

Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego
I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego

Ulica Długa 1/2

Poznań



**Szpital Kliniczny
Przemienienia Pańskiego**

Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

**ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK
MEDYCZNYCH**

LEK. ANETA KLOTZKA

**WPŁYW WIEKU CHORYCH I CHORÓB TOWARZYSZĄCYCH NA
ROKOWANIE PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA PO
WSZCZEPIENIU KARDIOWERTERA - DEFIBRYLATORA LUB
KARDIOWERTERA Z FUNKCJĄ RESYNCHRONIZUJĄCĄ**

PROMOTOR: PROF. DR HAB. N.MED PRZEMYSŁAW MITKOWSKI

I KLINIKA KARDIOLOGII UM. IM. K.MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Poznań, 2020r.

Mężowi za cierpliwość...

Spis treści

1. Wstęp.
2. Epidemiologia i rokowanie w niewydolności serca.
 - 2.1. Dane epidemiologiczne.
 - 2.2. Rokowanie w niewydolności serca.
3. Implantowane urządzenia w niewydolności serca.
 - 3.1. Kardiowerter-defibrylator w niewydolności serca.
 - 3.2. Kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizującą w niewydolności serca.
4. Wiek a niewydolność serca.
5. Cele pracy.
6. Metodologia.
 - 6.1. Seattle Heart Failure Model.
 - 6.2. Charlson Comorbidity Index.
 - 6.3. Choroby współistniejące.
 - 6.4. Leki w niewydolności serca.
7. Wyniki
 - 7.1. Charakterystyka całej badanej populacji.
 - 7.1.1. Podział na grupy wiekowe.
 - 7.1.2. Charakterystyka kliniczna całej badanej populacji.
 - 7.1.3. Charakterystyka całej badanej populacji wg stopnia niewydolności nerek.
 - 7.1.4. Podział pacjentów wg klasy NYHA.

- 7.1.5. Podział pacjentów wg przyjmowanych leków.
 - 7.1.6. Podział pacjentów wg Charlson Comorbidity Index.
 - 7.2. Charakterystyka badanej populacji z podziałem na grupy wiekowe.
 - 7.2.1. Analiza różnic pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi.
 - 7.3. Charakterystyka badanej populacji z podziałem na implantowane ICD i CRT-D
 - 7.3.1. Analiza różnic pomiędzy poszczególnymi grupami ICD a CRT-D.
 - 7.4. Różnice pomiędzy chorymi, którzy zmarli, a tymi co przeżyli.
 - 7.5. Śmiertelność pacjentów z uwzględnieniem SHFM.
 - 7.6. Śmiertelność pacjentów z uwzględnieniem CCI.
 - 7.7. Analiza przeżycia całej populacji.
 - 7.8. Analiza przeżycia z uwzględnieniem 3 grup wiekowych.
 - 7.9. Zależność między rodzajem przyjmowanych leków a przeżyciem pacjentów.
- 8. Omówienie i dyskusja.
 - 9. Wnioski.
 - 10. Streszczenie w języku polskim.
 - 11. Streszczenie w języku angielskim.
 - 12. Bibliografia.

Wykaz skrótów używanych w pracy

ACEI - inhibitory enzymu konwertującego (ang. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors)

AHA - Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. American Heart Association)

AIDS - zespół nabytych zaburzeń odporności (ang. Acquired Immune Deficiency Syndrome)

AOO - miażdżycza tętnic kończyn dolnych (ang. arteriosclerosis obliterans)

ARB - blokery receptora angiotensyny (ang. Angiotensin Receptor Blockers)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)

BNP - peptyd natriuretyczny

CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary Artery-Bypass Graft)

CCI - Charlson Comorbidity Index

CKD - przewlekła niewydolność nerek (ang. Chronic Kidney Disease)

COPD- przewlekłe obturacyjna choroba płuc (ang. Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

CRT - stymulacja resynchronizująca (ang. Cardiac Resynchronization Therapy)

CRT-D- stymulacja resynchronizująca z funkcją defibrylacji (ang. Cardiac Resynchronization Therapy - Defibrillator)

DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. Diastolic Blood Pressure)

DM - cukrzyca (ang. Diabetes Melitus)

dp/dT - tempo narastania ciśnienia w lewej komorze

EF - frakcja wyrzucania lewej komory (ang. Ejection Fraction)

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. Glomerular Filtration Rate)

ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. The European Society of Cardiology)

GKS - glikokortykosteroidy (ang. Glucocorticoids)

HA - nadciśnienie tętnicze (ang. Hypertension Arterial)

HF - niewydolność serca (ang. Heart Failure)

HFmrEF - niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (Heart Failure with mid range Ejection Fraction)

HFpEF - niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową (Heart failure with preserved Ejection Fraction)

HFrEF - niewydolność serca z obniżoną funkcją skurczową (Heart failure with reduced Ejection Fraction)

ICD - kardiowerter- defibrylator (ang. Implantable Cardioverter- Defibrillator)

LBA - leki β -adrenolityczne

MADIT II - Multicenter Autonomic Defibrillator Implantation Trial II

MI - zawał serca (ang. Myocardial Infarction)

MRA - antagonist receptor mineralokortykoidowego (ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonist)

NSTE-ACS - zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. NST Elevation Acute Coronary Syndrome)

NYHA - Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)

OMT - optymalna farmakoterapia (ang. Optimal Medical Treatment)

PCI - angioplastyka naczyń wieńcowych (ang. Percutaneous Coronary Interventions)

SCD - nagły zgon sercowy (ang. Sudden Cardiac Death)

SCD-HeFT - Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

SHFM- Seattle Heart Failure Model

STE-ACS - zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST Elevation Acute Coronary Syndrome)

TC - stężenie cholesterol całkowitego (ang. Total Cholesterol)

UE - Unia Europejska

VT - częstoskurcz komorowy (ang. Ventricular Tachycardia)

VF - migotanie komór (ang. Ventricular Fibrillation)

WHO - Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

1. Wstęp

Choroby układu krążenia stanowią obecnie główną przyczynę zgonów w Polsce oraz w krajach rozwiniętych ^{1 2 3 4}. Około 1-2% populacji osób dorosłych rozwija objawy niewydolności serca (HF). Na rokowanie w tej jednostce chorobowej mają wpływ zarówno etiologia jak i wiek pacjenta oraz choroby współistniejące.

W ostatnich latach ponad wszelką wątpliwość udowodniono iż skuteczne metody terapeutyczne, którymi dysponujemy obecnie, poprawiły zarówno rokowanie jak i wpłynęły na redukcję liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF ^{5 6}. Większość badań dotyczących korzyści z leczenia przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) i kardiowerterów-defibrylatorów z funkcją stymulacji resynchronizującej (CRT-D) dotyczy osób w średnim wieku. Mały odsetek pacjentów włączonych do badań stanowią pacjenci powyżej 65 roku życia, a jeszcze mniejszy powyżej 75 roku życia. Wytyczne dotyczące implantacji ICD/CRT-D są ekstrapolowane na wspomnianych pacjentów powyżej 65 roku życia, pomimo iż populacja ta jest odmienna i słabo reprezentowana w badaniach klinicznych ^{7 8 9 10}.

Grupa pacjentów powyżej 65 roku życia obarczona jest większą liczbą chorób współistniejących, zwiększonym ryzykiem działań ubocznych stosowanej farmakoterapii, jak i wzrastającym prawdopodobieństwem zgonów w innym mechanizmie niż nagły zgon sercowy (SCD). Pacjenci z dużą liczbą chorób towarzyszących są wykluczeni z większości badań klinicznych. Wśród starszych pacjentów arytmia jako przyczyna zgonu odgrywa mniejszą rolę niż progresja niewydolności serca, czy powikłania chorób współistniejących. Dlatego w tej grupie pojawiają się wątpliwości, czy terapia przy użyciu ICD/CRT-D poprawi rokowanie, czy są w tej populacji osoby zbyt zaawansowane wiekiem lub „zbyt chore”, aby otrzymać efektywne leczenie przy użyciu ICD/CRT-D. W tym celu próbuje się określić rokowanie oraz korzyści z implantacji urządzeń wysokoenergetycznych u osób starszych, za pomocą różnych skal, które przy ocenie korzyści z implantacji uwzględniają zarówno wiek jak i choroby współistniejące.

2. Epidemiologia i rokowanie w niewydolności serca

2.1. Dane epidemiologiczne

Niewydolność serca staje się prawdziwą epidemią XXI wieku ¹¹. Fakt ten wynika po części ze wzrostu średniej długości życia, a po części z poprawy rokowania w wielu jednostkach chorobowych, które ostatecznie prowadzą do rozwoju HF. Leczenie choroby niedokrwiennej serca poprzez interwencje wewnątrznaczyniowe, powoduje wzrost populacji osób z uszkodzoną funkcją skurczową serca, która przeżywa ostrą fazę zawału, a która przed erą leczenia angioplastyką nie doczekałaby rozwoju objawów przewlekłej niewydolności serca. Poprawa rokowania u chorych z chorobą wieńcową, z nadciśnieniem tętniczym powoduje, iż obserwujemy rosnącą populację osób w wieku podeszłym. Osoby te w przyszłości są narażone w dużym odsetku na rozwój HF.

Według wytycznych ESC z 2016 roku dotyczących rozpoznania i leczenia HF ten zespół chorobowy występuje u 1-2% populacji osób dorosłych, przy czym większość pacjentów ma powyżej 70 lat. W populacji Framingham średnia częstość występowania HF wynosiła 8 przypadków na 1000 w populacji w wieku 50-59 lat i wzrastała do 66 przypadków na 1000 w grupie wiekowej 80-89 lat ¹². Niewydolność serca jest najczęstszą izolowaną przyczyną hospitalizacji pośród osób powyżej 65 roku życia w Stanach Zjednoczonych, a ponad 4,9 miliona Amerykanów ma rozpoznaną HF ^{13 14}.

Wyróżnia się niewydolność serca z obniżoną funkcją skurczową (HFrEF), niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF) oraz niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową (HFpEF). Profile pacjentów z HFrEF oraz HFpEF są zgoła odmienne. Wśród pacjentów z HFpEF przeważają kobiety, częściej stwierdza się u nich nadciśnienie tętnicze oraz migotanie przedsionków, a rzadziej chorobę wieńcową ¹⁵. HFrEF to jednostka, która jest zdecydowanie lepiej poznana pod względem patofizjologii oraz leczenia, ale jednocześnie zdecydowanie gorzej rokuje ¹⁶. W wytycznych dotyczących niewydolności serca z 2016 wyodrębniono osobną grupę pacjentów z EF 40-49%,

którą określono mianem niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF).

2.2. Rokowanie w niewydolności serca

W ciągu ostatnich 30 lat osiągnięto znaczną redukcję śmiertelności w HFrEF. Przed erą nowoczesnego leczenia HFrEF, czyli przed rokiem 1990, śmiertelność w ciągu 5 lat od chwili rozpoznania sięgała około 60-70%. W populacji badania Framingham 75% mężczyzn oraz 42% kobiet zmarło w ciągu 5 lat od postawienia rozpoznania HF^{17 18}. Dla porównania, w tym samym czasie śmiertelność 5 - letnia z powodu nowotworów wynosiła w Stanach Zjednoczonych Ameryki około 50%. Obecnie, pomimo znacznej poprawy przeżywalności w HFrEF, rokowanie nadal pozostaje poważne. Pośród pacjentów z HF, leczonych zarówno ambulatoryjnie jak i hospitalizowanych, możemy wyróżnić dwie główne przyczyny zgonów: nagłe zgony arytmiczne oraz zgony spowodowane progresją niewydolności serca w sensie hemodynamicznym.

Pomimo, iż tło HFrEF jest bardzo zróżnicowane, większość przypadków rozwija się na podłożu choroby niedokrwiennej serca. Wśród innych przyczyn można wymienić także nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, cukrzycę, kardiomiopatie, przebyte zapalenie mięśnia sercowego¹⁹.

Z racji niekorzystnych prognoz dotyczących przeżycia w HFrEF powstało wiele skal rokowniczych w HFrEF. Skale te uwzględniają zarówno parametry z badania podmiotowego jak i przedmiotowego. Najpopularniejszą skalą jest Seattle Heart Failure Model (SHFM). Najbardziej niekorzystne rokowanie wiąże się z zaawansowanym wiekiem chorego (powyżej 60 roku życia), współistnieniem cukrzycy, obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory (EF) oraz brakiem implantowanego urządzenia ICD/CRT-D²⁰. Innymi niezależnymi predyktorami, które zwiększają ryzyko zgonu są: klasa NYHA, wymiar lewej komory, wcześniejsze hospitalizacje, płeć męska, niski wskaźnik masy ciała (BMI), niskie ciśnienie rozkurczowe krwi (DBP). Wiele skal uwzględnia także liczne parametry laboratoryjne jak np.: stężenie peptydu natriuretycznego (BNP), obecność

hiponatremii, wzrost stężenia troponiny, parametry elektrokardiograficzne i spiroergometryczne.

3. Implantowane urządzenia w niewydolności serca

3.1. Kardiowerter-defibrylator w niewydolności serca

Okolo 50% zgonów w HF w klasie niewydolności NYHA II i III spowodowanych jest komorowymi zaburzeniami rytmu. Nie udowodniono jednoznacznie żeby farmakoterapia lekami antyarytmicznymi zmniejszała częstość zgonów spowodowanych zaburzeniami rytmu, szczególnie w przypadkach, gdy już wcześniej wystąpiła u danego pacjenta złożona arytmia komorowa^{21 22}. Pomimo, iż większość pacjentów otrzymuje leki antyarytmiczne mogące modulować pojawianie się arytmii komorowej, niestety nie przerywają jej, a nawet - z racji swojego działania proarytmicznego - mogą ją nasilać. To skłoniło do prac nad stworzeniem początkowo zewnętrznego, a potem implantowalnego kardiowertera-defibrylatora.

Pierwszy ICD został skonstruowany przez amerykańskiego kardiologa urodzonego we Warszawie - Michaela Mirowskiego i wszczepiony przez kardiochirurga Levi Watkinsa - 4 lutego 1980 w Johns Hopkins Hospital w Baltimore^{23 24 25}. Od czasów Mirowskiego urządzenie to przeszło prawdziwą rewolucję dotyczącą zarówno jego miniaturyzacji jak i zaawansowania oprogramowania, a jego implantacja stała się rutynowym postępowaniem w codziennej praktyce klinicznej.

Układ jednojamowego kardiowertera-defibrylatora (ICD-VVI) składa się z trzech elementów: elektrody wyczuwającej własny rytm i stymulującej oraz z elektrody defibrylującej, a także z puszki generatora ICD. We współczesnych ICD elektroda stymulująca/wyczuwająca i elektroda defibrylująca są zintegrowane w tym samym elemencie. W układzie kardiowertera-defibrylatora dwujamowego (ICD-DDD) znajduje się kolejna elektroda stymulująca/wyczuwająca w prawym przedsionku w celu dodatkowej stymulacji/wyczuwania impulsów w przedsionku. Układ ICD-DDD pozwala także na dokładniejszą dyskryminację arytmii przedsionkowej od komorowej²⁶. Wskazania do implantacji ICD można podzielić na

prewencję pierwotną i wtórną. Prewencja wtórna obejmuje pacjentów, u których wystąpił utrwalony częstokurcz komorowym lub nagłe zatrzymanie krążenia (SCD) w mechanizmie częstokurczu komorowego (VT) lub migotania komór (VF). Zalecenia dotyczą pacjentów, którzy rokują 1 rok przeżycia w dobrym stanie czynnościowym bez względu na wartość EF. U takich pacjentów udowodniono, iż implantowany ICD przedłuża przeżycie^{27 28}. Kardiowertery-defibrylatory są skuteczne w zapobieganiu bradykardii oraz w terapii potencjalnie śmiertelnych komorowych zaburzeń rytmu serca. Leki antyarytmiczne natomiast mogą redukować częstość występowania tachyarytmii i nagłego zgonu, ale nie zmniejszają śmiertelności całkowitej, a nawet mogą ją zwiększać.

W prewencji pierwotnej nagłego zgonu arytmicznego zaleca się implantację ICD u chorych z objawową HF w klasie niewydolności NYHA II-III, z EF poniżej lub równą 35%, która utrzymuje się pomimo, co najmniej 3-miesięcznej optymalnej farmakoterapii (OMT), którzy rokują 1 rok przeżycia w dobrym stanie czynnościowym. Kardiowerter-defibrylator jest zalecany także u pacjentów: z bezobjawową dysfunkcją skurczową LV (LVEF \leq 30%) o etiologii niedokrwiennej, przynajmniej 40 dni po przebytych MI, z bezobjawową kardiomiopatią (LVEF \leq 30%) o etiologii innej niż niedokrwienna, poddanych optymalnej farmakoterapii w celu zapobiegania nagłym zgonom i przedłużania życia. Przesłankami do stosowania ICD w prewencji pierwotnej SCD stały się wyniki badań: Sudden Cardiac Death in Heart Failure (SCD-HeFT) oraz Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT). Prewencja pierwotna stanowi główne wskazanie do implantacji ICD. Do badania SCD-HeFT włączono pacjentów z kardiomiopatią o podłożu niedokrwiennym lub innym niż niedokrwiennie, bez wcześniej stwierdzanych zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca. Chorych przydzielono losowo do jednej z trzech grup: otrzymującej placebo, amiodaron lub grupy, w której implantowano ICD. Implantowanie ICD zmniejszyło względne ryzyko zgonu o 23% w ciągu obserwacji wynoszącej średnio 45 miesięcy. W badaniu MADIT II natomiast dołączenie ICD do OMT zredukowało względne ryzyko zgonu o 33%. Nie zaleca się implantacji ICD u pacjentów w klasie IV niewydolności wg NYHA, o ile nie są kandydatami do przeszczepu serca, stymulacji resynchronizującej lub wszczepienia urządzenia wspomagającego pracę lewej komory oraz u pacjentów w okresie 40 dni od zawału serca²⁹.

3.2. Kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizującą w niewydolności serca

Jedynie 5-10% pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną funkcją skurczową lewej komory ma wskazania do implantacji CRT. Pacjenci z „szerokim” zespołem QRS mają gorsze rokowanie³⁰. Dyssynchronia skurczu, zwłaszcza śródkomorowa, prowadzi do pogorszenia siły skurczu lewej komory i zmniejszenia objętości wyrzutowej lewej komory. Nieskoordynowany skurcz lewej komory nasila niedomykalność zastawki mitralnej. Dodatkowa elektroda układu CRT implantowana przez zatokę wieńcową do żyły serca pozwala przywrócić synchronię skurczu. Wskazania do implantacji CRT-D mają pacjenci z niewydolnością serca w klasie NYHA II, III lub ambulatoryjnej IV, z $EF \leq 35\%$, z rytmem zatokowym, z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) i czasem trwania zespołu QRS ≥ 130 ms, którzy pomimo OMT prezentują objawy HF. Urządzenie to należy także rozważyć u pacjentów z objawami HF, $EF \leq 35\%$, rytmem zatokowym o morfologii zespołu QRS innej niż LBBB³¹. CRT jest zalecane u pacjentów z HF-rEF niezależnie od klasy NYHA, u których istnieją wskazania do stymulacji komorowej oraz wysokiego stopnia blok przedsionkowo-komorowy, w celu zmniejszenia chorobowości. Wynika to z faktu, że stymulacja RV u pacjentów z wyjściowo obniżoną EF może dodatkowo nasilać dyssynchronię skurczu mięśnia sercowego. Należy także rozważyć CRT u pacjentów z $LVEF \leq 35\%$ w III–IV klasie wg NYHA, w celu poprawy w zakresie objawów oraz zmniejszenia chorobowości i śmiertelności, jeśli mają AF i $QRS \geq 130$ ms. Implantacja taka powinna mieć miejsce, jeżeli zakładamy postępowanie zmierzające do uzyskania wysokiego odsetka stymulacji dwukomorowej lub spodziewany jest powrót rytmu zatokowego.

Opisano wiele czynników, które mają wpływ na skuteczność CRT-D w odwracaniu remodelingu lewej komory. Udowodniono, iż etiologia niedokrwienna i obecność blizny w obrębie ściany dolnopodstawnej lub bocznej lewej komory zmniejszają pozytywny efekt resynchronizacji. Lepszą grupę docelową stanowią kobiety, co wynika najprawdopodobniej z faktu mniejszych wymiarów ciała i serca^{32 33 34}. Dowiedziono także, że im „szerszy” zespół LBBB tym odpowiedź na terapię lepsza. Jednak przy „szerokości” zespołów QRS istotnie przekraczających 200 ms, odpowiedź na terapię resynchronizującą może być już gorsza.

4. Wiek a niewydolność serca

Dane szacunkowe wskazują jednoznacznie, iż liczba osób powyżej 65 roku życia i starszych będzie systematycznie rosła ³⁵. Przewiduje się, że na świecie w latach 2000-2030 nastąpi wzrost tej populacji z 6,9% do 12%. W samych Stanach Zjednoczonych wzrost ten będzie jeszcze większy: z 12,9% do 20%. Starszy wiek wiąże się nieodłącznie z wieloma zmianami w: biologii komórki (długość telomerów, stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny), zwyczajach prozdrowotnych (odżywienie, ćwiczenia fizyczne, opieka stomatologiczna), czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego (stężenie cholesterolu, oporność na insulinę, nadciśnienie tętnicze) i liczbie chorób towarzyszących (przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, niewydolność nerek, zmiany zwyrodnieniowe stawów, nowotwory, depresja, demencja). Nie bez znaczenia pozostaje ograniczenie samodzielności i mobilności w wieku starszym oraz konieczność polegania na osobach trzecich.

Stres oksydacyjny wpływa na kluczowe regulatory homeostazy naczyniowej i kontroluje szereg szlaków sygnałowych związanych z chorobą mięśnia sercowego i naczyń. Reaktywne formy tlenu są wytwarzane przez wewnątrzkomórkowe szlaki molekularne zlokalizowane głównie w mitochondriach, a stres oksydacyjny nasila zaburzenia naczyniowe, sercowe i nerkowe przypisywane hipercholesterolemii, starzeniu się, cukrzycy i niedokrwieniu ³⁶.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wiek starszy można podzielić na:

- od 60-75r.ż. - wiek podeszły (wczesna starość)
- od 75-90r.ż. - wiek starczy (późna starość)
- ≥ 90r.ż. - wiek sędziwy (długowieczność)

Zmiany, które zachodzą wraz z wiekiem, w znacznym stopniu dotyczą układu sercowo-naczyniowego: zmiany w miocytach i komórkach śródbłonna naczyń, starzenie komórek węzła zatokowego, włóknienie myocardium, arytmie, choroby naczyń obwodowych czy wady zastawkowe. Farmakokinetyka i farmakodynamika

leków u osób starszych jest inna. Należy u nich stosować mniejsze dawki leków. Należy się też spodziewać większej liczby działań niepożądanych. Dla przykładu leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwe powodują większą liczbę krwawień u osób starszych, dawki leków β -adrenolitycznych są limitowane spadającym z wiekiem chronotropizmem, a nitraty wywołują u nich hipotonię ortostatyczną częściej niż w populacji ogólnej. Nie tylko zastosowanie leków obarczone jest większą liczbą działań niepożądanych. Także zabiegi inwazyjne mogą prowadzić do powikłań. Nie bez znaczenia pozostaje także rzadko poruszany fakt „przedłużania umierania”. Wydaje się, że pomimo, iż dla osób starszych wydłużenie długości życia jest nadal celem nadrzędnym, to terapie u tej grupy osób powinny być bardziej zindywidualizowane.

