

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci

**Srdeční selhání - analýza dat a rizikových faktorů
morbidity i mortality**

**Heart failure - analysis of risk factors of
morbidity and mortality**

MUDr. Jiří Dokoupil

Školitel: prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.
Školitel konzultant: prof. MUDr. Michaela Adamcová, Ph.D.

Hradec Králové, 2023

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2023

MUDr. Jiří Dokoupil

Poděkování

Rád bych zde poděkoval především svému školiteli, panu prof. MUDr. Radku Pudilovi, Ph.D., za příkladné vedení po celou dobu doktorského studia, za cenné rady při přípravě publikací a předávání zkušeností, ze kterých jsem čerpal při přípravě disertační práce.

Dále bych rád poděkoval paní prof. MUDr. Michaele Adamcové, Ph.D. z Ústavu fyziologie Lékařské fakulty v Hradci Králové, která mne uvedla do vědeckého prostředí při pregraduálním studiu a která mi jako školitel konzultant poskytla mnoho rad při interpretaci výsledků výzkumné práce.

Rád bych také vyjádřil poděkování panu prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc. a panu prof. MUDr. Pavlu Žákovi, Ph.D., vedoucím Katedry interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové, za poskytnutí kvalitního zázemí pro postgraduální studium.

Veliké poděkování patří panu doc. MUDr. Josefu Šťáskovi, Ph.D. a panu doc. Petru Pařízkovi, Ph.D., pod jejichž vedením I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové jsem mohl studovat doktorský studijní program, publikovat odborné práce a připravit tuto disertační práci.

Děkuji paní RNDr. Evě Čermákové z Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty v Hradci Králové za pomoc při statistickém zpracování a interpretaci značného množství dat a kolegovi panu MUDr. Juraji Hřečkovi z I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové za pomoc při přípravě odborných publikací.

Děkuji své rodině, manželce Darince a synovi Adámkovi za mnoho trpělivosti a tolerance po celou dobu mého doktorského studia.

Obsah

1. Seznam použitých zkratk	7
2. Souhrn	12
3. Summary	14
4. Úvod do problematiky	16
4.1. Definice a klasifikace akutního srdečního selhání	16
4.2. Epidemiologie akutního srdečního selhání	19
4.2.1. Prevalence a incidence srdečního selhání	19
4.2.2. Význam hospitalizace a rehospitalizace pro akutní srdeční selhání	21
4.2.3. Rozdíly mezi pohlavími	23
4.2.4. Zastoupení pacientů a rozdíly podle hodnot ejekční frakce levé komory	24
4.2.5. Přidružená onemocnění, vyvolávající faktory a příčiny akutního srdečního selhání	25
4.2.6. Úmrtnost pacientů s akutním srdečním selháním	28
4.3. Patofyziologie srdečního selhání	30
4.3.1. Systém renin-angiotensin-aldosteron a sympatický nervový systém	31
4.3.2. Systém natriuretických peptidů a změny v energetickém metabolismu	34
4.3.3. Systém arginin-vasopresin a další systémy	37
4.3.4. Patofyziologie orgánových komplikací	38
4.3.5. Kardiální a redistribuční typ akutního srdečního selhání	39
4.4. Diagnostika akutního srdečního selhání	40
4.4.1. Znamky a příznaky u akutního srdečního selhání	43
4.5. Farmakologická a nefarmakologická terapie akutního srdečního selhání	44
4.5.1. Přednemocniční fáze léčby	44
4.5.2. Nemocniční fáze léčby	45
4.5.3. Fáze léčby před propuštěním	50
4.5.4. Neutrální klinické studie u pacientů s akutním srdečním selháním	51
4.6. Riziková stratifikace a prediktory prognózy	52
4.6.1. Význam rizikové stratifikace pacientů s akutním srdečním selháním	52
4.6.2. Vybrané rizikové prognostické faktory u akutního srdečního selhání	54
4.6.3. Vybrané rizikové skórovací modely	55
5. Cíle disertační práce	58

6. Metodika disertační práce	59
6.1. Soubor pacientů	59
6.2. Statistické zpracování dat	60
7. Výsledky	61
7.1.1. Základní charakteristiky souboru	61
7.1.2. Příčiny a vyvolávající faktory srdečního selhání	64
7.1.3. Diagnostické a terapeutické intervence za hospitalizace pacientů	66
7.1.4. Komplikace spojené s akutním srdečním selháním a hospitalizací	67
7.1.5. Základní laboratorní nálezy	68
7.1.6. Charakteristika pacientů s kardiogenním šokem	70
7.1.7. Charakteristika pacientů podle hodnot ejekční frakce levé komory	70
7.1.8. Zastoupení vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání podle hodnot ejekční frakce levé komory	72
7.1.9. Vliv vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání na délku hospitalizace	73
7.2. Porovnání skupin podle míry hospitalizační, třicetidenní a jednorocní úmrtnosti	74
7.2.1. Soubor pacientů podle hospitalizačního úmrtí	75
7.2.2. Soubor pacientů podle třicetidenního úmrtí	75
7.2.3. Soubor pacientů podle jednorocního úmrtí	76
7.3. Rizikové faktory úmrtí	77
7.3.1. Rizikové faktory hospitalizačního úmrtí	77
7.3.2. Rizikové faktory třicetidenního úmrtí	78
7.3.3. Rizikové faktory jednorocního úmrtí	79
8. Diskuze	80
8.1. Diskuze k rizikovým faktorům úmrtí	80
8.2. Diskuze k protektivním faktorům úmrtí	82
8.3. Diskuze k hodnotám úmrtnosti pacientů	83
8.4. Diskuze k charakteristikám pacientů podle hodnot ejekční frakce levé komory	84
8.5. Diskuze k vlivu vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání na délku hospitalizace	85
9. Limitace práce	87
10. Závěry	88

10.1. Základní charakteristika souboru	88
10.2. Rozdíly mezi skupinami podle úmrtnosti	88
10.3. Rozdíly mezi skupinami podle hodnot ejekční frakce levé komory	88
10.4. Rizikové faktory krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti	88
10.5. Rizikové faktory spojené s delší dobou hospitalizace	89
10.6. Význam této práce pro praxi	89
11. Literatura	90

1. Seznam použitých zkratek

ACE	z angl. angiotensin-converting enzyme, angiotenzin konvertující enzym
ACTIV in CHF	z angl. názvu Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure
ADHERE	z angl. názvu Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ADVOR	z angl. názvu Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload trial
AH	arteriální hypertenze
AHEAD	z angl. názvu Acute Heart Failure Database
ALARM-HF	z angl. názvu Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment
ALP	alkalická fosfatáza
AVP	arginin-vasopresin
P2Y12	trombocytární receptor typu P2Y12
ALT	alaninaminotransferáza
ANP	atriální natriuretický peptid
ASS	akutní srdeční selhání
AST	aspartátaminotransferáza
AT	zkratka pro označení receptorů pro angiotenzin
ATTEND	z angl. názvu Acute Decompensated Heart Failure Syndromes
BMI	z angl. body mass index, index tělesné hmotnosti
BNP	mozkový natriuretický peptid
BSA	z ang. body surface area, povrch těla
CABG	z angl. coronary artery bypass graft
CARRESS-HF	z angl. názvu Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát
CI	z angl. confidence interval, interval spolehlivosti
CKD	z angl. chronic kidney disease, chronické onemocnění ledvin
CMP	cévní mozková příhoda
CNP	natriuretický peptid C
CO ₂	oxid uhličitý

COACH	z angl. názvu Comparison of Outcomes and Access to Care for Heart Failure trial
CRP	C-reaktivní protein
CTAG	angiografie tepen za využití výpočetní tomografie
DELIVER	z angl. názvu Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure
DM	diabetes mellitus
DOSE	z angl. názvu Diuretic Optimization Strategies Evaluation trial
DTK	diastolický krevní tlak
E/e'	parametr v echokardiografii užívaný k hodnocení diastolické funkce levé komory
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
EF	ejekční frakce
EFFECT	z angl. názvu Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment
EHFS	z angl. názvu European Heart Failure Survey
EHMRG	z angl. názvu Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade
EKG	elektrokardiogram
EMPULSE	z angl. Empagliflozin in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized
ESC-HF LT	z angl. názvu European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term registry
EVEREST	z angl. názvu The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan
FCM	z angl. ferric carboxymaltose
FIB-4 index	z angl. Fibrosis-4 index
FINN-AKVA	z angl. názvu The Finnish Acute Heart Failure Study
FiS	fibrilace síní
GMT	gama-glutamyltransferáza
GREAT	z angl. názvu Global Research on Acute Conditions Team
GWTG-HF	z angl. názvu Get With the Guidelines-Heart Failure
HDL	z angl. high-density lipoprotein, lipoprotein o vysoké hustotě
hsTnT	z angl. high-sensitivity troponin T, vysoce sensitivní troponin T
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc

CHSS	chronické srdeční selhání
KŠ	kardiogenní šok
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
IN-HF	z angl. Italian Registry on Heart Failure
IQR	z angl. interquartile range, mezikvartilové rozpětí
JIP	jednotka intenzivní péče
KCHF	z angl. Kyoto Congestive Heart Failure registry
KorAHF	z angl. Korean Acute Heart Failure registry
kPa	kilopascal
KPR	kardiopulmonální resuscitace
IL-1	z angl. interleukin-1
IL-6	z angl. interleukin-6
LBBB	z angl. left bundle branch block, blok levého Tawarova raménka
LDL	z angl. low-density lipoprotein, lipoprotein o nízké hustotě
LVEDP	z angl. left ventricular end-diastolic pressure, enddiastolický tlak levé komory
LK	levá komora
MEESSI-AHF	z angl. názvu Multiple Estimation of risk based on the Spanish Emergency department Score in patients with Acute Heart Failure
MELD-XI	z angl. názvu Model for End-stage Liver Disease excluding INR
MR-proANP	z angl. mid-regional pro-atrial natriuretic peptide
MSP	mechanická srdeční podpora
NaCl	chlorid sodný
NIVP	neinvazivní plicní ventilace
NO	oxid dusnatý
non-STEMI	infarkt myokardu bez elevací ST úseku
NPR-A	receptor pro natriuretické peptidy typ A
NPR-B	receptor pro natriuretické peptidy typ B
NPR-C	receptor pro natriuretické peptidy typ C
NSAID	z angl. non-steroidal anti-inflammatory drugs
NT-proBNP	N-terminální fragment mozkového natriuretického peptidu
NUP	natriuretické peptidy

NYHA	z angl. New York Heart Association
OPTIME-CHF	z angl. názvu The Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure
OPTIMIZE-HF	z angl. názvu Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure
OR	z angl. odds ratio, poměr šancí
p _a CO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
p _a O ₂	parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PCWP	z angl. pulmonary capillary wedge pressure, tlak v zaklínění
PCI	perkutánní koronární intervence
PK	pravá komora
PROTECT	z angl. názvu Randomized Study of the Selective A ₁ Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function
REALITY-AHF	z angl. názvu Registry Focused on Very Early Presentation and Treatment in Emergency Department of Acute Heart Failure
RELAX-AHF	z angl. názvu Relaxin in Acute Heart Failure
REPORT-HF	z angl. názvu International Registry to Assess Medical Practice with Longitudinal Observation for Treatment of Heart Failure
REVIVE	z angl. názvu Randomized Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy
ROSE	z angl. názvu Renal Optimization Strategies Evaluation
RTG	rentgen, rentgenový
RVEDP	z angl. right ventricular end-diastolic pressure, enddiastolický tlak pravé komory
SGLT2	z angl. sodium glucose cotransporter 2
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi ST úseku
STICH	z angl. názvu Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure
STK	systolický krevní tlak
STRATIFY	z angl. názvu Improving Heart Failure Risk Stratification in the Emergency Department
STRONG-HF	z angl. názvu Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure

SURVIVE	z angl. názvu Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support
SV	supraventrikulární
TAG	triacylglyceroly
TF	tepová frekvence
TIA	transitorní ischemická ataka
TNF α	z angl. tumor necrosis factor alfa
TRUE-AHF	z angl. názvu Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure
USA	Spojené státy americké
VERITAS	z angl. názvu Value of Endothelin Receptor Inhibition With Tezosentan in Acute Heart Failure Studies
WET-HF	z angl. názvu West Tokyo-Heart Failure Registry

2. Souhrn

Akutní srdeční selhání představuje závažný zdravotní stav s vysokou mírou krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti. Posouzení rizika nepříznivých událostí a odhad průběhu hospitalizace pacienta může pomoci lékařům zlepšit péči o tyto pacienty. Cílem této práce bylo charakterizovat pacienty přijaté pro akutní srdeční selhání, popsat jejich základní demografické a klinické nálezy a zhodnotit rizikové faktory krátkodobé a dlouhodobé úmrtnosti. Dále byly analyzovány rizikové faktory delšího průběhu hospitalizace mezi vstupními známkami a vyvolávajícími faktory srdečního selhání.

Provedli jsme retrospektivní analýzu pacientů hospitalizovaných na standardních odděleních a jednotkách intenzivní péče I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové za období od ledna do prosince roku 2017. Celkem jsme identifikovali 385 pacientů přijatých pro akutní srdeční selhání. Celková hospitalizační úmrtnost pacientů byla 12,7 %, třicetidenní úmrtnost 14,6 % a jednoroční úmrtnost byla 34 %. Mezi rizikové faktory, které byly asociovány s hospitalizační úmrtností, patřily nutnost hemodialýzy s ultrafiltrací během hospitalizace (OR 15,82, 95% CI 2,96–84,57, $p = 0,0008$), dříve diagnostikované chronické srdeční selhání (OR 4,27, 95% CI 1,66–11,03, $p = 0,001$) a STEMI jako vyvolávající faktor srdečního selhání (OR 4,19, 95% CI 1,23–14,25, $p = 0,023$). Nutnost hemodialýzy s ultrafiltrací (OR 4,28, 95% CI 1,17–15,61, $p = 0,025$) a přidružené onemocnění deprese (OR 3,49, 95% CI 1,45–8,39, $p = 0,005$) představovaly nejvýznamnější rizikový faktor jednoročního úmrtí. 376 pacientů mělo známou hodnotu ejekční frakce (EF) levé komory. Medián délky hospitalizace těchto pacientů byl 11 dní (IQR 6–18). Z tohoto souboru mělo 198 pacientů (52,7 %) redukovanou EF (<40 %), 58 pacientů (15,4 %) mělo EF mírně redukovanou (40–49 %) a 120 pacientů (31,9 %) mělo zachovalou EF (≥ 50 %). U pacientů s redukovanou EF byly s delší hospitalizací (≥ 11 dní) asociovány otoky končetin (OR 1,97, 95% CI 1,02–3,78, $p = 0,041$) a RTG známky plicního městnání (OR 2,72, 95% CI 1,38–5,34, $p = 0,003$). Mimoplicní infekce (OR 50,57, 95% CI 2,82–906,84, $p < 0,001$) a progresse srdečního selhání jako vyvolávající faktor (OR 15,33, 95% CI 1,25–188,53, $p = 0,017$) byly asociovány s delší hospitalizací u pacientů s mírně redukovanou EF. Akutní plicní onemocnění bylo asociováno s delší dobou hospitalizace u pacientů s mírně redukovanou (OR 10,77, 95% CI 1,06–108,81, $p = 0,027$) a zachovalou (OR 3,96, 95% CI 1,05–14,96, $p = 0,031$) EF.

Naše práce potvrzuje velmi vysokou úmrtnost pacientů s akutním srdečním selháním. Vyvolávající faktory a známky srdečního selhání mají odlišný vliv na délku hospitalizace u

pacientů s redukovanou, mírně redukovanou a zachovalou EF. Přidružená onemocnění (ischemická choroba dolních končetin, fibrilace síní a deprese), známé chronické srdeční selhání, vyvolávající faktory srdečního selhání (STEMI), komplikace z důvodu srdečního selhání (akutní poškození ledvin, umělá plicní ventilace, nutnost hemodialýzy s ultrafiltrací) a věk pacientů by měly být zahrnuty v rizikové stratifikaci hospitalizační, třicetidenní a jednorocní úmrtnosti.

3. Summary

Acute heart failure represents a medical condition with very high mortality. Accurate risk stratification can help physicians to improve the health care about these patients. The aim of our study was to characterise patients admitted for acute heart failure, describe their demographic and clinical findings and to assess risk factors of short-term and long-term mortality. We further analysed risk factors of longer hospital stay among initial signs and precipitating factors of heart failure.

We performed a retrospective analysis of patients admitted to the standard care and intensive care units from January to December 2017 to 1st Department of Internal Medicine - Cardioangiology of University Hospital Hradec Králové. We identified 385 patients admitted for acute heart failure. The all-cause in-hospital mortality was 12.7 %, 30-day mortality was 14.6 % and 1-year mortality was 34 %. Among risk factors of in-hospital mortality the most significant factors were the requirement of haemodialysis with ultrafiltration (OR 15.82, 95% CI 2.96–84.57, $p = 0.0008$), previously known chronic heart failure (OR 4.27, 95% CI 1.66–11.03, $p = 0.001$) and STEMI as a precipitating factor of heart failure (OR 4.19, 95% CI 1.23–14.25, $p = 0.023$). The requirement of haemodialysis with ultrafiltration (OR 4.28, 95% CI 1.17–15.61, $p = 0.025$) and the comorbidity depression (OR 3.49, 95% CI 1.45–8.39, $p = 0.005$) were the most significant risk factors of long-term mortality. 376 patients had known value of ejection fraction (EF) of left ventricle. The median of length of hospitalization of these patients was 11 days (IQR 6–18). 198 patients (52.7 %) presented with reduced (<40 %), 58 patients (15.4 %) with mildly reduced (40–49 %) and 120 patients (31.9 %) with preserved EF (≥ 50 %). In patients with reduced EF peripheral swelling (OR 1.97, 95% CI 1.02–3.78, $p = 0.041$) and X-ray pulmonary congestion (OR 2.72, 95% CI 1.38–5.34, $p = 0.003$) were associated with longer hospitalization. Non-pulmonary infection (OR 50.57, 95% CI 2.82–906.84, $p < 0.001$) and heart failure progression as a precipitating factor (OR 15.33, 95% CI 1.25–188.53, $p = 0.017$) were associated with longer hospitalization in patients with mildly reduced EF. Acute pulmonary disease was associated with longer hospitalization in patients with mildly reduced (OR 10.77, 95% CI 1.06–108.81, $p = 0.027$) and preserved (OR 3.96, 95% CI 1.05–14.96, $p = 0.031$) EF.

Our study confirms very high mortality rates among patients with acute heart failure. Precipitating factors and signs of acute heart failure have different impacts on the length of hospitalization among patients with reduced, mildly reduced or preserved EF. Comorbidities

(peripheral artery disease, atrial fibrillation and depression), known chronic heart failure, precipitating factors of heart failure (myocardial infarction with ST segment elevation), complications occurring during the hospitalization (acute kidney injury, pulmonary ventilation for respiratory failure and the requirement of haemodialysis with ultrafiltration) and the age of patients should be included in the risk stratification of in-hospital, 30-day and 1-year mortality.

4. Úvod do problematiky

4.1. Definice a klasifikace akutního srdečního selhání

Akutní srdeční selhání (ASS) je klinický syndrom definovaný rychlým nebo pozvolným nástupem příznaků a/nebo známek srdečního selhání, které jsou natolik závažné, že pacient musí vyhledat urgentní lékařskou pomoc, která vede k neplánované hospitalizaci nebo návštěvě urgentního příjmu (1). Klinická prezentace ASS může zahrnovat příznaky a známky spojené s městnáním a objemovým přetížením nebo s hypoperfúzí tkání a orgánů.

Samotné srdeční selhání je podle nové univerzální definice z roku 2021 definováno jako klinický syndrom s příznaky a/nebo známkami způsobenými strukturální a/nebo funkční srdeční abnormalitou, které jsou dále doprovázeny zvýšenými hladinami natriuretických peptidů a/nebo objektivním průkazem plicního nebo systémového městnání (2).

Dříve uváděné tradiční definice označovaly srdeční selhání jako stav, kdy srdce nemůže přečerpat dostatek krve, aby uspokojilo potřeby organismu (3), nebo ještě starší definice jej pojmenovávala jako abnormalitu srdeční struktury nebo funkce vedoucí k selhání srdce odvádět ze tkání zplodiny metabolismu a dopravovat jim dostatek kyslíku a živin v takové míře, aby uspokojilo metabolické potřeby tkání (4).

Tyto definice byly jen obtížně uplatňovány v praxi nebo se vztahovaly pouze k menší části pacientů. Jako příklad se uvádí studie z roku 2017, kdy pacienti s pokročilým srdečním selháním, čekající na mechanickou srdeční podporu, měli pouze ve 25 % případů nedostatečný srdeční výdej v klidu k pokrytí metabolických nároků tkání (měřeno hladinou laktátu), což dokládá nedostatečnost těchto starších definic (5).

