinnosť valsartanu po jednom roku sledovania (Abstrakt). *Cardiol* 2004;(Suppl. 1):17S.
- American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587.
- Granger CB, McMurray JVV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM Alternative Trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
- McMurray JVV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function

- treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
21. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
 22. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghiu M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135:S310–319.
 23. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, et al. Spectrum of heart failure in older patients: results from National Heart Failure project. *Am Heart J* 2002;143:412–417.
 24. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al, for the HOPE Investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
 25. Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745–753.
 26. Shlipak MG, Simon JA, Grady D, et al. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:705–711.
 27. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
 28. Forman D. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61–67.
 29. Spinar J, Vitovec J, Spac J, et al. Non-invasive prognostic factors in chronic heart failure. One-year survival of 300 patients with a diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;56:283–288.
 30. Kamenský G, Murin J, Fabian J, et al on behalf of PROMISZ study. Even mild increase of serum creatinine in patients with heart failure is predictive of increased total mortality in elderly patients. *Eur Heart J* 2005;26(Suppl):A420.

Program podporovala grantom firma Novartis a bol organizovaný v spolupráci so Slovenskou kardiologickou spoločnosťou.

Dovetok (Appendix)

Koordinátor štúdie PROMISZ: Kamenský Gabriel
Členovia Poradného zboru štúdie PROMISZ: Kamenský Gabriel, Fabián Juraj, Goncalvesová Eva, Gonsorčík

Jozef, Murín Ján, Novotný R, Riečanský Igor, Šidlo Rastislav, Szentiványi Miroslav

Zoznam účastníkov programu PROMISZ: Adamovič Ľuboš – Trenčín, André Igor – Bratislava, Augustín Emil – Žilina, Balažiová Oľga – Bratislava, Baranyai Alexander – Levice, Beláková Judita – Nitra, Belešová Katarína – Košice, Beňová Katarína – Prešov, Budický Peter – Poprad, Bugaň Vilo – Žilina, Csala Ľudovít – Dunajská Streda, Čarnoký Milan – Zvolen, Drahoš Peter – Bratislava, Dukát Andrej – Bratislava, Gašpar Ľudovít – Bratislava, Gonsorčík Jozef – Košice, Fazekaš František – Kráľovský Chlmec, Fritzmán Michal – Partizánske, Gombošová Zlatica – Vrútky, Gonos Ivan – Rožňava, Havrilová Adela – Stropkov, Hnát Vladimír – Humenné, Hranai Marián – Nitra, Hudáčová Katarína – Bratislava, Kabir Karim – Stropkov, Kamenský Gabriel – Bratislava, Kapalko Milan – Spišská Nová ves, Kasper Július – Bratislava, Kerný Jozef – Martin, Kokles Martin – Bratislava, Kollár Ondrej – Modrý Kameň, Krakovská Jarmila – Žilina, Kuchárová Mária – Košice, Leško Anton – Prešov, Ličko Vladimír – Trnava, Loviška Peter – Trenčín, Lukáčová Jana – Snina, Maček Vladimír – Trnava, Martišková Ľubomíra – Bratislava, Matušíková Zuzana – Žilina, Mikulák Martin – Stropkov, Mirko Marián – Gelnica, Mora Marián – Nové Mesto nad Váhom, Nociar Ján – Lučenec, Ozogányová Katka – Dunajská Streda, Palinský Marián – Košice, Palka Juraj – Košice, Pinter Ivan – Zlaté Moravce, Plevová Nadežda – Bratislava, Predmerská Anna – Bardejov, Radomská Mária – Trebišov, Ruffini Ladislav – Rimavská Sobota, Rybárová Jana – Trenčín, Seaman Ladislav – Prešov, Sirotiaková Jana – Nitra, Skladanová Viera – Nové Zámky, Slavkovský Ján – Levoča, Starinská Soňa – Turčianske Teplice, Vaňo Ivan – Nitra, Struhárová Daniela – Galanta, Szentiványi Miroslav – Brezno, Szigeti Zoltán – Dunajská Streda, Šajty Jaroslav – Košice, Šefara Pavel – Košice, Škamla Ján – Banská Bystrica, Štefanková Viola – Nové Zámky, Števlík Ján – Bratislava, Šuch Slavomír – Martin, Tokarčík Igor – Bánovce nad Bebravou, Trenčianska Lucia – Bratislava, Turák Emil – Prešov, Urbanec Karol – Revúca, Vojtko Marián – Trstená, Zahorjan Štefan – Vranov nad Topľou, Zachar Andrej – Bratislava, Zverková Dana – Bratislava
Štatistické spracovanie: Šidlo Rastislav