Obecnie leczenie osób starszych opiera się na ekstrapolowaniu ogólnie przyjętych wytycznych kardiologicznych. Problem jednak tkwi w tym, iż te wytyczne powstały na podstawie badań, w których to populacja osób starszych po 75 roku życia jest reprezentowana w bardzo małym odsetku, a osób po 80 roku życia nie ma praktycznie wcale w tych badaniach. Średnia wieku w metaanalizie obejmującej populację pacjentów z badań MUST, MADIT I i II, SCDHeEF oraz DEFINITE wyniosła 62 lata, a odsetek pacjentów powyżej 75 roku życia wyniósł 11%.

5. Cele pracy:

1. Ocena wpływu wieku chorych na przeżycie pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory po implantacji kardiowertera-defibrylatora lub kardiowertera- defibrylatora z funkcją resynchronizującą.
2. Ocena wpływu chorób towarzyszących na przeżycie pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory po implantacji kardiowertera- defibrylatora lub kardiowertera- defibrylatora z funkcją resynchronizującą z uwzględnieniem wskaźnika Charlson Comorbidity.
3. Porównanie czasu przeżycia badanej grupy pacjentów z szacowanym czasem przeżycia wg Seattle Heart Failure Model.

6. Metodologia

Badana populacja:

Badanie miało charakter retrospektywny. Do badania zostało włączonych kolejnych 106 pacjentów, którym implantowano *de-novo* kardiowerter- defibrylator (ICD) lub kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji resynchronizującej (CRT-D) w latach od 01.01.2011 do 31.12.2012 w I Klinice Kardiologii Szpitala Klinicznego w Poznaniu. U wszystkich pacjentów okres obserwacji wyniósł 6 lat.

Pacjenci mieli implantowane urządzenia zarówno w ramach prewencji pierwotnej jak i wtórnej. Wszyscy badani prezentowali objawy niewydolności serca z dysfunkcją skurczową określoną na podstawie badania echokardiograficznego. Kryterium włączenia stanowiła frakcja wyrzucania (EF) poniżej 35%. U wszystkich pacjentów oszacowano EF w trakcie hospitalizacji przed wszczęciem urządzenia. W badanej populacji były osoby z niewydolnością serca zarówno o etiologii niedokrwiennej jak i innej niż niedokrwienne. U każdego chorego oszacowano czas przeżycia z uwzględnieniem kalkulatora Seattle Heart Failure Model (SHFM). Czas wyliczony wg wspomnianego kalkulatora porównano następnie z rzeczywistym czasem przeżycia pacjentów. Zebrano także informacje o chorobach współistniejących w celu wyliczenia szacowanego czasu przeżycia wg kalkulatora Charlson Comorbidity (CCI).

Wszyscy włączeni do badania mieli ukończone 18 lat w chwili implantacji urządzenia. Grupa badanych była reprezentowana przez obie płci.

Kryteria wyłączenia z badania:

- frakcja wyrzucania lewej komory (EF) w trakcie hospitalizacji przed implantacją urządzenia ICD/CRT-D >35%

- wiek poniżej 18 lat

Zbierane dane demograficzne i kliniczne pacjentów:

- wiek w momencie implantacji urządzenia ICD/CRT-D
- wiek w momencie ostatniego kontaktu z pacjentem/rodziną pacjenta
- rodzaj implantowanego urządzenia
- płeć
- masa ciała i wzrost
- frakcja wyrzucania lewej komory (EF)
- klasa niewydolności serca według NYHA ,

Obecność chorób współistniejących w celu oszacowania Charlson Comorbidity Index (CCI) z uwzględnieniem:

- nadciśnienia tętniczego
- cukrzycy
- przebytego zawału serca
- przebytej koronaroplastyki
- chorób wątroby (zdefiniowanych wg CCI)
- przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD)
- przebytego udaru mózgu
- przewlekłej niewydolności nerek (CKD)
- choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy
- miażdżycy kończyn dolnych (AOO)
- nowotworów

Badanie echokardiograficzne i ocena EF:

Każdy z pacjentów miał wykonane kontrolne badanie echokardiograficzne przed zabiegiem implantacji ICD lub CRT-D. W badaniu tym w projekcji przymostkowej w osi długiej oceniano: wymiar rozkurczowy lewej komory, wymiar prawej komory, wymiar lewego przedsionka, grubość przegrody międzykomorowej i ściany tylnej, szerokość opuszki aorty.

W badaniu tym obliczano EF. Frakcja wyrzucania lewej komory jest pochodną objętości rozkurczowej i skurczowej lewej komory. EF lewej komory była u wszystkich pacjentów obliczana metodą Simpsona, która polega na zsumowaniu cząstkowych objętości na różnych poziomach mięśnia lewej komory. Obliczenia te dokonywane były w projekcji koniuszkowej czterojamowej oraz dwujamowej.

W celu oszacowania czasu przeżycia z uwzględnieniem kalkulatora Seattle Heart Failure Model (SHFM) zebrano dane dotyczące aktualnie przyjmowanych leków oraz badań laboratoryjnych. Z leków uwzględniono przyjmowanie substancji występujących w kalkulatorze SHFM:

- inhibitorów enzymu konwertującego (ACEI)
- leków β -adrenolitycznych (LBA)
- antagonistów receptora angiotensynowego (ARB)
- antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA)
- diuretyków
- statyn

Z badań laboratoryjnych zgromadzono następujące dane konieczne dla oszacowania przeżycia wg SHFM:

- odsetek limfocytów z krwi obwodowej,
- stężenie peptydu natriuretycznego w surowicy (BNP),

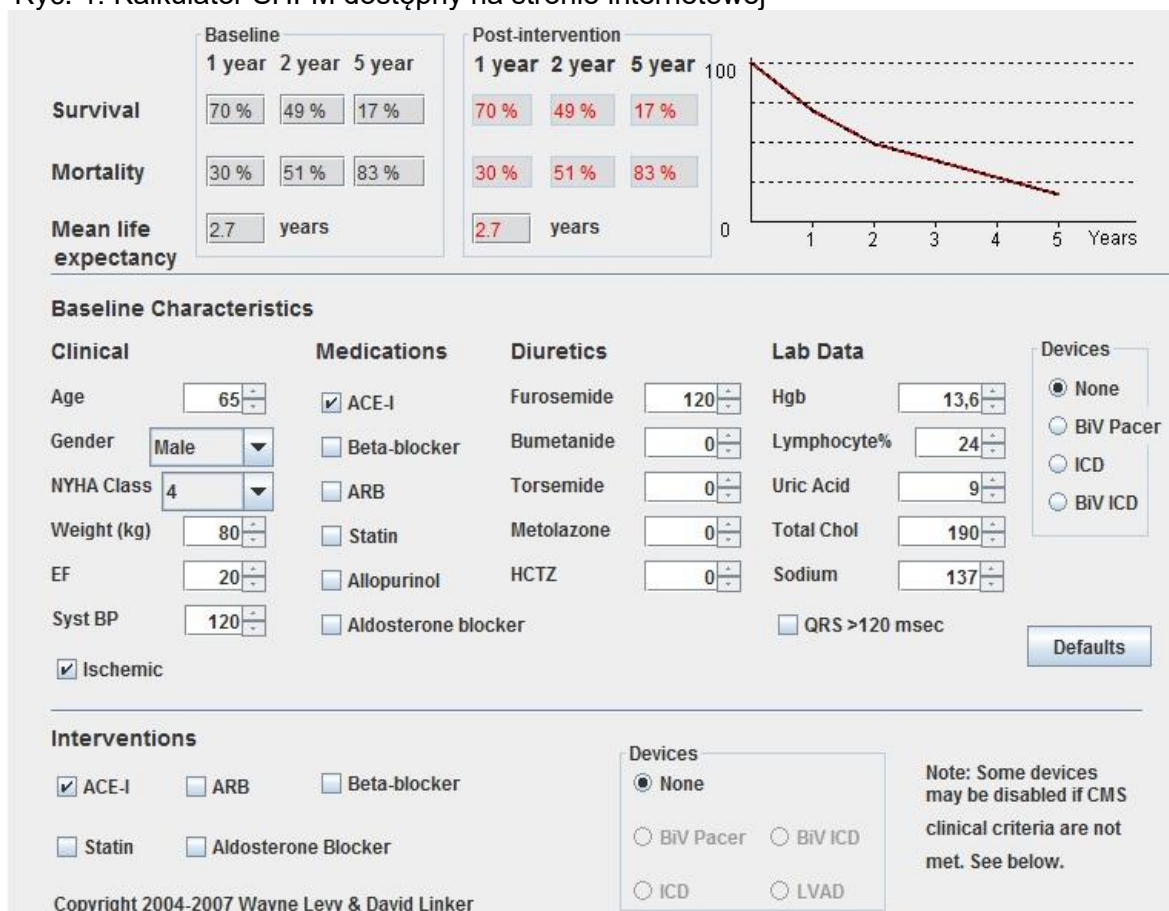
- stężenie sodu w surowicy krwi (Na),
- stężenie kreatyniny w surowicy krwi
- stężenie hemoglobiny we krwi (Hb)
- stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi
- stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi

6.1. Seattle Heart Failure Model (SHFM)

Kalkulator ryzyka zgonu w niewydolności serca - Seattle Heart Failure Model (SHFM) jest jednym z takich kalkulatorów. W tym wieloczynnikowym modelu wzięto pod uwagę szereg parametrów takich jak: wiek, płeć, etiologię niewydolności serca, klasę NYHA, frakcję wyrzucania, skurczowe ciśnienie krwi, stężenie hemoglobiny, odsetek limfocytów w morfologii krwi, stężenie sodu w surowicy, stężenie cholesterolu całkowitego (TC), stężenie kwasu moczowego, stosowane leki i rodzaj wszczepionego urządzenia (kardiowerter-defibrylator lub kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji resynchronizującej). Poprzednie skale ryzyka nie uwzględniały zwykle farmakoterapii, a wiele z nich wymagało danych z badań inwazyjnych. SFHM pozwala na oszacowanie ryzyka zgonu na podstawie powszechnie dostępnych i nieinwazyjnych parametrów laboratoryjnych, demograficznych i danych farmakologicznych. Kalkulator ryzyka SHFM jest dostępny na stronie internetowej:

<https://depts.washington.edu/shfm/app.php?width=1504&height=1003>

Ryc. 1. Kalkulator SHFM dostępny na stronie internetowej



6.2. Charlson Comorbidity Index (CCI)

Wskaźnik współwystępowania Charlson (CCI) jest najczęściej stosowanym wskaźnikiem szacowania ryzyka współchorobowości³⁷. Został opracowany w celu oszacowania rocznej śmiertelności wśród 604 pacjentów w oparciu o dane o współistnieniu chorób towarzyszących uzyskanych z wywiadów od pacjentów w jednym z amerykańskich szpitali. Na przestrzeni lat ulegał wielu modyfikacjom - dodano choćby parametr: wiek pacjenta. Stworzono także internetowe kalkulatory, które na podstawie jednostek chorobowych zakodowanych pod postacią kodów ICD 10 pozwalają estymować wartość CCI. W wersji oryginalnej kalkulator zawiera 17 jednostek chorobowych, w tym cukrzycę z powikłaniami cukrzycowymi, zastoinową niewydolność serca, chorobę naczyń obwodowych, przewlekłą chorobę płuc, łagodną i ciężką chorobę wątroby, hemiplegię, chorobę nerek, białaczkę, chłoniaki,

zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Każdej z tych chorób została przyporządkowana wartość punktowa od 1, 2 przez 3 aż do 6, zgodnie z potencjalnym wpływem na śmiertelność. CCI jest zsumowaną wartością wszystkich punktów. Im wyższy wynik w skali punktowej tym wyższe ryzyko zgonu.

Skala Charlson (CCI) jest obecnie jedną z częściej stosowanych i przebadanych skal do oceny chorób współistniejących nie tylko w HF³⁸. Pozwala ona oszacować prawdopodobieństwo rocznego przeżycia pacjenta po wyjściu ze szpitala. Dla przykładu uzyskanie 5 punktów w tej skali odpowiada 85% ryzyku zgonu w ciągu następnych 12 miesięcy. W zmodyfikowanej formie Charlson Age-Comorbidity Index (CACI) uwzględnia także wiek pacjenta. Za każdą dekadę powyżej 50 roku życia należy dodać dodatkowo punkty: 50-59 rok życia - 1 punkt, 60-69 rok życia - 2 punkty, 70-79 rok życia - 3 punkty itd. CACI pozwala oszacować 10-letnie przeżycie pacjentów z uwzględnieniem wieku i chorób towarzyszących.

Tabela 1. Charlson Comorbidity Index.

Lp.	Jednostka chorobowa	Liczba punktów
1.	zawał serca (1)	1
2.	przewlekła niewydolność serca	1
3.	choroby naczyń obwodowych (2)	1
4.	choroby naczyń mózgowych	1
5.	demencja (3)	1
6.	choroby tkanki łącznej	1
7.	przewlekła obturacyjna choroba płuc	1
8.	choroba wrzodowa przewodu pokarmowego	1
9.	niewydolność wątroby łagodnego stopnia (4)	1
10.	cukrzyca (5)	1
11.	porażenie połowicze	2
12.	niewydolność nerek umiarkowanego/ciężkiego stopnia (6)	2
13.	cukrzyca z ciężkimi powikłaniami narządowymi (7)	2
14.	choroba nowotworowa	2
15.	białaczka	2
16.	chłoniak	2
17.	niewydolność wątroby umiarkowanego/ciężkiego stopnia	3
18.	obecność przerzutów nowotworowych	6
19.	AIDS (8)	6

- 1- Zawał serca dotyczy pacjentów hospitalizowanych, a nie tylko zmian w Ekg
- 2- Obejmuje pacjentów z wszczepionym grafem tętniczym naczyń obwodowych lub tętniakiem aorty piersiowej / brzusznej > 6cm
- 3- Obejmuje pacjentów z przewlekłym zaburzeniem funkcji poznawczych, chorobą Parkinsona, śpiączką o nieznanym przyczynie
- 4- Niewydolność wątroby łagodnego stopnia obejmuje pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby lub marskością wątroby bez nadciśnienia wrotnego, umiarkowanego stopnia z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym ale bez krwawienia z żyłaków przełyku, ciężkiego stopnia z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym i wywiadem krwawienia z żyłaków przełyku
- 5- Z wykluczeniem pacjentów bez terapii tylko na diecie
- 6- Ciężkiego stopnia niewydolność nerek obejmuje pacjentów po przeszczepie nerek, dializowanych lub z mocznicą, umiarkowanego stopnia z poziomem kreatyniny w surowicy >3mg%
- 7- Powikłania obejmują: retinopatię, nefropatię i neuropatię
- 8- Pełnoobjawowe AIDS, z wykluczeniem nosicielstwa HIV

Tabela 2. Szacowany czas przeżycia wg Charlson Comorbidity Index

Liczba punktów wg CCI	Szacowany czas przeżycia 1 roku (%)	Szacowany czas przeżycia 2 lat (%)
0	98	90
1	89	80
2	89	80
3	79	55
4	79	55
5	64	35
6	64	35

6.3. Choroby współistniejące

Choroby współistniejące ujęte w CCI, mogą bezpośrednio wpływać na przebieg HF i powodować progresję tej jednostki chorobowej.

Zawał serca

Choroba niedokrwienna serca jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Pomimo zauważalnego w ostatnich dekadach trendu spadkowego śmiertelności w Europie, nadal choroba niedokrwienna serca odpowiada za ponad 20% wszystkich zgonów^{39 40}. Częstość występowania ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS) ulega redukcji, natomiast obserwujemy wzrost ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS)^{41 42}. Poniżej 60 roku życia ostry zespół wieńcowy występuje nawet 3-4 razy częściej u mężczyzn. Kobiety zapadają na tę jednostkę chorobową średnio około 10 lat później i po osiągnięciu 75 roku życia, to kobiety stanowią większość pacjentów⁴³. Wyniki leczenia reperfuzyjnego u kobiet są gorsze niż u mężczyzn. Fakt ten wynika z opóźnienia

leczenia spowodowanego nietypowymi objawami, z większego odsetka powikłań krwotocznych oraz z bardziej zaawansowanego wieku kobiet w momencie wystąpienia zawału serca ^{44 45}.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc występuje nawet u 30% pacjentów z HF. Nikotynizm leży u podłoża rozwoju tej jednostki, ale jest także przyczyną rozwoju choroby wieńcowej, czyli głównej przyczyny HF. W COPD mamy do czynienia z uogólnioną reakcją zapalną, która także prowadzi do progresji niewydolności serca. Niestety, objawy zarówno COPD, jak i HF mogą być bardzo podobne, stąd są często mylone, a pacjenci z HF mają nierzadko nierozpoznane COPD. Jest to także wynikiem pojawiających się trudności w wykonaniu badania spirometrycznego u pacjentów z HF. Optymalnie byłoby wykonać badanie spirometryczne u pacjenta bez zaostrzenia HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy ⁴⁶. Wielokrotnie mamy do czynienia z sytuacją odwrotną i samo stwierdzenie HF u pacjenta z COPD sprawia także trudność. Rozedma płuc oraz beczkowata klatka piersiowa w znacznym stopniu utrudniają badanie echokardiograficzne.

Do niedawna pacjentom z HF z towarzyszącym COPD odmawiano leczenia betablokerami (LBA) przypisując im zwiększanie obturacji. Myślenie to wynikało z niewielkich badań przeprowadzonych w latach 80-tych i 90-tych poprzedniego stulecia. Obecnie wiadomo, iż LBA zwłaszcza B1-selektywne (tj. bisoprolol, bursztynian metoprololu, nebiwolol), nie są przeciwwskazane w COPD, a poprawiają rokowanie w HF ^{47 48}.

Ciężkie, długotrwałe COPD może się przyczyniać do powstania nadciśnienia płucnego oraz nasilenia prawokomorowej niewydolności serca.

Nie bez znaczenia pozostaje także terapia w przebiegu COPD. O ile wziewne glikokortykosteroidy (GKS) nie mają praktycznie żadnego wpływu na przebieg HF, o tyle doustne GKS przyczyniają się do retencji płynów, wystąpienia obrzęków, wzrostu masy ciała i nasilenia objawów HF. Pacjenci z COPD są także dużo bardziej skłonni do infekcji, a jak wiadomo infekcja jest kluczowym czynnikiem zaostrzenia

HF. Kaszel natomiast, który często towarzyszy zaostrzeniom HF, jest kluczowym objawem COPD. Leki stosowane jako filar leczenia HF - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) mogą jeszcze ten kaszel nasilić. COPD jako choroba towarzysząca pogarsza rokowanie u chorych z HF. Wzrost śmiertelności wynosi od 13% w przypadku łagodnego COPD, do 4-krotnego wzrostu ryzyka w przypadku bardzo ciężkiego COPD. Wynika to z faktu iż COPD jako jednostka chorobowa sama w sobie źle rokuje.

Przewlekła niewydolność nerek (CKD)

U ponad 2/3 pacjentów z HF występuje CKD. Aż u 1/3 pacjentów można rozpoznać przewlekłą chorobę nerek w stadium 3 (oszacowany klirens kreatyniny - eGFR < 60 ml/min/m²). Każdy spadek eGFR o 10 ml/min. przyczynia się do wzrostu śmiertelności rocznej w przebiegu HF o 7%. Współwystępowanie obu tych jednostek jest określane jako zespół sercowo-nerkowy. Spadek eGFR przy zastosowaniu leków moczopędnych w przebiegu zaostrzenia HF jest obserwowanym zjawiskiem i o ile ma charakter przejściowy, nie pogarsza rokowania w HF. Niejednokrotnie obserwujemy w niewydolności serca stopniowy spadek eGFR wynikający z nadmiernej aktywacji układu renina- angiotensyna-aldosteron, aktywacji układu współczulnego, wzrostu czynników nefrotoksycznych

49.

Sukcesywnie pogarszająca się funkcja nerek w sposób istotny wpływa na dalsze leczenie HF. Leki moczopędne, zwłaszcza tiazydowe, mogą być mniej skuteczne. Stężenia w surowicy leków wydalanych głównie przez nerki, m.in.: digoksyny, heparyny, mogą ulec wzrostowi i wymagana będzie redukcja dawek leków.

Cukrzyca

Cukrzyca (DM) jako jednostka chorobowa może pogarszać rokowanie w HF, ale przyczynia się ona także do rozwoju HF jako czynnik rozwoju CAD. Zaburzenia mikrokrążenia oraz zmiany neurohormonalne mogą powodować także

„kardiomiopatię cukrzycową” u podstaw której sama DM jest przyczyną pogarszającej się funkcji skurczowej lewej komory.

6.4. Leki w niewydolności serca

Celem leczenia pacjentów z HF jest nie tylko poprawa ich stanu klinicznego i wydolności fizycznej. Za cel terapii przyjmuje się także zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz redukcję śmiertelności. Udowodniono, iż stosowanie u pacjentów z obniżoną funkcją skurczową lewej komory (HFrEF) leków z grupy β -adrenolityków (LBA), inhibitorów enzymu konwertującego (ACEI) oraz antagonistów receptora angiotensyny (ARB) redukuje śmiertelność. Kalkulator SHFM uwzględnia stosowanie następujących leków: leków β -adrenolitycznych (LBA), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA), antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA), statyn, allopurinolu, diuretyków z uwzględnieniem podziału na furosemid, torasemid i hydrochlorotiazyd. Poprawę rokowania w HF obserwujemy także po nowych lekach, których kalkulator nie obejmuje. Do leków tych należą: iwabradyna ⁵⁰, dapagliflozyna ⁵¹ czy inhibitor neprylizyny – sakubitryl/walsartan ⁵².