Ve stádiu klinické manifestace představuje ASS konečnou fázi přirozeného vývoje řady kardiovaskulárních onemocnění, které mohou dále vést v přechod do chronického srdečního selhání. Taková kardiovaskulární onemocnění, která vedou ke vzniku srdečního selhání, se označují za příčiny (etiologie) srdečního selhání. Existuje pak řada precipitujících neboli vyvolávajících faktorů, které mohou vést ke klinické manifestaci ASS. Nejčastější vyvolávající faktory jsou uvedeny v tabulce 1.

Ačkoliv slovo akutní v názvu ASS naznačuje náhlý začátek obtíží, mnoho pacientů se dostavuje k lékaři v subakutní fázi, tedy s postupným zhoršováním příznaků v trvání několika dní nebo týdnů. Tento stav často souvisí s přirozenou progresí srdečního selhání a jasný vyvolávající faktor dekompenzace nemusí být zřejmý.

Tabulka 1. Nejčastější vyvolávající faktory akutního srdečního selhání [podle (1)]

Akutní koronární syndrom
Tachyarytmie
Nekorigovaná arteriální hypertenze
Infekce
Non-adherence k režimovým nebo farmakologickým doporučením
Bradyarytmie
Toxické látky (alkohol, rekreační drogy)
Léky (např. NSAIDy, kortikosteroidy, negativně inotropní látky, kardiotoxická chemoterapeutika)
Exacerbace CHOPN
Plicní embolie
Chirurgický zákrok a perioperační komplikace
Stresová kardiomyopatie
Metabolické a hormonální poruchy (porucha funkce štítné žlázy, diabetická ketoacidóza, porucha funkce nadledvin)
Těžká anémie
Těhotenství a peripartální komplikace
Cerebrovaskulární příhoda
Akutní mechanické komplikace: komplikace akutního koronárního syndromu, hrudní trauma, chlopenní dysfunkce

Z klinického pohledu rozlišujeme ASS vzniklé *de novo*, kdy se příznaky a známky objevují u pacientů bez předchozí diagnózy srdečního selhání, od akutní dekompenzace chronického srdečního selhání, kdy se zhoršují příznaky a známky u již dříve diagnostikovaného chronického srdečního selhání. Toto rozdělení má především praktický význam, protože *de novo* srdeční selhání vyžaduje rozsáhlejší diagnostický proces s ohledem na zjištění příčiny srdečního selhání, jeho rizikových faktorů a přidružených onemocnění.

Existují specifické rozdíly mezi skupinou *de novo* ASS a dekompenzací chronického srdečního selhání. Pacienti s *de novo* ASS mívají vyšší hospitalizační úmrtnost. Po propuštění mají naopak úmrtnost nižší a mají také nižší míru rehospitalizace (1). V práci z roku 2017 byla úmrtnost nebo hospitalizace pro srdeční selhání ve 30 a 180 dnech po hospitalizaci nejnižší právě u pacientů s recentně (do 1 měsíce) stanovenou diagnózou srdečního selhání (6).

Ještě evropská Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016 (7) uváděla klasifikaci ASS na základě klinické prezentace pacientů, která umožňuje identifikovat pacienty ve vysokém riziku komplikací, zaměřit terapii na specifické klinické nálezy a také zahájit terapii již při prvním kontaktu lékaře s pacientem. Základní rozdělení představuje klasifikace podle hodnot systolického krevního tlaku na ASS hypertenzní (systolický krevní tlak >140 mmHg), hypotenzní (systolický krevní tlak <90 mmHg) a srdeční

selhání se zachovalým systolickým krevním tlakem (v rozmezí 90–140 mmHg). Další možností, jak klasifikovat ASS, je podle vyvolávajícího faktoru, který vyžaduje neodkladnou cílenou léčbu. Takto lze klasifikovat ASS na selhání vyvolané akutním koronárním syndromem, nekorigovanou arteriální hypertenzí, tachyarytmií, závažnou bradykardií nebo akutní plicní embolií.

Nejčastěji uváděnou klinickou klasifikací je klasifikace ASS podle Forrestra, která vychází ze základního klinického vyšetření reflektujícího stav městnání (mokrý nebo suchý pacient) a/nebo periferní perfúze (studený nebo teplý pacient) (8, 9). Pro známky městnání je třeba, aby byl přítomen alespoň jeden z těchto nálezů: chrůpky na plicích, oboustranné otoky končetin, zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie či hepatojugulární reflux. Hypoperfúze je definována přítomností chladné periferie končetin, oligurií, bradypsychií nebo zmateností. Tato klasifikace napomáhá iniciální volbě terapie pomocí diuretik, vasodilatátoru nebo látek s pozitivně inotropním a vasopresorickým efektem a přináší také prognostickou informaci.

V současných doporučeních z roku 2021 (1) je ASS klasifikováno na čtyři hlavní klinické prezentace: akutně dekompenzované srdeční selhání, akutní plicní edém, izolované selhání pravé komory a kardiogenní šok (tabulka 2). Podobně jako klasifikace předchozí i tato přináší možnost překryvu mezi skupinami. Pro akutně dekompenzované srdeční selhání je typické spíše postupné zhoršování klinického stavu pacienta s narůstající retencí tekutin. Obvykle se vyskytuje u pacientů se známým srdečním selháním napříč celým spektrem ejekční frakce levé komory (EF LK) a může zahrnovat pacienty s dysfunkcí pravé komory. Akutní plicní edém je stav spojený s plicním městnáním. Oproti předchozímu typu se jedná o spíše rychle vzniklý stav doprovázený dušností, ortopnoí, respirační insuficiencí, tachypnoí a zvýšenou dechovou prací. Izolované selhání pravé komory je asociováno s nárůstem tlaku v pravé komoře a pravé síni s projevy systémového městnání. Při sníženém plnění levé komory z důvodu selhání pravé komory mohou být také přítomny známky nízkého srdečního výdeje. Čtvrtým typem klinické manifestace ASS je kardiogenní šok. Kardiogenní šok je syndrom způsobený primárně srdeční dysfunkcí, vedoucí k neadekvátnímu srdečnímu výdeji s následnou život ohrožující tkáňovou hypoperfúzí, rizikem vzniku multiorgánové dysfunkce a smrti. Kardiogenní šok se může rozvinout na podkladně akutního poškození srdečního svalu (např. akutní infarkt myokardu, myokarditida) nebo při progresi srdečního onemocnění u pacientů s chronickým srdečním selháním. Diagnóza kardiogenního šoku vyžaduje přítomnost klinických známek hypoperfúze (chladná a opocená periferie, oligurie, zmatenost, závratě, nitkovitý puls). Dále bývají přítomny laboratorní známky tkáňové hypoxie a alterace buněčného metabolismu jako zvýšená hladina kreatininu, metabolická acidóza, zvýšený laktát.

Tabulka 2. Klinické prezentace akutního srdečního selhání [podle (1)]

	Akutně dekompenzované srdeční selhání	Akutní plicní edém	Izolované selhání pravé komory	Kardiogenní šok
Hlavní mechanismus	Dysfunkce LK, retence vody a sodíku	Zvýšený afterload a/nebo diastolická dysfunkce LK, chlopní vada	Dysfunkce PK a/nebo prekapilární plicní hypertenze	Těžká srdeční dysfunkce
Hlavní příčina symptomů	Akumulace tekutin, zvýšený nitrokomorový tlak	Redistribuce tekutin do plic a akutní respirační selhání	Zvýšený centrální žilní tlak a často systémová hypoperfúze	Systémová hypoperfúze
Nástup	Postupný (dny)	Rychlý (hodiny)	Postupný nebo rychlý	Postupný nebo rychlý
Hlavní hemodynamická abnormalita	Zvýšený LVEDP a PCWP, nízký nebo normální srdeční výdej, normální až nízký STK	Zvýšený LVEDP a PCWP, normální srdeční výdej, normální až vysoký STK	Zvýšený RVEDP, nízký srdeční výdej, nízký STK	Zvýšený LVEDP a PCWP, nízký srdeční výdej, nízký STK
Hlavní klinická prezentace	Vlhký a teplý nebo vlhký a studený pacient	Vlhký a teplý pacient	Vlhký a studený pacient	Vlhký a studený pacient
Způsob léčby	Diuretika, inotropní a vasopresorické léky, krátkodobé MSP nebo náhrada funkce ledvin, pokud je potřeba	Diuretika, vasodilatátory	Diuretika, inotropní a vasopresorické léky, krátkodobé MSP nebo náhrada funkce ledvin, pokud je potřeba	Inotropní a vasopresorické léky, krátkodobé MSP, náhrada funkce ledvin

4.2. Epidemiologie akutního srdečního selhání

4.2.1. Prevalence a incidence srdečního selhání

Protože ASS představuje závažný zdravotní stav s vysokou mírou krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti, ve většině případů potřebují pacienti s ASS hospitalizaci na akutním nemocničním lůžku a aktivní přístup školeného zdravotnického personálu. Při prvním kontaktu pacienta s lékařem, během úvodní diagnostiky a léčby, ale také ve fázi stabilizace a nastavování dlouhodobé medikace je nezbytné pátrat po příčinách srdečního selhání, vyvolávajícím faktoru a aktivně pátrat po možných komplikacích.

Ve vyspělých zemích je prevalence známého srdečního selhání odhadována na 1–2 % dospělé populace. S věkem prevalence stoupá a v populaci nad 65 let dosahuje okolo 12 % (10) a v této věkové kategorii je ASS nejčastější příčinou neplánovaného přijetí do nemocnice (11). Recentní práce z roku 2021, která se zabývala epidemiologií srdečního selhání ve 42 evropských zemích a zahrnovala data z let 2018–2019, uvádí medián prevalence srdečního

selhání 17,2 případů na 1 000 obyvatel (12). Za Českou republiku je uvedena prevalence 21 případů na 1 000 obyvatel. Stejná práce uvádí medián incidence srdečního selhání v evropských zemích 3,2 případů na 1 000 osoboroků. Rozsáhlá analýza dat pacientů se srdečním selháním v České republice mezi lety 2012–2018 prokázala nárůst v prevalenci srdečního selhání z 1 679,4 pacientů na 2 689 pacientů na 100 000 obyvatel (13). Incidence srdečního selhání byla naopak stabilní a pohybovala se od 544 pacientů na 100 000 obyvatel v roce 2016 k 551 pacientům na 100 000 obyvatel v roce 2018.

Podle práce z roku 2020 se incidence srdečního selhání v evropských zemích a USA pohybuje mezi 1–9 případy na 1 000 osoboroků (14). Odhadovaná incidence srdečního selhání v USA v práci z roku 2008 byla 5,7 případů na 1 000 osoboroků (15). V populační studii z roku 2018 byl ve Spojeném Království pozorován 7 % pokles v incidenci mezi lety 2002 a 2014 z 3,6 na 3,3 případy na 1 000 osoboroků, a to zejména při poklesu incidence u pacientů ve věku 60–84 let. Naopak incidence zůstala stejná nebo stoupla u pacientů mladších 55 let a starších 85 let (16). Ještě větší pokles v incidenci srdečního selhání byl pozorován v USA, kdy mezi roky 2000 a 2010 poklesla významně incidence z 3,2 na 2,2 případy na 1 000 osoboroků. Pokles byl výraznější u žen (o 43 %) než u mužů (o 29 %) a u srdečního selhání s redukovanou EF LK (o 45 %) než u srdečního selhání se zachovalou EF (o 28 %) (17).

Jiný pohled na výskyt srdečního selhání poskytuje práce z roku 2014 ze Spojeného Království, kdy celoživotní riziko vzniku srdečního selhání u 30leté osoby během zbytku života bylo 5 %. U osob s vysokým krevním tlakem (hodnoty systolického krevního tlaku >140 mmHg) bylo dokonce 7,8 % (18).

Průměrný věk pacientů hospitalizovaných pro ASS se pohybuje v rozmezí 70–75 let (19). V zemích Latinské Ameriky nebo subsaharské Afriky je medián věku i o 20 let nižší z důvodu hůře léčených rizikových faktorů vzniku srdečního selhání (arteriální hypertenze, ICHS, revmatická horečka) (20). V roce 2018 byla publikována práce z Japonska, která porovnávala tři velké registry pacientů s ASS z let 2007 až 2015 (registry ATTEND, WET-HF, REALITY-AHF). Ačkoliv má japonská populace pacientů se srdečním selháním dlouhodobě nejvyšší věkové průměry, došlo během sledování k dalšímu významné nárůstu průměrného věku z 71,6 na 77 let (21).

Existuje řada rizikových faktorů vzniku srdečního selhání. V metaanalýze z roku 2015 autoři identifikovali jako nejsilnější prediktory ICHS, diabetes mellitus, vyšší věk, arteriální hypertenzi, kouření, mužské pohlaví a BMI. Dalšími faktory mohou být fibrilace síní, hypertrofie LK a chlopenní vady (22).

4.2.2. Význam hospitalizace a rehospitalizace pro akutní srdeční selhání

Zlepšení péče o pacienty v primární péči vede k poklesu incidence srdečního selhání, zatímco zlepšení lékařské péče vede k vyššímu přežívání pacientů, a tím k nárůstu prevalence srdečního selhání. Jak incidence, tak přežívání pacientů hrají důležitou roli v celkovém počtu hospitalizací pro srdeční selhání.

Počet hospitalizací pro srdeční selhání v Evropě i USA překoná více než jeden milión případů za jeden rok. Až 24 % pacientů je poté rehospitalizováno během 30 dní, 30 % během 3 měsíců a 50 % do půl roku (19). Navzdory nárůstu prevalence srdečního selhání absolutní počet pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání v České republice mírně poklesl z 318,2 na 100 000 obyvatel v roce 2012 na 311,8 na 100 000 obyvatel (13).

Podstatná část těchto pacientů je ale rehospitalizována pro jinou příčinu než ASS. V práci z roku 2018 (23), kde autoři ze studie ASCEND-HF hodnotili příčiny rehospitalizací do 30 dnů, bylo 54 % rehospitalizací z jiné příčiny než pro srdeční selhání (2,5 % pro infarkt myokardu, <1 % z důvodu náhlé srdeční smrti, 31 % z důvodu jiných kardiovaskulárních onemocnění a 66,5 % z důvodu nekardiovaskulárních onemocnění).

Hospitalizace pro srdeční selhání představuje 1–2 % všech hospitalizací a srdeční selhání je nejčastější příčinou hospitalizací u pacientů starších 65 let. Srdeční selhání je také ze všech diagnóz spojeno s nejvyšší mírou 30denní rehospitalizace (14). Po stanovení iniciální diagnózy je průměrný pacient se srdečním selháním hospitalizován zhruba jednou za rok (24).

Ve studii z roku 2009, kde autoři sledovali 1 077 pacientů s průměrnou dobou sledování 4,7 roků, bylo 83,1 % pacientů hospitalizováno po stanovení diagnózy srdečního selhání alespoň jednou, přičemž rehospitalizace pro ASS byla v 16,5 % případů, pro jiné kardiovaskulární onemocnění v 21,6 % případů a více než polovina rehospitalizací (61,9 %) byla z nekardiovaskulárních příčin (24).

Jak uvádí studie z roku 2012, kde autoři sledovali hospitalizace po nově zjištěném srdečním selhání po dobu 10 let, naprostá většina pacientů (99 %) během tohoto sledování zemřela. Z rehospitalizací pro kardiovaskulární příčiny se 30 % odehrálo během prvních dvou měsíců po propuštění z nemocnice a 50 % všech rehospitalizací se odehrálo během dvou měsíců před smrtí. Relativně málo hospitalizací tak proběhlo v období mezi oběma vrcholy (25).

Tato doba 2–3 měsíců po hospitalizaci se nazývá vulnerabilní fáze. Během ní je zvýšené riziko hospitalizace nejen pro srdeční selhání, ale také pro návštěvy urgentních příjmů a hospitalizací pro akutní plicní onemocnění včetně infekčních onemocnění, onemocnění gastrointestinálního traktu nebo metabolických poruch. Pacienti se tedy nejen zotavují z ASS,

ale zažívají také přechodné období zvýšeného rizika jiných nežádoucích zdravotních událostí (26).

Patofyziologicky je toto období vulnerabilní fáze spojeno s přetrvávajícím zvýšeným plicním tlakem LK při propuštění s následným zhoršením v subakutní fázi po propuštění (27). Tato neoptimální hodnota plicních tlaků koreluje s maladaptivními mechanismy jako je kulovitá remodelace LK, funkční mitrální insuficience, subendokardiální ischémie a k tomu korespondující riziko vzniku maligních arytmií (28). U vysoce rizikových pacientů s nízkou hemodynamickou rezervou může dojít k návratu nebo zhoršení příznaků městnání dokonce u pouze mírného nárůstu plicních tlaků po propuštění (29). Takový nárůst v plicních tlacích může být způsoben neoptimálně nastavenou diuretickou léčbou, farmakologickou non-adherencí, vysokým krevním tlakem, zhoršením renálních funkcí nebo nekontrolovanou arytmií (27). V nepřítomnosti zřejmého srdečního poškození v době po propuštění (srdeční infarkt, arytmie) pacienti, kteří zemřou nebo jsou rehospitalizováni ve vulnerabilní fázi, navíc nemívají progresi srdeční dysfunkce během tohoto krátkého úseku od propuštění po následnou hospitalizaci (30). Časná rehospitalizace jsou výsledkem spíše hemodynamického zhoršení s městnáním, ale také socioekonomických faktorů, které mohou limitovat přístup a adherenci k doporučené léčbě a sledování pacientů. Pozdní rehospitalizace jsou výsledkem dlouhodobého a postupného zhoršování základního srdečního onemocnění a zhoršení přidružených onemocnění (31). Časná rehospitalizace do 30 dnů od propuštění představují také nezávislý rizikový faktor šestiměsíčního úmrtí. Toto riziko úmrtí se ale nelišilo mezi rehospitalizací do 7 dnů a rehospitalizací mezi 8.–30. dnem od propuštění (23).

S rostoucím počtem rehospitalizací se dále zhoršuje celková prognóza pacientů (32), kdy každá hospitalizace pro ASS zvyšuje riziko následné nemoci a úmrtnosti v porovnání s prvotní hospitalizací. Dekompenzace chronického srdečního selhání je proto jedním z nejsilnějších prognostických faktorů zvýšené úmrtnosti. Každá rehospitalizace pro srdeční selhání navíc představuje změnu v trajektorii přirozeného průběhu onemocnění a každé následné přijetí do nemocnice je tak spojeno s vyšším rizikem hospitalizačního úmrtí (31).

Úvodní hospitalizace pro ASS by měla být považována za kritický moment v průběhu onemocnění, neboť míra úmrtnosti v následujícím období je trojnásobná oproti pacientům s chronickým selháním, kteří nebyli zatím hospitalizováni (33).

Míra rehospitalizací souvisí i s celkovým počtem přidružených onemocnění, kdy s narůstajícím počtem onemocnění narůstá i počet rehospitalizací těchto pacientů. Týká se to celkového počtu rehospitalizací i rehospitalizací pro ASS. Z těchto přidružených onemocnění

pak představovala psychiatrická onemocnění (deprese nebo úzkost) jediná, která významně souvisela se zvýšeným počtem časných (do jednoho měsíce) rehospitalizací (34).

Data o příčinách hospitalizací pacientů se srdečním selháním tak naznačují, že vlastní hospitalizace pro srdeční selhání jsou mnohem méně častější než hospitalizace z ostatních příčin. Tato informace nabývá na důležitosti, neboť současná terapie (farmakologická, přístrojová, systém léčebných programů) je cílena převážně na zlepšení prognózy srdečního selhání a snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Hospitalizace specificky pro srdeční selhání tak představují klíčový indikátor účinnosti léčby srdečního selhání. Nelze ale očekávat, že by tyto specifické léčebné intervence snižovaly všechny hospitalizace, a to zejména mezi pacienty se srdečním selháním, vzhledem k vysoké prevalenci přidružených onemocnění u těchto pacientů (35). Strategie cílené na snížení hospitalizací by se tak měly zaměřovat i na léčbu a ovlivnění prognózy přidružených onemocnění.

Vliv předchozích hospitalizací na prognózu pacientů je analyzován ve studii z roku 2019 (36). Autoři hodnotili 1 730 pacientů z registru WET-HF z let 2005–2014. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin podle počtu předchozích hospitalizací v době sledované hospitalizace. Historie více než jedné předchozí hospitalizace pro ASS byla nezávislým prediktorem celkového úmrtí a také následných rehospitalizací pro srdeční selhání v porovnání s jednou předchozí hospitalizací nebo žádnou předchozí hospitalizací. Obdobně byla historie jedné předchozí hospitalizace nezávislým prediktorem rehospitalizace pro srdeční selhání v porovnání s žádnou předchozí hospitalizací.