Leki uwzględnione przez SHFM:

Leki β -adrenolityczne (LBA)

Leki β -adrenolityczne zmniejszają śmiertelność i chorobowość u objawowych pacjentów z HF z obniżoną funkcją skurczową lewej komory (HFrEF). Jest to efekt niezależny od zastosowania ACEI ^{53 54 55 56}. LBA są zalecane także u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową mięśnia lewej komory oraz u pacjentów po przebytym zawale serca w celu obniżenia śmiertelności w tej populacji pacjentów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)

Podobnie jak leki z grupy LBA, zmniejszają one śmiertelność i chorobowość u pacjentów z HFrEF. Powinny być stosowane u także u pacjentów z bezobjawową

dysfunkcją skurczową lewej komory. Jednak nadal dawki ACEI stosowane w praktyce klinicznej są często suboptymalne.

Antagoniści receptora angiotensyny (ARB)

Wpływ ARB na śmiertelność w HF nie jest do końca potwierdzony, stąd ich zastosowanie powinno być ograniczone do grupy osób nietolerujących ACEI.

Antagonista receptora mineralokortykoidowego (MRA)

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego blokują receptory wiążące aldosteron. Spironolakton lub eplerenon są zalecane u wszystkich objawowych pacjentów z HF (mimo leczenia ACEI i LBA) oraz LVEF \leq 35% w celu zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji z powodu HF ^{57 58}.

Leki moczopędne

Terapia lekami moczopędnymi zmniejsza objawy niewydolności serca. Zarówno leki tiazydowe, jak i silniej działające pętlowe zmniejszają duszność, redukują obrzęki i poprawiają samopoczucie pacjenta. Nie udowodniono do tej pory wpływu tych leków na redukcję śmiertelności w przebiegu HF ^{59 60}. Powszechnym natomiast zjawiskiem jest konieczność zwiększania dawek leków moczopędnych wraz z postępem HF.

Obserwacja odległa:

Badanie miało charakter retrospektywny. Dane o przeżywalności uzyskano na podstawie:

1. telefonu do pacjenta lub jego rodziny
2. daty odbycia ostatniej kontroli w Poradni Kardiowerterów-Defibrylatorów w ciągu ostatnich 6 miesięcy od daty zakończenia obserwacji 6-letniej
3. danych o zgonach uzyskanych z Urzędu Wojewódzkiego

Analiza statystyczna

Zmienne ilościowe podlegające rozkładowi normalnemu przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych i odchyłeń standardowych.

Zmienne ilościowe o nieregularnych rozkładach scharakteryzowano za pomocą mediany oraz zakresu interkwartylowego. Do weryfikacji jednorodności dystrybuant tych zmiennych zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitney'a. Dodatkowo obok każdej liczebności podano procentowy udział w grupie.

Zmiany prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od implantowanego urządzenia oraz wieku badanej grupy chorych wyznaczono metodą limitu iloczynowego Kaplana-Meiera.

Analizę hipotezy istotności wpływu poszczególnych parametrów na przeżycie pacjentów dokonano testem Chi².

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono z zastosowaniem oprogramowania Statistica 10. Wartość p poniżej 0,05 uznano za istotną statystycznie.

7. Wyniki

7.1. Charakterystyka całej badanej populacji

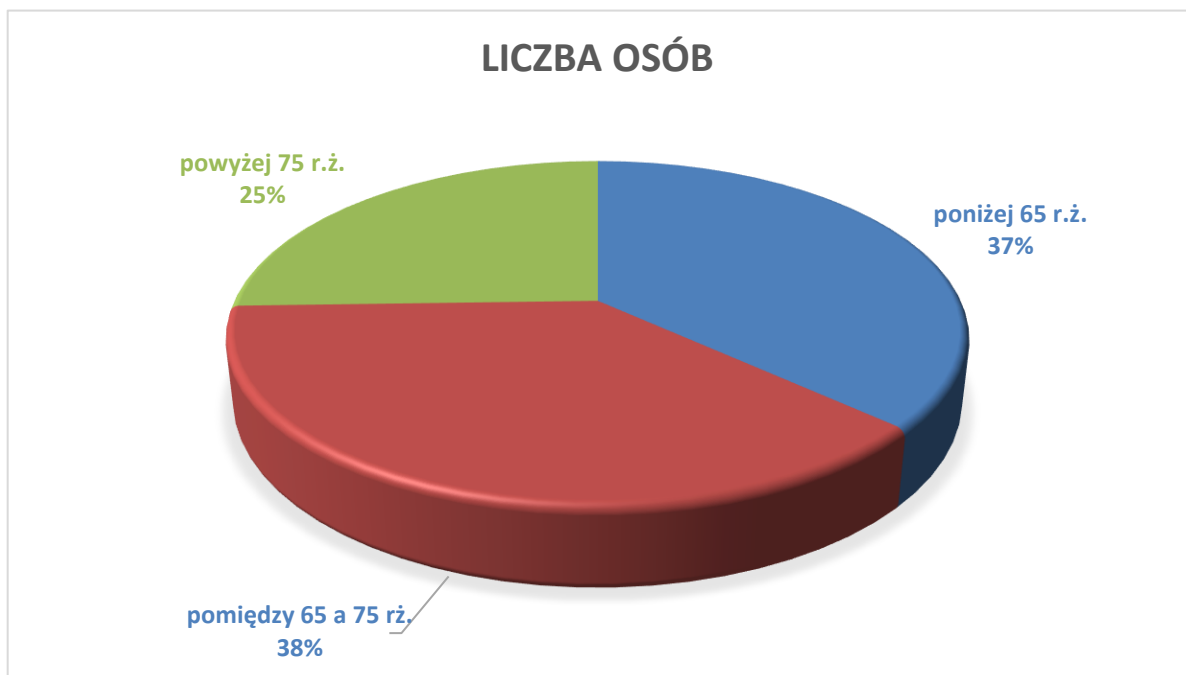
7.1.1. Podział na grupy wiekowe

Do badania włączono łącznie 106 pacjentów. Podzielono ich na 3 grupy wiekowe:

- grupa pierwsza <65 roku życia - 39 osób (36,8%)
- grupa druga ≥65 a 75 rokiem życia - 40 osób (37,7%)
- grupa trzecia ≥75 roku życia - 27 osób (25,5%)

Średni wiek badanej populacji wynosił 65,2 lat ($\pm 12,08$) - najmłodsza osoba miała 22 lata, a najstarsza 85 lat. Na wykresie przedstawiono odsetkowy udział poszczególnych grup wiekowych w całej populacji badanej.

Wykres 1. Podział na grupy wiekowe populacji badanej.



7.1.2. Charakterystyka kliniczna całej badanej populacji

Zdecydowaną większość spośród badanej grupy stanowili mężczyźni - 90 pacjentów (84,9%), kobiety - 16 (15,1%). U znacznego odsetka pacjentów uczestniczących w badaniu występowała choroba wieńcowa: 68 chorych (64,1%) osób było po zawale serca, a 58 osób (54,7%) było po angioplastyce naczyń wieńcowych. Z dużą częstością występowało u pacjentów także nadciśnienie tętnicze - 66 osób (62,2%). Rzadziej natomiast stwierdzono: przewlekłą niewydolność nerek określoną klirenssem nerkowym (eGFR) < 60 ml/min - 44 osoby (41,5%), cukrzycę - 34 osoby (32%) czy przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (COPD) - 16 osób (15%). Najmniej pacjentów miało choroby wątroby - 4 osoby (3,7%) oraz chorobę naczyń obwodowych (AOO) - 8 osób (7,5%). W całej populacji pacjentów średnia wartość EF wynosiła 25%. Większość pacjentów - 97 osób (91,5%) miała implantowane urządzenie kardiowerter-defibrylator lub kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizującą w ramach prewencji pierwotnej, pozostali w ramach prewencji wtórnej.

Tabela 3. Charakterystyka badanej populacji.

	n = 106
wiek	65,2 (95% CI 62,8- 67,5)
pleć męska	90 (84,9%)
prewencja pierwotna	97 (91,5%)
EF	25,6 % (95% CI 24,4-26,7%)
CKD (eGFR<60ml/min)	45 (42,4%)
udar w wywiadzie	8 (7,5%)
HA	66 (62,2%)
PCI	58 (54,7%)
MI	68 (64,1%)
nowotwory	10 (9,4%)
choroby wątroby	4 (3,7%)
AOO	8 (7,5%)
COPD	16 (15%)
DM	34 (32%)

AOO - miażdżycza tętnic kończyn dolnych, CKD - przewlekła niewydolność nerek, COPD - przewlekłe obturacyjna choroba płuc, DM - cukrzyca, EF - frakcja wyrzucania lewej komory, eGFR- współczynnik przesączania kłębuszkowego, HA - nadciśnienie tętnicze, MI - zawał serca, PCI - angioplastyka naczyń wieńcowych

Średni wiek pacjentów w całej populacji wyniósł 65,2 lata. Szacowany czas przeżycia wg SHFM dla całej populacji wynosił 12,5 lat. Spośród parametrów laboratoryjnych: średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 8,85 mmol/l, a odsetek limfocytów w krwi obwodowej potrzebny do „podstawienia” do SHFM 20,6%. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego dla całej populacji wynosiło 163 mg/dl, sodu 136 mmol/l, a kreatyniny 112,79 mmol/l. Szczegółowe wartości wybranych parametrów zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Wartości parametrów uwzględnianych w SHFM dla całej populacji

parametr	średnia	przedział ufności (-/+ 95% CI)	odchylenie standardo we	min	max
wiek [lata]	65,2	62,9 / 67,5	12,1	22,0	85,0
masa ciała [kg]	81,4	78,2 / 84,6	16,7	45,0	120,0
EF [%]	25,6	24,5 / 26,8	5,9	10,0	40,0
RR skurczowe [mmHg]	113,4	110,5 / 116,3	14,9	80,0	160,0
szacowany czas przeżycia [lata]	12,6	11,5 / 13,7	5,6	1,7	28,3
Hb [mmol/l]	8,96	8,6 / 9,3	1,8	6,5	25,0
limf. [%]	20,6	19,4 / 21,9	6,5	7,8	41,2
TC w [mg/dl]	163,0	154,9 / 171,1	41,8	86,9	299,2
Na [mmol/l]	136,1	132,5 / 139,7	18,7	3,0	145,0
kreatynina [mmol/l]	112,8	106,1 / 119,5	34,9	53,0	274,0
średnia dobowa dawka furosemidu [mg]	65,3	49,4 / 81,3	82,6	0,0	480,0

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, RR - ciśnienie tętnicze, SHFM- Seattle Heart Failure Model, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi.

7.1.3. Charakterystyka całej badanej populacji wg stopnia niewydolności nerek

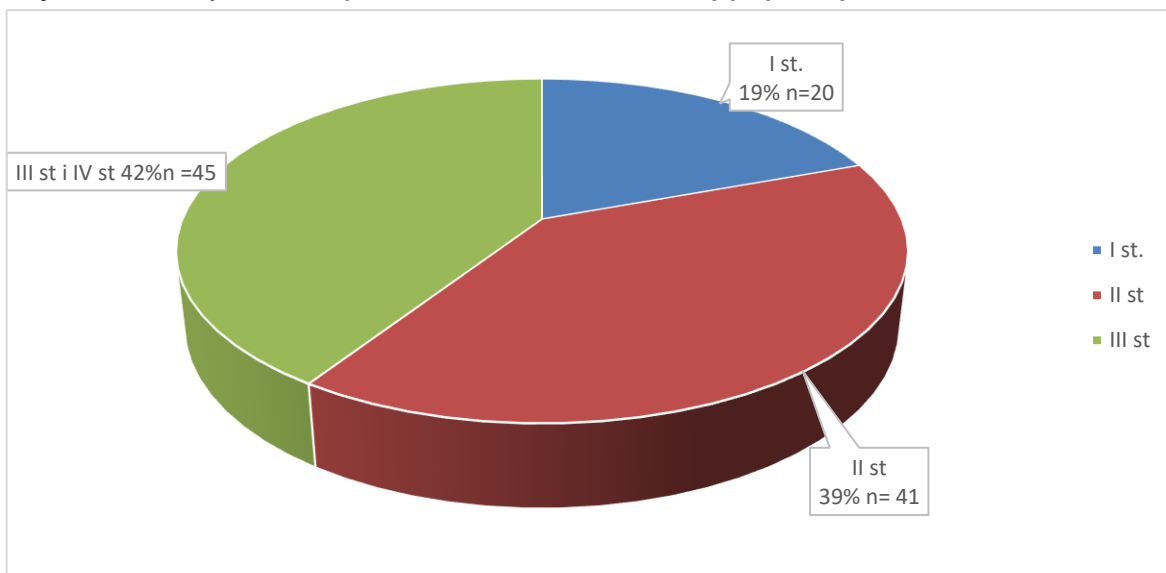
Najwięcej pacjentów znajdowało się w III^o i IV^o stadium przewlekłej niewydolności nerek ze średnim klirensiem kreatyniny oszacowanym na podstawie eGFR= 36,3ml/kg/min - 45 osób (42,4%). Niewiele mniej było w stadium II^o ze średnim eGFR=74,4 ml/kg/min - 41 osób (38,7%). Pośród badanej populacji nie było osób w stadium schyłkowej niewydolności nerek (eGFR <15ml/kg/min lub pacjenci dializowani). Podział pacjentów wg stadium przewlekłej niewydolności nerek przedstawia tabela 5 i wykres 2.

Tabela 5. Podział pacjentów wg stadium przewlekłej niewydolności nerek

stopień CKD wg eGFR [ml/kg/min]	liczba osób	średni eGFR [ml/kg/min]
I st ≥ 90	20 (18,9%)	112,5
II st ≥ 60 a ≤ 89	41 (38,7%)	74,4
III i IV st < 60	45 (42,4%)	36,3

CKD - przewlekła niewydolność nerek, eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego

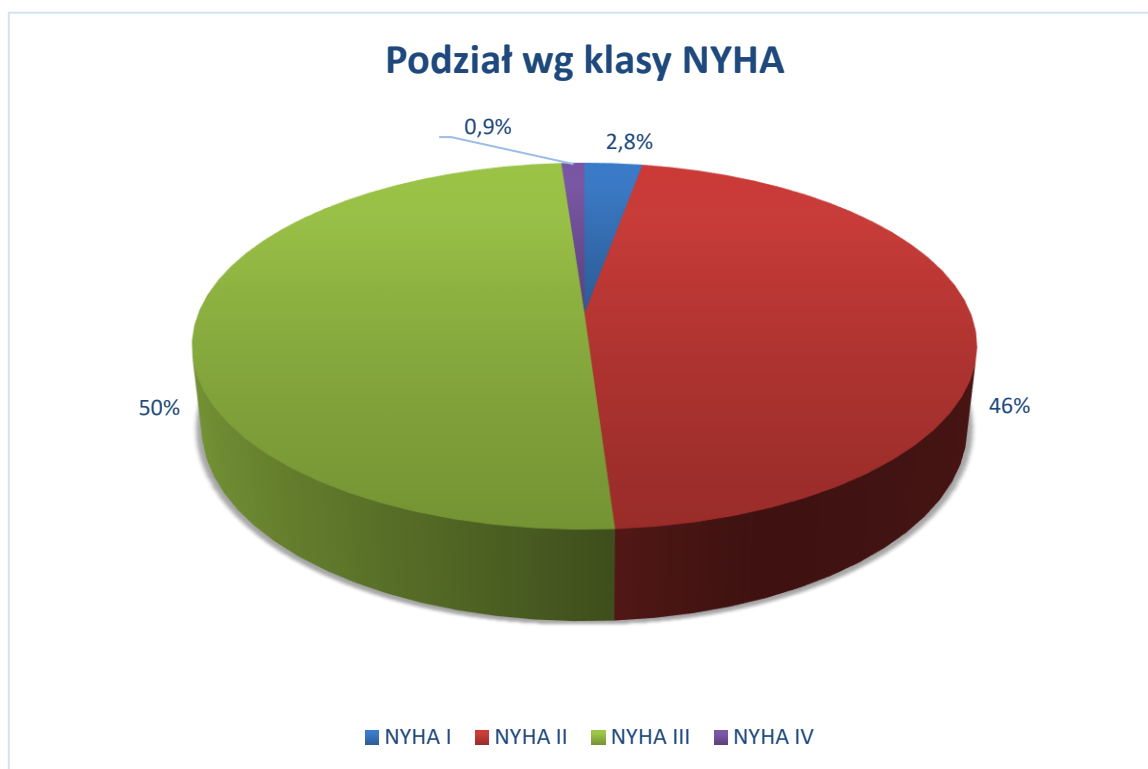
Wykres 2. Stopnie niewydolności nerek w badanej populacji



7.1.4. Podział pacjentów wg klasy NYHA

Najwięcej pacjentów stanowiły osoby w klasie niewydolności serca NYHA III - 53 osoby (50%) i NYHA II - 49 osób (46%). W klasie NYHA I były 3 osoby (2,8%) , a 1 (0,9%) osoba była w ambulatoryjnej klasie NYHA IV. Podział klas NYHA w badanej populacji przedstawia wykres 3.

Wykres 3. Podział badanej populacji wg klasy NYHA



NYHA- klasa niewydolności serca wg Nowojorskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego

7.1.5. Podział pacjentów wg przyjmowanych leków.

Najwięcej pacjentów otrzymało przy wypisie ze szpitala betabloker (LBA) - łącznie 81,1%. Niewiele mniej miało zalecone inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) - łącznie 73,6%. Statynę otrzymało 73,6% chorych, a antagonistę aldosteronu 66%. Pośród całej populacji 70 (66%) osób otrzymywało furosemid. Najmniejszą dobową dawką furosemidu przyjmowanego doustnie było 40mg, a największą 480 mg. Grupy przyjmowanych leków w całej populacji badanej przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Grupy przyjmowanych leków w całej populacji.

przyjmowany lek	liczba chorych (%)
betablokery	86 (81,1%)
inhibitory enzymu konwertującego	78 (73,6%)
antagonista aldosteronu	70 (66%)
statyna	78 (73,6%)
allopuryinol	13 (12,3%)
furosemid	70 (66%)

7.1.6. Podział pacjentów wg Charlson Comorbidity Index (CCI)

Najliczniejszą grupę pacjentów stanowiły osoby mające 2, 3 i 4 punkty wg skali CCI. Kilka osób miało po 5 i 6 punktów. Jedna osoba uzyskała 8 punktów. Mediana uzyskanych punktów wynosiła 3. Rozkład punktacji wg CCI w badanej populacji przedstawia tabela 7.

Tabela 7. Podział pacjentów wg CCI

Liczba punktów wg CCI	Liczba osób
≤1	15 (14,1%)
2	25 (23,6%)
3	26 (24,5%)
4	22 (20,7%)
≥5	18 (16,8%)

CCI - Charlson Comorbidity Index

7.2. Charakterystyka badanej populacji z podziałem na grupy wiekowe.

Stwierdzone różnice w zakresie płci, EF czy chorób towarzyszących: zawału serca, udaru, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nowotworów, chorób wątroby, miażdżycy tętnic kończyn dolnych w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów nie były istotne statystycznie. Charakterystykę badanej populacji z podziałem na grupy wiekowe i choroby towarzyszące zawiera tabela 8.

Tabela.8. Charakterystyka pacjentów z podziałem na grupy wiekowe.

wiek	<65 r.ż. (n=39)	≥65r.ż. i <75r.ż. (n=40)	≥75r.ż. (n=27)	p
płeć męska	36 (92,3%)	34 (85%)	20 (74%)	ns
prewencja pierwotna	36 (92,3%)	35 (87,5%)	26 (96,3%)	ns
EF [%]	25,1 (23,6-27,2)	25,3(23,4-27,3)	26,2(23,8-28,8)	ns
udar w wywiadzie	4 (10,26%)	2 (5%)	2 (7,4%)	ns
HA	23 (58,9%)	25 (62,5%)	18 (66,7%)	ns
PCI	20 (51,3%)	22 (55%)	16 (59,3%)	ns
MI	23 (58%)	26 (65%)	19 (70%)	ns
nowotwory	1 (2,6%)	6 (15%)	3 (11,1%)	ns
choroby wątroby	3 (7,7%)	1 (2,5%)	0	ns
AOO	5 (12,8%)	2 (5%)	1 (3,7%)	ns
COPD	6 (15,4%)	5 (12,5%)	5 (18,5%)	ns
DM	13 (33,3%)	13 (32,5%)	8 (29,6%)	ns

AOO - miażdżycza tętnic kończyn dolnych, CKD - przewlekła niewydolność nerek, COPD - przewlekłe obturacyjna choroba płuc, DM - cukrzyca, EF - frakcja wyrzucania lewej komory, HA - nadciśnienie tętnicze, MI - zawał serca, PCI - angioplastyka naczyń wieńcowych

Nie zanotowano także istotnej statystycznie różnicy pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi w zakresie parametrów laboratoryjnych takich jak: stężenia hemoglobiny, sodu, liczby limfocytów w krwi obwodowej. Wartość wybranych

parametrów kliniczno-laboratoryjnych w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiają tabele: 9, 10, 11.

Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnianych w SHFM dla grupy 1 (wiek <65r.ż.)

parametr	średnia	przedział ufności (-/+95% CI)	odchylenie standardowe	min	max
wiek [lata]	52,3	49,4 / 55,1	8,8	22,0	65,0
masa ciała [kg]	82,5	76,9 / 88,0	17,1	52,0	117,0
EF [%]	25,4	23,6 / 27,2	5,5	10,0	35,0
RR skurczowe [mmHg]	112,7	107,5 / 117,9	15,9	85,0	150,0
szacowany czas przeżycia [lata]	13,7	11,7 / 117,9	6,3	1,7	28,3
Hb [mmol/l]	8,9	8,7 / 9,3	0,9	6,5	11,1
limfocyty [%]	20,9	18,9 / 22,9	5,9	12,3	36,6
TC w [mg/dl]	182,4	166,5 / 198,2	48,8	98,8	299,2
Na [mmol/l]	133,9	126,9 / 140,9	21,5	4,3	144,0
kreatynina [mmol/l]	106,6	96,3 / 116,9	31,8	53,0	213,0
średnia dobowa dawka furosemidu [mg]	75,4	43,0 / 107,7	99,9	0,0	480,0

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, RR - ciśnienie tętnicze, SHFM- Seattle Heart Failure Model, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

Tabela 10. Wartości parametrów uwzględnianych w SHFM dla grupy 2 (wiek ≥ 65 r.ż. a < 75 r.ż.)

parametr	średnia	przedział ufności (-/+95% CI)	odchylenie standardowe	min	max
wiek [lata]	69,3	67,9 / 70,6	4,2	65,0	74,0
masa ciała [kg]	80,3	74,9 / 85,6	16,9	50,0	120,0
EF [%]	25,4	23,4 / 27,3	6,1	10,0	35,0
RR skurczowe [mmHg]	115,7	111,1 / 120,2	14,3	80,0	140,0
szacowany czas przeżycia [lata]	12,3	10,6 / 14,1	5,5	3,0	25,5
Hb [mmol/l]	8,9	8,7 / 9,2	0,7	7,6	10,7
limfocyty [%]	20,9	18,9	6,2	9,3	34,9
TC w [mg/dl]	1572	145,9 / 22,9	35,4	86,9	258,1
Na [mmol/l]	136,1	129,1 / 143,0	21,7	3,0	144,0
kreatynina [mmol/l]	118,7	131,8	41,0	69,3	274,0
średnia dobową dawką furosemidu [mg]	56,4	37,4 / 75,4	58,6	0,0	240,0

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, RR - ciśnienie tętnicze, SHFM- Seattle Heart Failure Model, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

Tabela 11. Wartości parametrów uwzględnianych w SHFM dla grupy 3 (wiek ≥ 75 r.ż.)

parametr	średnia	przedział ufności (-/+95% CI)	odchylenie standardowe	min	max
wiek [lata]	77,9	76,9 / 78,9	2,5	75,0	85,0
masa ciała [kg]	81,6	75,1 / 88,0	16,4	45,0	110,0
EF [%]	26,3	23,8 / 28,8	6,3	15,0	40,0
RR skurczowe [mmHg]	110,9	105,2 / 116,8	14,4	90,0	160,0
szacowany czas przeżycia [lata]	11,3	9,4 / 13,2	4,8	5,0	26,6
Hb [mmol/l]	8,9	7,7 / 10,3	3,3	6,8	25,0
limfocyty [%]	19,7	16,6 / 22,8	7,8	7,8	41,2
TC w [mg/dl]	143,7	133,3	26,1	106,5	213,8
Na [mmol/l]	139,2	138,0 / 154,0	2,9	133,0	145,0
kreatynina [mmol/l]	112,9	101,8 / 124,1	28,1	66,0	184,0
średnia dobowa dawka furosemidu [mg]	63,7	29,6 / 97,8	86,1	0,0	360,0

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, RR - ciśnienie tętnicze, SHFM- Seattle Heart Failure Model, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

Nie znaleziono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wspomnianymi grupami wiekowymi w zakresie rodzaju przyjmowanych grup leków: betablokerów, antagonistów receptora mineralokortykoidowego, inhibitorów enzymu konwertującego czy statyny. Dane przedstawia tabela 12.

Tabela.12. Rodzaje leków stosowanych w poszczególnych grupach wiekowych

przyjmowany lek	<65 r.ż.	≥65r.ż. i <75r.ż.	≥75r.ż	p
LBA	34 (87%)	28 (70%)	24 (88,9%)	ns
ACEI	33 (84,6%)	26 (65%)	19 (70%)	ns
MRA	29 (74,4%)	25 (62,5%)	16 (59,2%)	ns
statyna	26 (66,7%)	31 (77,5%)	21 (77,8%)	ns

ACEI - inhibitory enzymu konwertującego, LBA - leki β -adrenolityczne, MRA - antagonistą receptora mineralokortykoidowego

7.2.1. Analiza różnic pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi.

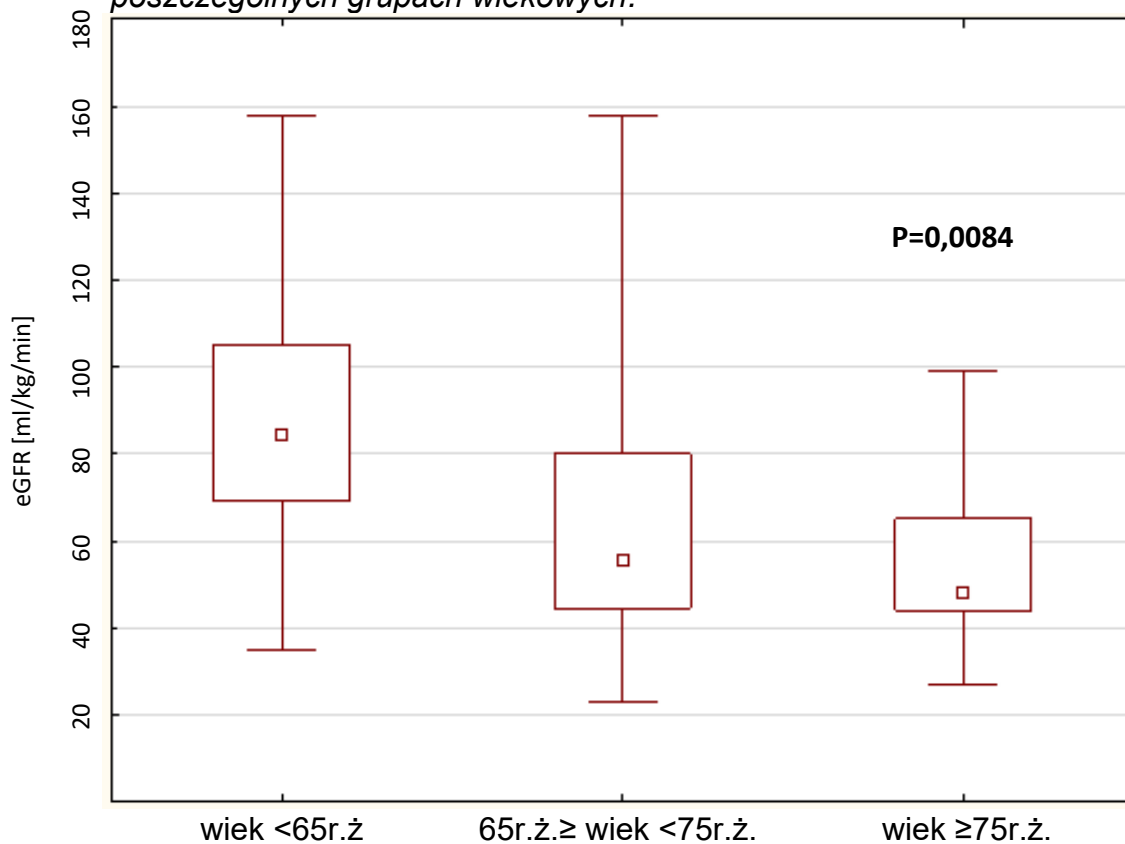
Wystąpiła istotna statystycznie różnica pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi w zakresie występowania przewlekłej niewydolności nerek (tabela 13). Osoby z grupy najmłodszej prezentowały najwyższy eGFR, a osoby z grupy najstarszej ≥ 75 r.ż. miały najbardziej upośledzoną funkcję nerek ($p=0,0084$). Średni eGFR dla grupy 1 wynosił 73 ml/min, a dla grupy 3 wynosił 36 ml/min.

Tabela 13. Różnica w zakresie występowania niewydolności nerek w poszczególnych grupach wiekowych

CKD	wiek <65r.ż Grupa 1	65r.ż.≥ wiek <75r.ż. Grupa 2	wiek ≥ 75 r.ż. Grupa 3	p
eGFR ≥ 60 [ml/kg/min]	30 osób (76,9%)	21 osób (52,5%)	11 osób (40,7%)	0,0084
eGFR<60 [ml/kg/min]	9 osób (23,1%)	19 osób (47,5%)	16 osób (59,3%)	

CKD - przewlekła niewydolność nerek , eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego,

Wykres 4. Klirens kreatyniny (eGFR ml/kg/min.) w surowicy krwi w poszczególnych grupach wiekowych.



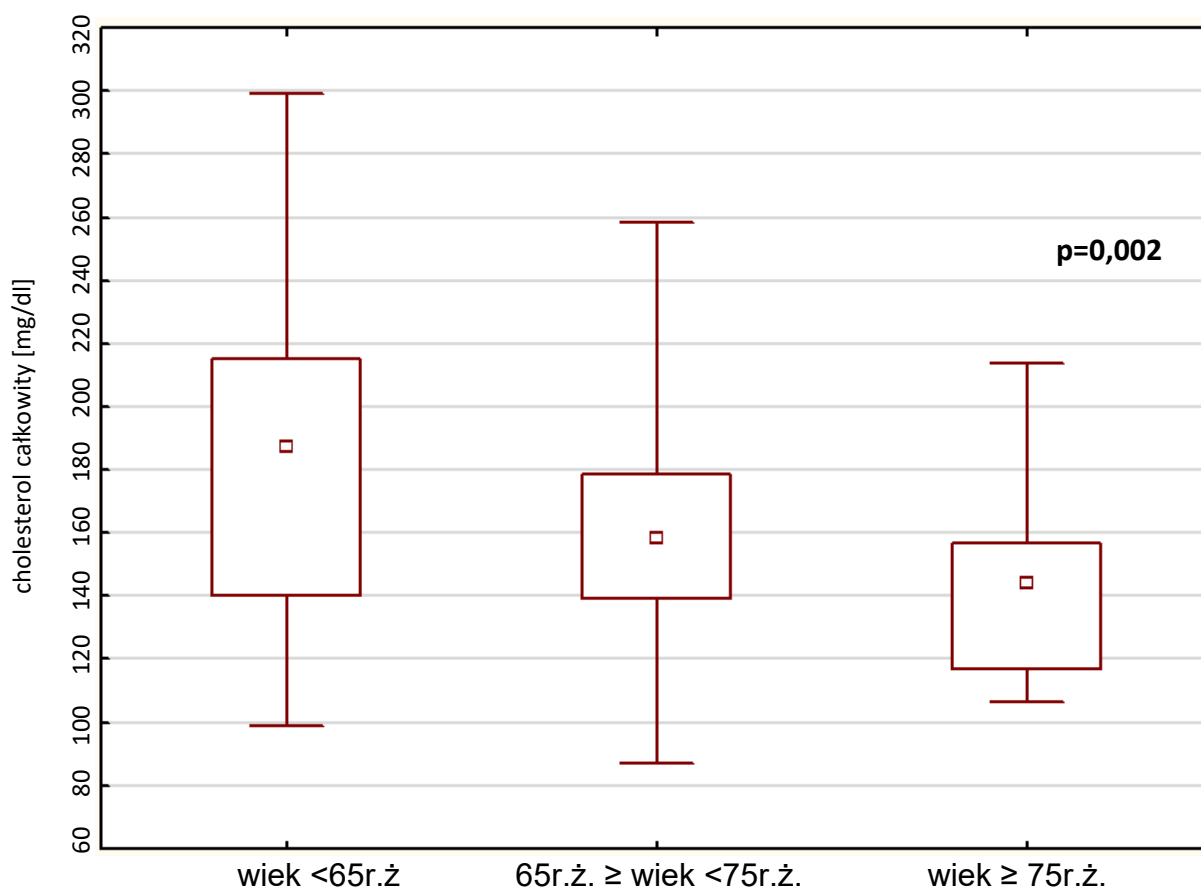
Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w stężeniu cholesterolu całkowitego w surowicy krwi pomiędzy grupą wiekową 1 a 3 czyli pomiędzy grupą osób najstarszych i najmłodszych ($p=0,002$). Nie zaobserwowano natomiast różnicy pomiędzy grupą 1 i 2 oraz 2 i 3 (wykres 5). Średnie stężenie cholesterolu całkowitego dla populacji najmłodszej wynosiło 182,36 mg/dl, podczas gdy u osób najstarszych powyżej 75 roku życia - 143,7 mg/dl (tabela 14).

Tabela. 14. Stężenia cholesterolu całkowitego w poszczególnych grupach wiekowych

TC	wiek <65r.ż Grupa 1	65r.ż. ≥ wiek <75r.ż. Grupa 2	wiek ≥75r.ż. Grupa 3	p
średni	186,53	157,50	143,70	0,002
min	98,84	86,92	106,63	
max	299,23	258,07	213,84	
SD	48,82	35,36	26,14	

SD - odchylenie standardowe, TC - całkowity poziom cholesterolu we krwi

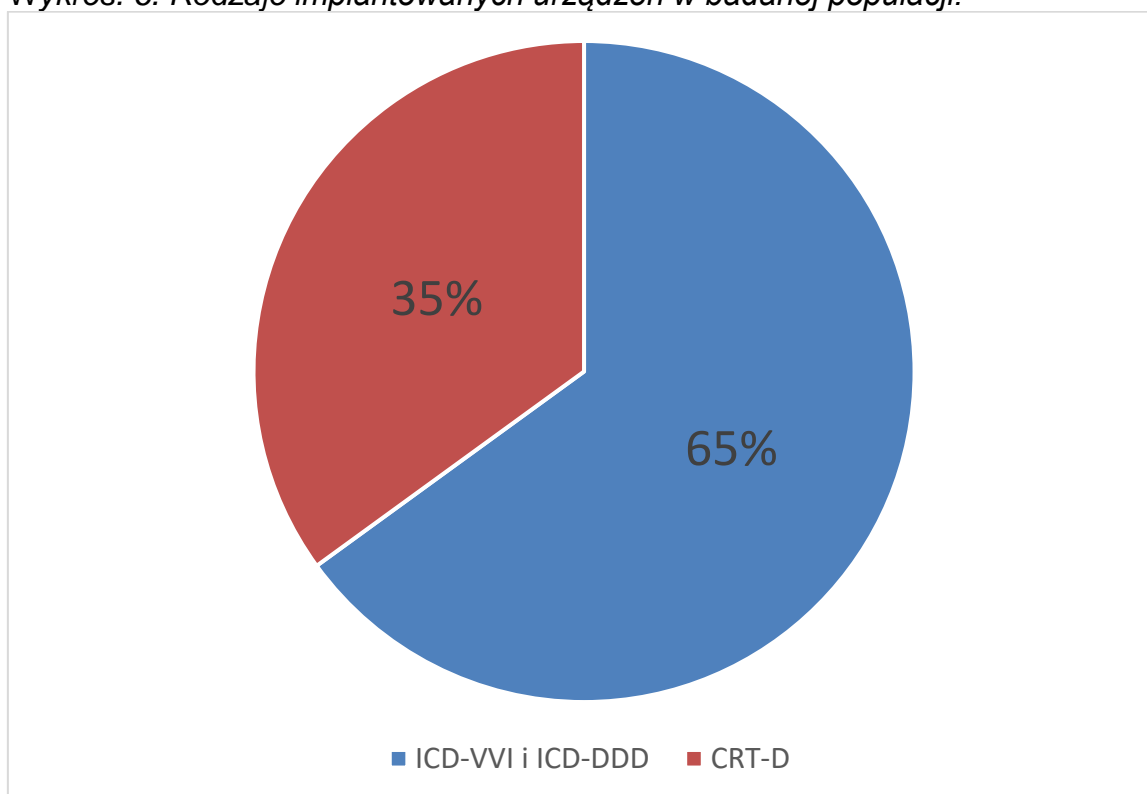
Wykres 5. Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi w mg/dl w poszczególnych grupach wiekowych.



7.3. Charakterystyka badanej populacji z podziałem na implantowane ICD i CRT-D

Spośród 106 pacjentów 69 osób (65%) miało implantowany kardiowerter-defibrylator jednojamowy i dwujamowy (ICD-VVI i ICD-DDD), a 37 (35%) osób miało kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji resynchronizującej (CRT-D) (wykres 7).

Wykres. 6. Rodzaje implantowanych urządzeń w badanej populacji.



ICD-VVI - kardiowerter-defibrylator jednojamowy, ICD-DDD - kardiowerter-defibrylator dwujamowy, CRT-D - kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji resynchronizującej

Pacjenci z implantowanym ICD byli młodsi w porównaniu do chorych z CRT-D (62 vs. 70 lat). W obydwu rodzajach urządzeń dominowała płeć męska. Nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie występowania chorób towarzyszących (tabela 15).

Tabela. 15. Charakterystyka pacjentów z implantowanymi urządzeniami (ICD vs CRT-D).

	ICD (n=69)	CRT-D (n=37)	p
wiek [lata]	62 ±12	70±10	0,05
pleć męska	60 (86%)	30 (81%)	ns
EF [%]	25,4 %	23,5%	ns
prewencja pierwotna	62 (89%)	35 (94,6%)	ns
CKD [eGFR<60ml/min]	24 (34,7%)	20 (54%)	ns
udar	5 (7,2%)	3 (8,1%)	ns
HA	45 (65,2%)	21 (56,7%)	ns
PCI	41 (59,4%)	17 (45,9%)	ns
MI	44 (63,7%)	24 (64,8%)	ns
nowotwory	3 (4,3%)	7 (18,9%)	ns
choroby wątroby	4 (5,8%)	0	ns
AAO	5 (7,2%)	3 (8,1%)	ns
COPD	10 (14,5%)	6 (16,2%)	ns
DM	25 (36,2%)	9 (24,3%)	ns

AAO - miażdżycza tętnic kończyn dolnych, CKD - przewlekła niewydolność nerek, COPD - przewlekłe obturacyjna choroba płuc, DM - cukrzyca, EF - frakcja wyrzucania lewej komory, eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego HA - nadciśnienie tętnicze, MI - zawał serca, PCI - angioplastyka naczyń wieńcowych

Nie stwierdzono także różnicy statystycznej pomiędzy grupami w zakresie rodzaju przyjmowanych leków: betablokerów, ACEI, antagonistów aldosteronu, statyn (tabela 16).

Tabela 16. Grupy przyjmowanych leków z podziałem na implantowane urządzenia

lek	ICD	CRT-D	p
LBA	54 (78,8%)	32 (86,5%)	ns
ACEI	49 (71%)	29 (78,4%)	ns
MRA	44 (63,7%)	26 (70,3)	ns
statyna	51 (73,9%)	27(72,9%)	ns

ACEI - inhibitory enzymu konwertującego, ICD - kardiowerter-defibrylator, CRT-D - kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizującą, LBA - leki β -adrenolityczne, MRA - antagonistą receptora mineralokortykoidowego

Tabela 17. Wartości parametrów uwzględnianych w SHFM dla populacji z ICD

parametr	średnia	przedział ufności (-/+95% CI)	odchylenie standardowe	min	max
wiek [lata]	62,4	59,5 / 65,3	12,1	22,0	80,0
masa ciała [kg]	83,7	79,6 / 87,7	16,80	50,0	120,0
EF [%]	26,7	25,3 / 28,1	5,83	10,0	40,0
RR skurczowe [mmHg]	114,7	111,1 /118,3	15,0	85,0	160,0
szacowany czas przeżycia [lata]	13,3	11,9 / 14,7	5,9	1,7	28,3
Hb [mmol/l]	8,8	8,6 / 9,0	0,8	6,5	11,1
TC w [mg/dl]	165,9	155,1 /176,7	44,9	98,1	299,2
Na [mmol/l]	136,5	132,6 /140,5	16,5	4,3	145,0
kreatynina [mmol/l]	108,9	100,9 /116,8	32,9	53,0	213,0
eGFR [ml/kg/min]	76,5	69,7 / 83,3	28,2	35,0	158,0
średnia dobową dawką furosemidu [mg]	71,0	48,9 / 93,1	92,1	0,0	480,0

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, RR - ciśnienie tętnicze, SHFM- Seattle Heart Failure Model, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

Tabela 18. Wartości parametrów uwzględnianych w SHFM dla populacji z CRT-D

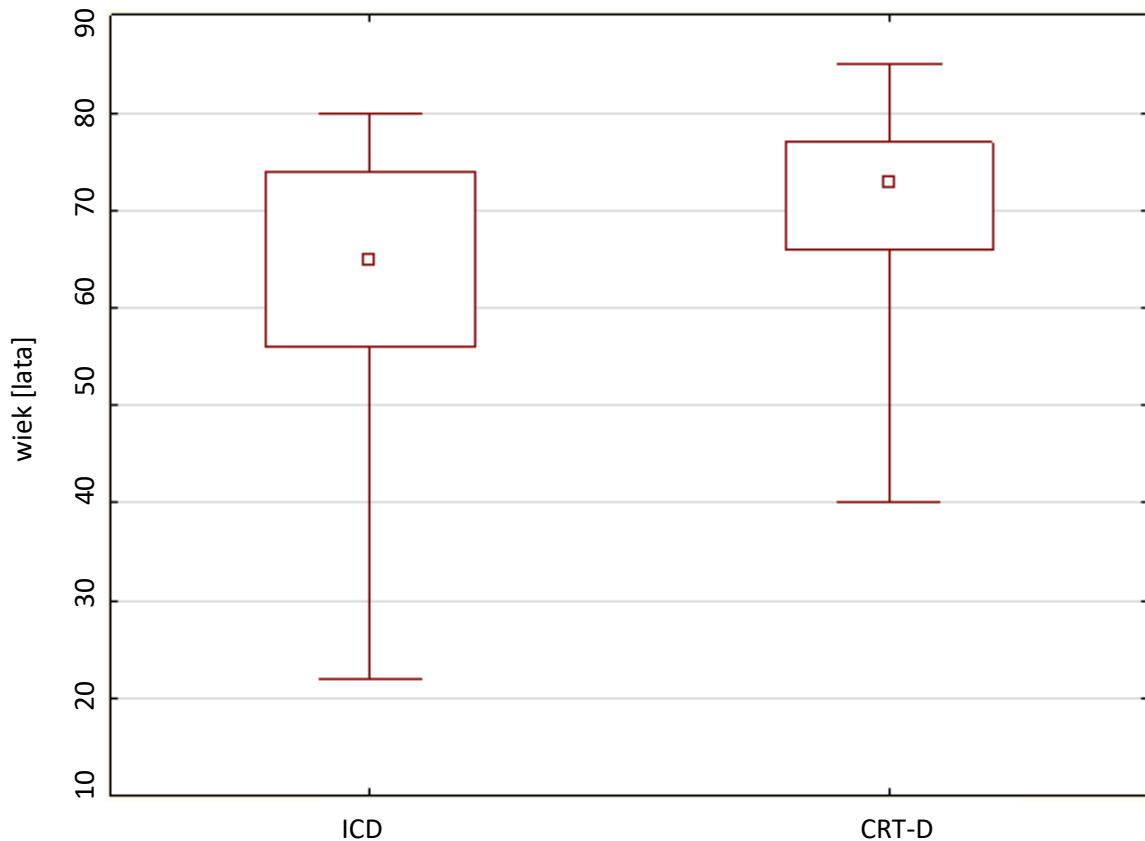
parametr	średnia	przedział ufności (-/+95% CI)	odchylenie standardowe	min	max
wiek [lata]	70,4	66,9 / 73,9	10,3	40,0	85,0
masa ciała [kg]	77,2	71,9 / 82,5	15,9	45,0	105,0
EF [%]	23,6	21,8 / 25,5	5,6	10,0	35,0
RR skurczowe [mmHg]	110,8	105,9 / 115,8	14,7	80,0	140,0
szacowany czas przeżycia [lata]	11,3	9,7 / 12,8	4,7	3,0	25,5
Hb [mmol/l]	9,2	8,3 / 10,2	2,8	6,8	25,0
TC w [mg/dl]	157,7	146,0 / 169,4	35,0	86,9	259,6
Na [mmol/l]	135,3	127,8 / 145,0	22,5	3,0	144,0
kreatynina [mmol/l]	120,2	107,6 / 142,8	37,5	66,0	274,0
eGFR [ml/kg/min]	56,3	49,3 / 63,3	21,0	23,0	110,0
średnia dobową dawkę furosemidu [mg]	54,4	34,2 / 74,7	59,8	0,0	240,0

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, RR - ciśnienie tętnicze, SHFM- Seattle Heart Failure Model, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

7.3.1. Analiza różnic pomiędzy poszczególnymi grupami ICD i CRT-D.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy wiekiem chorych, którym implantowano ICD a CRT-D. Osoby z CRT-D były starsze. Średnia wieku w populacji z implantowanym ICD wynosiła 62 ± 12 lata, a wśród osób z CRT-D - 70 ± 10 lat.