4.2.3. Rozdíly mezi pohlavími

Srdeční selhání je jednou z nejčastějších příčin hospitalizací i úmrtí u žen (37). Současná prognostická skórovací schémata většinou nezohledňují jednotlivá pohlaví, ačkoliv ženy mají některé odlišné a specifické kardiovaskulární rizikové faktory (38). Jak vyplývá z registru ADHERE v práci z roku 2006 (39), ženy mají častěji srdeční selhání se zachovalou EF LK, z přidružených onemocnění mají méně častěji ICHS, ale více častěji mají arteriální hypertenzi a diabetes mellitus. Navíc je vliv srdečního selhání na kvalitu života zásadnější a silnější u žen než u mužů, a to nejen z důvodu přítomnosti srdečního selhání samotného, ale kvůli vyššímu zastoupení přidružených onemocnění a vyššímu věku (40). Pro ženy jsou také specifické jiné okolnosti související s výskytem srdečního selhání, jako je např. peripartální kardiomyopatie nebo riziko chemo- a radioterapie při rakovině prsu.

Z dat z České republiky publikovaných v roce 2021 vyplynulo, že z celkového počtu pacientů se srdečním selháním v roce 2018 bylo více mužů než žen (145 297 mužů oproti 140 432 ženám) a muži byli také mladší než ženy (průměrný věk mužů $71,5 \pm 12,5$ let a průměrný věk žen $77,4 \pm 12,3$ let) (13).

Z recentní studie ze Spojeného Království, která sledovala pacienty s nově zjištěným srdečním selháním mezi lety 2000 a 2017, vyplynulo, že ženy byly v době diagnózy průměrně starší (79,6 let oproti 74,8 let u mužů) a medián přežití byl nižší u žen než u mužů (3,99 let oproti 4,47 let) (41).

4.2.4. Zastoupení pacientů a rozdíly podle hodnot ejekční frakce levé komory

Práce z roku 2019 retrospektivně analyzovala charakteristiky a výsledky pacientů hospitalizovaných pro ASS podle hodnot EF LK. Mezi 1 245 pacienty z let 2013–2014 mělo redukovanou EF LK (EF <40 %) 36 % pacientů, mírně redukovanou EF LK (40–49 %) mělo 21 % pacientů a zachovalou EF LK (EF ≥ 50 %) mělo 43 % pacientů (42). Z rozsáhlého registru pacientů s ASS GWTG-HF (43) byla v roce 2016 taktéž publikována práce porovnávající charakteristiky pacientů podle hodnot EF LK. Registr zahrnul 99 825 pacientů a redukovanou EF mělo 49 % pacientů, mírně redukovanou EF mělo 12,8 % pacientů a zachovalou EF mělo 38,1 %. Pacienti se zachovalou EF byli starší (medián věku 78 let), měli častěji anamnézu cerebrovaskulární příhody, depresi a arteriální hypertenzi. Pacienti s mírně redukovanou EF měli častěji diabetes mellitus, ischemickou chorobu dolních končetin a ICHS. Pacienti s redukovanou EF měli častěji anamnézu předchozího infarktu myokardu. Obdobně byl nejvyšší podíl ischemické kardiomyopatie v prvně citované práci (42) ve skupině pacientů s mírně redukovanou EF. Obdobně jako v populaci pacientů s chronickým srdečním selháním tak skupina pacientů s ASS a mírně redukovanou EF představuje stran příčiny srdečního selhání často mezistupeň mezi oběma krajními skupinami.

Hospitalizační úmrtnost pacientů dosáhla v registru GWTG-HF (43) statisticky významného rozdílu, kdy činila 3,2 % u pacientů s redukovanou EF, 2,6 % u pacientů s mírně redukovanou EF a 3 % u pacientů se zachovalou EF. Dosažení statistické významnosti jistě pomohlo velmi vysoké množství pacientů zařazených do studie, nicméně z klinického pohledu jsou hodnoty hospitalizační úmrtnosti velice podobné. V japonské práci (42) byla hospitalizační úmrtnost 7 % u pacientů s redukovanou EF, 6 % u pacientů s mírně redukovanou EF a 8 % u pacientů se zachovalou EF, a to bez statisticky významného rozdílu. Obdobně nebyl pozorován rozdíl v úmrtnosti po dobu sledování, která byla s mediánem 19 měsíců a činila 16–18 % podle

hodnoty EF. Tyto nízké rozdíly v dlouhodobé úmrtnosti pacientů lze vysvětlit přechodem značného množství pacientů do jiných kategorií podle hodnoty EF. Tato pozorování u pacientů s ASS jsou v kontrastu se studii u chronického srdečního selhání, kde pacienti s chronickým srdečním selháním a zachovalou EF mají nižší riziko úmrtí než pacienti s redukovanou EF (44).

Stabilní pacienti s redukovanou EF jsou dále ve vyšším riziku hospitalizací pro infekční komplikaci, a to i mimo epizodu dekompenzace srdečního selhání. Může se to týkat až 25 % hospitalizací těchto pacientů. Rizikové faktory pro infekční komplikaci představují vyšší věk, nízkou hladinu albuminu, neutrofilii a chronickou obstrukční plicní nemoc. Medián přežití po takové hospitalizaci může být i srovnatelný s přežitím po hospitalizaci pro ASS (45).

4.2.5. Přidružená onemocnění, vyvolávající faktory a příčiny akutního srdečního selhání

Většina pacientů má řadu přidružených onemocnění, které se často neobjevují nezávisle na srdečním selhání, ale sdílí s ním řadu rizikových faktorů, mají roli v jeho patogenezi a podílejí se na příznacích. Přidružená onemocnění jsou asociována se zvýšenou závažností srdečního selhání a odpovídají snížené kvalitě života a horší prognóze (46, 47). Akutní zhoršení přidruženého onemocnění se také může podílet na vyvolání dekompenzace srdečního selhání. Pokud tak nejsou přidružená onemocnění adekvátně léčena, z dlouhodobého pohledu přispívají k progresi srdečního selhání.

Kardiální i nekardiální přidružená onemocnění jsou vysoce zastoupeny i u pacientů s ASS (tabulka 3). Podle většiny mimoasijských registrů má více než polovina pacientů s ASS ICHS. V asijských registrech se naopak prevalence ICHS pohybuje mezi 30–43 %. Prevalence arteriální hypertenze se uvádí v rozmezí 53–73 %, a to i v recentních registrech ze druhé poloviny předchozího desetiletí. Prevalence fibrilace síní se pak uvádí mezi 24–44 %. Prevalence těchto onemocnění je vyšší u pacientů se srdečním selháním a zachovalou EF, kde přímo přispívají k diastolické dysfunkci LK a zhoršenému plnění LK. Nekardiální onemocnění, jako je diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin a chronická obstrukční plicní nemoc, se vyskytují v širokém rozpětí podle zvolené metodiky evidence těchto onemocnění. Diabetes mellitus je ve většině prací přítomen u více než třetiny pacientů, chronické onemocnění ledvin u 9–45 % a chronická obstrukční plicní nemoc u 8–31 % pacientů. Tato onemocnění přispívají k progresi srdečního selhání, ale také limitují zahájení a titraci specifické léčby (19).

Fibrilace síní je častým přidruženým onemocněním i u chronického srdečního selhání. Fibrilace síní zvyšuje hladiny NT-proBNP a také úmrtnost. NT-proBNP si ale ponechává svou prognostickou úlohu i při současné fibrilaci síní, která naopak představuje spíše ukazatel zhoršené srdeční výkonnosti než nezávislý rizikový faktor zhoršené prognózy (64). Pacienti s ASS a současnou fibrilací síní mají ale zvýšené riziko krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti (65) (66). Tito pacienti mají i zvýšené riziko rehospitalizace (67).

Vyvolávající faktory se mohou podílet na nástupu a nárůstu systémového městnání. Tyto faktory stimulují patofyziologické mechanismy vedoucí k akumulaci nebo redistribuci tekutin přímo nebo nepřímo zhoršením systolické nebo diastolické funkce. Nejčastější vyvolávající faktory jsou uvedeny v tabulce 1. U 40–50 % pacientů s ASS přitom není vyvolávající faktor zřejmý a 5–20 % pacientů má více než jeden identifikovaný vyvolávající faktor (68, 69). Jejich výskyt a vliv na úmrtnost byly studovány v práci z roku 2017 s 15 828 pacienty z Evropy a Asie (68). Alespoň jeden vyvolávající faktor byl identifikován u 55 % pacientů, 6 % pacientů mělo více než jeden vyvolávající faktor. U zbývajících nemohl být žádný faktor identifikován. U pacientů s jediným vyvolávajícím faktorem byl nejčastěji zastoupen akutní koronární syndrom (52 %), fibrilace síní (16 %), infekce (14 %), nekorigovaná arteriální hypertenze (11 %) a non-adherence (8 %). ASS vyvolané akutním koronárním syndromem nebo infekcí mělo vyšší riziko devadesátidenní úmrtnosti v porovnání se srdečním selháním bez zřejmého vyvolávajícího faktoru. Naopak srdeční selhání vyvolané fibrilací síní mělo v 90 dnech nižší riziko úmrtí. Riziko úmrtí u akutního koronárního syndromu bylo přitom nejvyšší v prvním týdnu od přijetí, u infekce bylo nejvyšší riziko úmrtí v týdnu třetím.

V menší studii z roku 2015 se 755 pacienty byly vyvolávajícími faktory akutní koronární syndrom a fibrilace síní významně asociovány s vyšším počtem rehospitalizací v průběhu 3 měsíců (70). Pacienti ve věku 75 let a méně s akutním plicním onemocněním jako vyvolávajícím faktorem selhání měli dokonce vyšší riziko jednoleté úmrtnosti.

V registru pacientů s ASS OPTIMIZE-HF (69) byly nejčastějšími vyvolávajícími faktory pneumonie či jiné akutní plicní onemocnění (15,3 %), akutní koronární syndrom (14,7 %), arytmie (13,5 %) a nekorigovaná arteriální hypertenze (10,7 %).

V rozsáhlé studii s pacienty a ASS EHFS II z roku 2006 (50) byla nejčastějším vyvolávajícím faktorem arytmie (32,4 %), dále akutní koronární syndrom (30,2 %), chlopenní vady (26,8 %), non-adherence k terapii (22,2 %) a infekční příčina (17,6 %). Akutní koronární syndrom byl také statisticky významně častěji přítomen u pacientů s *de novo* srdečním selháním, naopak chlopenní vady, infekce a farmakologická non-adherence byly významně častěji přítomny u pacientů s dekompenzací chronického srdečního selhání.

Mezi méně časté vyvolávající příčiny lze také zařadit komorové arytmie (7,1 %), bradyarytmie (3,6 %), anémie (15,7 %) či iatrogenní podíl (1,2 %) (71).

Akutní koronární syndrom tak představuje jeden z nejčastějších vyvolávajících faktorů (72, 69). ASS vyvolané akutním koronárním syndromem má zvýšené riziko nepříznivých událostí, i když se srdeční selhání vyvine ihned při přijetí pro akutní koronární syndrom nebo až v průběhu hospitalizace. Pacienti s akutním koronárním syndromem bez ST elevací a srdečním selháním mají zvýšené riziko třicetidenního úmrtí oproti pacientům bez srdečního selhání (73). Průkaz myokardiálního poškození zvýšenou hladinou troponinů u pacientů s ASS byl také asociován se zvýšeným rizikem hospitalizačního úmrtí i u pacientů bez akutního koronárního syndromu jako vyvolávajícího faktoru (74). Časná perkutánní revaskularizace může dále snižovat výskyt ASS během hospitalizace u pacientů přijatých pro akutní infarkt myokardu (75).

Posouzení jediné specifické příčiny u pacienta se srdečním selháním je obtížné, protože se mnoho příčin často objevuje současně. Navíc registry pacientů s ASS se často nezabývají detailním rozбором příčin kromě posouzení přítomnosti ischemické a neischemické kardiomyopatie.

Nejčastější příčinou srdečního selhání u hospitalizovaných pacientů je ICHS (31,1–68 %) (51, 53, 71), dále se uvádí arteriální hypertenze (8,2–17,7 %) (53, 71), chlopenní vady (11,8–29 %) (51, 53, 71) a dilatační kardiomyopatie (6–19,3 %) (51, 71). Pacienti s diabetes mellitus mají vyšší prevalenci ischemické příčiny srdečního selhání (48,1 %) než pacienti bez diabetu (23,9 %) (53), obdobně pacienti s kardiogenním šokem mají prevalenci ICHS až 68,2 % (71).

Pacienti s ischemickou kardiomyopatií v porovnání s neischemickou mívají vyšší krátkodobou i dlouhodobou úmrtnost a jsou častěji rehospitalizováni pro kardiovaskulární onemocnění (25). Průkaz ischemie při epizodě ASS se také ukázal jako velice silný prediktor následné rehospitalizace pro srdeční selhání i pro jiné kardiovaskulární příčiny. Dále bylo prokázáno ve studii STICH, že chirurgická revaskularizace u pacientů se systolickou dysfunkcí LK má pozitivní vliv na snížení rehospitalizací pro kardiovaskulární příčiny (76).

4.2.6. Úmrtnost pacientů s akutním srdečním selháním

Stabilní pacienti s chronickým srdečním selháním mají podle recentní metaanalýzy z roku 2019 jednoleté přežívání 87 %, pětileté přežívání 57 % a desetileté přežívání 35 %, a to bez ohledu na EF LK (77). Obdobně relativně nízká jednorocní úmrtnost (6,4 %) u pacientů s chronickým srdečním selháním byla publikována v roce 2016 (62). V České republice roční

úmrtnost pacientů se srdečním selháním mezi lety 2012 až 2018 poklesla z 20,6 % na 15,9 % (13).

Prognóza pacientů hospitalizovaných pro ASS je značně horší. Hospitalizační úmrtnost se liší v jednotlivých registrech podle zastoupení kardiogenního šoku, složení populace a úrovně místní péče.

V rozsáhlém registru ADHERE a práci z roku 2005 (54) byla hospitalizační úmrtnost 4 %. U pacientů, kteří byli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče, byla úmrtnost 11 %. V témže registru porovnávali také pacienty se známou hodnotou EF, kterých byla více než polovina z úvodního souboru (78). Pacienti se zachovalou EF měli hospitalizační úmrtnost 2,8 %, pacienti s redukovanou EF pak 3,9 %. Oproti dnešním doporučením byla ale skupina se zachovalou EF definována jako $EF \geq 40$ %. Podle menší ale recentní chorvatské studie z roku 2017 mělo 165 hospitalizovaných pacientů nemocniční úmrtnost 16 % (79). Úmrtnost se přitom nelišila mezi jednotlivými skupinami podle hodnot EF. V českém registru AHEAD, který hodnotil 4153 pacientů v letech 2006–2009, byla hospitalizační úmrtnost 12,7 %. V tomto souboru pacientů byl kardiogenní šok zastoupen v 14,7 % (57). Recentní a mezinárodní registr REPORT-HF s 18 553 pacienty (61) pak uvádí hospitalizační úmrtnost nízkou, a to 2,4 %. Mírně vyšší hospitalizační úmrtnost uvádí japonská studie s 1245 pacienty a celým spektrem hodnot EF, kdy hospitalizační úmrtnost byla 7 %. Mezi jednotlivými skupinami podle hodnot EF opět nebyl statisticky významný rozdíl (42). V této práci dále sledovali pacienty po propuštění (medián doby sledování byl 19 měsíců), kdy hodnotili také příčinu následného úmrtí. U 56 % pacientů se jednalo o srdeční příčiny (náhlá srdeční smrt u 16 % a srdeční selhání ve 50 %), u 35 % pacientů se jednalo o nekardiovaskulární příčinu úmrtí. U zbylých 9 % pacientů nebyla příčina objasněna.

V práci z roku 2011 studovali hospitalizace v USA pro ASS mezi lety 1998 a 2008 a zjistili mírný pokles v počtu hospitalizací s relativním poklesem o 29,5 %. Jednoroční úmrtnost přitom poklesla z 31,7 % na 29,6 % (statisticky významně), s relativním poklesem o 6,6 % (80).

Jednoroční úmrtnost u pacientů s ASS byla v recentní práci z roku 2017 26,7 % (71). Srdeční příčina se podílela na úmrtí v 53,4 %, vaskulární v 3,8 % případů a nekardiovaskulární příčina u 12,4 % pacientů. Nejvyšší jednoroční úmrtnost měli pacienti s kardiogenním šokem při úvodní hospitalizaci (až 54 %).

Rozdíly v úmrtnosti pacientů jsou i mezi skupinami pacientů rozdělených na základě klasifikace podle přítomnosti městnání a prokrvení periferie. V práci z roku 2019 byla nejnižší hospitalizační úmrtnost 2 % ve skupině teplý a suchý pacient, naopak nejvyšší 12,1 % ve skupině studený a mokrá pacient. Skupina teplý a mokrá pacient měla úmrtnost 3,8 %, skupina

studený a suchý pacient pak 9,1 %. Jednoroční úmrtnost byla nejvyšší (28 %) ve skupině studený a suchý pacient, nejnižší opět ve skupině teplý a suchý pacient (12,1 %). Skupina teplý a mokrá pacient měla jednoroční úmrtnost 22,6 %, skupina studený a mokrá pacient 26,4 %. Nejvyšší míru jednoroční rehospitalizace ze všech příčin (47,2 %) nebo pro srdeční selhání (29,4 %) měla skupina studený a mokrá pacient (81).

V publikaci z roku 2017 hodnotili autoři prognózu 6 629 pacientů se srdečním selháním, které zařadili mezi lety 2011 a 2015, podle dříve používané klasifikace na pacienty s plicním edémem, kardiogenním šokem, dekompenzací chronického srdečního selhání, hypertenzním selháním, selháním pravé komory a srdečním selháním při akutním koronárním syndromu. Při hodnocení pacientů v době přijetí do nemocnice ukázala tato práce jednoznačné rozdíly v dlouhodobém (jednoročním) úmrtí, které bylo 28,1 % u pacientů s plicním edémem, 54 % u kardiogenního šoku, 27,2 % u dekompenzace chronického srdečního selhání, 12,8 % při hypertenzním selháním, 33,9 % u pravostranného selhání a 20,6 % u akutního koronárního syndromu. Pokud byla ale analýza provedena mezi 6. a 12. měsícem po propuštění z nemocnice, všechny klinické profily měly srovnatelné jednoroční výsledky. Pacienti, kteří tak přežijí 6 měsíců po propuštění z nemocnice po epizodě ASS, představují více jednotnou skupinu a jejich následná jednoroční prognóza je méně ovlivněna vstupním klinickým profilem (71).

4.3. Patofyziologie srdečního selhání

V rozvoji srdečního selhání lze rozlišit tři fáze. V první fázi působí základní přetížení nebo poškození srdce. V druhé fázi se uplatňují kompenzační mechanismy, dochází k aktivaci neurohumorálních mechanismů, které vedou k srdeční hypertrofii a remodelaci. Pokud kompenzační mechanismy nezajistí dostatečnou perfúzi tkání, spěje stav do třetí fáze dekompenzace (82).

U ASS se z kompenzačních mechanismů mohou uplatnit jedině aktivace sympatického nervového systému (SNS) a Frankův-Starlingův mechanismus. Při rychlém rozvoji onemocnění chybí hypertrofie a aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) se zvětšením cirkulujícího objemu (82).

V průběhu chronického srdečního selhání dochází k aktivaci celé řady patofyziologických dějů a signalizačních kaskád v závislosti na příčině onemocnění (83). Nejvýznamnější úlohu hraje aktivace SNS a RAAS. Jedná se o komplexní proces spojený i s aktivací kontraregulačních pochodů (systém natriuretických peptidů, prostaglandiny, NO, bradykinin)

a širokým spektrem negativních a pozitivních zpětných vazeb, aktivovaných samotným onemocněním, ale také jeho léčbou.

SNS a RAAS se účastní řízení fyziologických dějů, jako je regulace cévního tonu, objemu cirkulující krve, orgánové perfúze, růstu kardiomyocytů či tvorby kolagenové matrix. Aktivují se jako kompenzační mechanismy při srdečním selhání a nízkém srdečním výdeji. Jejich chronická aktivace se zvýšenými hladinami angiotenzinu II a aldosteronu v cirkulaci a tkáních se nakonec stává maladaptivní a přispívá k progresi srdečního selhání. Dochází k rozvoji chronického zánětu, oxidačního stresu, endoteliální dysfunkce a k proliferaci fibroblastů. Výsledkem je strukturální remodelace srdce, cév, ledvin i mozku. Součástí RAAS jsou na druhé straně také molekuly s protektivními účinky, které zahrnují angiotenzin-konvertující enzym 2 (ACE2), angiotenzin (1-7) a receptory Mas a AT₂ (84). Vzájemná provázanost těchto systémů s protektivními i méně příznivými signalizacemi RAAS podtrhuje složitost dějů, které doprovází srdeční selhání a na které musí současná farmakoterapie cílit.