Wykres 7. Różnica wieku pomiędzy osobami z implantowanym ICD a CRT-D



7.4. Różnice pomiędzy chorymi, którzy zmarli, a tymi co przeżyli.

Pacjenci żyjący i zmarli nie różnili się istotnie statystycznie pod względem chorób towarzyszących. Istotną statystycznie różnicą okazało się przebycie koronaroplastyki (PCI). Wśród 71 osób żyjących 63% miało implantowany stent do naczyń wieńcowych, podczas gdy wśród zmarłych było to 37%. Co ważne, w obu grupach był podobny odsetek przebytych zawałów serca. Dane przedstawia tabela 19.

Tabela 19. Różnice w parametrach klinicznych pomiędzy chorymi, którzy zmarli i przeżyli

	żyjący	zmarli	P
wiek	66 ± 10	71 ± 12	ns
płeć męska	61 (85,9%)	29 (82,8%)	ns
prewencja pierwotna	5 (7,0%)	4 (11,4%)	ns
CKD (eGFR<60ml/min)	30 (42,2%)	14 (40,0%)	ns
udar	5 (7,0%)	3 (8,5%)	ns
HA	48 (67,6%)	18 (51,4%)	ns
PCI	45 (63,4%)	13 (37,1%)	0,01
MI	48 (67,6%)	20 (57,1%)	ns
nowotwory	8 (11,2%)	2 (5,7%)	ns
choroby wątroby	2 (2,8%)	2 (5,7%)	ns
AAO	7 (9,9%)	1 (2,9%)	ns
COPD	9 (12,6%)	7 (20%)	ns
DM	24 (33,8%)	10 (28,6%)	ns

AAO - miażdżyca tętnic kończyn dolnych, CKD - przewlekła niewydolność nerek, COPD - przewlekłe obturacyjna choroba płuc, DM - cukrzyca, EF - frakcja wyrzucania lewej komory, eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego HA - nadciśnienie tętnicze, MI - zawał serca, PCI - angioplastyka naczyń wieńcowych

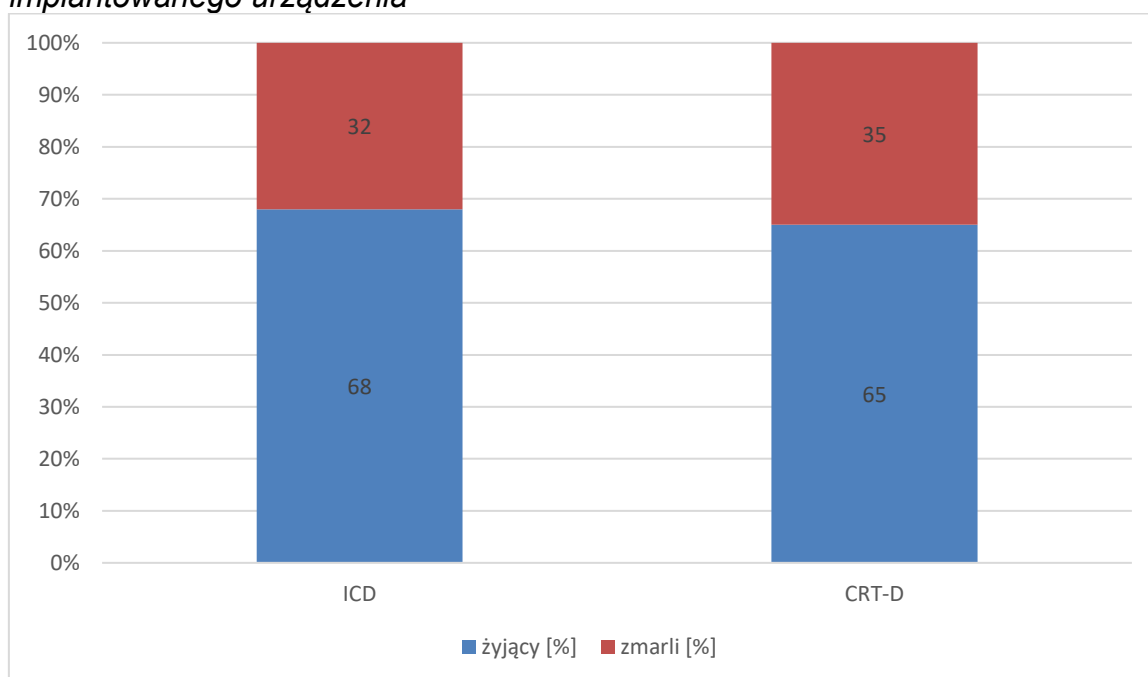
Pacjenci, którzy przeżyli nie różnili się od tych, którzy zmarli pod względem: wieku, EF, ciężaru ciała i klasy NYHA, a także pod względem występowania chorób towarzyszących.

Procentowy udział implantowanych urządzeń w obu grupach pacjentów zestawiono w tabeli 20. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie zgonów pomiędzy osobami, które miały implantowane ICD a osobami z CRT-D.

Tabela 20. Podział śmiertelności wg implantowanego urządzenia

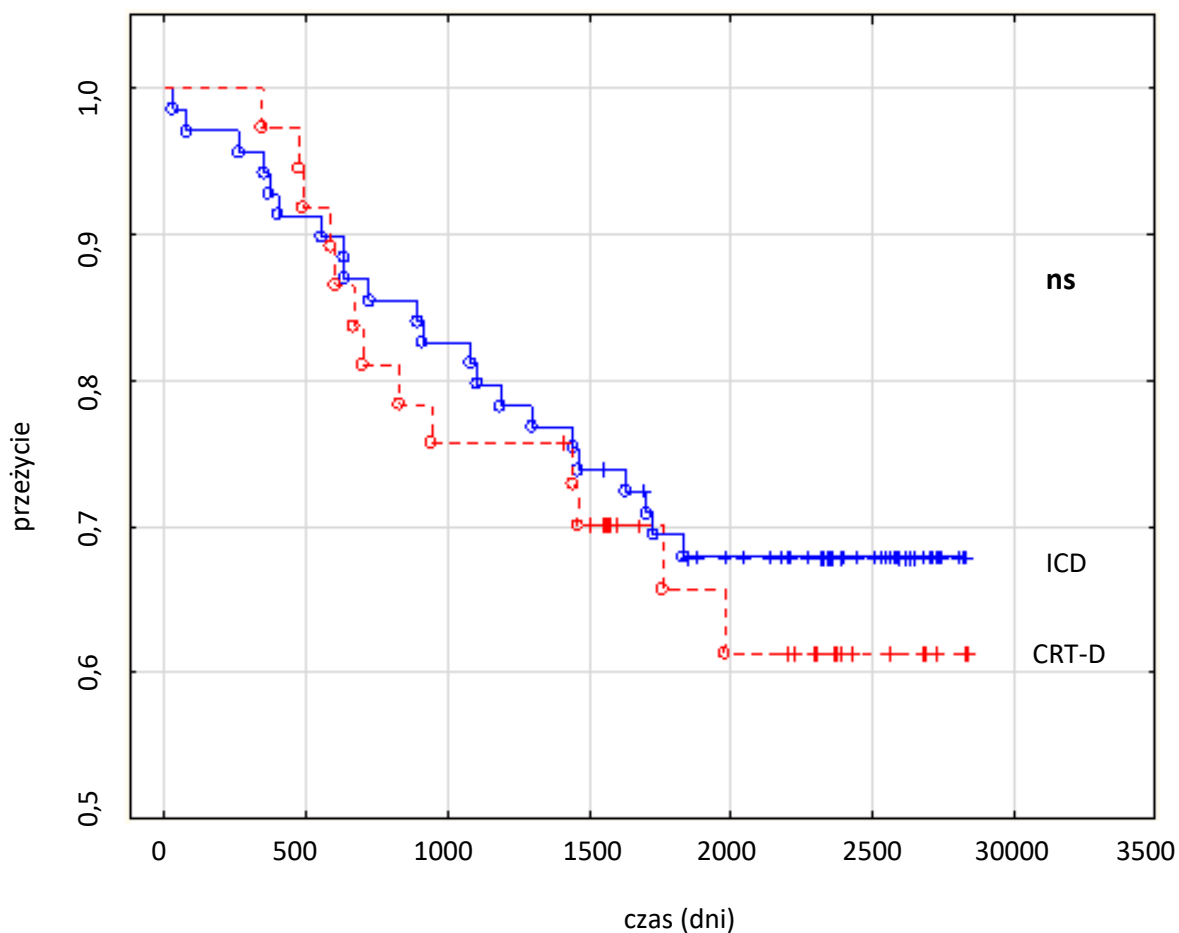
rodzaj urządzenia	żyjący (n=71)	zmarli (n=35)	p
ICD	47 (66,2%)	22 (62,8%)	ns
CRT-D	24 (33,8%)	13 (37,1%)	

Wykres 8. Śmiertelność w okresie obserwacji w zależności od rodzaju implantowanego urządzenia



ICD - kardiowerter-defibrylator, CRT-D - kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizującą

Wykres 9. Krzywe przeżycia w zależności od implantowanego urządzenia ICD a CRT-D.



ICD - kardiowerter-defibrylator, CRT-D - kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji resynchronizującej

Nie zaobserwowano także istotnej różnicy pomiędzy odsetkiem pacjentów przyjmujących poszczególne grupy leków w populacji osób żyjących i zmarłych (tabela 21).

Tabela 21. Odsetek pacjentów przyjmujących leki poszczególnych grup w zależności od przeżycia.

przyjmowany lek	żyjący	zmarli	p
LBA	55 (78,6%)	31 (86%)	ns
ACEI	50 (71%)	28 (77%)	ns
MRA	44 (62%)	26 (72%)	ns
statyna	51 (71,4%)	27 (75%)	ns
allopuryinol	7 (10%)	6 (16,6%)	ns

ACEI - inhibitory enzymu konwertującego, LBA - leki β -adrenolityczne, MRA - antagonist receptoru mineralokortykoidowego

Stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę w średniej dawce furosemidu pomiędzy osobami, które przeżyły, a tymi które zmarły ($p= 0,00028$).

Tabela 22. Różnica w dawkach przyjmowanego furosemidu pomiędzy grupą zmarłych oraz tymi, którzy przeżyli.

	przeżyli	zmarli	p
średnia dobową dawką furosemidu [mg]	41,4 (0-160)	112 (0-480)	0,00028

7.5. Śmiertelność pacjentów z uwzględnieniem SHFM

Na podstawie kalkulatora Seattle Heart Failure Model biorąc pod uwagę: wiek, płeć, przyjmowane leki, rodzaj implantowanego urządzenia, klasę NYHA, frakcję wyrzucania lewej komory, parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny, odsetek limfocytów w morfologii, poziom sodu w surowicy, stężenie kwasu moczowego, dla każdego pacjenta wyznaczono prognozowaną śmiertelność w okresie jednego, dwóch i pięciu lat oraz porównano te wartości z rzeczywistą śmiertelnością pacjentów w badanej grupie.

Analogicznie dokonano porównania śmiertelności oszacowanej wg kalkulatora SHFM ze śmiertelnością rzeczywistą w poszczególnych predefiniowanych grupach wiekowych. Dane dla całej populacji oraz poszczególnych grup wiekowych przedstawiają tabele 23, 24, 25, 26.

Tabela 23. Szacowana i rzeczywista śmiertelność wg SHFM dla całej populacji.

śmiertelność w latach	szacowana śmiertelność wg SHMF (%)	rzeczywista śmiertelność w badanej populacji (%)
1-letnia	5,2%	4,7%
2-letnia	10,0%	16,0%
5-letnia	23,6%	31,1%

Tabela 24. Szacowana i rzeczywista śmiertelność wg SHFM dla populacji <65r.ż.

śmiertelność w latach Pacjentów <65r.ż.	szacowana śmiertelność wg SHMF (%)	rzeczywista śmiertelność w badanej populacji (%)
1-letnia	5,5%	5,0%
2-letnia	10,3%	15%
5-letnia	22,5%	30%

Tabela 25. Szacowana i rzeczywista śmiertelność wg SHFM dla populacji ≥65rż a 75r.ż.

śmiertelność w latach pacjentów ≥65r.ż. a 75r.ż.	szacowana śmiertelność wg SHMF (%)	rzeczywista śmiertelność w badanej populacji (%)
1-letnia	4,9%	5,7%
2-letnia	9,6%	17,1%
5-letnia	23,4%	20%

Tabela 26. Szacowana i rzeczywista śmiertelność wg SHFM dla populacji ≥ 75r.ż.

śmiertelność w latach pacjentów ≥75r.ż.	szacowana śmiertelność wg SHMF (%)	rzeczywista śmiertelność w badanej populacji (%)
1-letnia	5,3%	3,2%
2-letnia	10,1%	16,1%
5-letnia	25,3%	45,1%

Kalkulator SHFM poza szacunkową śmiertelnością 1-, 2- i 5-letnią pacjentów pozwala także estymować czas życia pacjentów na podstawie wymienionych wyżej zmiennych.

Oszacowano przybliżony czas życia wg kalkulatora SHFM dla całej populacji chorych a także szacowany czas życia dla osób, które zmarły z uwzględnieniem poszczególnych grup wiekowych.

Tabela 27. Szacowany czas przeżycia wg SHFM

	szacowany czas przeżycia (lata)
cała populacja	12,6
<65r.ż.	13,7
≥65r.ż. a <75r.ż.	12,3
≥75r.ż.	11,3

Tabela 28. Szacowany czas przeżycia badanej populacji wg SHFM

	szacowany czas przeżycia tych co zmarli [lata] - mediana	szacowany czas przeżycia tych co przeżyli [lata] - mediana
cała populacja	9,5	12,4
<65r.ż.	12,6	13,6
≥65r.ż. a <75r.ż.	8,2	11,5
≥75r.ż.	8,1	10,6

Zanotowane różnice pomiędzy szacowanym a rzeczywistym czasem przeżycia nie były istotne statystycznie.

7.6. Śmiertelność pacjentów z uwzględnieniem CCI

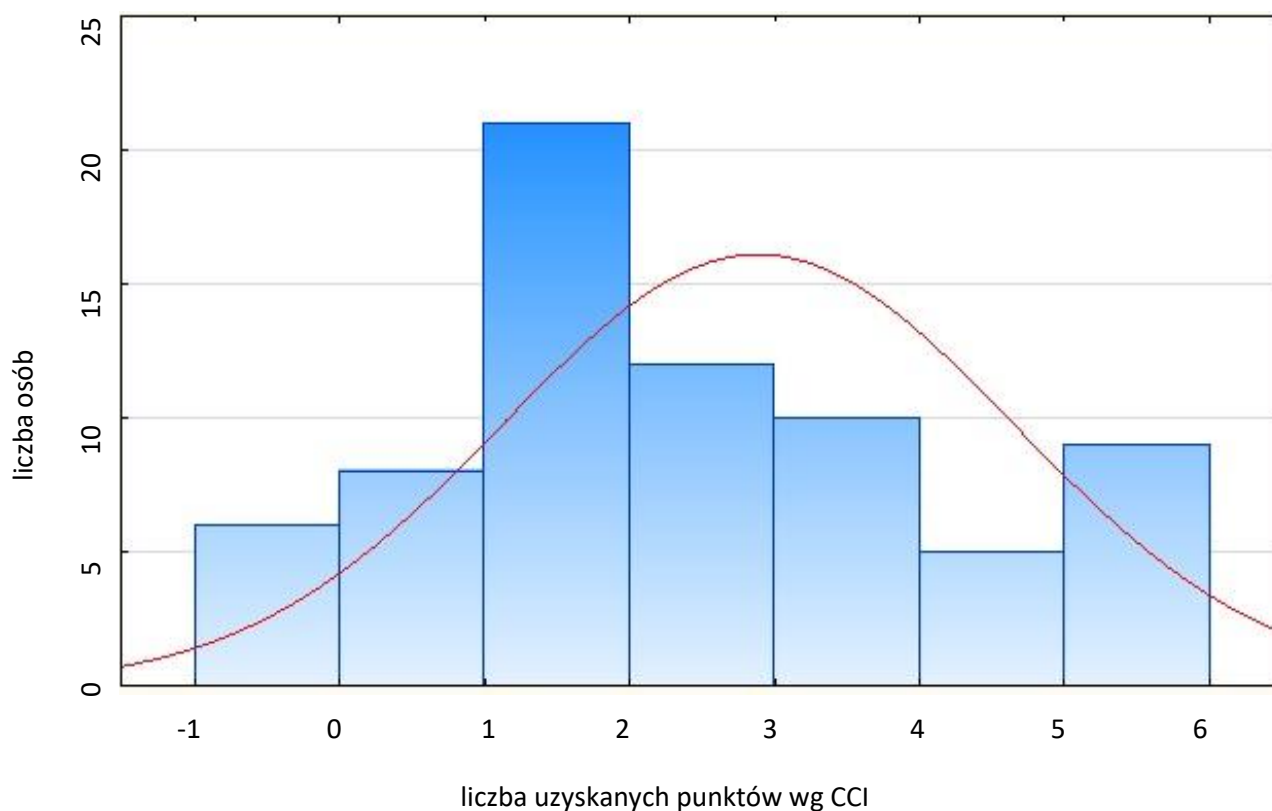
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach wskaźnika CCI pomiędzy grupą osób żyjących a grupą pacjentów, którzy zmarli. Nie znaleziono wartości punktowej odcięcia wg kalkulatora CCI powyżej której śmiertelność w sposób istotny by rosła.

Tabela 29. Wartości wskaźnika CCI w grupach chorych: żyjących i zmarłych.

status pacjenta	liczba osób	średnia	min	max	SD
żyjący	71	2,88	0,00	6,00	1,76
zmarli	35	2,80	0,00	8,00	2,09

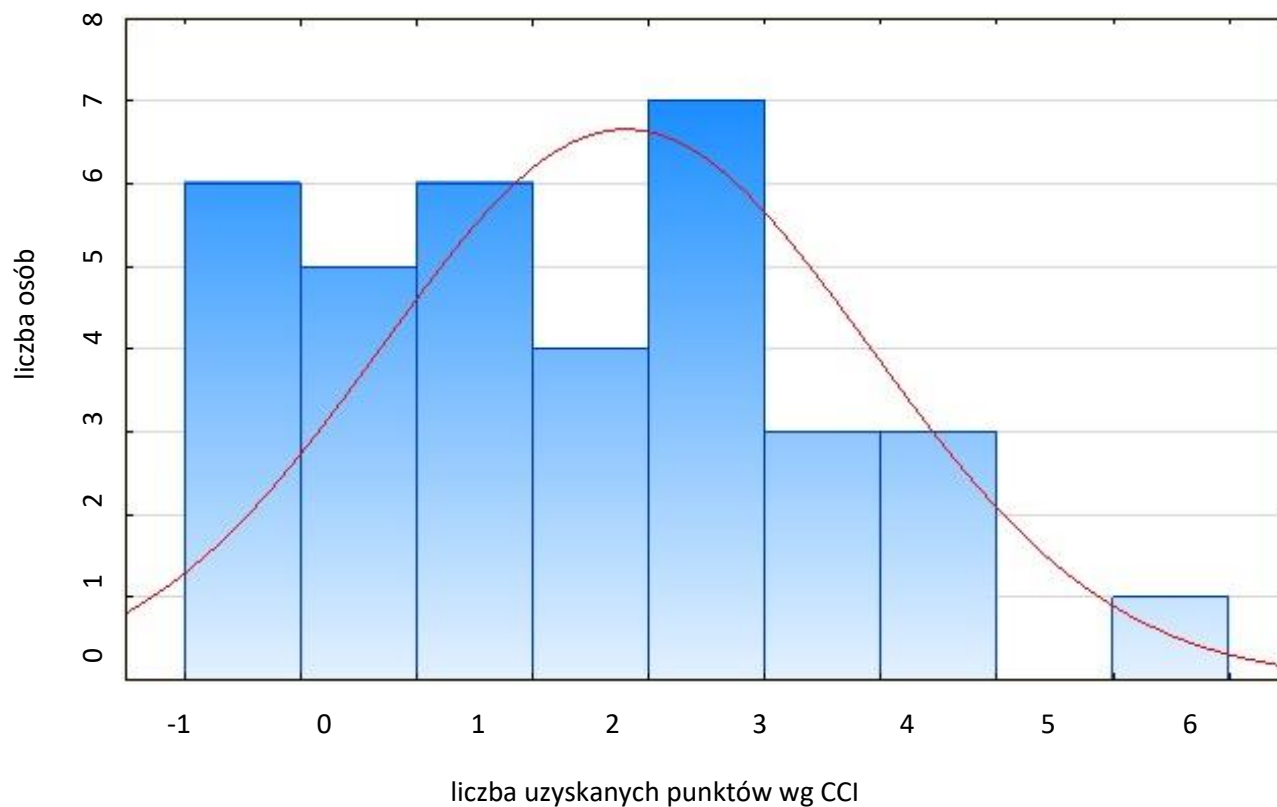
Dla osób żyjących rozkład poszczególnych punktów w skali CCI przedstawiał się następująco:

Wykres 10. Rozkład punktów skali CCI dla osób żyjących.



A dla osób zmarłych przedstawiał się następująco:

Wykres 11. Rozkład punktów uzyskanych w skali CCI dla osób zmarłych.



Nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy rozkładem wartości wskaźnika CCI dla osób które przeżyły i tych, które zmarły.

Wykres 12. Średnia liczba punktów wg CCI w populacji osób, które przeżyły i zmarły.

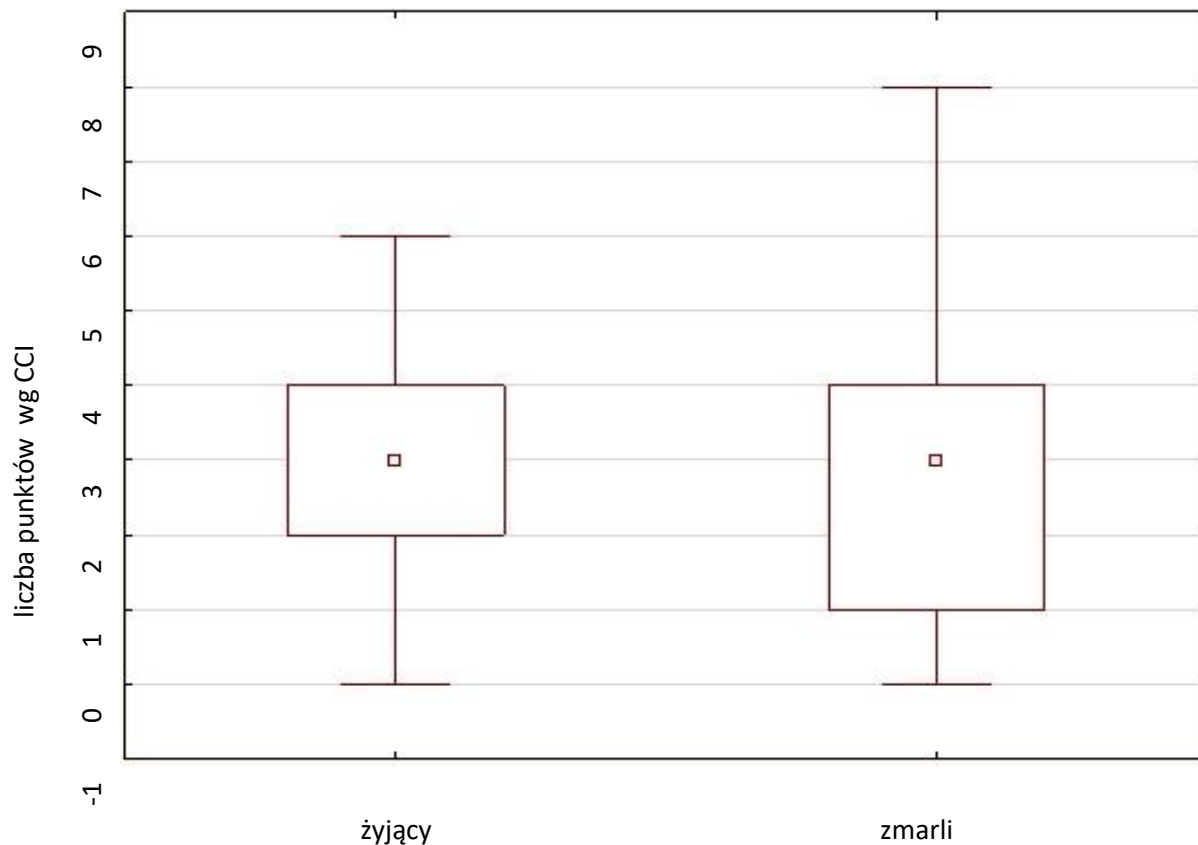


Tabela 30. Średnia liczba punktów wg CCI w populacji osób żywych i zmarłych

liczba punktów	zmarli	żyjący	p
1-2	7 (20%)	13 (18,6%)	ns
3-4	10 (28%)	21 (30%)	
5-6	11 (31%)	23 (32,8%)	
≥7	7 (20%)	14 (20%)	

7.7. Analiza przeżycia pacjentów w całej populacji.

Przy użyciu techniki analizy przeżycia pacjentów dokonano analizy wpływu poszczególnych zmiennych na przeżycie. Stwierdzono istotny statystycznie wpływ

na przeżycie jedynie dla przebytego zabiegu PCI w wywiadzie. Klasa niewydolności serca wg NYHA była na granicy istotności statystycznej. Co istotne - wiek, płeć ani choroby towarzyszące nie miały istotnego wpływu na przeżycie pacjentów (tabela 31).

Tabela 31. Wpływ wybranych parametrów na przeżycie pacjentów

parametr	współczynnik ryzyka	współczynnik ryzyka +/- 95%	p
wiek	1,01	0,98 / 1,04	0,5165
masa ciała	1,01	0,99 / 1,03	0,4000
NYHA	1,75	0,97 / 3,14	0,0596
EF	0,98	0,92 / 1,03	0,4272
RR	0,99	0,97 / 1,01	0,2945
CKD	0,93	0,47 / 1,83	0,8408
udar	1,083	0,33 / 3,54	0,8956
DM	0,78	0,37 / 1,62	0,4985
HA	0,57	0,29 / 1,12	0,1045
MI	0,74	0,38 / 1,44	0,3736
PCI	0,43	0,22 / 0,86	0,0148
nowotwory	0,56	0,13 / 2,32	0,3798
COPD	1,63	0,71 / 3,73	0,2734

AOO - miażdżycza tętnic kończyn dolnych, CKD - przewlekła niewydolność nerek, COPD - przewlekłe obturacyjna choroba płuc, DM - cukrzyca, EF - frakcja wyrzucania lewej komory, eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego HA - nadciśnienie tętnicze, MI - zawał serca, PCI - angioplastyka naczyń wieńcowych

Żaden z parametrów laboratoryjnych: cholesterol całkowity, odsetek limfocytów krwi obwodowej, stężenie Na, kreatyniny, eGFR nie miały wpływu na przeżycie pacjentów.

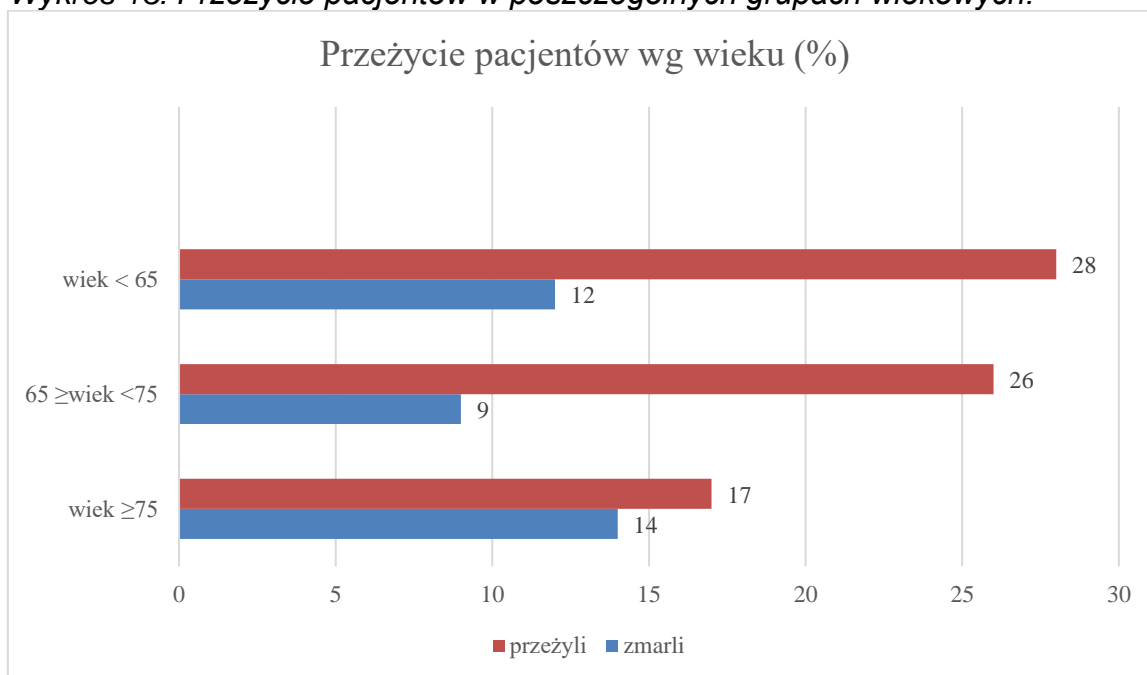
7.8. Analiza przeżycia pacjentów uwzględnieniem 3 grup wiekowych.

Najwięcej osób zmarło w populacji osób najstarszych - 14 osób, a najmniej w grupie wiekowej 2. Przeżycie pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych przedstawia tabela 32 i wykres 13.

Tabela 32. Przeżycie pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych

grupa wiekowa	przeżyli	zmarli	p
1: <65r.ż.	28 (70%)	12 (30%)	ns
2: ≥65r.ż. a <75r.ż.	26 (74%)	9 (26%)	
3: ≥75r.ż.	17 (55%)	14 (45%)	

Wykres 13. Przeżycie pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych.



W żadnej z trzech grup wiekowych nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami, którzy przeżyli, a tymi co zmarli w zakresie parametrów takich jak: całkowity poziom cholesterolu, stężenie sodu w surowicy, stężenie hemoglobiny we krwi (tabela 33, 34, 35).

Tabela 33. Grupa 1 - wybrane parametry i ich wpływ na przeżycie pacjentów (wiek <65r.ż.)

parametr	współczynnik ryzyka	współczynnik ryzyka +/- 95%	p
wiek [lata]	1,01	0,94 / 1,09	ns
masa ciała [kg]	0,94	0,88 / 1,00	ns
EF [%]	0,92	0,78 / 1,09	ns
dobowa dawka furosemidu [na 1 mg]	1,01	1,00 / 1,02	0,0004
Hb [mmol/l]	1,35	0,48 / 3,75	ns
TC w [mg/dl]	0,63	0,29 / 1,34	ns
Na [mmol/l]	1,13	0,82 / 1,55	ns

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

Tabela 34. Grupa 2 - wybrane parametry i ich wpływ na przeżycie pacjentów (wiek ≥65r.ż. a <75r.ż.)

parametr	współczynnik ryzyka	współczynnik ryzyka +/- 95%	p
wiek [lata]	1,23	0,97 / 1,56	ns
masa ciała [kg]	0,97	0,93 / 1,02	ns
EF [%]	0,90	0,78 / 1,05	ns
dobowa dawka furosemidu [na 1 mg]	1,01	1,00 / 1,02	0,0309
Hb [mmol/l]	0,96	0,26 / 3,46	ns
TC w [mg/dl]	0,96	0,42 / 2,16	ns
Na [mmol/l]	1,08	0,82 / 1,42	ns

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

Tabela 35. Grupa 3 - wybrane parametry i ich wpływ na przeżycie pacjentów (wiek ≥ 75 r.ż.)

parametr	współczynnik ryzyka	współczynnik ryzyka +/- 95%	p
wiek [lata]	0,93	0,62 / 1,38	ns
masa ciała [kg]	1,08	1,01 / 1,14	ns
EF [%]	0,90	0,78 / 1,04	ns
dobowa dawka furosemidu [na 1 mg]	1,34	1,06 / 1,69	0,0144
Hb [mmol/l]	1,00	0,99 / 1,01	ns
TC w [mg/dl]	0,56	0,14 / 2,19	ns
Na [mmol/l]	0,77	0,57 / 1,04	ns

EF - frakcja wyrzucania lewej komory, Hb - stężenie hemoglobiny we krwi, Na - stężenie sodu we krwi, TC - poziom cholesterolu całkowitego we krwi,

W każdej grupie wiekowej zaobserwowano, iż z każdym wzrostem o 1mg dobowej dawki furosemidu rośnie śmiertelność.

7.9. Zależność między rodzajem przyjmowanych leków a przeżyciem pacjentów.

Nie odnotowano zależności pomiędzy przyjmowaniem betabloera, ACEI, statyny czy antagonisty aldosteronu na przeżycie. Dane zawarto w tabeli 36.

Tabela 36. Grupy przyjmowanych leków wśród pacjentów żyjących i zmarłych

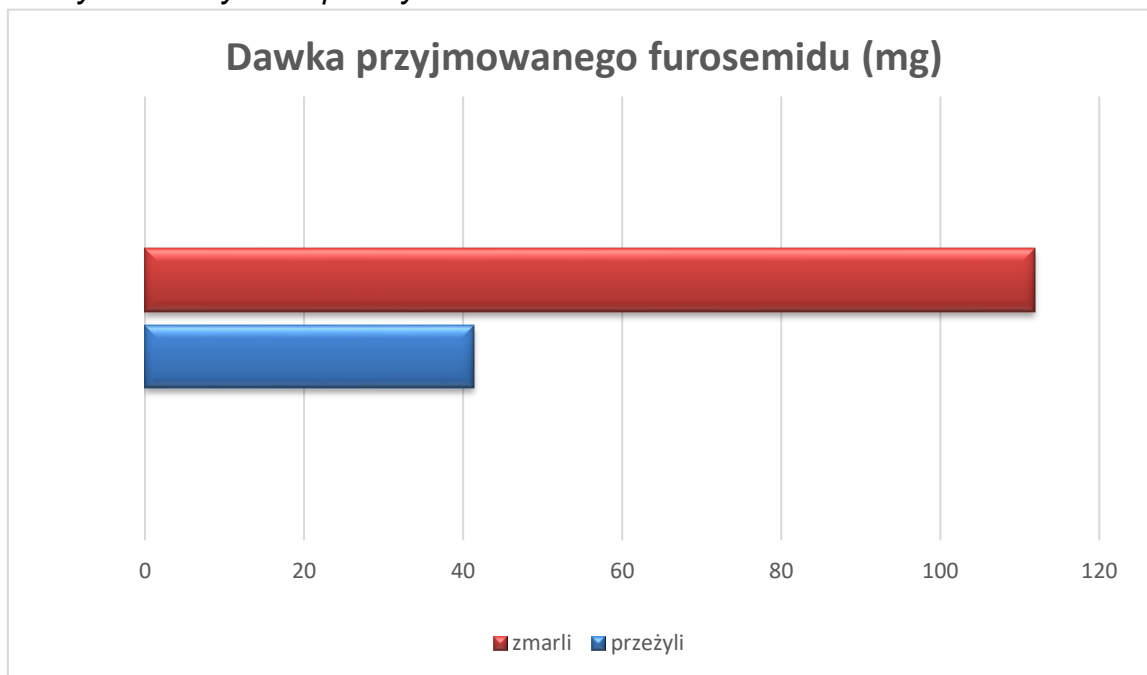
przyjmowany lek	żyjący	zmarli	p
betablokery	55 (78,6%)	31 (86%)	ns
ACEI	50 (71%)	28 (77%)	ns
MRA	44 (62%)	26 (72%)	ns
statyna	51 (71,4%)	27 (75%)	ns
allopurynol	7 (10%)	6 (16,6%)	ns

Furosemid był jedynym lekiem, którego stosowanie korelowało ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów (tabela 37). Co więcej, stwierdzono istotną statystycznie różnicę w średniej dawce furosemidu pomiędzy osobami, które przeżyły, a tymi którzy zmarli (wykres 16).

Tabela 37. Wpływ wybranych przyjmowanych przedstawicieli grup leków na śmiertelność pacjentów

lek	współczynnik ryzyka	współczynnik ryzyka poniżej / powyżej 95%	p
karwedilol	2,17	0,98 / 4,82	ns
metoprolol	1,68	1,68 / 1,68	ns
ramipril	1,10	0,56 / 2,17	ns
perindopril	1,07	0,46 / 2,46	ns
furosemid	1,01	1,01/ 2,16	0,00
MRA	1,67	0,78 / 3,58	ns
statyna	0,99	0,46 / 2,12	ns

Wykres 14. Średnia dawka przyjmowanego furosemidu w podgrupach pacjentów, którzy zmarli i tych co przeżyli.



8. Omówienie i dyskusja

Ocena wpływu wieku na przeżycie badanej grupy pacjentów z implantowanym ICD/ CRT-D.

Badania kliniczne w sposób jasny wykazały przewagę implantacji kardiowerterów-defibrylatorów zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej nad leczeniem zachowawczym w celu redukcji całkowitej śmiertelności. Wytyczne z 2012 i 2015 roku rekomendują leczenie przy użyciu ICD w celu zmniejszenia częstości występowania SCD u pacjentów z objawową HF (II–III klasa wg NYHA) i LVEF $\leq 35\%$ po ≥ 3 miesiącach optymalnego leczenia farmakologicznego, jeżeli można oczekiwać, że pacjent przeżyje ≥ 1 rok w dobrym stanie czynnościowym⁶¹. Podstawą tych zaleceń były wyniki 2 dużych badań klinicznych: badania SCD-HeFT [64] oraz badania Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)^{62 63 64}. W badaniu SCD-HeFT stosowanie ICD wiązało się z obniżeniem względnego ryzyka zgonu o 23% oraz bezwzględnym zmniejszeniem śmiertelności o 7% po 5 latach. Występowanie nagłych zgonów sercowych w grupie ICD zmniejszyło się o 60%⁶⁵. Redukcję tę stwierdzono u wszystkich pacjentów, bez względu na etiologię HF. Wystąpiły natomiast istotne różnice pomiędzy klasą NYHA: o ile w przypadku pacjentów w klasie NYHA II redukcja zgonu była istotna, o tyle w klasie NYHA III nie wpływała na śmiertelność. Co ważne, spośród 829 osób zrandomizowanych do ramienia ICD średnia wieku wyniosła 60,1 lat (51,9-69,2). Osoby w wieku starszym zostały wykluczone z badania. Natomiast w badaniu MADIT-II u pacjentów w grupie ICD stwierdzono względne zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 31%. Badanie to obejmowało pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, a redukcja śmiertelności w tym przypadku była niezależna od klasy NYHA. Pomimo, iż do badania zrandomizowano 436 osób ≥ 70 roku życia, to i tak średnia wieku w ramieniu z ICD wynosiła tylko 64 lata. Tak więc i w tym badaniu populacja osób starszych nie była zbyt silnie reprezentowana. Wyniki tych dużych badań miały swoje odzwierciedlenie w wytycznych dotyczących implantacji ICD w prewencji pierwotnej i wtórnej, a zalecenia objęły całą populację osób dorosłych. Zalecenia te dotyczą więc także osób w wieku podeszłym pomimo, iż grupa ta była tylko w niewielkim odsetku reprezentowana w tych badaniach. Co więcej, ta mała

reprezentacja w badaniach klinicznych tej najbardziej zaawansowanej wiekowo grupy pacjentów, jest spowodowana celowym wykluczeniem najstarszych osób i tych, z wieloma chorobami współistniejącymi. Rodzi się więc pytanie czy jest jakaś granica wieku, powyżej której nie powinniśmy implantować ICD/CRT-D dlatego, że leczony nie uzyska korzyści lub też, czy można uznać pacjenta za zbyt zaawansowanego wiekiem dla takiej procedury? ^{66 67}

W przedstawionej pracy 25% osób stanowili pacjenci powyżej 75 roku życia. Średni wiek w tej grupie wynosił 77,9 lat. Chorzy pomiędzy 65 a 75 rokiem życia stanowili 38% badanych. Średni wiek w tej grupie wynosił 69,2 lata. Pomędzy grupami wiekowymi nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie EF a także parametrów laboratoryjnych takich jak: Hb, poziom, Na czy odsetek limfocytów. Stwierdzono jednak istotną statystycznie różnicę w stężeniu cholesterolu całkowitego. Grupa najmłodsza <65 roku życia miała najwyższe stężenie cholesterolu w surowicy - 182,36 mg, podczas gdy najstarsza ≥75 roku życia miała poziom najniższy - 143,7mg. Co istotne, nie stwierdzono różnic pomiędzy przyjmowanymi lekami w poszczególnych grupach wiekowych. Statyny były zatem stosowane z podobną częstością zarówno u młodszych, jak i najstarszych osób. Zastanawiające jest, czy populacja najstarsza miała najniższe wartości całkowitego poziomu cholesterolu ze względu na zmiany fizjologiczne zachodzące wraz z wiekiem. Wielce prawdopodobne, iż może mieć na to wpływ sposób odżywiania osób starszych, a także spadające wraz z wiekiem wchłanianie z przewodu pokarmowego. U osób w wieku podeszłym zmniejsza się zawartość wody w organizmie, stąd stężenie przyjmowanych leków w surowicy rośnie. Fakt ten w połączeniu ze współwystępowaniem mniejszych stężeń albuminy w surowicy w starszej populacji powoduje wzrost biodostępności wolnych postaci leku, a więc wzrost jego stężenia. Jeżeli dodamy do tego fakt, iż w wieku podeszłym mamy do czynienia nie tylko ze spadkiem klirensu nerkowego, ale także wątrobowego, oba te zjawiska mogą odpowiadać za wyższe stężenie statyn w surowicy osób starszych, w tym głównie zależnej od cytochromu atorwastatyny.

Jedynymi różnicami w zakresie chorób towarzyszących pomiędzy populacją najmłodszą a najstarszą była przewlekła niewydolność nerek. Najwięcej osób z eGFR >60ml/kg/min było w grupie najmłodszej - 28,3%, a najmniej w populacji najstarszej - 8,3%. Po 65 roku życia wraz z wiekiem eGFR spada o około 10% na

każde 10 lat. Różnica w eGFR nie miała jednak w obecnej pracy wpływu na przeżycie pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, pomimo że niewydolność nerek jest udowodnionym silnym predyktorem zwiększonej śmiertelności. Być może brak tej korelacji w badanej populacji wynika z faktu, iż osób z klirensiem kreatyniny <60 ml/kg/min. czyli III, IV i V stopień niewydolności nerek było 45 (42,4%), ale jednak znamienna większość pośród nich - 42 osoby, miały klirens 30-59ml/kg/min, a jedynie 3 osoby miały IV stopień niewydolności nerek czyli klirens w przedziale 15-30ml/kg/min. Zbyt mała reprezentacja pacjentów z bardziej zaawansowanym stopniem niewydolności nerek mogła być powodem braku wpływu niewydolności nerek, jako zespołu chorobowego, na śmiertelność w badanej grupie.