4.3.1. Systém renin-angiotensin-aldosteron a sympatický nervový systém

V časně fázi srdečního selhání dochází ke kompenzační aktivaci SNS a RAAS s cílem zachovat srdeční výdej, zvýšit periferní cévní rezistenci a udržet efektivní oběh a perfúzi životně důležitých orgánů. Dochází k žilní i arteriální vasokonstrikci, tachykardii či retenci tekutin s cílem udržet homeostázu. Při poklesu arteriální náplně (tzv. efektivního cirkulujícího objemu krve), ať při poklesu srdečního výdeje nebo periferní arteriální vasodilataci, dochází k reflexní stimulaci neurohumorální osy. Angiotenzin II spolu s aldosteronem podporuje reabsorpci sodíku v ledvinách s jeho následnou retencí doprovázenou expanzí tělesné tekutiny se vznikem otoků (85). Objemové přetížení a městnání se podílí na vzniku příznaků a známek u pacientů s ASS. Podílí se ale také na zvýšeném napětí srdeční svaloviny se vznikem poškození kardiomyocytů obdobně jako přímá neurohumorální aktivace. I z tohoto důvodu je v současných doporučeních kladen důraz na časně zahájení diagnostiky a zejména léčby s cílem minimalizovat myokardiální poškození (1). Ve studii z roku 2017 autoři porovnávali echokardiografické parametry městnání mezi pacienty s ASS a zachovalou nebo redukovanou EF LK, přičemž v parametrech městnání (plocha levé síně, průměrná hodnota E/e', systolický tlak v arteria pulmonalis, plocha pravé síně, průměr dolní duté žíly a variabilita tohoto průměru) nebyl mezi oběma skupinami významný rozdíl. Při ASS tak mají obě skupiny pacientů srovnatelný stav žilního městnání (86).

Expanze extracelulárního objemu tekutin vede k aktivaci natriuretických peptidů (NUP) s cílem zvýšit vylučování sodíku a vody. Tato odpověď ale není dostatečná k udržení normovolémie (87).

V průběhu srdečního selhání dochází k aktivaci SNS a RAAS postupně. V přirozeném průběhu od asymptomatické dysfunkce LK k symptomatickému srdečnímu selhání dochází k postupnému navyšování neurohumorální aktivity s nejvyšší aktivitou při manifestním srdečním selhání. Na začátku neuroendokrinní odpovědi u pacientů s mírným srdečním selháním či asymptomatickou dysfunkcí dochází nejprve k aktivaci SNS následovaného aktivací RAAS (88, 89).

Sympatická aktivace při srdečním selhání vede navíc ke zvýšené plazmatické hladině noradrenalinu, kdy dochází jak ke zvýšenému uvolňování, tak zpomalenému zpětnému vychytávání (reuptake) noradrenalinu na adrenergních nervových zakončeních (90). Tato zvýšená hladina přímo koreluje s tíží srdeční dysfunkce (91) a negativně ovlivňuje přežívání pacientů (92).

Inhibice SNS pomocí betablokátorů prokázala příznivý efekt na zlepšení přežívání pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou EF. Z patofyziologického pohledu se jedná o pokles rizika srdečních arytmií, prevenci srdeční remodelace, prodloužení diastoly se zlepšením průtoku krve koronárním řečištěm nebo potlačením RAAS. Na molekulární úrovni přímo antagonizují kardiotoxické působení katecholaminů, způsobují upregulaci β -adrenergních receptorů, čímž dochází k obnově receptorové signalizace (93).

V systému RAAS má klíčové postavení renin. Renin je enzym syntetizován specializovanými buňkami juxtaglomerulárního aparátu v ledvinách. Štěpí cirkulující angiotenzinogen, produkovaný játry, na angiotenzin I. Ten je následně konvertován na angiotenzin II angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE), a to zejména v plicním řečišti. Angiotenzin II je nejvýznamnějším stimulatorem sekrece aldosteronu v kůře nadledvin, podporuje uvolňování a inhibuje reuptake noradrenalinu v zakončení autonomního nervového systému (85). Působí především prostřednictvím AT_1 a AT_2 receptorů, přičemž AT_1 receptor je zodpovědný za vasokonstrikční efekt, zvýšení srdeční kontraktility, uvolňování aldosteronu, regulaci renálního průtoku, glomerulární filtrace a hypertrofii buněk srdce a cév. AT_2 receptor naopak vyvolává efekt vasodilatační, antiproliferační, ovlivňuje diferenciaci buněk a regeneraci tkání (94).

Produkce reninu je regulována třemi hlavními podněty: poklesem arteriálního krevního tlaku (zaznamenáno baroreceptorovými buňkami v cévní stěně vas afferens juxtaglomerulárního aparátu), snížením přívodu NaCl do oblasti macula densa distálního tubulu a stimulací β_1 -

receptorů SNS (95). Všechny tyto mechanismy jsou aktivovány při srdečním selhání, proto u pacientů se symptomatickým srdečním selháním jsou plazmatické hladiny reninu a aldosteronu zvýšené, a pacienti s nejvyššími hladinami reninu měli v klinických studiích nejhorší prognózu. Na druhé straně pacienti se stabilním mírným chronickým selháním, stejně tak pacienti s asymptomatickou dysfunkcí LK, kteří nejsou léčeni diuretiky, nemají žádný nebo mají pouze mírný nárůst v plazmatické reninové aktivitě nebo koncentraci aldosteronu (85, 89).

Podobně jako u noradrenalinu, aktivace RAAS navozená srdečním selháním se zvýšením hladin angiotenzinu II i aldosteronu představuje nepříznivou prognostickou informaci u těchto pacientů (96). Plazmatická hladina reninu i aldosteronu je ovlivňována také terapií srdečního selhání. Ve starší práci z roku 1987 (88) zavedení diuretické terapie u doposud neléčených pacientů s mírným srdečním selháním vedlo k významnému navýšení plazmatické reninové aktivity i hladiny aldosteronu oproti stavu před léčbou. Otázkou ale zůstává, jestli aktivace RAAS navozená diuretiky má prognostický význam. Z novější práce (97) u pacientů s ASS léčených kličkovými diuretiky nebo ultrafiltrací a zavedenou moderní farmakoterapií selhání vyplývá, že změna plazmatické reninové aktivity či hladiny aldosteronu po zahájení dekongestivní terapie neměla ve sledovaném období vliv na zhoršení krátkodobé prognózy (úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání během 60 dnů).

Součástí farmakoterapie chronického srdečního selhání jsou již řadu let inhibitory ACE a blokátory receptoru pro angiotenzin AT₁ (sartany). Tyto léky prokázaly příznivý efekt na snížení mortality pacientů se srdečním selháním a redukcí EF LK (1). Na buněčné úrovni inhibitory ACE zpomalují progresi kardiovaskulárních onemocnění vícečetným mechanismem, zahrnujícím zlepšení funkce endotelu, neutrofilů i monocytů, antiproliferativní efekt na buňky hladkého svalstva, a také antitrombotickým efektem (98), dále snižují hladinu angiotenzinu II a aldosteronu, zpětnovazebně zvyšují plazmatickou reninovou aktivitu, snižují sympatickou aktivaci poklesem hladiny cirkulujících katecholaminů a vasopresinu, a to i díky úpravě hemodynamických parametrů, který svým efektem vyvolávají (99). V současných doporučeních je terapie sartany doporučena pouze jako alternativa u pacientů netolerujících inhibitory ACE nebo duální inhibitor sacubitril/valsartan (1). Vzhledem ke složitosti RAAS současná farmaka pravděpodobně ovlivňují řadu jeho komponent, a proto odhad terapeutického efektu činí velmi obtížným, jak se např. ukázalo právě při testování duálního inhibitoru sacubitril/valsartan.

S dlouhodobou léčbou inhibitory ACE se však hladiny cirkulujícího angiotenzinu II u části pacientů vrací na úroveň jako před léčbou, což je spojeno s nepříznivou prognózou u těchto pacientů (100). Byly popsány alternativní způsoby produkce angiotenzinu II mimo klasickou

endokrinní RAAS aktivitu, které přispívají k jeho vysokým hladinám i přes terapii inhibitory ACE. Jedná se o tzv. non-ACE dependentní mechanismus konverze angiotenzinu I na angiotenzin II prostřednictvím různých enzymů (např. enzym chymáza), které jsou přítomny v lidském srdci nebo cévách (101). Tento tkáňový RAAS také posiluje účinek cirkulujícího angiotenzinu II (102).

S aktivací osy renin-angiotenzin souvisí zvýšená hladina aldosteronu u pacientů se srdečním selháním. Kromě vlivu na bilanci elektrolytů a hemodynamického efektu má aldosteron několik přímých nepříznivých účinků na myokard, včetně podpory oxidačního stresu, zánětu a srdeční fibrózy, čímž přispívá k nežádoucí srdeční remodelaci a progresi srdečního selhání (103). Léčba pomocí antagonistů aldosteronového receptoru (spironolakton, eplerenon) u pacientů se srdečním selháním a redukovanou EF LK přináší další příznivý efekt včetně ovlivnění úmrtnosti (1).

Rozpoznání toho, že neurohumorální aktivace hraje centrální úlohu v patogenezi srdečního selhání, vedlo vývoj v léčbě směřovaný k inhibici této neurohumorální nerovnováhy. Moderní pohled v terapii srdečního selhání přináší posun od částečné neurohumorální inhibice k integrované neurohumorální modulaci, a to díky zapojení systému NUP. Cílem terapie by mělo být nejen inhibovat aktivaci SNS a RAAS, ale také zvýšit aktivitu potenciálně prospěšných mechanismů (označováno jako „paradigm shift“) (104).

4.3.2. Systém natriuretických peptidů a změny v energetickém metabolismu

Mezi NUP řadíme atriální natriuretický peptid (ANP), mozkový natriuretický peptid (BNP) a natriuretický peptid C (CNP). Jsou syntetizovány v buňkách jako pre-propeptidy, přičemž následnou úpravou propeptidů vznikají aminoterminální fragmenty a biologicky aktivní karboxyterminální peptidy. Známý jsou tři receptory pro natriuretické peptidy (natriuretic peptide receptor, NPR) NPR-A, NPR-B a NPR-C. NUP vykonávají svou fyziologickou úlohu převážně prostřednictvím NPR-A (105).

Degradace NUP probíhá dvěma mechanismy: receptorem NPR-C s následnou internalizací a lyzozomální degradací a enzymatickou degradací neprilysinem. Za patologických situací, kdy jsou koncentrace NUP zvýšené (srdeční selhání), mechanismy degradující NUP (receptor NPR-C) mohou být vyčerpány a neprilysin tak hraje mnohem důležitější úlohu v degradaci NUP (106). Neprilysin se tak podílí na degradaci širokého spektra jak vasodilatačních (kromě NUP také bradykininu, substance P nebo adrenomodulinu), tak vazokonstrikčních látek (endothelin-

I a angiotenzin II). Největší afinitu má přitom neprilysin k ANP, CNP, angiotenzinu I a II, naopak nejnižší k bradykininu, endothelinu-1 a BNP (107).

Jedním z nejvýznamnějších účinků NUP je cévní vasodilatace, zprostředkovaná přímo přes relaxaci buněk hladké svaloviny i nepřímo prostřednictvím inhibice RAAS a snížením produkce endothelinu-1 (108). V ledvinách NUP podporují exkreci vody a sodíku inhibicí jeho reabsorpce v proximální i distální části nefronu. NUP mají také antifibrotický a antihypertrofický efekt, ve zvířecích modelech ANP inhiboval srdeční hypertrofii indukovanou angiotenzinem II a endothelinem-1 (109).

Reakce endogenních natriuretických peptidů na objemové přetížení u srdečního selhání je patologická a spojená se sníženou natriuretickou i vasodilatační aktivitou včetně snížené suprese RAAS. Již časné práce ukázaly, že u asymptomatické či mírně symptomatické dysfunkce LK je uvolňování ANP v reakci na objemové přetížení výrazně sníženo oproti zdravým jedincům (110). Obdobně u pacientů se srdečním selháním podávání infúze syntetického ANP prokázalo opakovaně sníženou renální odpověď (nižší exkreci sodíku a vylučování vody) v porovnání se zdravými kontrolami (111). Oproti prvotním předpokladům se ukázalo, že hladiny NUP jsou u srdečního selhání naopak zvýšené a pozitivně korelují se závažností onemocnění, zvýšeným síňovým tlakem i tlakem v zaklínění (112). Ani takto vysoké hladiny NUP u pokročilého srdečního selhání nejsou schopny potlačit nadměrně stimulovaný vasokonstrikční a sodík-retenční systém RAAS a SNS. Srdeční selhání je tímto charakterizováno také jako stav neurohumorální nerovnováhy (105). Jako příčiny se uvádí desensitizace enzymu guanylátcyklázy v ledvinách (113), downregulace receptorů natriuretických peptidů vlivem nadměrné RAAS stimulace (114) či dysregulace signálních drah se zvýšenou degradací cGMP (115).

Dysregulace systému NUP se týká i samotných peptidů a jejich zpracování. BNP produkovaný z biologicky neaktivního proBNP o 108 aminokyselinách je fyziologicky štěpen na biologicky aktivní C-terminální fragment o 32 aminokyselinách a neaktivní N-terminální fragment (NT-proBNP) o 76 aminokyselinách (116). Studie zabývající se měřením BNP u pacientů se srdečním selháním pomocí hmotnostní spektrometrie ukázaly, že hladiny BNP, které jsou měřeny běžně dostupnými metodami, jsou ve skutečnosti nižší než jeho biologicky neaktivní fragmenty (117). Běžně dostupné klinické eseje ke stanovení BNP tak mohou měřit také tyto neaktivní fragmenty i neaktivní proBNP (118) a skutečná koncentrace biologicky aktivního BNP u pacientů se srdečním selháním tak zůstává relativně nízká. Zvýšená koncentrace proBNP v plazmě je u srdečního selhání přítomna sama o sobě, a to z důvodu zvýšené exprese tohoto propeptidu komorovými kardiomyocyty a nepřítomností sekrečních

granul, ve kterých by došlo k následné úpravě na aktivní BNP (119). Tímto se dá vysvětlit, proč mají pacienti se srdečním selháním zvýšené naměřené BNP a současně jim chybí jejich natriuretický efekt. Dále u srdečního selhání dochází ke zvýšené expresi a aktivaci neprilysinu, což zvyšuje degradaci NUP a přispívá k redukci hladin biologicky aktivních NUP. Zvýšené hladiny cirkulujícího neprilysinu jsou také spojeny s horší prognózou u pacientů se srdečním selháním (120).

Vzhledem k významu natriuretických peptidů a některých dalších substrátů neprilysinu tak může jeho inhibice představovat jednu z cest k podpoře účinku endogenních NUP, a tak přínos v léčbě pacientů se srdečním selháním. Samotná inhibice neprilysinu u pacientů se srdečním selháním ale vedla k jejich vyšší úmrtnosti (121). Nežádoucí účinkům terapie samotným inhibítorem neprilysinu nebo jeho kombinací s inhibítorem ACE (závažné epizody angioedému) lze zabránit až kombinací inhibítora neprilysinu s inhibítorem receptoru pro angiotenzin II. Významný klinický přínos v podobě snížení úmrtnosti a hospitalizací u pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou EF přinesla až studie z roku 2014 s preparátem sacubitril-valsartan, který byl porovnáván se samotným inhibítorem ACE (122).

Kromě patologických změn spojených s neurohumorální aktivací se při progresi srdečního selhání uplatňují také změny spojené s produkcí energie. Zdravé srdce je pro získání energie schopno využít různé substráty (mastné kyseliny, glukózu, laktát, ketolátky, rozvětvené aminokyseliny). Jejich poměr se může lišit např. při fyzické aktivitě nebo při hladovění (123). Zřetelné odchylky ve využití substrátů mohou hrát dokonce významnou roli nejen v časných fázích rozvoje srdečního selhání, ale i při nežádoucí remodelaci a progresi do závažných stádií srdečního selhání (124). Klasicky se uvádí, že při srdečním selhání dochází v energetické produkci ke změně poměru těchto substrátů s významnějším zastoupením glykolýzy jako zdroje energie oproti oxidaci mastných kyselin. Na této změně se může uplatnit i reaktivace fetálního genového programu (125). S postupujícím srdečním selháním se myokard stává inzulinorezistentní, což limituje kapacitu glykolýzy k pokrytí energetických nároků. V pozdějších stádiích může dojít i k navýšení oxidace ketolátek (126).

Právě změnou v metabolismu u pacientů se srdečním selháním spolu s dalšími pozitivními efekty (osmotickou diurézou, redukcí zánětu a oxidativního stresu či kardiorenálními efekty s poklesem preloadu i afterloadu, poklesem tuhosti cévní stěny nebo glomerulárního tlaku) (127) se vysvětluje mechanismus příznivého efektu inhibitorů SGLT2 transportérů u pacientů s chronickým srdečním selháním (1).

4.3.3. Systém arginin-vasopresin a další systémy

Arginin-vasopresin (AVP) je peptid produkovaný v neurohypofýze. Poprvé byl izolován v roce 1951 (128). Je produkován jako odpověď na změny v osmolalitě krevního séra a objemu plazmy a zapojuje se tak do regulace objemu krve a periferní vasokonstrikce. Jsou popsány tři receptory pro AVP: typ V_{1A} , V_{1B} a V_2 . Receptor V_{1B} nemá při srdečním selhání důležitou úlohu, může se ale podílet na produkci aldosteronu prostřednictvím modulace uvolňování adrenokortikotropinu. Receptor V_{1A} je přítomen ve stěně cév a v ledvinách. Jeho stimulací dochází k vasokonstrikci a reabsorpci vody. Receptory V_2 jsou přítomny v tlustém segmentu vzestupné části Henleovy kličky a ve sběracích kanálcích. Jeho stimulací dochází k translokaci aquaporinů (aquaporin-2), snižuje se vylučování volné vody a stoupá koncentrace moče (129).

Hladiny AVP jsou zvýšené u pacientů se srdečním selháním (130) a AVP přispívá k jeho zhoršení různými mechanismy. Aktivace receptorů V_{1A} způsobuje arteriolární vasokonstrikci s navýšením systémové vaskulární rezistence a afterloadu. Při vysokých hladinách AVP vyvolá prostřednictvím receptoru V_{1A} také konstrikci koronárních cév. Aktivace receptorů V_2 vede primárně k retenci vody, čímž dochází k nárůstu preloadu, známek městnání a vzniku hyponatrémie (129).

Klinické studie hodnotící efekt selektivního antagonisty V_2 receptoru tolvaptanu u pacientů s akutním nebo chronickým srdečním selháním prokázaly příznivý vliv této medikace na pokles hmotnosti nebo ztrátu tekutin se zlepšením symptomatologie (zvláště dušnosti) u srdečního selhání. Nebyl však doposud prokázán jejich efekt na zlepšení krátkodobého nebo dlouhodobého přežívání (131).

Součástí patofyziologických změn při srdečním selhání jsou také změny v imunitním systému s aktivací zánětlivé reakce. Prozánětlivé buňky, jejich mediátory a vzájemné interakce hrají podstatnou roli v rozvoji srdečního selhání. Při srdečním selhání tak dochází ke zvýšení koncentrace cirkulujících prozánětlivých cytokinů, mezi které patří $TNF\alpha$, IL-1 a IL-6. Jejich přesná úloha, klinický význam a využití zůstávají stále zcela neobjasněné (132).

Neurohumorální odpověď u srdečního selhání obsahuje také aktivaci endotelinového systému. Endotelin-1 produkovaný endoteliálními buňkami cév má významný vasokonstrikční efekt. Také jeho hladiny bývají zvýšené u pacientů se srdečním selháním. Podílí se na srdeční remodelaci a přispívá k další progresi srdečního selhání redukcí koronárního průtoku. Endotelin-1 má také přímý toxický vliv na kardiomyocyty (133).

Význam bradykininu u srdečního selhání spočívá především v jeho prospěšném hemodynamickém efektu při dlouhodobé terapii inhibitory ACE. Inhibice ACE částečně

zabraňuje degradaci bradykininu, který působí vasodilatačně prostřednictvím endoteliálního B2 receptoru (134).

4.3.4. Patofyziologie orgánových komplikací

Podstatnou roli v patofyziologii ASS má vznik a rozvoj poškození některých orgánů. Markery poškození orgánů a jejich dysfunkce, jako srdeční troponiny, sérové transaminázy a renální parametry, mohou být u ASS zvýšené a souvisí s horší prognózou pacientů (135). Městnání i hypoperfúze se můžou podílet mimo poškození orgánů také na poruše jejich funkce až selhání.

V srdci dochází při retenci tekutin a vzniku plicního nebo systémového městnání k objemovému přetížení komor, vzniku chlopenních insuficiencí, zvýšenému myokardiálnímu napětí, subendokardiální ischemii s následnou nekrózou a apoptózou kardiomyocytů a výslednou poruchu geometrie LK (kulovitá remodelace) (136). Uvolňování troponinů do cirkulace tak bývá sekundární z důvodu zvýšeného napětí srdečních stěn, strukturálních změn v myokardu, přímé toxicity cirkulujících katecholaminů nebo zánětu (137). Termínem remodelace se označují strukturální a funkční změny, ke kterým dochází po myokardiálním poškození z různých příčin. Tyto změny zahrnují alterace v rozměrech srdce, hmotnosti a tvaru srdečních dutin. Srdeční remodelace je doprovázena změnami na buněčné úrovni, které zahrnují kromě již zmíněné apoptózy a nekrózy kardiomyocytů také jejich hypertrofii, proliferaci fibroblastů, akumulaci prozánětlivých mediátorů a reorganizaci extracelulární matrix. Termín reverzní remodelace poté označuje úpravu srdeční funkce po rozvoji srdečního selhání. Strukturálně se jedná o redukci objemu komor a jejich kulovité geometrie, funkčně je doprovázena úpravou β -adrenergní sensitivity (132). Reverzní remodelace s úpravou funkce LK také představuje příznivý prognostický faktor (138).

K renálnímu poškození přispívají zvýšené tlaky v pravé síni dané snížením perfúzního tlakového gradientu (139). Ke zhoršování ledvinných funkcí přispívá ale také nízký srdeční výdej a zvýšený nitrobřišní tlak (140, 141). Mechanismus, kterým dále zvýšený centrální žilní tlak přispívá ke zhoršení ledvinných funkcí, zahrnuje renální hypoxii, zvýšený intersticiální tlak a intersticiální fibrózu (142). Poškození ledvin u ASS přitom souvisí s horší prognózou pacientů a vyskytuje se až u 34 % pacientů (143). Obdobně představuje nezávislý a nepříznivý prognostický faktor vznik nedostatečné odpovědi na podávaná diuretika nebo nedostatečný pokles v hmotnosti navzdory intravenóznímu podávání diuretik v adekvátním dávkování

(rezistence na diuretika) (144). Dosažení redukce městnání i při zhoršení ledvinných funkcí představuje naopak příznivý prognostický faktor (145).

Při sníženém srdečním výdeji a žilním městnání dochází také k poškození jater. U pacientů s chronickým srdečním selháním dochází ke zhoršení jaterních funkcí a vzniku fibrózy (146). Abnormality jaterních testů jsou často pozorovány i u pacientů s ASS a predikují horší prognózu u těchto pacientů (147). Zvýšení jaterních enzymů (ALP, GMT) i bilirubinu bývá spojeno s pravostranným srdečním selháním a městnáním, zatímco rychlá a významná elevace transamináz souvisí se vznikem hypoxické hepatitidy spojené s hypoperfúzí (148).

4.3.5. Kardiální a redistribuční typ akutního srdečního selhání

Městnání je základním jevem, který doprovází akutní srdeční selhání. Je spojeno s retencí tekutin nebo změnou poddajnosti žilního systému s tekutinovou redistribucí (bez vzestupu celkového objemu tekutin), může vést k nárůstu plicních tlaků v komorách. Při přechodu ze stabilního chronického srdečního selhání do stavu akutní dekompenzace hrají roli právě zvýšené komorové enddiastolické tlaky. Ve studii z roku 2008 u pacientů s chronickým srdečním selháním a implantabilním hemodynamickým monitorem došlo u skupiny pacientů s dekompenzací srdečního selhání k významnému nárůstu pravostranných diastolických tlaků. Pacienti, kteří neměli během sledování akutní dekompenzaci srdečního selhání, takovou změnu v hodnotách tlaků neměli (29). Tyto hemodynamické změny (hemodynamická kongesce) se navíc odehrávají dříve než změny klinické. Podobně předchází klinické manifestaci srdečního selhání také nárůst enddiastolických tlaků v levé komoře. Nárůst těchto tlaků bez klinických známek městnání může předcházet dekompenzací srdečního selhání o dny nebo týdny (149).

Mechanismy, které vedou k retenci tekutin (vystupňovaná aktivita SNS a RAAS s retencí sodíku a vody) nebo redistribuci tekutin (vasokonstrikce se zvýšením žilního návratu a afterloadu), mohou při ASS působit vzájemně, často ale převažuje jeden z nich.

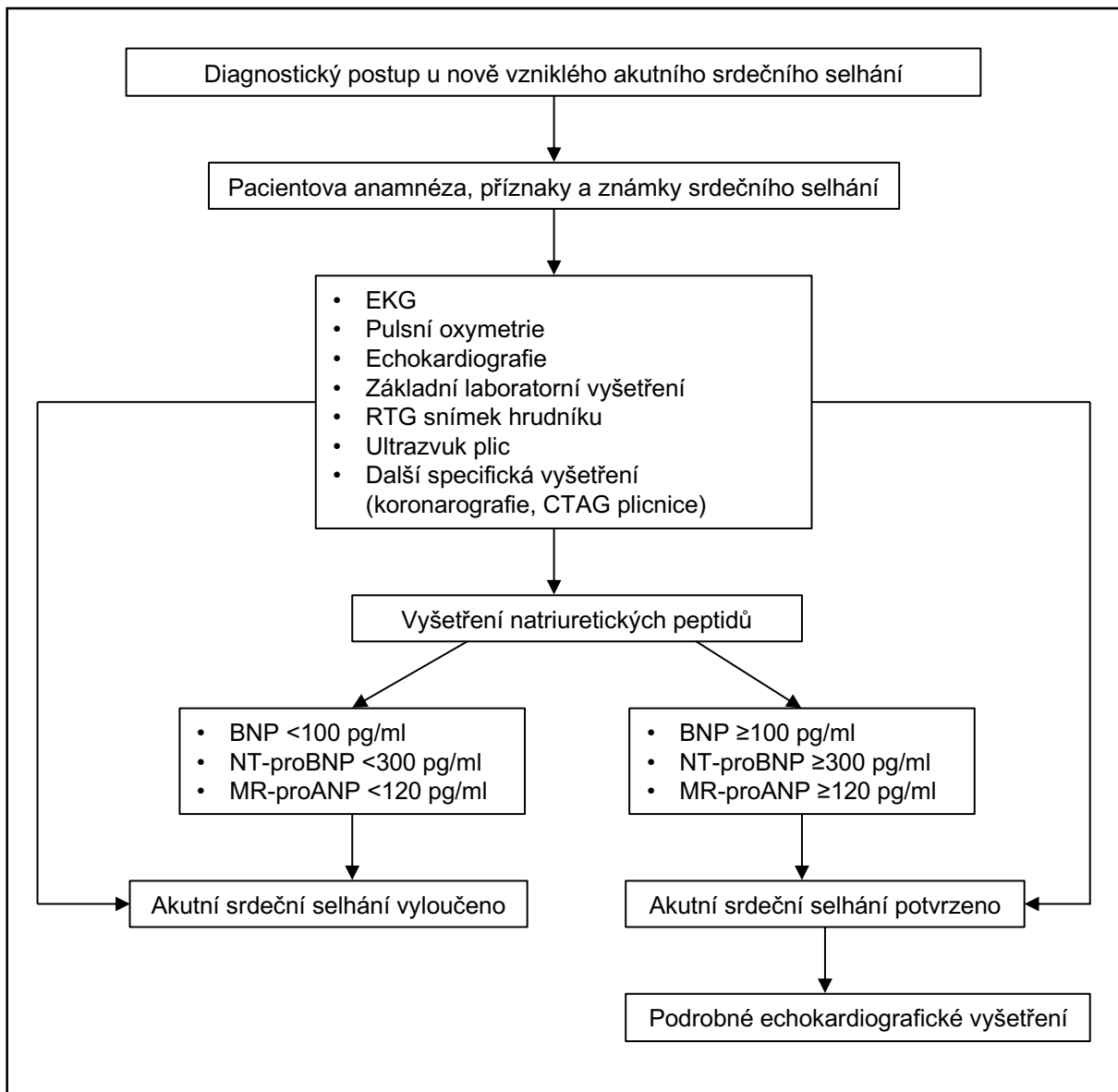
U kardiálního typu srdečního selhání dominuje retence tekutin se známkami městnání, otoky končetin a celkově zvýšeným množstvím tekutin v těle. U redistribučního typu srdečního selhání jsou příznaky a známky srdečního selhání způsobeny redistribucí tekutin spíše než jejich akumulací. Stimulace SNS v takovém případě indukuje přechodnou vasokonstrikci, která vede k náhlému přesunu značného objemu krve ze splachnického a periferního žilního systému do centrální plicní cirkulace (150). Pacienti s tímto typem srdečního selhání mají pouze minimální vzestup tělesné hmotnosti před přijetím do nemocnice. Podle studie z roku 2007 měla zhruba

polovina pacientů před hospitalizací nárůst hmotnosti o méně než 2 kg během několika dnů před přijetím pro ASS (151).

4.4. Diagnostika akutního srdečního selhání

Diagnostika ASS začíná již při prvním kontaktu lékaře s pacientem a měla by pokračovat po celou úvodní fázi hospitalizace s cílem správně diagnostikovat srdeční selhání a zaměřit se na potenciálně reverzibilní příčiny, vyvolávající faktory a současné komplikace (obrázek 1) (1).

Obrázek 1. Diagnostický postup u nemocných s nově vzniklým akutním srdečním selháním [podle (1)]



Kromě identifikace příznaků a známek srdečního selhání zahrnuje diagnostický postup využití pomocných vyšetření (EKG a echokardiografie). RTG snímek plic a ultrazvukové vyšetření plic může dále pomoci potvrdit diagnózu ASS.

Při diagnostice ASS nejsou samotné klinické nálezy dostatečně senzitivní ani specifické k vyloučení nebo potvrzení diagnózy ASS (149). Součástí diagnostiky tak mohou být laboratorní biomarkery, především NUP. NUP vykazují vyšší senzitivitu při detekci základního srdečního onemocnění u pacientů s akutní dušností než u pacientů s dušností bez srdeční příčiny. Jejich měření tak poskytuje vyšší diagnostickou přesnost v porovnání se samotným klinickým vyšetřením (152). U pacientů s dlouhodobě zvýšenými hladinami NUP při chronickém srdečním selhání může jejich podstatný nárůst svědčit pro akutní dekompenzaci selhání.

Vyšetření natriuretických peptidů (BNP, NT-proBNP nebo MR-proANP) by mělo být provedeno, pokud zůstává diagnóza nejistá i přes klinické vyšetření a použití zobrazovacích metod. Lze využít i vysoké negativní prediktivní hodnoty NUP, kdy při jejich normálních koncentracích je diagnóza ASS nepravděpodobná. Cut-off hodnota pro vyloučení ASS a pro námi používaný NT-proBNP je <300 pg/ml (1). Natriuretické peptidy by měly být hodnoceny jako kontinuální proměnné, kdy velmi nízké hodnoty mají velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu k vyloučení srdečního selhání. Na druhou stranu čím vyšší je koncentrace těchto peptidů, tím je vyšší pravděpodobnost srdečního selhání jako příčiny dušnosti u vyšetřovaného pacienta. Cut-off hodnoty pro diagnózu ASS jsou ale vyšší v porovnání s hodnotami pro chronické selhání s námahovou dušností (pouze mírný nárůst tlaků v klidu) (153).

Rule-in hodnoty, které jsou tak používány pro stanovení diagnózy ASS, jsou >450 pg/ml u pacientů mladších 55 let, >900 pg/ml u pacientů ve věku 55–75 let a >1800 pg/ml u pacientů starších 75 let. V přítomnosti významné obezity ($BMI \geq 35$) by cut-off hodnoty pro NT-proBNP měly být sníženy o 50 %. Kromě BMI by interpretace hladin NUP měla být v kontextu funkcí ledvin, protože hladiny NUP bývají u renální insuficience zvýšené. Cut-off hodnoty by tak měly být vyšší, pokud je odhadovaná glomerulární filtrace <60 ml/min (153). Samotné vyšetření NUP by nemělo být samostatným nástrojem k určení diagnózy srdečního selhání. Zvýšení jejich hladin doprovází řadu dalších kardiálních i nekardiálních onemocnění (tabulka 4).

Tabulka 4. Kardiální a nekardiální příčiny zvýšených hladin NUP [podle (1)]

Kardiální příčiny	Nekardiální příčiny
Srdeční selhání	Pokročilý věk
Akutní koronární syndrom	Ischemická cévní mozková příhoda

Plicní embolie	Subarachnoidální krvácení
Myokarditida	Renální insuficience
Hypertrofie levé komory	Jaterní dysfunkce
Hypertrofická nebo restriktivní kardiomyopatie	Paraneoplastický syndrom
Chlopenní vada	Chronická obstrukční plicní nemoc
Vrozená srdeční vada	Závažné infekce
Síňové nebo komorové tachyarytmie	Závažné popáleniny
Kontuze srdce	Anémie
Kardioverze, výboj ICD	Závažné hormonální a metabolické abnormality (tyreotoxikóza, diabetická ketoacidóza)
Chirurgické výkony na srdci	
Plicní hypertenze	

V diagnostice ASS je dále nezbytné také základní laboratorní vyšetření krevního obrazu, mineralogramu, renálních a jaterních funkcí a hormonů štítné žlázy. Vyšetření srdečních troponinů je užitečné pro diagnostiku akutního koronárního syndromu a dále také k určení prognózy pacientů s ASS. U pacientů s respirační insuficiencí lze vyšetřit arteriální krevní plyny k posouzení hodnot parciálních tlaků p_{aO_2} a p_{aCO_2} , stejně tak u pacientů v kardiogenním šoku je nutné monitorovat hodnoty laktátu a pH. Laboratorní známky zánětu (CRP, prokalcitonin, leukocytóza) je nutné vyšetřit v rámci diferenciální diagnostiky infekce jako vyvolávajícího faktoru. Vyšetření metabolismu železa k odhalení jeho deficitu je vhodné provádět po stabilizaci stavu nebo po zalečení vstupní infekce (1).

Zobrazovací metody v diagnostice ASS jsou stěžejní při úvodním vyšetření pacienta a pro přesnou diagnostiku na urgentním příjmu, stejně tak pro následné rozhodovací procesy během stabilizace pacienta. EKG poskytuje informace o možných vyvolávajících faktorech (arytmie, akutní koronární syndrom) nebo cílech specifické léčby (akutní koronární syndrom). RTG snímek hrudníku je více specifický pro ASS, ale má nízkou senzitivitu. RTG známky městnání na plicích se vyskytují až u 74 % takto vyšetřených pacientů (154).

Ve zcela úvodní fázi i na urgentním příjmu má echokardiografie významnou úlohu u hemodynamicky nestabilních pacientů s podezřením na ASS, kde ultrazvuk srdce může pomoci v diferenciální diagnostice šoku. Dále je užitečné v detekci strukturálních a funkčních abnormalit komor a chlopní. U pacientů s dušností a bolestmi na hrudi může pomoci rozlišit plicní embolii, aortální disekci nebo akutní koronární syndrom. U hemodynamicky stabilních pacientů by echokardiografické vyšetření mělo být provedeno do 48 hodin od přijetí nebo alespoň před propuštěním u všech pacientů s diagnózou ASS (155).

4.4.1. Znamky a příznaky u akutního srdečního selhání

Nejčastější typické a méně typické známky srdečního selhání při úvodním fyzikálním vyšetření jsou uvedeny v tabulce 5. Cílem fyzikálního vyšetření je kromě potvrzení diagnózy ASS také identifikace možných vyvolávajících faktorů srdečního selhání a posouzení závažnosti klinického stavu (156).

Otoky končetin jsou obvykle spojeny se zvýšeným tlakem v pravé síni. Kromě otoků dolních končetin mohou být otoky redistribuovány do nejnižších oblastí při uložení pacienta na lůžko (sakrační otoky). Frekvence otoků končetin u pacientů s ASS je poměrně vysoká a pohybuje se mezi 55–77 % (59, 81). Také se udává jejich vyšší zastoupení u pacientů s dekompenzací chronického srdečního selhání než u *de novo* srdečního selhání (67 % a 49 %) (56). Rozsah otoků končetin také souvisí s délkou hospitalizace a krátkodobou i dlouhodobou prognózou pacientů, kdy s narůstajícím rozsahem se délka hospitalizace i úmrtnost pacientů zvyšuje (157).

Prevalence zvýšené náplně krčních žil je udávána v širokém rozmezí 14–63 % (158, 159). Její přítomnost při příjmu pacienta s ASS je asociována se zvýšenou krátkodobou i dlouhodobou úmrtností (158). Tlak v jugulárních žilách odráží tlak v pravé síni, který obvykle odráží také zvýšený tlak v zaklínění u pacientů se srdečním selháním (160). U některých pacientů s plicní hypertenzí nebo trikuspidální regurgitací je vysoký žilní tlak nutný k zachování adekvátního plnění levé komory (161). Jiným spolehlivým a sensitivním vyšetřením k posouzení zvýšeného žilního tlaku je hepatojugulární reflux (149).

Tabulka 5. Příznaky a známky typické pro srdeční selhání [podle (1)]

Příznaky	Známky
Typické Dušnost Ortopnoe Paroxysmální noční dušnost Snížená tolerance zátěže Únava Otoky kotníků	Více specifické Zvýšená náplň krčních žil Hepatojugulární reflux Třetí srdeční ozva Posun úderu srdečního hrotu laterálně
Méně typické Noční kašel Sípání Pocit nadmutí Ztráta chuti k jídlu Zmatenost Deprese	Méně specifické Přírůstek hmotnosti (>2 kg/týden) Pokles hmotnosti (u pokročilého selhání) Chátrání (kachexie) Srdeční šelest Otoky končetin Plicní krepitace

Palpitace	Oslabené dýchání a pokleповé ztemnění při poslechu plic (při pleurálním výpotku)
Závratě	Tachykardie
Synkopa	Nepravidelný tep
Dušnost v předklonu (bendopnoe)	Tachypnoe
	Cheyneovo-Stokesovo dýchání
	Hepatomegalie
	Ascites
	Chladné končetiny
	Oligurie
	Nitkovitý puls

Obdobně chrůpky na plicích bývají vstupně přítomny u 75–90 % pacientů (81, 162). Poslechový nález chrůpků může identifikovat přetížení tekutinami, ale ani tento nález není specifický. Nepřítomnost chrůpků není sensitivním ukazatelem absence městnání (163). Pokud chrůpky přetrvávají i při propuštění pacienta, měly by být zváženy jiné příčiny tohoto nálezu, jako pneumonie, intersticiální fibróza, chronická bronchitida nebo astma.

Městnání z důvodu systolické i diastolické dysfunkce LK se podílí na vzniku většiny příznaků včetně dušnosti, ortopnoe, bendopnoe, paroxysmální noční dušnosti, kašle, či tachypnoe. V registru ADHERE se klidová dušnost vyskytovala u 34 % pacientů, námahová dušnost nebo ortopnoe pak u 89 % pacientů (154).

Paroxysmální noční dušnost je příznakem, který se objevuje převážně ve spánku v noci, nutí pacienta se probudit s těžkou dušností a úlevu přináší, když se pacient posadí. Je to důležitý příznak, protože často předchází plicní edém o řadu dnů. Ortopnoe (dušnost, při níž nedokáže nemocný ležet, ale musí sedět nebo stát) koreluje s vysokým tlakem v zaklínění s vysokou senzitivitou blížící se 90 % (9). Perzistující ortopnoe byla asociována s vyšší mírou hospitalizací v šesti měsíčním sledování po propuštění po epizodě ASS (164).