Ani stężenie cholesterolu, ani też wspomniany klirens nerkowy nie wpływały w sposób istotny na przeżycie pacjentów we wszystkich grupach wiekowych analizowanej populacji. Oznacza to, iż zarówno osoby młodsze, jak i starsze miały taką samą redukcję zgonu po implantacji urządzeń. Huang i wsp. w jednej z subanaliz badania MADIT II przeanalizowali 1 232 pacjentów i wyodrębnili populację osób najstarszych ≥ 75 roku życia.⁶⁶ Wśród tych 204 najstarszych pacjentów 121 osób miało implantowane ICD. Badacze udowodnili, że implantowany kardiowerter-defibrylator redukuje śmiertelność w takim samym zakresie u osób młodszych, jak i w populacji starszych. Co najważniejsze komfort życia w okresie okołozabiegowym, jak i po samym zabiegu nie różnił się w całej populacji. W obecnej pracy wiek pacjentów nie wpływał na ich przeżycie. W najmłodszej grupie pacjentów <65 roku życia w obserwacji 6-letniej przeżyło 26 osób (66,7%), a zmarło 13 osób (33,3%), a najstarszej przeżyło 15 osób (55,6%), a zmarło 12 osób (44,4%). Różnice te jednak okazały się nieistotne statystycznie. Hess i wsp. przeanalizowali 5 dużych badań, w których implantowano ICD w prewencji pierwotnej⁶⁸. Podobnie jak w przedstawionej pracy wiek nie miał wpływu na przeżycie pacjentów po implantowanym ICD. Co więcej, bardziej zaawansowany wiek nie miał wpływu na zwiększoną liczbę hospitalizacji związanej z samą procedurą ICD po zabiegu. Są jednak także badania, które pokazują, że korzyści z implantacji ICD maleją wprost proporcjonalnie do rosnącego wieku pacjenta, ze względu na malejące ryzyko zgonu arytmicznego u starszych pacjentów⁶⁹.

W badanej populacji 69 osób (65%) miało implantowane ICD, a 37 osób (35%) CRT-D. Grupy osób z poszczególnymi urządzeniami nie różniły się między sobą w zakresie płci, chorób towarzyszących, czy przyjmowanych leków. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w wieku chorych pomiędzy różnymi typami urządzeń. Osoby z CRT-D były starsze - średnia wieku wynosiła w tej populacji 70 lat podczas, gdy w grupie z ICD średnia wieku wynosiła 62 lata. Implantowane urządzenie: ICD vs. CRT-D nie miało istotnego wpływu na przeżycie pacjentów w badanej populacji. Większy odsetek CRT-D wśród osób najstarszych może być wynikiem większej liczby chorych z szerokim zespołem QRS w populacji starszych. Delnoy i wsp. przeanalizowali także wpływ implantacji CRT u pacjentów starszych >75 roku życia. Liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca znacznie spadła także w tej najstarszej populacji chorych. Analiza podgrupy 39 osób >80 roku życia również wykazała znaczną poprawę w klasie NYHA i frakcji wyrzutowej LV ⁷⁰.

Ocena wpływu chorób towarzyszących na przeżycie badanej grupy pacjentów z ICD/CRT-D

W badanej populacji żadna z chorób towarzyszących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przebyty zawał serca, niewydolność wątroby czy nowotwory nie miały wpływu na przeżycie pacjentów. Nie zanotowano także istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą osób zmarłych a żyjących w wartości rozkładu liczby punktów wg kalkulatora CCI. Skala Charlson (CCI) jest obecnie jedną z częściej stosowanych o udowodnionej przydatności wśród przebadanych skal do oceny chorób współistniejących, nie tylko w HF ^{71 72}. W przypadku badanej populacji nie stwierdzono korelacji pomiędzy uzyskaną liczbą punktów wg CCI a śmiertelnością. Pomimo, że były osoby, które w badanej populacji uzyskały 5 i więcej punktów, nie wpłynęło to w sposób istotny na większą śmiertelność w tej populacji w obserwacji 1- i 2-letniej. Na fakt ten mogła mieć wpływ mała liczebność osób z punktacją wg CCI ≥ 5 - 16,8%. W badaniu znaleźli się chorzy z chorobą nowotworową w stadium aktywnym lub z wywiadem tejże w przeszłości (10 osób), ale były to nowotwory stosunkowo dobrze rokujące - 6 osób miało raka prostaty lub inne nowotwory, które były w stadium remisji (rak piersi, rak jelita grubego).

Porównanie przeżycia pacjentów z badanej grupy z szacowanym czasem przeżycia wg kalkulatora SHFM

Opisano wiele parametrów, które uznane zostały za niezależne czynniki rokownicze w niewydolności serca. Nieliczne z nich znajdują zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Wśród tych parametrów o największym znaczeniu prognostycznym wymienia się wiek pacjenta oraz etiologię niedokrwinną niewydolności serca. Inne czynniki to: niewydolność nerek, cukrzyca, niedokrwistość, przewlekła obturacyjna choroba płuc. Parametrami badania przedmiotowego o silnym znaczeniu rokowniczym jest klasa czynnościowa niewydolności serca NYHA III-IV. Mniejszą rolę upatruje się w tachykardii zatokowej, niskiej masie ciała czy bezdechu sennym.

Żaden z pojedynczych parametrów nie jest doskonały w predykcji zaostrzenia lub zgonu z powodu HF. Z tego powodu próbuje się tworzyć kalkulatory ryzyka, które obejmując kilka z wymienionych parametrów mogą z większym prawdopodobieństwem oszacować przeżycie pacjentów.

Kalkulator Seattle Heart Failure Model powstał po analizie 6 grup pacjentów ze skurczową niewydolnością serca lewej komory. Kohortę pierwszą wykorzystano do opracowania modelu. Byli to pacjenci z badania PRAISE1, do którego włączono 1125 osób. Pacjenci z pozostałych 5 badań stanowili populację służącą do prospektywnej walidacji modelu (n=9942). PRAISE1 było randomizowanym badaniem skuteczności amlodypiny w porównaniu do placebo wśród 1153 pacjentów w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie z frakcją wyrzutową (EF) <30% i niewydolnością serca klasy III do IV według NYHA⁷³. Walidację kalkulatora przeprowadzono na 5 innych badaniach z łączną liczbą 9942 pacjentów. Wśród tych badań znalazło się badanie ELITE2, porównujące kaptopryl z losartanem, przeprowadzone wśród 3152 pacjentów w 46 krajach z EF ≤40%, wiekiem ≥60 lat i niewydolnością serca klasy II do IV według NYHA oraz badanie Val-HeFT, przeprowadzone w 16 krajach, porównujące walsartan do placebo u 5010 pacjentów z EF ≤40 i niewydolnością serca klasy II do IV według NYHA. Pozostałe 2 badania randomizowały pacjentów ze Stanów Zjednoczonych i Kanady, a ostatnie badanie dotyczyło populacji włoskiej^{74 75 76 77}.

W populacji PRAISE 1 średni wiek pacjentów był taki sam jak w prezentowanej populacji i wynosił 65 lat. Także etiologia niedokrwienne niewydolności serca występowała z jednakową częstością - 64%. W obecnie badanej populacji większość stanowili mężczyźni - 84,9% vs. 76% w populacji badania PRAISE 1. Obie grupy miały podobną EF i odsetek limfocytów we krwi obwodowej. Badana grupa miała istotnie niższy poziom cholesterolu całkowitego, 165 mg vs. 202 mg w grupie z badania PRAISE.

W SHFM dzienna dawka leku moczopędnego na kilogram masy ciała była najsilniejszym, w analizie jednoczynnikowej, predyktorem umieralności z 30% wzrostem ryzyka zgonu na każdy 1mg/kg na dobę. W obecnym badaniu stwierdzono także istotną statystycznie różnicę pomiędzy osobami które zmarły, u których dawka przyjmowanych leków moczopędnych na 1kg mc/dobę wynosiła 1,49mg/kg mc/dobę a osobami, które przeżyły - 0,54mg/kg mc/dobę. Osoby, które zmarły przyjmowały istotnie większe dawki diuretyków pętlowych na dobę. Wpływ furosemidu na zwiększone ryzyko zgonu był istotny we wszystkich podgrupach wiekowych, ale szczególnie związek pomiędzy dawką furosemidu a zwiększonym ryzykiem zgonu zaobserwowano w grupie osób najstarszych >75 r.ż. (wsp. ryzyka 1,34). Z tego też powodu w tej grupie wiekowej wydaje się istotnym szczególnie rozważne stosowanie furosemidu.

W kalkulatorze SHFM przewidywane 1- i 2-letnie przeżycie dla całej populacji badania PRAISE wynosiło 73,4% i 56,7% w porównaniu z faktycznym przeżyciem 74,3% i 56,0%. Współzależność między przewidywanym a rzeczywistym przeżyciem wyniosła 0,97. Zgoła odmiennie prezentowała się ta korelacja w prezentowanym badaniu. O ile nie było różnicy w śmiertelności 1- rocznej pomiędzy SHFM a rzeczywistą śmiertelnością, o tyle istniały znamienne istotne różnice w śmiertelności 2- i 5-letniej pomiędzy wartościami oszacowanymi przy użyciu SHFM a wartościami rzeczywistymi. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 6-letni okres obserwacji. Dla całej populacji SHFM przewidywał śmiertelność 2-letnią na poziomie 10%, a w badanej populacji była istotnie wyższa i wyniosła 16%. Jeszcze bardziej zaznaczona była różnica w śmiertelności 5- letniej: 23,6% wg SHFM vs. 31,1% - rzeczywista. Podobnie przedstawiała się śmiertelność w poszczególnych podgrupach wiekowych. W każdej z podgrup kalkulator niedoszacowywał śmiertelności pacjentów. Różnice sięgały 5-7% w populacji osób najmłodszych

nawet do nawet 19,7% w śmiertelności 5-letniej osób najstarszych (powyżej 75 roku życia). Model SHFM był walidowany w sposób prospektywny na 5 kohortach, z których 4 wykazały wysoką zgodność przeżycia z kalkulatorem. Zaniżał jednak śmiertelność w populacji pacjentów badania ELITE2. Była to najbardziej różnorodna populacja 3125 pacjentów zrandomizowanych do badania w 46 krajach w przeciwieństwie do pochodzących głównie ze Stanów Zjednoczonych i Kanady osób z pozostałych badań. W tej populacji śmiertelność była zniżona o ponad 2%.

SHFM poza prognozowaną śmiertelnością 1-, 2- i 5-letnią pozwala estymować średni czas przeżycia w latach. Średni czas przewidywanego przeżycia wynosił dla osób żyjących 12,4 lata.

SHFM jest najbardziej rozpowszechnionym kalkulatorem oceny ryzyka zgonu u pacjentów z HF oraz jednym z nielicznych uwzględniającym stosowane u pacjenta leki oraz implantowanie ICD/CRT. Model ten pomimo uznanej wysokiej wartości prognostycznej wśród włączonych do badania pacjentów nie korelował z rzeczywistym czasem ich przeżycia. Może to wynikać z kilku przyczyn. Istotnym jest fakt, iż wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego statystyczny Polak żyje 74 lata, Polka 81,8 lat ⁷⁸. Długość życia w Polsce przestała się już praktycznie wydłużać. Między 2014 a 2017 rokiem wzrosła w przypadku zarówno mężczyzn jak i kobiet zaledwie o 0,2 roku. Długość życia polskich mężczyzn jest wyraźnie krótsza niż przeciętna w krajach Unii Europejskiej – wg danych WHO w 2015 r. o 4,6 lat, przy czym różnica w stosunku do najdłużej w UE żyjących mieszkańców Włoch wynosi 6,8 lat. W przypadku kobiet różnica jest znacznie mniejsza i wynosi 1,9 roku. Obecna długość życia polskich mężczyzn jest równa tej jaką miał mieszkańiec krajów UE w 1999 roku, a Polek jest równa tej jaka była około 11 lat temu dla ogółu populacji europejskiej. Jeżeli natomiast uwzględnić tylko poziom umieralności z powodu chorób układu krążenia w 2015 r. w Polsce to był on wyższy od przeciętnego w UE o 67% w przypadku mężczyzn i 53% w przypadku kobiet. W 2017 roku poziom umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w Polsce był zbliżony do tego jaki był przeciętny dla krajów UE 12-13 lat wcześniej w przypadku mężczyzn i 10 lat wcześniej w przypadku kobiet.

Przeanalizowana umieralność dla mężczyzn i kobiet w wieku 25-64 lata w Polsce przedstawia się, wg Raportu „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej

uwarunkowania” z 2018, zdecydowanie niekorzystnie na tle większości krajów UE. Wskaźnik umieralności polskich mężczyzn jest znacznie wyższy niż ich rówieśników. Dla przykładu jest blisko czterokrotnie wyższy w porównaniu z Holendrami, trzyipółkrotnie w porównaniu z Duńczykami, około dwukrotnie w porównaniu z Brytyjczykami, Niemcami i Finami. Nawet w porównaniu do wskaźnika umieralności Czechów umieralność polskich mężczyzn w wieku 24-65 lat jest obecnie wyższa o 35%.

SHFM nie był walidowany wśród bardzo homogenicznej etnicznie populacji polskiej. Kalkulator był natomiast walidowany w populacji włoskiej, gdzie wg danych z 2015 roku przeciętny włoski mężczyzna żyje prawie 7 lat dłużej niż przeciętny Polak (80,4 vs. 73,6 lata).

Jak podkreślają autorzy kalkulatora SHFM - model nie uwzględnia chorób towarzyszących, które mogą w istotny sposób modyfikować przeżycie pacjentów. Choroby współistniejące to jednostki występujące jednocześnie z chorobą będącą przedmiotem zainteresowania lub chorobą wskaźnikową. Mogą one bezpośrednio wpływać na rokowanie choroby podstawowej. Powinny mieć także wpływ na wybór sposobu leczenia^{79 80 81}. W obecnym badaniu Charlson Comorbidity Index nie miał istotnego wpływu na przeżycie pacjentów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą chorób towarzyszących w grupie pacjentów żyjących oraz tych, którzy zmarli. Wpływ chorób towarzyszących może mieć jednak istotne znaczenie na rokowanie całej populacji, a brak tego wpływu na badaną grupę mógł wynikać z jej małej liczebności.

Nie bez znaczenia pozostaje fakt, iż kalkulator uwzględnia przyjmowane leki, ale nie uwzględnia ich dawek. Do modelu wprowadza się jedynie sumaryczną dawkę furosemidu. Suboptymalne dawki pozostałych leków mogą skutkować krótszym rzeczywistym czasem przeżycia. W przypadku furosemidu w badanej obecnie populacji istniała wyraźna istotna statystycznie różnica pomiędzy dawką leku między osobami, które zmarły i tymi co przeżyły. Osoby zmarłe przyjmowały średnio 112 mg furosemidu na dobę, podczas gdy u osób, które przeżyły dawka ta była zdecydowanie niższa i wynosiła 41,4mg/dobę. Wśród całej populacji badanej jedynie 5 osób przyjmowało inny diuretyk pętlowy - torasemid. Przeliczono dawki

przyjmowanego torasemidu na furosemid wg ogólnie przyjętego schematu dla osób bez niewydolności serca: 40mg furosemidu = 10mg torasemidu.

SHFM mógł niedoszacować ryzyko zgonu w analizowanej populacji również z powodu faktu, iż urządzenia zwłaszcza ICD, zostały pacjentom implantowane na zbyt późnym etapie niewydolności serca. Zebrane dane nie pozwalają ustalić momentu zachorowania na niewydolność serca oraz określić czasu jej trwania. HF jako zespół chorobowy nie jest jednorodny. O ile na początku choroby, w niższych klasach zaawansowania wg NYHA, dominują u pacjentów zgony arytmiczne, o tyle na późniejszym etapie tego schorzenia przeważają zgony spowodowane pogorszeniem funkcji serca jako pompy. W randomizowanym badaniu Metoprolol CR/XL w zastoinowej niewydolności serca (MERIT-HF) odsetek zgonów spowodowanych nagłą śmiercią u pacjentów w klasie II, III i IV według NYHA wyniósł odpowiednio 64%, 57% i 33%⁸². Pod pojęciem nagłej śmierci sercowej rozumie się głównie zgony arytmiczne. Badanie SCD-HeFT jednoznacznie pokazało różnicę, pomiędzy klasą NYHA a redukcją śmiertelności w podgrupie osób z implantowanym ICD. O ile w przypadku pacjentów w klasie NYHA II redukcja zgonu była istotna, o tyle w klasie NYHA III nie wpływała na śmiertelność. Heidenreich i wsp. także pokazali, że SHFM nie jest wystarczająco dobrym narzędziem w prognozowaniu przeżycia u pacjentów najbardziej chorych, z dużą liczbą chorób towarzyszących, u których rośnie prawdopodobieństwo zgonu niearytmicznego.⁶⁷ W badanej populacji 51% stanowiły osoby w III i IV klasie wg NYHA, co oznacza, że osoby te miały wyższe ryzyko zgonu nie z powodu arytmii, a właśnie z powodu niewydolności serca jako pompy. A biorąc pod uwagę fakt, iż w grupie osób które zmarły, dawki furosemidu były prawie 3 razy wyższe, niż w grupie osób żyjących to znaczy, iż u tych osób HF była bardziej zaawansowana i dominowały objawy niearytmiczne.

Na koniec należy zaznaczyć, że niemniej istotnym parametrem, mogącym mieć wpływ na przeżycie pacjentów jest opieka pozaszpitalna. Wyliczona 1-rocza szacowana śmiertelność wg kalkulatora SHFM dla całej populacji badanej i dla poszczególnych grup wiekowych koreluje ze śmiertelnością rzeczywistą 1-roczną grupy badanej. Różnice pomiędzy szacowaną wyliczoną śmiertelnością, a rzeczywistą zaczynają się od drugiego roku obserwacji (10,0% vs. 16,0% dla całej populacji) i są jeszcze bardziej zauważalne w 5-letniej obserwacji. Podobne różnice

są zaznaczone w poszczególnych grupach wiekowych. Może mieć to związek z faktem, iż pacjenci z niewydolnością serca mają często zbyt późno stawianą diagnozę. Dostępne obecnie terapie w sposób istotny przedłużają życie pacjentów z HF. Niestety pacjenci po wypisaniu ze szpitala nierzadko nie otrzymują optymalnej terapii ambulatoryjnej i w krótkim odstępie czasu są hospitalizowani z powodu kolejnej dekompensacji w przebiegu niewydolności serca. A każda kolejna hospitalizacja w istotny sposób pogarsza i tak już złe rokowanie u tych pacjentów.

Pacjenci z HF umierają z powodu komorowych zaburzeń rytmu serca lub w mechanizmie skrajnej niewydolności serca jako pompy. Anker i wsp. udowodnili, iż SHFM pozwala nie tylko na oszacowanie ryzyka zgonu w obserwacji kilkuletniej, ale także na przybliżenie najbardziej prawdopodobnego mechanizmu tego zgonu. Do badania włączono łącznie 10538 pacjentów z HF i u wszystkich wyliczono ryzyko zgonu na podstawie kalkulatora SFHM. Im mniej punktów w kalkulatorze ryzyka, tym większe ryzyko zgonu arytmicznego. U pacjentów z dwoma punktami w SHFM szacowane ryzyko zgonu arytmicznego jest równe ryzyku zgonu z powodu progresji niewydolności serca. Powyżej dwóch punktów rośnie ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca. Możliwość oszacowania najbardziej prawdopodobnej przyczyny zgonu u danego pacjenta pozwala przyjąć odpowiednie strategie terapeutyczne.

Parametry wpływające na przeżycie pacjentów

Dwa parametry okazały się mieć istotny wpływ na przeżycie w badanej populacji. Pierwszym z nich było przebycie w przeszłości angioplastyki naczyń wieńcowych. Osoby, które zmarły miały istotnie rzadziej wykonywany zabieg PCI w porównaniu do osób żyjących: 37,1% vs. 63,4%. Istotnym jest tutaj fakt, że w obu podgrupach nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością wystąpienia zawału serca w wywiadzie.

Już od wielu lat strategia inwazyjna leczenia zawału serca jest metodą z wyboru. Dotyczy to zarówno ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS) jak i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) ^{83 84 85 86}. Gorsze rokowanie mają pacjenci z niepełną rewaskularyzacją lub leczeni zachowawczo.

Także w przewlekłych zespołach wieńcowych PCI poprawia jakość życia, zwiększa tolerancję wysiłku fizycznego oraz zmniejsza konieczność przyjmowania leków przeciwdławicowych⁸⁷. W celu poprawy rokowania wykonuje się PCI w zwężeniu pnia lewej tętnicy wieńcowej >50%,^{88 89 90 91} zwężeniu >50% w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej^{92 93} chorobie 2- lub 3-naczyniowej ze zwężeniem >50% i upośledzoną czynnością LV z EF ≤35%, z dużym obszarem niedokrwienia wykrytym w badaniu czynnościowym (>10% masy LV) lub pojedynczą pozostałą drożną tętnicą wieńcową ze zwężeniem >50%.

Być może wpływ PCI na przeżycie w badanej populacji oznacza, iż pacjenci, którzy zmarli, mieli większą liczbę zawałów serca leczonych zachowawczo bez strategii inwazyjnej. Możliwe jest także, iż pacjenci, którzy przeżyli mieli lepsze rokowanie spowodowane właśnie skutecznie wykonaną PCI, która to wyprzedziła wystąpienie MI.

Drugim parametrem, który w sposób istotny na poziomie istotności $p=0,00028$ wpływał na przeżycie pacjentów w badanej grupie była dawka przyjmowanego furosemidu. Średnia dobową dawką furosemidu u osób zmarłych była znacząco wyższa i wynosiła 112 mg w porównaniu do osób żyjących - 41,4mg/dobę. Sumaryczna dawka furosemidu była także parametrem o istotnym statystycznie wpływie na przeżycie w poszczególnych grupach wiekowych. Nie było natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy sumaryczną dawką tego diuretyku a rodzajem implantowanego urządzenia. Należy zaznaczyć, iż wszyscy pacjenci biorący udział w prezentowanej analizie byli stabilni hemodynamicznie w stadium skompensowanej niewydolności serca, a dawka diuretyku, który przyjmowali była przewlekłe przyjmowaną przez nich dawką w warunkach ambulatoryjnych.