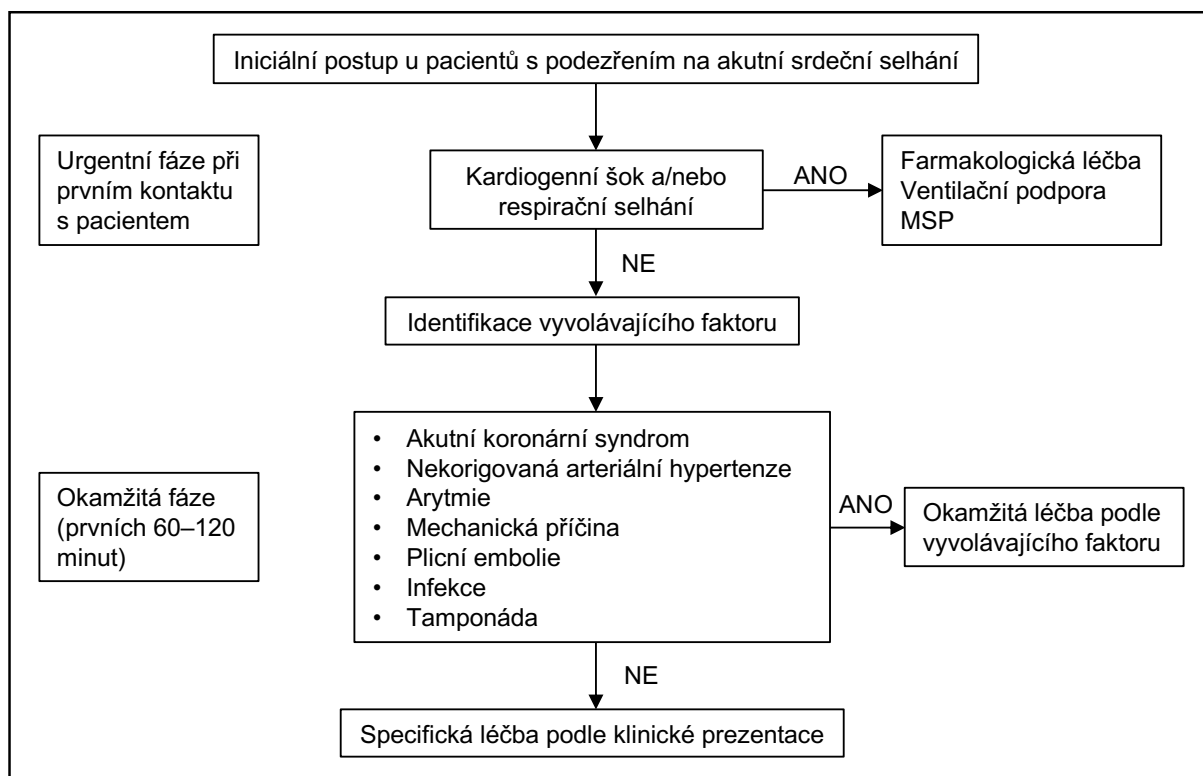
4.5. Farmakologická a nefarmakologická terapie akutního srdečního selhání

Léčba ASS může být rozdělena na tři fáze (přednemocniční, hospitalizační a fáze před propuštěním). Iničiální postup u pacientů s ASS je na obrázku 2.

4.5.1. Přednemocniční fáze léčby

Součástí přednemocniční fáze je také neinvazivní monitorace vitálních funkcí pacienta (pulzní oxymetrie, krevní tlak, dechová a tepová frekvence a kontinuální EKG záznam). Oxygenoterapie může být podána na základě klinického posouzení. Při hodnotách saturace méně než 90 % by oxygenoterapie měla být vždy zahájena, pokud ale není přítomna významná retence CO₂. U pacienta s respirační tísní I. i II. typu by pak měla být zahájena neinvazivní plicní ventilace (NIVP) (1).

Obrázek 2. Iniciální postup u pacientů s podezřením na akutní srdeční selhání [podle (1)]



4.5.2. Nemocniční fáze léčby

V nemocničních podmínkách je nutné zhodnotit závažnost stavu a stupeň hemodynamické nestability pacienta a podle toho jej referovat na příslušné oddělení dle intenzity nutné péče. Vysoce rizikovní pacienti by tak měli dosáhnout rychlé terapie. Nízce rizikovní pacienti by na druhé straně mohli být propuštěni domů bez rizika spojeného s hospitalizací. Jedná se především o pacienty s mírnými příznaky a mírnými známkami městnání, bez renálního poškození, s nízkými hodnotami troponinů a NUP (1).

I z tohoto důvodu byla vytvořena řada skórovacích systémů, které mají objektivně podpořit rozhodovací proces na urgentním příjmu o dalším směřování pacienta (165–167). Skórovací

systém studie STRATIFY (166), který obsahoval 13 charakteristik ihned dostupných na urgentním příjmu, zahrnoval věk, BMI, hodnotu BNP, troponinu I, diastolický krevní tlak, hladinu urey, sodíku, dechovou frekvenci, hodnotu saturace krve, přítomnost dialýzy, terapii inhibitory enzymu ACE, šířku QRS komplexu a nutnost oxygenoterapie. Hlavní přínos této studie byl v identifikaci pacientů s ASS, kteří jsou v nízkém riziku třicetidenních nepříznivých událostí a mohli by tak být propouštěni z urgentního příjmu domů. Takových pacientů bylo v této studii 13 % a riziko nepříznivých událostí během 30 dnů bylo menší než 5 %. Ve studii z roku 2012 (167) autoři hodnotili výskyt úmrtí do 7 dnů od prezentace pacienta na urgentním příjmu pomocí skórovacího systému EHMRG, který zahrnuje věk, převoz záchranáři do nemocnice, systolický krevní tlak, tepovou frekvenci, saturaci krve kyslíkem, hladinu kreatininu, draslíku a troponinu, přítomnost aktivní malignity a přítomnost terapie metolazonem. Skórovací systém MEESSI-AHF (165) zahrnuje index Barthelové při přijetí (index základních denních činností pacienta), systolický krevní tlak, věk, hladinu NT-proBNP, draslíku, kreatininu, přítomnost třídy NYHA IV při přijetí a pozitivitu troponinu, dechovou frekvenci, známky nízkého srdečního výdeje, saturaci krve kyslíkem, přítomnost akutního koronárního syndromu a hypertrofii levé komory na EKG. Tento skórovací systém rozdělí pacienty podle rizika 30denní úmrtnosti s rizikem úmrtí <2 % ve dvou rizikově nejnižších kvantilech a s rizikem úmrtí >45 % v nejvyšším decilu. Dva z těchto skórovacích systémů byly prospektivně a externě validovány k predikci 30denní úmrtnosti s 0 % úmrtností v nížce rizikové kategorii a mohou tak být použity v rozhodování (168, 169).

Součástí nemocniční fáze péče o pacienta s ASS je také hledání specifické příčiny a vyvolávajícího faktoru selhání.

Oxygenoterapie u ASS by neměla být rutinně používána u pacientů, kteří nemají hypoxémii, neboť může způsobit vasokonstrikci a tím snížit srdeční výdej. Oxygenoterapie je doporučena u pacientů s ASS a hodnotou saturace <90 % nebo parciálním tlakem kyslíku v tepně <60 mmHg s cílem korigovat hypoxémii. NIVP pozitivním přetlakem pomáhá překlenout respirační selhání, zvyšuje oxygenaci a pH, snižuje parciální tlak CO₂ a dechovou práci. Meta-analýzy klinických studií naznačují, že NIVP může pomoci ulevit pacientovi od dušnosti a snižovat potřebu intubace a úmrtnost v porovnání s tradiční oxygenoterapií. Intubace je pak doporučena při progresi respiračního selhání navzdory podávání oxygenoterapie nebo NIVP (1).

Intravenózní diuretika jsou základem léčby pacientů s vyjádřenými známkami městnání. Zvyšují renální exkreci sodíku a vody a jsou indikovány k léčbě přetížení tekutinami a městnání u většiny pacientů s ASS. Běžně jsou užívána především kličková diuretika pro jejich rychlý nástup účinku a efektivitu. Dávkováním se zabývala především studie DOSE, která hodnotila

dva dávkovací režimy s podáváním ekvivalentu domácí perorální dávky furosemidu oproti 2,5násobku domácí dávky současně s bolusovým nebo kontinuálním podáváním léku (170). Ve skupině s furosemidem ve vysoké dávce bylo dosaženo větší úlevy od dušnosti, větší změny v hmotnosti a ztráty čisté vody (170). Vzhledem k vyššímu riziku aktivace neurohumorální odpovědi a minerálovým poruchám při podávání vysokých dávek kličkových diuretik je považováno za vhodné začít s nižšími dávkami ke zhodnocení diuretické odpovědi a navýšit dávku, pokud je stávající dávkování nedostatečné. Léčba by měla být zahájena iniciálně intravenózním podáním furosemidu v dávce, která odpovídá 1–2násobku předchozí denní perorální dávky diuretika. Pokud pacient nebyl kličkovými diuretiky doposud léčen, může být použita počáteční dávka 20–40 mg furosemidu. Pokud diuretická odpověď není dostatečná, může být zváženo současné podání ostatních diuretik působících na odlišných místech nefronu, a to thiazidových diuretik, metolazonu nebo acetazolamidu (1). S progresí srdečního selhání může dojít k postupnému snižování efektu podávaných diuretik i v maximálních možných dávkách. Možnou léčebnou metodu v tomto případě představují hemoeliminační metody s ultrafiltrací. Studie porovnávající ultrafiltraci s tradiční intravenózní léčbou diuretiky u pacientů s objemovým přetížením poukázaly na možný přínos v poklesu hmotnosti v časném období po zahájení léčby, nebyl však pozorován přínos v redukci výskytu zhoršení renálních funkcí po propuštění nebo ve zkrácení délky hospitalizace (171).

Recentně publikovaná studie ADVOR (172) hodnotila efekt léčby intravenózním acetazolamidem u pacientů přijatých pro ASS s objemovým přetížením. Kombinace acetazolamidu s intravenózním furosemidem vedla významně častěji k dosažení úspěšné dekongesce během tří dnů po randomizaci v porovnání s placebem. Léčba acetazolamidem vedla k tomuto příznivému efektu bez ohledu na hodnotu EF LK (173).

Inhibitory transportérů SGLT2 představují dnes již zavedenou léčbu u pacientů s chronickým srdečním selháním. Recentně publikovaná studie EMPULSE (174) ale hodnotila podávání SGLT2 inhibitoru empagliflozinu u pacientů hospitalizovaných pro ASS oproti placebo, a to bez ohledu na EF LK. Medián doby od přijetí po randomizaci představoval 3 dny. Léčba empagliflozinem po dobu sledování 90 dnů byla dobře tolerována a vedla k významnému statistickému i klinickému benefitu pro pacienta (zlepšení kvality života, nižší úmrtnost a snížení výskytu nepříznivých událostí spojených se srdečním selháním). Také se ukázalo, že časně (po 3 dnech hospitalizace) společné podávání perorálního furosemidu s empagliflozinem vedlo ke zlepšení parametrů měštnání (pokles hmotnosti, změna v NT-proBNP, klinické posouzení měštnání) v porovnání s furosemidem samotným již po 15 dnech léčby (175).

Studie DELIVER publikovaná v roce 2022 (176) posuzovala SGLT2 inhibitor dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním a EF LK >40 %. Většina pacientů byla zařazena mimo hospitalizaci. 10,4 % pacientů bylo zařazeno ještě za hospitalizace pro ASS nebo do 30 dnů od propuštění. Zahájení léčby i v tomto období bylo účinné ve snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání (177).

Na základě těchto výsledků s acetazolamidem a SGLT2 inhibitory někteří autoři navrhuji nové schéma podávání diuretické léčby s kombinací intravenózního furosemidu a acetazolamidu po první tři dny léčby s následným převodem na perorální furosemid a SGLT2 inhibitor (178).

Kromě kombinovaného podávání diuretik může být pro pacienty prospěšné také časné zahájení diuretické léčby. Ve studii z roku 2017 (179) autoři analyzovali data z registru REALITY-AHF s pacienty s ASS léčených intravenózním furosemidem do 24 hodin od příjetí na urgentní příjem a porovnali úmrtnost mezi skupinou pacientů, u kterých byla terapie furosemidem zahájena časně (do 60 minut) nebo později (nad 60 min). Pacienti s časně zahájenou léčbou měli významně nižší hospitalizační úmrtnost oproti pacientů s opožděnou léčbou (2,3 % oproti 6 %). Ačkoliv se jednalo o prospektivní observační studii, tato práce podporuje význam časného zahájení diuretické léčby.

Mezi vasodilatátory používané v léčbě ASS patří intravenózní nitráty nebo nitroprusid. Nitráty účinkují převážně na periferní žilní systém, nitroprusid více vyrovnaně na arteriální i žilní systém. Intravenózní vasodilatátory mohou být účinnější než diuretika u těch pacientů, u kterých je akutní plicní edém způsoben zvýšením afterloadu a redistribucí tekutin do plic při absenci nebo zcela minimální akumulaci tekutin. Intravenózní vasodilatátory mohou být zváženy za účelem úlevy od symptomů u ASS s hodnotou systolického tlaku >110 mmHg (1).

Léčba pomocí serelaxinu, lidského rekombinantního relaxinu-2, u pacientů s ASS byla testována ve studiích RELAX-AHF (180) a RELAX-AHF-2 (181). Serelaxin je vasoaktivní peptid s hemodynamickým efektem (zvyšuje poddajnost tepen, srdeční výdej a průtok krve ledvinami). Ve studii RELAX-AHF byla léčba pomocí serelaxinu oproti placebo asociována s výraznější úlevou od dušnosti do pátého dne od zahájení léčby. Sekundární ukazatelé celková a kardiovaskulární úmrtnost byly oba významně nižší u pacientů léčených serelaxinem oproti placebo. Tyto nadějně výsledky se však ve studii RELAX-AHF-2 nepotvrdily, pacienti s ASS léčení serelaxinem neměli ve 180 dnech nižší výskyt úmrtí z kardiovaskulární příčiny ani nižší výskyt zhoršení srdečního selhání v 5. dni po zahájení léčby.

Inotropní látky jsou používány k léčbě pacientů s nízkým srdečním výdejem a hypotenzí. Měly by být vyhrazeny pro pacienty se systolickou dysfunkcí LK, nízkým srdečním výdejem a

nízkým systolickým krevním tlakem (<90 mmHg) vedoucím k nízké perfúzi orgánů. Jejich použití je však limitováno možnými nežádoucími účinky, jako je sinusová tachykardie, urychlená komorová odpověď u pacientů s fibrilací síní, indukce arytmii a myokardiální ischémie (1). Retrospektivní analýza z registru ADHERE poukázala na zvýšenou úmrtnost pacientů léčených inotropiky ve srovnání s vasodilatátory (182).

Mezi vasopresory může být u pacientů s významnou hypotenzí preferován noradrenalin. Studie porovnávající noradrenalin s dopaminem nebo adrenalinem poukázaly na vyšší výskyt arytmii nebo úmrtí při terapii dopaminem a adrenalinem (183–185).

Opiáty mohou být použity jako sedativní léky při NIVP. Jejich rutinní používání u ASS však není doporučeno, ačkoliv mohou být zváženy u vybraných pacientů, zejména u pacientů s významnou bolestí nebo úzkostí, ale také jako součást paliativní léčby. Dále je doporučována tromboprofylaxe nízkomolekulárními hepariny, pokud nejsou kontraindikovány nebo nejsou nutné (např. při léčbě orálními antikoagulancii). Digoxin by měl být zvážen u pacientů s fibrilací síní s rychlou komorovou odpovědí navzdory léčbě betablokátory (1).

Arytmie se mohou podílet na vzniku ASS jako vyvolávající faktor (tachyarytmie i bradyarytmie), ale mohou být i vlastní příčinou srdečního selhání v případě tachykardií navozené dysfunkce LK. Mezi farmaka používaná v terapii arytmii patří amiodaron u tachyarytmii, atropin či izoprenalin u bradyarytmii. V některých případech je nutné provést nefarmakologické postupy (elektrická kardioverze u fibrilace nebo flutteru síní, radiofrekvenční ablace u incesantních komorových arytmii nebo stimulace u bradyarytmii).

U pacientů s ASS a kardiogenním šokem, u kterých je farmakologická léčba neúčinná, je možné použít dočasné mechanické srdeční podpory (MSP) s cílem zvýšení srdečního výdeje a zajištění perfúze orgánů. Pro léčebný úspěch je důležité časně zahájení intervence a adekvátní výběr nejvhodnějšího typu MSP. MSP lze rozdělit podle trvání jejich zavedení na krátkodobé, střednědobé (do tří měsíců) a dlouhodobé (nad tři měsíce) nebo podle podpory pravé komory, levé komory nebo obou komor. Některé MSP poskytují také náhradu funkce plic. Hlavním představitelem krátkodobé podpory oběhu nebo plic s oxygenátorem je systém extrakorporální membránové oxygenace s veno-arteriální konfigurací (VA-ECMO) (186). V tomto uspořádání bývá výtoková kanyla zavedena cestou vena femoralis do oblasti pravé síně, výtokovou kanylou v arteria femoralis se vrací okysličená krev do proximální aorty. Pro nárůst afterloadu LK po zavedení výtokové kanyly lze systém VA-ECMO kombinovat s jinými MSP (tzv. unloading), jako je systém Impella nebo omezeně též intraaortální balonková kontrapulzace. Impella představuje krátkodobou MSP bez oxygenátoru, která zajišťuje kontinuální nepulzatilní axiální tok. Zavádí se do výtokového traktu LK a krev je vypouštěna do ascendentní aorty. Podle typu

přístroje umožňuje tento typ podpory průtok 1–5 litrů krve za minutu (187). Jinou MSP je systém TandemHeart. Tato podpora představuje perkutánní centrifugální pumpu, která poskytuje průtok 2,5–5 litrů za minutu. Oxygenovaná krev je odváděna ze srdce kanylou z levé síně, která se zavádí punkcí vena femoralis a následně transseptální punkcí do levé síně. Výtokovou kanylou se krev vrací cestou arteria femoralis (186). Intraaortální balonková kontrapulzace má v současných doporučeních zastoupení pouze u pacientů v kardiogenním šoku s mechanickou komplikací po infarktu myokardu (1).

4.5.3. Fáze léčby před propuštěním

Mnoho studií poukázalo na to, že přetrvávání známek měštnání u pacientů při propuštění je asociováno s vyšší úmrtností a vyšším rizikem rehospitalizace (81, 188, 189). U pacientů před propuštěním z nemocnice je tak doporučeno optimalizovat diuretickou léčbu s cílem dosáhnout kompletní dekongesce před propuštěním.

Dále je doporučeno zahájit podávání specifické medikace chronického srdečního selhání (betablokátory, inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron, SGLT2 inhibitory), pokud je indikována, a to ještě před propuštěním pacienta. Pokud ji pacient užívá již před přijetím, mělo by se v jejím užívání pokračovat, pokud se nejedná o stav se závažnou hemodynamickou nestabilitou, těžce zhoršené renální funkce nebo hyperkalémii (190–192). Zahájení podávání této terapie představuje také velmi silný prediktor jejího dlouhodobého podávání a pokračování v následné up-titraci (19).

Data z registru GREAT ukázala, že terapie betablokátory a inhibitory RAAS při propuštění byla asociována s nižší 90denní úmrtností v porovnání s takto neléčenou skupinou pacientů. Jednalo se však o observační nerandomizovanou studii a hodnocení pacientů v celém spektru EF LK (192).

Recentní studie STRONG-HF (193) z roku 2022 porovnávala vysoce intenzivní up-titraci specifické léčby srdečního selhání (betablokátory a inhibitory RAAS) oproti běžnému nastavení léčby u pacientů hospitalizovaných pro ASS. V porovnání s běžným nastavením medikace přinesla rychlá up-titrace spolu s intenzivními kontrolami pacientů snížení souhrnného rizika úmrtí ze všech příčin nebo rehospitalizace během 180 dnů. Navzdory geografickému zastoupení center a celému spektru EF u pacientů s ASS tato studie také prokázala především bezpečnost zahájení a rychlé up-titrace této terapie ještě za hospitalizace nebo krátce po propuštění pacientů. Studie zkoumající využití biomarkerů k vedení a titraci farmakoterapie u pacientů se srdečním selháním a redukovanou EF LK přinesly různorodé

výsledky, současná evropská doporučení tak nepodporují jejich rutinní měření k vedení titrace medikace (194).

Po stabilizaci stavu pacienta by také mělo být zváženo podávání železité karboxymaltózy (FCM, z angl. ferric carboxymaltose) u pacientů s deficitem železa a EF LK ≤ 50 % (definováno jako hladina sérového ferritinu < 100 ng/ml nebo 100–299 ng/ml současně se saturací transferinu < 20 %), a to za účelem zlepšení symptomů a snížení rehospitalizací. U pacientů s chronickým srdečním selháním je výskyt deficitu železa u 35–55 % pacientů, u akutního srdečního selhání je jeho výskyt až 70 % (195). Studie AFFIRM-AHF (196) z roku 2020 hodnotila podávání FCM u pacientů hospitalizovaných pro ASS s prokázaným deficitem železa a hodnotou EF LK < 50 %. Ačkoliv nebyl prokázán statisticky významný rozdíl oproti placebo v primárním ukazateli studie během 52 týdnů od randomizace (kompozit všech hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin), pacienti s léčbou FCM měli významně méně hospitalizací pro srdeční selhání.

V neposlední řadě je doporučeno uskutečnit jednu ambulanci kontrolu po propuštění za 1–2 týdny. Zavedení specializovaných sesterských péčí, multidisciplinárních intervencí a také specifické léčby vedené v domácích podmínkách vedlo k poklesu celkové úmrtnosti a rehospitalizací po hospitalizaci pro ASS (197). Také se ukázalo, že pacienti, kteří obdrželi konkrétní termín kontroly po hospitalizaci před propuštěním, měli nižší riziko rehospitalizace pro ASS (198). Před propuštěním by měl být kladen důraz na sociální zajištění a adekvátní poučení pacienta. Neadekvátní zdravotnická gramotnost představuje nepříznivý prognostický faktor rehospitalizací stejně jako celkové úmrtnosti (199).