Leki moczopędne stanowią podstawę leczenia pacjentów z HF, towarzyszącymi obrzękami i zastojem w krążeniu płucnym^{94 95}. Kapelios i wsp. w swojej pracy przeanalizowali wpływ dużych dawek furosemidu na rokowanie u ambulatoryjnych pacjentów z HF. Pacjentów przydzielono do 2 grup: pierwsza przyjmowała małą dawkę furosemidu <80mg/dobę, a druga dużą dawkę >80mg/dobę⁹⁶. Wysokie dawki furosemidu okazały się istotnym niezależnym predyktorem zgonów w ciągu 3 lat obserwacji u stabilnych, ambulatoryjnych pacjentów. Porównanie przeżycia pacjentów z grupy przyjmującej małe dawki vs.

duże dawki furosemidu przedstawiało się następująco: 100% vs 84,3% w pierwszym roku, 97,1% vs 74,3% w drugim roku i 93,1% vs 60,0% w trzecim roku obserwacji. Przyjmuje się kilka hipotez, które odpowiadają za niekorzystny wpływ dużych dawek furosemidu na przeżycie pacjentów ze stabilną HF. Leki moczopędne stymulują układ renina-angiotensyna-aldosteron i aktywują współczulny układ nerwowy poprzez zmniejszenie objętości krążącej krwi, przyczyniając się do dalszego postępu HF. Inną hipotezą jest wpływ wysokich dawek furosemidu na niedociśnienie oraz na zaburzenie gospodarki elektrolitowej prowadzące do groźnych dla życia arytmii. Duże dawki diuretyków mogą także stopniowo pogarszać funkcję nerek⁹⁷. Są jednak badania, które przeczą niekorzystnemu działaniu diuretyków na rokowanie u pacjentów z HF. Laszczyńska i wsp. przeanalizowali 570 pacjentów, których podzielono w zależności od dawek przyjmowanego furosemidu na 4 grupy: małe dawki (0-59 mg/d), średnie (60-119 mg/d), średnie (120-159 mg/d) i bardzo duże (≥ 160 mg/d). Badacze uznali, iż to nie duże dawki wpływają na przeżycie pacjentów.⁹⁸ Stwierdzili, że duże dawki diuretyku są odzwierciedleniem bardziej zaawansowanej niewydolności serca, która sama w sobie gorzej rokuje⁹⁸.

9. Wnioski

1. Wiek nie ma istotnego wpływu na przeżycie pacjentów z wszczepionymi kardiowerterami-defibrylatorami z lub bez funkcji stymulacji resynchronizującej w obserwacji 6-letniej.
2. Liczba chorób towarzyszących określana na podstawie Charlson Comorbidity Index nie wpływała w ocenianej grupie na rokowanie.
3. Stwierdzono trend w kierunku większego rzeczywistego odsetka zgonów w 2- i 5 -letniej obserwacji w porównaniu do szacunków opartych na kalkulatorze Seattle Heart Failure Model.

10. Streszczenie w języku polskim

Choroby układu krążenia stanowią obecnie główną przyczynę zgonów w Polsce oraz w krajach rozwiniętych. U około 1-2% populacji osób dorosłych rozwijają się objawy niewydolności serca (HF). W ostatnich latach ponad wszelką wątpliwość udowodniono, iż skuteczne metody terapeutyczne, którymi dysponujemy obecnie, poprawiły zarówno rokowanie jak i wpłynęły na redukcję liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF.

Znakomita większość badań dotyczących korzyści z leczenia przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) / kardiowerterów-defibrylatorów z funkcją stymulacji resynchronizującej (CRT-D) dotyczy osób w średnim wieku. Mały odsetek włączonych do badań stanowią pacjenci powyżej 65 roku życia, a jeszcze mniejszy powyżej 75 roku życia. Osób po 80 roku życia nie ma praktycznie wcale w tych badaniach. Dane szacunkowe wskazują jednoznacznie, iż liczba osób powyżej 65 roku życia i starszych będzie systematycznie rosła. Przewiduje się, że na świecie w latach 2000-2030 nastąpi wzrost z 6,9% do 12% osób powyżej 65 roku życia. Wytyczne dotyczące implantacji ICD/CRT-D są ekstrapolowane na wspomnianych pacjentów powyżej 65 roku życia, pomimo, iż populacja ta jest odmienna i słabo reprezentowana w badaniach klinicznych.

Z racji niekorzystnych prognoz dotyczących przeżycia w HF, powstało wiele skal rokowniczych. Opisano wiele parametrów, które uznane zostały za niezależne czynniki rokownicze w niewydolności serca. Nieliczne z nich znajdują zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Żaden z pojedynczych parametrów nie jest doskonały w predykcji zaostrzenia lub zgonu z powodu HF. Z tego powodu próbuje się tworzyć kalkulatory ryzyka, które obejmując kilka parametrów mogą z większym prawdopodobieństwem oszacować przeżycie pacjentów. Kalkulator ryzyka niewydolności serca - Seattle Heart Failure Model (SHFM) jest jednym z kalkulatorów najbardziej rozpowszechnionych.

Przebieg niewydolności serca jako jednostki chorobowej jest w dużej mierze zależny od chorób towarzyszących. Mogą one bezpośrednio wpływać na rokowanie choroby podstawowej. Mogą mieć także wpływ na wybór sposobu leczenia.

Wskaźnik Charlson (CCI) jest najczęściej stosowanym wskaźnikiem szacowania ryzyka współchorobowości.

Celem badania była ocena skuteczności terapii przy użyciu systemów ICD/CRT-D u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową mierzoną czasem przeżycia pacjenta w zależności od wieku chorego. Badanie miało ocenić także wpływ chorób towarzyszących na przeżycie u pacjentów z implantowanym ICD/CRT-D z uwzględnieniem Charlson Comorbidity Index i porównać przeżycie badanej grupy pacjentów z szacowanym czasem przeżycia wg kalkulatora SHFM.

Do badania włączono łącznie 106 pacjentów, którym implantowano *de-novo* kardiowerter-defibrylator (ICD) lub kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji resynchronizującej (CRT-D) w latach od 01.01.2011 do 31.12.2012 w I Klinice Kardiologii Szpitala Klinicznego Przemieniania Pańskiego w Poznaniu. Pacjentów podzielono ich na 3 grupy wiekowe: grupa pierwsza <65 roku życia - 39 osób (36,8%), grupa druga ≥ 65 a 75 rokiem życia – 40 osób (37,7%) i grupa trzecia ≥ 75 roku życia – 27 osób (25,5%). Średni wiek badanej populacji wynosił 65,2 lat ($\pm 12,08$) - najmłodsza osoba miała 22 lata, a najstarsza 85 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie występowania płci, klasy NYHA, EF czy chorób towarzyszących pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi. Nie zanotowano także istotnej statystycznie różnicy pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi w zakresie: ciężaru ciała, ciśnienia skurczowego, frakcji wyrzucania lewej komory, stężenia hemoglobiny, sodu, liczby limfocytów we krwi obwodowej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie występowania przewlekłej niewydolności nerek. Osoby z grupy najmłodszej miały najwyższy eGFR, a osoby z grupy najstarszej ≥ 75 r.ż. miały najbardziej upośledzoną funkcję nerek. Najwięcej osób z eGFR >60 ml/kg/min było w grupie najmłodszej - 28,3%, a najmniej w populacji najstarszej - 8,3%. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w stężeniu cholesterolu całkowitego w surowicy krwi pomiędzy grupą osób najstarszych i najmłodszych ($p=0,002$). Średnie stężenie cholesterolu całkowitego dla populacji najmłodszej wynosiło 182,36mg/dl , podczas gdy u osób najstarszych powyżej 75 roku życia - 143,7mg/dl. Ani stężenie cholesterolu, ani też wspomniany klirens nerkowy nie wpływały w sposób istotny na przeżycie pacjentów we wszystkich grupach wiekowych analizowanej populacji.

Średni wiek pacjentów z implantowanym urządzeniem różnił się statystycznie: w ICD wynosił 62 lata, a z CRT-D 70 lat. Nie wykazano wpływu implantowanego urządzenia (ICD vs. CRT-D) na przeżycie w badanej populacji. Nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie występowania chorób towarzyszących. W przypadku badanej populacji nie było korelacji pomiędzy uzyskaną liczbą punktów wg CCI a śmiertelnością.

O ile nie było różnicy w śmiertelności 1- rocznej pomiędzy SHFM a rzeczywistą śmiertelnością, o tyle istniały znamienne istotne różnice w śmiertelności 2- i 5-letniej pomiędzy wartościami oszacowanymi przy użyciu SHFM a wartościami rzeczywistymi. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 7-letni okres obserwacji. Dla całej populacji SHFM przewidywał śmiertelność 2-letnią na poziomie 10%, a w badanej populacji była ona istotnie wyższa i wyniosła 16%. Jeszcze bardziej zaznaczona była różnica w śmiertelności 5-letniej: 23,6% wg SHFM vs. 31,1% - rzeczywista. Podobnie przedstawiała się śmiertelność w poszczególnych podgrupach wiekowych. W każdej z podgrup kalkulator niedoszacował śmiertelność pacjentów.

Na przeżycie pacjentów nie miały także istotnego wpływu: wiek, EF, masa ciała i klasa NYHA. Żadna z chorób towarzyszących nie miała w sposób istotny wpływu na przeżycie w badanej grupie pacjentów. Istotnie statystycznie okazały się 2 parametry: przebyte koronaroplastyki (PCI) oraz dawka przyjmowanego furosemidu . Wśród 71 osób żyjących 63% miało implantowany stent do naczyń wieńcowych, podczas gdy wśród zmarłych było to 37%. Co ważne w obu grupach był podobny odsetek przebytych zawałów serca. Natomiast średnia dobową dawką furosemidu u osób zmarłych była znacząco wyższa i wynosiła 112 mg w porównaniu do osób żyjących - 41,4mg/dobę.

Na podstawie badania stwierdzono, iż w badanej populacji wiek nie ma wpływu na przeżycie pacjentów z ICD lub CRT-D. Wpływu tego nie ma także rodzaj implantowanego urządzenia. Wpływ na przeżycie pacjentów mają większe dawki przyjmowanego furosemidu oraz przebyta koronaroplastyka. Ryzyko zgonu w 2- i 5-letniej obserwacji jest dużo większe wśród naszych chorych niż to wynika z kalkulatora Seattle Heart Failure Model. Model ten pomimo uznanej wysokiej wartości prognostycznej wśród włączonych do badania pacjentów, nie korelował z

rzeczywistym czasem ich przeżycia. SHFM nie był walidowany wśród bardzo homogenicznej etnicznie populacji polskiej. Liczba chorób towarzyszących określana na podstawie Charlson Comorbidity Index nie wpływała na rokowanie naszych pacjentów, co może wynikać ze zbyt małej grupy i złożoności kalkulatora.

11. Streszczenie w języku angielskim

Cardiovascular diseases are currently the main cause of death in Poland and in developed countries. About 1-2% of the adult population develops symptoms of heart failure (HF). In recent years, it has been proven beyond doubt that the effective therapeutic methods we currently have improved both prognosis and reduced the number of hospitalizations due to HF exacerbation.

The vast majority of studies on the benefits of treatment with implantable cardioverter-defibrillators (ICD) / cardioverter-defibrillators with resynchronization stimulation (CRT-D) apply to middle-aged people. A small percentage of patients included in the study are patients over 65 years old, and a smaller percentage over 75 years old. There are practically no people over 80 in this research. Estimates clearly show that the number of people over 65 years of age and older will be systematically growing. It is expected that in the years 2000-2030 there will be an increase from 6,9% to 12% number of people over 65 years of age. ICD / CRT-D implantation guidelines are extrapolated to these patients over 65 years of age, although this population is different and poorly represented in clinical trials.

Due to unfavorable HF survival forecasts, many prognostic scales were created. A number of parameters have been described that were considered independent prognostic factors in heart failure. Few of them are used in everyday clinical practice. None of the individual parameters is perfect for predicting HF exacerbation or death. For this reason, attempts are being made to create risk calculators that, by including several parameters, are more likely to estimate patient survival. Seattle Heart Failure Model (SHFM) is one of these calculators, and one of the most widespread.

The course of heart failure as a disease entity is largely dependent on associated diseases. They can directly affect the prognosis of the underlying

disease. They can also influence the choice of treatment. The Charlson Comorbidity Index (CCI) is the most commonly used indicator for assessing comorbidity risk.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of therapy using ICD / CRT-D systems in patients with heart failure and a reduced ejection fraction, estimated by the patient's survival depending on the patient's age. The study was also to assess the impact of associated diseases on survival in patients with implanted ICD / CRT-D including the Charlson Comorbidity Index and compare the survival of the study group with the estimated survival time by the SHFM calculator.

A total of 106 patients were included in the study with implanted de-novo cardioverter-defibrillator (ICD) or cardioverter-defibrillator with resynchronization stimulation (CRT-D) function from January 1, 2011 to December 31, 2012 at the First Cardiology Clinic of the Lord's Transfiguration Clinical Hospital in Poznan. Patients were divided into 3 age groups: the first group <65 years old - 39 people (36,8%), the second group ≥ 65 and 75 years old - 40 people (37,7%) and the third group ≥ 75 years old - 27 people (25,5%). The average age of the studied population was 65,2 years ($\pm 12,08$) - the youngest person was 22 years old and the oldest 85 years old. There were no significant differences in terms of gender, NYHA, EF class or concomitant diseases between particular age groups. There was also no statistically significant difference between age groups in terms of weight, systolic pressure, left ventricular ejection fraction, hemoglobin, sodium, and peripheral blood lymphocyte counts. There was a statistically significant difference in the occurrence of chronic renal failure. People from the youngest group presented the highest eGFR, and people from the oldest group ≥ 75 years of age had the most impaired renal function. Most people with eGFR > 60ml/kg/min were in the youngest group – 28,3%, and the least in the oldest population – 8,3%. A statistically significant difference was found in the concentration of total cholesterol in the blood between the group of the oldest and youngest people ($p = 0,002$). The average total cholesterol concentration for the youngest population was 182,36mg/dl, while in the oldest people over 75 years of age - 143.7 mg/dl. Neither cholesterol nor renal clearance significantly affected the survival of patients in all age groups of the analyzed population.

The average age of implanted patients was statistically different: in ICD it was 62 years and in CRT-D 70 years. No effect of the implanted device (ICD vs CRT-D) on survival was found in the study population. There was no statistically significant difference between the groups in the occurrence of associated diseases. In the studied population, there was no correlation between CCI score and mortality.

While there was no difference in 1-year mortality between SHFM and actual mortality, there were significant differences in 2- and 5-year mortality between values estimated using SHFM and actual values. All patients had at least a 7-year follow-up period. For the entire population, SHFM predicted 2-year mortality at 10%, and in the population studied it was significantly higher and amounted to 16%. The difference in 5-year mortality was even more marked: 23,6% according to SHFM vs. 31,1% - real. Mortality was similar in individual age groups. In each subgroup, the calculator underestimated patient mortality.

Patient survival was also not significantly affected by age, EF, weight and NYHA class. None of the accompanying diseases had a significant impact on survival in the study group. Two parameters were found to be statistically significant: the history of PCI and the dose of furosemide taken. Of the 71 survivors, 63% had PCI, while 37% of those who died had PCI. Importantly, both groups had a similar percentage of heart attacks. In contrast, the average daily dose of furosemide in the deceased was significantly higher and amounted to 112 mg compared to the living – 41,4mg/day.

Based on the study, it was found that age does not affect patient survival in the study population. The type of implanted device has also no influence. Patient's survival is influenced by higher doses of furosemide taken and coronaroplasty. The risk of death in 2- and 5-year follow-up is much higher among our patients than the Seattle Heart Failure Model calculator shows. This model, despite the recognized high prognostic value among the patients enrolled in the study, did not correlate with their actual survival. SHFM has not been validated among the ethnically very homogeneous Polish population. The number of concomitant diseases determined on the basis of the Charlson Comorbidity Index did not affect the prognosis of our patients, which may be due to the small group and complexity of the calculator.

12. Bibliografia

-
- ¹ . Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480-486.
- ² Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007; 93: 1137-1146 .
- ³ Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011; 306: 1669-1678.
- ⁴ McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
- ⁵ Steart S, MacIntyre I, Hole DJ, Capewell S, Mc MurrayJJ. More malignant than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001; 3: 574-580.
- ⁶ Butler J, Fonarow GC, Zile MR. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*, 2014; 2: 97–112.
- ⁷ Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Sep;14 (9 Suppl): S96-8.
- ⁸ Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1933–1940.

⁹ Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37.

¹⁰ Al-Khatib SM¹, Hellkamp A, Bardy GH, Hammill S, Hall WJ et al. Survival of patients receiving a primary prevention implantable cardioverter- defibrillator in clinical practise vs clinical trials. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):55-6.

¹¹ Kosiborod M, Krumholz HM. Chapter 2. The epidemic of heart failure. *Heart Failure*.

¹² Chen G, Levy D. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7): 825-830

¹³ American Heart Association 1998 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association; Dallas TX, USA:1997.

¹⁴ Fanq J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure- related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:428-434.

¹⁵ Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007; 93: 1137–1146.

¹⁶ Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 467–471.

¹⁷ McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *New Engl J Med* 1971; 285:144-6.

¹⁸ Ho KK, Anderson K, Kannel WB, Grossman W, Levy D et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88: 107-15.

¹⁹ Potock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusef S, McMurray JJ et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27:65-75

²⁰ Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2099–2140.

²¹ Amiodarone Trials Meta Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet*, 1997; 350: 1417–1424.

²² Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*, 1999; 99: 2268–2275 .

²³ Kastor JA. Michel Mirowski and the automatic implantable defibrillator. „*Am J Cardiol*”. 63. 15, s. 1121-6, 1989.

²⁴ Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI . Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med* 1970; 126:158.

-
- ²⁵ Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303:322.
- ²⁶ Israel CW, Grönefeld G, Iscolo N, Stöppler C, Hohnloser SH . Discrimination between ventricular and supraventricular tachykardia by dual chamber cardioverter defibrillator: importance of the atrial sensing function. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001 Feb;24(2):183-90.
- ²⁷ Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol*, 2004; 19: 26–30.
- ²⁸ A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1576–1583.
- ²⁹ Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation*, 2010; 122: 1258–1264.
- ³⁰ Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani 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). *Eur Heart J* - 2013;34; 2281–2329
- ³¹ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF 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 Heart J.* 2016 Jul 14;37(27): 2129-2200.

³² Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*, 2015; 101: 1800–1806.

³³ Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Caños DA, O'Callaghan KM et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 1340–1348.

³⁴ Linde C, Ståhlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M et al. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace*, 2015; 17: 424–431.

³⁵ Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 3;57(18):1801-10

³⁶ Samani NJ, Harst PV. Biological aging and cardiovascular disease. *Heart.* 2008;94:537–9.

³⁷ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

³⁸ Tomasz Imiela, Andrzej Budaj. Comorbidities and frailty in elderly patients with heart failure. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVIII, nr 11B, 2015.

³⁹ Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017; 38(3): 143–153.

-
- ⁴⁰ Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M et al. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016; 133(20): 1916–1926 .
- ⁴¹ Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37(42): 3232–3245.
- ⁴² Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi, O, Fukui,T et al. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*. 2015.
- ⁴³ Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E et al. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 24–34.
- ⁴⁴ Kang SH, Suh JW, Yoon CH, Cho MC, Kim YJ et al. KAMIR/KorMI Registry. Sex differences in management and mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *Am J Cardiol*. 2012; 109(6): 787–793 .
- ⁴⁵ Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol*. 2015; 115(3): 303–306.
- ⁴⁶ Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail*, 2014; 16: 1–10.
- ⁴⁷ Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM ,Diederick E, Grobbee, Nicolaas P. A. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*, 2005; 331: 1379.

⁴⁸ Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers G, Dunn M et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 130–139.

⁴⁹ Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1437–1444.

⁵⁰ Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885

⁵¹ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357

⁵² McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.

⁵³ Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA*, 2000; 283: 1295–1302.

⁵⁴ Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1651–1658.

⁵⁵ Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; 353: 2001–2007.

⁵⁶ Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA 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: 2194–2199.

⁵⁷ Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709–717.

⁵⁸ Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21.

⁵⁹ Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 2.

⁶⁰ Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2002; 82: 149–158.

⁶¹ Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):e91-e220

⁶² Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002; 346: 877–883. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–237.

⁶³ Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–237.

⁶⁴ Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Hall WJ et al. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1811–1817.

⁶⁵ Zeitler EP, Al-Khatib SM, Friedman DJ, Han JY, Poole JE et al. Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Nov;28(11):1345-1351

⁶⁶ Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, Noyes K, Andrews ML, Hall WJ et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Aug;18(8):833-8.

⁶⁷ Heidenreich PA, Tsai V. Is anyone too old for an implantable cardioverter-defibrillator? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Jan;2(1): 6-8.

⁶⁸ Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Mar; 8(2): 179-86.

⁶⁹ Brüllmann S, Dichtl W, Paoli U, Haegeli L, Schmied C et al. Comparison of benefit and mortality of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients aged ≥ 75 years versus those < 75 years. *Am J Cardiol*. 2012 Mar 1;109(5):712-7.

⁷⁰ Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR et al. Clinical response of cardiac resynchronization therapy in the elderly. *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):746-51.

⁷¹ Brusselaers N, Lagergren J. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. *Methods Inf Med*. 2017;56(5):401-406.

-
- ⁷² Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. . Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245-51.
- ⁷³ Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1107–1114.
- ⁷⁴ Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K 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.
- ⁷⁵ Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators . A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1667–1675.
- ⁷⁶ Sullivan MD, Levy WC, Crane BA, Russo JE, Spertus JA. Usefulness of depression to predict time to combined end point of transplant or death for outpatients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1577–1580.
- ⁷⁷ Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 1492–1495.
- ⁷⁸ Raport „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania”, 2018, red. B. Wojtyniak, P Goryński.
- ⁷⁹ de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003 Mar;56(3):221-9.
- ⁸⁰ Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge

abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011 Mar 15;173(6):676-82.

⁸¹ Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. *J Crit Care.* 2005 Mar;20(1):12-9.

⁸² Fagerberg B. Screening, endpoint classification, and safety monitoring in the Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Eur J Heart Fail.* 2000 Sep;2(3):315-24.

⁸³ Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119-177.

⁸⁴ Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C et al. Task Force on the management of ST-segment elevations acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012; 33(20): 2569–2619.

⁸⁵ Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol.* 2011; 107(4): 501–508.

⁸⁶ Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation:

comments from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J.* 2017 Mar;25(3):181-185.

⁸⁷ Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46(3): 400–408.

⁸⁸ Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570.

⁸⁹ Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013;127:2177–2185.

⁹⁰ Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A et al. Alberta for Provincial Project in Outcome Assessment Coronary Heart Disease Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: A report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119–126.

⁹¹ Lee PH, Ahn JM, Chang M, Baek S, Yoon SH et al. Left main coronary artery disease: Secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1233–1246.

⁹² Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949–957.

⁹³ Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420–142; discussion 1428–1429.

⁹⁴ Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology*, 1983; 84: 961–968.

⁹⁵ Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*, 1998; 351: 389–393.

⁹⁶ Kapelios CJ, Kaldara E, Ntalianis A, Sousonis V, Repasos E et al. High furosemide dose has detrimental effects on survival of patients with stable heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2015 Mar-Apr;56(2):154-9.

⁹⁷ Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Sub-committee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: e2-e220.

⁹⁸ Laszczyńska O, Severo M, Friões F, Lourenço P, Silva S et al. Prognostic Effect of the Dose of Loop Diuretic Over 5 Years in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2017 Aug;23(8):589-593.