4.5.4. Neutrální klinické studie u pacientů s akutním srdečním selháním

Řada dalších studií přinesla neutrální nebo negativní výsledky ve snaze o zlepšení krátkodobé či střednědobé prognózy nebo při snaze o dosažení ústupu příznaků a zlepšení laboratorních parametrů spojených s ASS. I tyto postupy mají své opodstatnění, neboť pacienti, u kterých nedojde k úlevě od dušnosti, mají horší krátkodobou i dlouhodobou prognózu (200). Dalším cílem je zabránění hospitalizačního zhoršení srdečního selhání (201), které představuje další nepříznivý faktor při jeho léčbě.

Studie PROTECT s antagonistou receptoru pro adenosin A_1 rolofyllinem u pacientů s ASS byla neutrální s ohledem na studovaný primární ukazatel (úleva dušnosti, časná úmrtí nebo rehospitalizace pro srdeční selhání, zhoršení srdečního selhání nebo perzistující zhoršení ledvinných funkcí) (202).

Další studie CARRESS-HF ukázala, že u pacientů s ASS, přetrvávajícími známkami městnání a zhoršujícími se ledvinnými funkcemi vedla ultrafiltrace oproti diuretické léčbě k horším ledvinným funkcím bez dalšího benefitu ve srovnání s farmakologickou léčbou (203).

Ve studii ROSE u pacientů s ASS a renální insuficiencí nebyl pozorován benefit v léčbě (efekt na nárůst diurézy a změnu v hladině cystatinu-C) při terapii nízkou dávkovaným dopaminem nebo nesiritidem v porovnání s placebem (204).

Ve studii OPTIME-CHF intravenózně podávaný milrinon nezlepšil hospitalizační ani 60denní úmrtnost nebo míru rehospitalizace (205). Studie VERITAS neprokázala zlepšení v klinických ukazatelích (výskyt úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání během 7 dnů) nebo úlevě od příznaků při léčbě antagonistou endotelinových receptorů tezosentanem (206).

Studie REVIVE I a II ukázaly, že léčba levosimendanem redukovala příznaky u pacientů s ASS, ale současně léčba vedla ke zvýšenému výskytu kardiovaskulárních událostí (hypotenze, arytmie a číselně vyšší výskyt úmrtí) (207). Obdobně ve studii SURVIVE (208) neprokázal levosimendan benefit ve snížení úmrtí ve srovnání s dobutaminem ve 180 dnech sledování.

Studie TRUE-AHF neprokázala rozdíl v kardiovaskulárních ukazatelích mezi pacienty léčených ularitidem s vasodilatačními vlastnostmi nebo placebem ani přes výrazné zlepšení parametrů intravaskulární kongesce (209).

Ve studii z roku 2017 hodnotili autoři podávání vysoce dávkovaného spironolaktanu (100 mg) po 4 dny oproti placebu nebo 25 mg spironolaktanu u pacientů s ASS bez ohledu na EF LK. Mezi skupinami nebyl pozorován významný rozdíl v poklesu NT-proBNP ani ve výskytu známek městnání či 30denním úmrtí a rehospitalizace (210).

Nesiritid, rekombinantní forma lidského BNP, byl testován u pacientů s ASS v publikaci z roku 2011 (211). Nesiritid měl oproti placebu mírný efekt na ústup dušnosti, ale nesnižoval výskyt úmrtí ani rehospitalizací pro srdeční selhání.

Jiné léky s diuretickým efektem, blokátory receptorů pro vasopressin, odstraňují převážně vodu prostou elektrolytů. Studie EVEREST hodnotila efekt tolvaptanu oproti placebu u hospitalizovaných pacientů se zhoršeným srdečním selháním a redukovanou EF LK ($\leq 40\%$) a prokázala významnou redukci v příznacích městnání. Úmrtnost a rehospitalizace ale zůstaly nezměněny (28, 212).

4.6. Riziková stratifikace a prediktory prognózy

4.6.1. Význam rizikové stratifikace pacientů s akutním srdečním selháním

V rámci rizikové stratifikace a problematiky ASS se může jednat o posouzení rizika vzniku srdečního selhání u pacientů s vícečetnými rizikovými faktory pro srdeční selhání nebo o posouzení rizika u pacientů s již manifestním selháním.

Řada studií identifikovala časté rizikové faktory rozvoje srdečního selhání, jako jsou ICHS, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezita a kouření. Výskyt těchto faktorů se také v současné době mění, belgická práce u pacientů v primární péči ve věku ≥ 45 let ukázala, že prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů v nepřítomnosti srdečního selhání se zvýšila z 27 % v roce 2000 na 35 % v roce 2015 pro muže i ženy (213).

Ve druhém případě lze posuzovat krátkodobou nebo dlouhodobou prognózu (úmrtnost) pacientů i riziko rehospitalizace při přijetí do nemocnice nebo při propuštění po epizodě ASS. Kromě hodnocení rizika úmrtnosti pacienta má pro lékaře na urgentním příjmu také význam hodnocení opětovných návštěv urgentního příjmu nebo rehospitalizací, a to zejména u pacientů, kteří jsou propuštěni z urgentního příjmu domů.

Protože doposud nebyla objevena účinná farmakologická léčba, která by specificky zasahovala do úvodního patofyziologického procesu ASS a měla tak efekt na krátkodobou nebo dlouhodobou prognózu těchto pacientů, objevují se nové strategie, které se zaměřují na péči o pacienty po propuštění z nemocnice, na multidisciplinární přístup ke křehkým pacientům, ale také na více selektivní výběr pacientů, kteří budou propuštěni z urgentního příjmu nebo hospitalizováni (214).

Posouzení rizika následných nepříznivých událostí u pacientů může být využito k výběru optimální léčebné strategie i k určení dalšího směřování pacientů z urgentních příjmů. Cílem je správné odhalení vysoce rizikových pacientů, kteří potřebují hospitalizaci, od nížce rizikových pacientů s možností ambulantního postupu. Správná riziková stratifikace by měla vést ke zlepšení klinických výsledků. V roce 2023 byla publikována studie COACH (215) s 5452 pacienty, kteří byli vyšetřováni na urgentním příjmu pro ASS. V první kontrolní fázi bylo zahrnuto 2972 pacientů, kteří byli léčeni a směřováni standardně bez využití rizikového modelu. Ve druhé intervenční fázi bylo zahrnuto 2480 pacientů, u kterých bylo další směřování rozhodnuto na základě algoritmu stratifikace rizika úmrtí (EHMRG30-ST). V této fázi byli nížce rizikováni pacienti časně (≤ 3 dnů) propuštěni do domácí péče, pacienti ve vysokém riziku byli hospitalizováni. Během 30 dnů byl výskyt primárního kombinovaného ukazatele (úmrtí z jakékoliv příčiny nebo hospitalizace pro kardiovaskulární příčinu) studie významně nižší u pacientů v intervenční fázi (12,1 %) než u pacientů se standardní péčí (14,5 %). Tento benefit byl pozorován především díky snížení počtu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a zejména pro snížení hospitalizací z důvodu srdečního selhání (relativní pokles o 20 %)

v intervenční skupině. Významně nižší incidence primárního ukazatele mezi skupinami byla také pozorována ve 20měsíčním sledování pacientů. Jednalo se doposud o největší studii, která se využitím skórovacího modelu řídila ve způsobu dalšího směřování pacientů z urgentních příjmů a která tak hodnotila užití modelu ke zlepšení prognózy pacientů.

S ohledem na trajektorii pacienta napříč hospitalizací není vždy zřejmé, kdy je nejpřínosnější zhodnotit jeho prognózu. Časně na urgentním příjmu nemusí být všechny parametry dostupné (např. echokardiografické vyšetření, některé biomarkery). Další možný prognostický ukazatel, odpověď na úvodní farmakoterapii, je dostupný až s odstupem několika hodin nebo dní po přijetí. Obdobně existují nejasnosti významu stanovení dlouhodobé prognózy při příjmu pacienta z důvodu možných intervencí v průběhu hospitalizace, které mohou prognózu ovlivnit.

4.6.2. Vybrané rizikové prognostické faktory u akutního srdečního selhání

S vyšším rizikem u pacientů s ASS je spojena hladina troponinu. Jeho zvýšená hodnota u pacientů na urgentním příjmu je asociována se zvýšeným rizikem úmrtí nebo hospitalizací z kardiovaskulárních příčin během následujících 30 dnů (216). Kromě vstupní hladiny troponinů představuje prognostický faktor také hladina NUP před propuštěním. V práci z roku 2004 měla vysoká hodnota BNP měřená před propuštěním pacienta významnou asociaci s následným úmrtím nebo rehospitalizací (217). NUP měřené před propuštěním tak představují nejlepší jednorocní prediktor úmrtí nebo rehospitalizace a jsou superiorní nad vstupními hodnotami NUP nebo rozdílu mezi vstupními a výstupními hodnotami (218).

Insuficience ledvin, hodnocená hodnotou sérového kreatininu nebo odhadem glomerulární filtrace, predikuje konzistentně nepříznivé události u pacientů s chronickým i akutním srdečním selháním. V některých pracích se urea ukázala jako lepší prediktor klinických událostí než kreatinin nebo odhadnutá glomerulární filtrace u pacientů s ASS (149). V registrech ADHERE (219) a OPTIMIZE-HF (63) byly identifikovány zhoršené renální funkce a nízký systolický krevní tlak při přijetí mezi nejsilnějšími faktory asociované s hospitalizační úmrtností.

Právě hodnota krevního tlaku byla porovnávána s úmrtností u pacientů s ASS v práci z roku 2017. Pacienti se vstupní hodnotou systolického krevního tlaku <85 mmHg měli jednorocní úmrtnost 34,8 %, s hodnotou systolického krevního tlaku 85–110 mmHg měli úmrtnost 29 %, u hodnot systolického krevního tlaku 110–140 mmHg byla úmrtnost 21,2 % a úmrtnost 17,4 % měli pacienti s hodnotou systolického tlaku >140 mmHg (71). Také výskyt hypotenze (systolický krevní tlak <90 mmHg) v průběhu hospitalizace u pacientů hospitalizovaných pro ASS představoval nezávislý rizikový faktor nepříznivých výsledků ve 30 dnech od přijetí (220).

Další laboratorní prognostický ukazatel představuje hladina chloridů. Hypochlorémie je častým nálezem u pacientů s ASS. Může se vyskytovat během hospitalizace (při přijetí nebo před propuštěním) až u čtvrtiny pacientů. V retrospektivní analýze z roku 2019 s 1 241 pacienty byla hypochlorémie spojena s vyšší 30denní rehospitalizací nebo úmrtím. Současně byla asociována s vyšší jednoroční úmrtností (221). Obdobně je hyponatrémie při přijetí pro ASS nebo získaná v průběhu léčby za hospitalizace asociována s delší dobou hospitalizace, ale i horší prognózou u pacientů s akutním i chronickým srdečním selháním (222).

Prognostický význam mají také vstupní klinické známky městnání. Ve studii ACTIV in CHF z roku 2004 měli pacienti s dušností, otoky končetin a zvýšenou náplní krčních žil při přijetí 2–3x vyšší úmrtnost v 60 dnech v porovnání s pacienty bez těchto nálezů (223).

Jaterní poškození u ASS hodnocené pomocí skóre MELD-XI (s laboratorními parametry sérovým bilirubinem a kreatininem) bylo také efektivní v predikci nepříznivých událostí (224). Stejně tak index FIB-4 (počítaný z hodnot věku, AST, ALT a počtu destiček), marker ke zhodnocení jaterní fibrózy (225). V práci z roku 2020 autoři počítali u pacientů s ASS před propuštěním skóre MELD-XI a FIB-4 index a pacienti se zvýšením jednoho nebo dokonce obou měli horší prognózu. Pacienti se zvýšenými oběma parametry měli horší prognózu bez ohledu na hodnotu EF LK (226).

U některých charakteristik pacientů s chronickým a akutním srdečním selháním byl popsán odlišný vliv na prognózu. Tento fenomén se označuje jako reversní epidemiologie.

Jedním z příkladů je systolický krevní tlak. V obecné populaci představuje zvýšený krevní tlak rizikový faktor kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (227). V případě ASS je vyšší systolický krevní tlak protektivním prognostickým faktorem, ale u pacientů s chronickým srdečním selháním má nepříznivé dopady na prognózu (228).

4.6.3. Vybrané rizikové skórovací modely

ASS je vedoucí příčinou návštěv pacientů na urgentních příjmech (229). Více než 80 % pacientů s ASS je směřováno k přijetí k hospitalizaci (206). Uvádí se, že až 50 % pacientů může být ale propuštěno domů nebo směřováno na observační jednotky (207). Dle literatury je reálně propuštěna domů 1/6 až 1/3 pacientů diagnostikovaných s ASS na urgentním příjmu (230). Tito pacienti mají v některých případech ale horší výsledky v porovnání s hospitalizovanými (214). Metody rizikové stratifikace mohou poskytovat podporu lékařům a zlepšit rozhodovací proces v oblasti urgentní medicíny s nutností rychlých a přesných postupů.

Rizikové modely mohou být odvozeny z populace pacientů vyšetřovaných na urgentních příjmech nebo pacientů pouze přijatých k hospitalizaci. Nevýhodou studií a rizikové stratifikace na urgentním příjmu může být situace, že u nízké rizikových skupin se cílí na propuštění do domácího prostředí. Tento přístup ale nezohledňuje stav, kdy pacienti s *de novo* srdečním selháním by měli být spíše hospitalizováni k dokončení časné diagnostiky. Dále jsou modely odvozené z klinických studií nebo z běžné populace.

Existuje řada algoritmů či skórovacích modelů, které byly vyvinuty za účelem posouzení rizika krátkodobého i dlouhodobého úmrtí. U většiny modelů se používá C-index k vyjádření schopnosti rozlišit pacienty pro binární klinický ukazatel. Nabývá hodnot od 0,5 (žádné rozlišení) po 1 (perfektní rozlišení) (231). Ve validačních studiích byl C-index následujících modelů v rozmezí 0,75–0,8.

Skóre ADHERE (219) poskytuje model rizikové stratifikace pacientů hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci srdečního selhání s ohledem na hospitalizační úmrtí. Posuzuje pacienty na základě tří vstupních parametrů se stanovenými cut-off hodnotami (urea, kreatinin, hodnota systolického krevního tlaku). Tento nástroj rozdělí pacienty na pět kategorií podle rizika hospitalizačního úmrtí od nejnižší kategorie s rizikem hospitalizačního úmrtí 2 % po kategorii s nejvyšším rizikem hospitalizačního úmrtí (22 %). Tento model byl odvozen ze souboru pacientů mimo klinické studie, tzv. z reálného světa. Proměnné jsou pouze 3 a jsou dobře dostupné velice brzy při přijetí. Vstupní data byla ale odvozena od hospitalizací včetně opakovaných rehospitalizací jednotlivých pacientů, čímž se kritizuje interní validita studie.

Skóre GWTG-HF (232) je počítáno na základě bodového ohodnocení sedmi proměnných (věk, systolický krevní tlak, tepová frekvence, hladina urey, sodíku, přítomnost CHOPN a černá rasa). Tento model umožňuje stratifikaci do 9 kategorií s rizikem hospitalizačního úmrtí od <1 % do >50 %.

Skóre MEESSEI-AHF (165) zahrnuje 13 nezávislých rizikových faktorů a může být použito k posouzení 30denní úmrtnosti (podrobně viz kapitola 3.5.2.).

Skóre odvozené z registru OPTIMIZE-HF (63) bylo odvozeno k predikci hospitalizačního úmrtí a zahrnuje parametry jako hladinu kreatininu, sodíku, věk, tepovou frekvenci, onemocnění jater, předchozí cévní mozkovou příhodu/TIA, onemocnění periferních cév, rasu, přítomnost systolické dysfunkce LK, CHOPN, hodnotu systolického krevního tlaku a údaj o předchozí hospitalizaci pro srdeční selhání.

Skóre EHMRG (167) bylo vytvořeno k predikci 7denní úmrtnosti za užití iniciálních vitálních známek, klinických hodnot a rychle dostupných laboratorních vyšetření - věk, převoz záchranáři do nemocnice, systolický krevní tlak, tepovou frekvenci, saturaci krve kyslíkem,

hladinu kreatininu, draslíku a troponinu, přítomnost aktivní malignity a přítomnost terapie metolazonem. Toto skóre zahrnuje jak pacienty hospitalizované, tak pacienty propuštěné domů. Proběhla také validace tohoto skóre k posouzení 30denní úmrtnosti (169) s označením EHMARG30-ST, který navíc zahrnul přítomnost depresí ST úseku na EKG.

Rizikové skóre EFFECT (233) bylo navrženo k predikci celkové 30denní a jednorocní úmrtnosti. Mezi hodnocené parametry patří věk, systolický krevní tlak, hladina sodíku, anamnéza cerebrovaskulárního onemocnění, demence, CHOPN, jaterní cirhózy, malignity a hodnota hemoglobinu. Jako nízké riziko označilo skóre pacienty s úmrtností ve 30 dnech 0,4 % a v jednom roce 7,8 %. Velmi vysoké riziko znamenalo třicetidenní úmrtnost 59 % a jednorocní úmrtnost 78,8 %.

Vzhledem k heterogenitě klinických prezentací pacientů s ASS je jednotný ideální rizikový model obtížně dosažitelný. Některé parametry se však vyskytují nejčastěji. Jedná se o vyšší věk, nízký systolický krevní tlak, nízkou hladinu sodíku nebo pokles renálních funkcí. Pokud je výsledkem posouzení hospitalizační úmrtnosti, měl by být model použit časně na začátku hospitalizace. Rizikové modely, které posuzují dlouhodobou úmrtnost, je vhodné užít během hospitalizace a při propuštění k naplánování další konkrétní ambulantní kontroly a také k výběru pacientů vhodných k intenzivním a pokročilým léčebným metodám (231).

5. Cíle práce

Tato práce se zabývá analýzou rizikových faktorů úmrtnosti a délky hospitalizace u pacientů s ASS přijatých na lůžka v terciárním zdravotnickém zařízení. Identifikace nejčastějších charakteristik v takovém souboru pacientů je nezbytná pro přípravu rozsáhlejších studií, které vychází z předpokládaného výskytu onemocnění a popsání faktorů úmrtnosti.

Předpoklad, že existují rizikové faktory nepříznivého vývoje nemoci u pacientů s ASS, by měl vést ošetřující lékaře k intenzivnímu přístupu se snahou o časnou diagnostiku základních příčin srdečního selhání, vyvolávajících faktorů a možných komplikací spojených s průběhem onemocnění i jeho léčbou.

Nulová hypotéza naší práce tak zní: Vstupní charakteristiky pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání nepředstavují parametry asociované se zvýšenou krátkodobou nebo dlouhodobou úmrtností těchto pacientů.

Cíle této práce jsou:

- popsat základní demografické charakteristiky, klinické a zobrazovací nálezy, laboratorní hodnoty a míru úmrtnosti pacientů s ASS,
- popsat rozdíly ve výskytu sledovaných charakteristik mezi skupinami pacientů podle jejich úmrtnosti (hospitalizační, třicetidenní a jednoroční úmrtnost),
- popsat rozdíly mezi skupinami pacientů ve výskytu sledovaných charakteristik podle hodnot EF LK,
- nalézt rizikové faktory krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti pacientů hospitalizovaných pro ASS
- a nalézt rizikové faktory spojené s delší dobou hospitalizace mezi vstupními známkami a vyvolávajícími faktory srdečního selhání.

6. Metodika disertační práce

6.1. Soubor pacientů

Pro splnění cílů práce jsme analyzovali hospitalizace pacientů přijatých pro ASS na lůžka I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové v období od ledna do prosince roku 2017. V nemocničním informačním systému jsme prohlédli veškeré hospitalizace za toto období a na základě uvedených diagnóz v závěrečné zprávě a průběhu hospitalizace v závěrečné epikrizě jsme identifikovali právě pacienty hospitalizované s ASS. Sběr dat následně probíhal z nemocničního informačního systému a přímo z chorobopisů pacientů. Pokud měli pacienti více než jednu hospitalizaci za rok 2017, byly hodnoceny pouze první hospitalizace pro ASS pacientů v tomto roce.

Hodnoceny byly základní demografické charakteristiky pacientů, jejich přidružená onemocnění, farmakoterapie, základní klinické, zobrazovací a laboratorní nálezy a bližší charakteristiky srdečního selhání (základní příčiny a vyvolávající faktory ASS).

Diagnóza ASS vycházela z platných Doporučených postupů české kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016 (234). V tomto dokumentu je ASS popsáno jako stav s rychlým rozvojem příznaků nebo zhoršení příznaků a/nebo známek srdečního selhání. Příznaky pacientů byly identifikovány v popisu nynějšího onemocnění v dokumentaci pacientů a známky srdečního selhání musely být uvedeny v popisu fyzikálního vyšetření. Konečná diagnóza ASS byla pak uvedena v závěrečné zprávě pacientů jako jeden z důvodů hospitalizace, nejednalo se tedy o vyhledávání pacientů pouze na podkladě kódování diagnóz. V případě ne zcela jasné diagnózy srdečního selhání byli do našeho souboru zařazeni ti pacienti, u kterých se tato diagnóza potvrdila při následných ambulantních kontrolách nebo hospitalizacích.

Jako vstupní nálezy u pacientů (fyzikální nálezy, hodnoty krevního tlaku, srdeční frekvence, saturace krve, hmotnost a výška) byly hodnoceny ty zápisy, které byly uvedeny při prvním kontaktu pacienta ve Fakultní nemocnici. Jednalo se o zápisy z Oddělení urgentní medicíny nebo z jednotky intenzivní péče a standardního oddělení naší kliniky, pokud byl pacient přijímán mimo oddělení urgentní medicíny. Pokud byl pacient překládán z jiné kliniky ve Fakultní nemocnici nebo jiného zdravotnického zařízení, byly hodnoceny ty nálezy, které byly popsány v době diagnózy ASS. Do databáze tak byli zařazeni pacienti, u kterých byla stanovena diagnóza ASS do 48 hodin od přijetí na I. interní kardiologickou kliniku nebo 48 hodin

před přijetím v případě překlady z jiné kliniky Fakultní nemocnice nebo jiného zdravotnického zařízení. Toto časové okno bylo arbitrárně stanoveno za účelem získání relevantních vstupních parametrů při následné péči na naší klinice. Do souboru pacientů byli také zařazeni pacienti s kardiogenním šokem, který byl diagnostikován v průběhu 24 hodin od přijetí na I. interní kardiologickou kliniku. Při výběru pacientů nebyla použita žádná vylučovací kritéria.

Do hodnocení komplikací spojených s ASS byly zařazeny ty komplikace, které vznikly a byly identifikovány po stanovení diagnózy ASS a během prvních 48 hodin od přijetí.

Informace o úmrtí pacientů byly získány přímo ze zdravotnické dokumentace s údajem o úmrtí pacienta. Pokud tato informace nebyla v informačním systému dostupná, jako datum úmrtí bylo hodnoceno datum zániku zdravotního pojištění.

6.2. Statistické zpracování dat

Kategorická data jsou prezentována jako počet pacientů s příslušnými procenty, kontinuální data jsou prezentována jako medián a mezikvartilové rozpětí (interquartile range, IQR) z důvodu nenormální distribuce dat. Kategorická data byla porovnána pomocí Pearsonova chí-kvadrátu nebo Fisherova exaktního testu. Kontinuální data byla porovnána pomocí neparametrického Mannova-Whitneyova U testu nebo Kolmogorova-Smirnova testu. Při hodnocení rozdílů mezi 3 skupinami podle hodnot EF byla kontinuální data porovnána pomocí neparametrického testu Kruskal-Wallis s mnohočetným porovnáním pomocí Dunnova testu a Bonferroniho korekcí hladiny významnosti.

Multivariantní logistická regrese byla použita ke zhodnocení efektu vybraných proměnných na hospitalizační, třicetidenní a jednoroční úmrtnost. Výsledky jsou uváděny jako poměr šancí (odds ratio, OR) s odpovídajícími 95% intervaly spolehlivosti (confidence intervals, CI).

Do multivariantní analýzy byly zařazeny parametry se statisticky významným rozdílem mezi jednotlivými skupinami podle úmrtnosti a s relevantním klinickým významem. Parametry s významnou asociací s úmrtím pacienta byly hodnoceny jako nezávislé rizikové faktory úmrtí.

K identifikaci nezávislých rizikových faktorů delší doby hospitalizace byla také provedena multivariantní logistická regrese, kdy byla porovnávána délka hospitalizace <11 dní a ≥ 11 dní, protože 11 dní byl medián doby hospitalizace souboru pacientů hodnocených podle EF LK. Výsledky jsou opět uváděny jako poměr šancí s odpovídajícími 95% intervaly spolehlivosti.

Jako statisticky významný rozdíl byl hodnocen výsledky s hladinou p méně než 0,05. Statistická analýza byla provedena za využití statistického softwaru NCSS 2019 verze 19.0.6.

7. Výsledky

7.1.1. Základní charakteristiky souboru

V období od ledna do prosince 2017 proběhlo na I. interní kardiologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové celkem 3 413 hospitalizací, a to na jednotkách intenzivní péče i na standardních oddělení, ze kterých jsme identifikovali 385 pacientů hospitalizovaných pro ASS. Tito pacienti podstoupili dohromady 422 hospitalizací, ale do hodnocení byla zařazena vždy pouze první hospitalizace daného pacienta v roce 2017.

Z celkového počtu pacientů bylo 131 žen (34 %) a medián věku v době hospitalizace byl 74 let (IQR 67,5–80). U žen byl medián věku 77 let (IQR 72–83) a u mužů 72 let (IQR 65–77) ($p < 0,0001$). 247 pacientů (64,2 %) bylo starší 70 let. ASS bylo klasifikováno jako *de novo* u 222 pacientů (57,7 %). Ostatní pacienti tak měli známé a rozpoznané chronické srdeční selhání již před přijetím a byli klasifikováni jako dekompenzace chronického srdečního selhání (163 pacientů, 42,3 %). Většina pacientů (369, 95,8 %) byla z Královéhradeckého kraje a 156 pacientů (40,5 %) bylo z Hradce Králové.

Medián délky hospitalizace celého souboru pacientů byl 10 dní (IQR 6–17) a 183 pacientů (47,5 %) strávilo alespoň jeden den na jednotce intenzivní péče. Z pacientů, kteří zemřeli za hospitalizace, strávilo alespoň jeden den na jednotce intenzivní péče 39 % pacientů. Většina pacientů (241, 71,7 %) byla propuštěna přímo domů, 75 pacientů (22,3 %) vyžadovalo pokračování hospitalizace na jiné klinice ve Fakultní nemocnici nebo v jiné nemocnici. 20 pacientů (6 %) bylo přeloženo na lůžka následné péče.

Během 12 měsíců bylo ve Fakultní nemocnici Hradec Králové pro ASS rehospitalizováno 67 pacientů (19,9 % z pacientů, kteří přežili úvodní hospitalizaci). Údaje o rehospitalizacích v jiných zdravotnických zařízeních mimo Fakultní nemocnici nemáme s ohledem na metodiku práce a retrospektivní hodnocení dat k dispozici. Detailní charakteristika celého souboru je v tabulce 6. Jak je zde uvedeno, za známky městnání byly považovány otoky na končetinách, zvýšená náplň krčních žil, poslechově chrůpky na plicích a RTG obraz městnání v malém oběhu a přítomnost pleurálních výpotků podle RTG snímku plic. Těchto 5 nálezů mělo současně pouze 26 pacientů (6,8 %). Průměrný počet některého z těchto nálezů u jednoho pacienta byl 2,6.

Nejčastější přidružená onemocnění pacientů jsou uvedena v tabulce 7. Jsou uvedeny ta onemocnění, která byla známá při přijetí pacientů i která byla diagnostikována za hospitalizace. Nejčastěji byla přítomna arteriální hypertenze, a to u 299 pacientů (77,7 %). Alespoň středně

významná chlopenní vada (235–237) byla známa u 283 pacientů (73,5 %), dyslipidémie u 259 pacientů (67,3 %) a ICHS u 243 pacientů (63,1 %). Nově byla ICHS zjištěna u 78 pacientů (32,1 % pacientů s ICHS). 105 pacientů prodělalo infarkt myokardu již dříve před hospitalizací (42,3 % pacientů s ICHS), 82 pacientů dříve podstoupilo perkutánní koronární intervenci (33,7 % pacientů s ICHS) a 51 pacientů podstoupilo chirurgickou revaskularizaci (21 % pacientů s ICHS).

Tabulka 6. Obecná charakteristika pacientů

Obecná charakteristika pacientů	Celý soubor (N = 385)
Věk (roky), medián (IQR)	74 (67,5–80)
Ženy, n (%)	131 (34)
Tepová frekvence (tepy za minutu), medián (IQR)	90 (75–110)
Systolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	130 (112–150)
Diastolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	75 (64–88)
BMI, medián (IQR), N = 376	29,3 (26–33,8)
BSA (m ²), medián (IQR), N = 376	2 (1,85–2,21)
Otoky končetin, n (%)	225 (58,4)
Chrůpky na plicích, n (%)	255 (66,2)
Zvýšená náplň krčních žil, n (%)	135 (35,1)
Známky městnání na RTG snímku plic, n (%)	255 (66,9)
Pleurální výpotky na RTG snímku plic, n (%)	132 (34,7)
Kardiogenní šok, n (%)	28 (7,3)
KPR před přijetím, n (%)	12 (3,1)

Tabulka 7. Přidružená onemocnění pacientů

Přidružená onemocnění	Celý soubor (N = 385)
Chronické srdeční selhání, n (%)	163 (42,3)
Ischemická choroba srdeční, n (%)	243 (63,1)
<i>nově zjištěná, N = 243, n (%)</i>	78 (32,1)
<i>předchozí IM, N = 243, n (%)</i>	105 (43,2)
<i>předchozí PCI, N = 243, n (%)</i>	82 (33,7)
<i>předchozí CABG, N = 243, n (%)</i>	51 (21)
Diabetes mellitus, n (%)	181 (47)
Arteriální hypertenze, n (%)	299 (77,7)
Fibrilace síní, n (%)	210 (54,6)
<i>paroxysmální, N = 210, n (%)</i>	99 (47,1)
<i>perzistující, N = 210, n (%)</i>	48 (22,9)
<i>perzistující dlouhodobě, N = 210, n (%)</i>	3 (1,4)
<i>permanentní, N = 210, n (%)</i>	60 (28,6)
<i>nově zjištěná, N = 210, n (%)</i>	67 (31,9)

Flutter síní, n (%)		23 (6)
	<i>paroxysmální, N = 23, n (%)</i>	9 (39,1)
	<i>perzistující, N = 23, n (%)</i>	12 (52,2)
	<i>permanentní, N = 23, n (%)</i>	2 (8,7)
	<i>nově zjištěný, N = 23, n (%)</i>	9 (39,1)
Chronické onemocnění ledvin, n (%)		220 (57,1)
	<i>stupeň CKD 2, N = 220, n (%)</i>	46 (20,9)
	<i>stupeň CKD 3, N = 220, n (%)</i>	126 (57,3)
	<i>stupeň CKD 4, N = 220, n (%)</i>	42 (19,1)
	<i>stupeň CKD 5, N = 220, n (%)</i>	6 (2,7)
Chlopenní vada (alespoň středně významná), n (%)		283 (73,5)
Malignita, n (%)		59 (15,3)
	<i>aktivní, N = 59, n (%)</i>	42 (71,2)
	<i>po léčbě, N = 59, n (%)</i>	17 (28,8)
Ischemická choroba dolních končetin, n (%)		77 (20)
Chronická obstrukční plicní nemoc, n (%)		62 (16,1)
Deprese, n (%)		31 (8)
Dyslipidémie, n (%)		259 (67,3)
Cévní mozková příhoda, n (%)		38 (9,9)
Implantace ICD v minulosti, n (%)		34 (8,8)
Implantace ICD za hospitalizace, n (%)		8 (2,1)
Implantace kardiostimulátoru v minulosti, n (%)		16 (4,2)
Implantace kardiostimulátoru za hospitalizace, n (%)		7 (1,8)
Implantace biventrikulárního stimulátoru v minulosti, n (%)		21 (5,5)
Implantace biventrikulárního stimulátoru za hospitalizace, n (%)		11 (2,9)

Vstupní a výstupní farmakoterapie všech pacientů je uvedena v tabulce 8, zastoupení vstupní farmakoterapie je pak zvláště uvedeno u pacientů, kteří hospitalizaci přežili. Protože sběr dat probíhal za rok 2017, žádný z pacientů nebyl ještě léčen duálním inhibítorem sacubitril/valsartan ani inhibitory SGLT2 transportérů z indikace chronického srdečního selhání.

Tabulka 8. Vstupní a výstupní farmakoterapie pacientů, vstupní medikace je uvedena pro celý soubor pacientů i pouze pro ty, kteří nezemřeli za hospitalizace

Farmakoterapie při přijetí	Celý soubor (N = 385)	Přeživší (N = 336)
Kyselina acetylsalicylová, n (%)	162 (42,1)	138 (41,1)
P2Y12 inhibitor, n (%)	28 (7,3)	23 (6,9)
Antikoagulační terapie, n (%)	131 (34)	112 (33,3)
Betablokátor, n (%)	229 (59,5)	199 (59,2)
ACE inhibitor, n (%)	153 (39,7)	133 (39,6)

Blokátor receptoru pro angiotensin II, n (%)	57 (14,8)	53 (15,8)
Spironolakton, n (%)	93 (24,2)	79 (23,5)
Furosemid, n (%)	195 (50,7)	166 (49,4)
Hydrochlorothiazid, n (%)	67 (17,4)	60 (17,9)
Amiodaron, n (%)	54 (14)	48 (14,3)
Statin, n (%)	146 (37,9)	131 (39)
Amilorid, n (%)	44 (11,4)	40 (11,9)
Digoxin, n (%)	18 (4,7)	15 (4,5)
Ivabradin, n (%)	2 (0,5)	2 (0,6)
Farmakoterapie při propuštění	Celý soubor (N = 336)	
Kyselina acetylsalicylová, n (%)	176 (52,4)	
P2Y12 inhibitor, n (%)	80 (23,8)	
Antikoagulační terapie, n (%)	165 (49,1)	
Betablokátor, n (%)	226 (67,3)	
ACE inhibitor, n (%)	127 (37,8)	
Blokátor receptoru pro angiotensin II, n (%)	37 (11)	
Spironolakton, n (%)	135 (40,2)	
Furosemid, n (%)	259 (77,1)	
Hydrochlorothiazid, n (%)	108 (32,1)	
Amiodaron, n (%)	95 (28,3)	
Statin, n (%)	178 (53)	
Amilorid, n (%)	84 (25)	
Digoxin, n (%)	9 (2,7)	
Ivabradin, n (%)	0	

Z celkového počtu 385 pacientů zemřelo během úvodní hospitalizace 49 pacientů (12,7 %). Medián doby úmrtí byl 5 dnů (IQR 2–15). Během 30 dnů od přijetí zemřelo 56 pacientů (14,6 %) a 131 pacientů (34 %) zemřelo během 12 měsíců od přijetí. 71,4 % pacientů zemřelých během úvodní hospitalizace zemřelo během prvních 10 dní hospitalizace.

7.1.2. Příčiny a vyvolávající faktory srdečního selhání

Nejčastější příčiny srdečního selhání, které byly identifikovány v našem souboru pacientů, jsou uvedeny v tabulce 9. Celkem bylo identifikováno 20 příčin. Více než 1 příčina byla rozpoznána u 94 pacientů (24,4 %). Nejčastější příčiny srdečního selhání byly ICHS (203 pacientů, 52,7 %), chlopenní vada (108 pacientů, 28,1 %), tachyarytmie (59 pacientů, 15,3 %) a idiopatická dilatační kardiomyopatie (28 pacientů, 7,3 %). Další příčiny se vyskytovaly zřídka. Arteriální hypertenze a cor pulmonale se významně podílely na vzniku srdečního selhání u 10 pacientů (2,6 %), bradykardie (bez vztahu k ICHS nebo jinému strukturálnímu

onemocnění) u 8 pacientů (2,1 %), těžká plicní hypertenze bez cor pulmonale u 5 pacientů (1,3 %), dyssynchronní kontrakce u 4 pacientů (1 %). Mezi vzácnými příčinami s výskytem <1 % jsme identifikovali tako-tsubo kardiomyopatii, plicní embolii, kardiomyopatii ve vztahu k chemoterapii, toxonutritivní kardiomyopatii, dysfunkci levé komory navozenou pravokomorovou stimulací, hyperkinetickou cirkulaci, významný perikardiální výpotek, restriktivní kardiomyopatii, konstriktivní perikarditidu, chronotropní inkompetenci a hypertrofickou kardiomyopatii. Nepoznaná příčina byla u 26 pacientů (6,8 %).

Tabulka 9. Nejčastější příčiny srdečního selhání

Příčiny srdečního selhání	Celý soubor (N = 385)
Ischemická choroba srdeční, n (%)	203 (52,7)
Chlopenní vada, n (%)	108 (28,1)
Tachyarytmie, n (%)	59 (15,3)
Dilatační kardiomyopatie, n (%)	28 (7,3)
Cor pulmonale, n (%)	10 (2,6)
Arteriální hypertenze, n (%)	10 (2,6)

Obdobně jsme v celém souboru pacientů rozpoznali 26 vyvolávajících faktorů ASS, nejčastější jsou uvedeny v tabulce 10. Více než 1 vyvolávající faktor byl popsán u 82 pacientů (21,3 %). Mezi nejčastějšími faktory byly popsány infekce (84 pacientů, 21,8 %) a supraventrikulární tachyarytmie (60 pacientů, 15,6 %). Nejvíce pacientů bylo ale hospitalizováno s delší dobu progredující pozvolnou dekompenzací před přijetím v rámci přirozené progresy srdečního selhání (137 pacientů, 35,6 %). Ale i u těchto pacientů s *de novo* srdečním selháním, které bylo tak rozpoznáno zcela poprvé při této hospitalizaci, objevilo v 62 případech (45,3 %). Infarkt myokardu s elevacemi ST úseku byl přítomen u 42 pacientů (10,9 %), ale celkově byl akutní koronární syndrom (kam jsme zařadili právě pacienty se STEMI, non-STEMI, pacienty s infarktem myokardu v subakutní fázi, pacienty s obrazem globální ischemie na EKG a infarktem myokardu s LBBB) přítomen u 72 pacientů (18,7 %). Mezi vyvolávajícími faktory srdečního selhání s výskytem u méně než 10 pacientů jsme identifikovali nekorigovanou arteriální hypertenzi, globální myokardiální ischemii, zhoršení renálních funkcí, akutní mechanické komplikace infarktu myokardu (ruptura závěsného aparátu mitrální chlopně a mezikomorového septa), kardiodepresi betablokátory, plicní embolii, neoptimální biventrikulární stimulaci, anémii, komorové tachykardie, infarkt myokardu v terénu LBBB, trombózu aortální bioprotézy a exacerbaci astma bronchiale.

Tabulka 10. Nejčastější vyvolávající faktory srdečního selhání

Vyvolávající faktory selhání	Celý soubor (N = 385)
Zhoršování srdečního selhání	137 (35,6)
Infekce	84 (21,8)
Supraventrikulární tachyarytmie	60 (15,6)
STEMI	42 (10,9)
Bradykardie	17 (4,4)
Exacerbace CHOPN	17 (4,4)
nonSTEMI	14 (3,6)
Infarkt myokardu v subakutní fázi	14 (3,6)
Farmakologická a režimová non-adherence	13 (3,4)
Nadměrná hydratace	12 (3,1)

7.1.3. Diagnostické a terapeutické intervence za hospitalizace pacientů

Farmakologické, diagnostické a ostatní terapeutické intervence během hospitalizace pacientů jsou uvedeny v tabulce 11. Invazivní nebo neinvazivní umělou plicní ventilaci vyžadovalo z důvodu respirační insuficience 73 pacientů (19 %), přičemž mírně častěji byla využita neinvazivní ventilace. Vyšetření koronárních cév selektivní koronarografií proběhlo u 159 pacientů (41,3 %). U necelé poloviny z nich (73 pacientů, 45,9 %) došlo následně ke koronární intervenci. Ze 159 pacientů s provedenou koronarografií byla jako základní příčina srdečního selhání hodnocena ICHS u 117 pacientů (73,6 %). Z celého souboru 385 pacientů mělo významné postižení obou koronárních cév 44 pacientů (11,4 %), izolované významné postižení kmene levé věnčité tepny mělo 16 pacientů (4,2 %). ECMO bylo zavedeno u 4 pacientů.

Výsledek ultrazvukového vyšetření srdce byl znám u 376 pacientů (97,7 %). 315 pacientů mělo recentní vyšetření provedeno za hospitalizace. Medián EF LK celého souboru pacientů byl 38 % (IQR 25–50). Většina pacientů měla hodnotu ejekční frakce <40 % (198 pacientů, 52,7 %) a 120 pacientů (31,9 %) mělo hodnotu EF LK \geq 50 %. 58 pacientů (15,4 %) bylo hodnoceno jako pacienti s mírně redukovanou EF LK v rozmezí 40–49 %. Celkem mělo 153 pacientů známou další předchozí hodnotu EF LK s mediánem 48 % (IQR 33–60). Z těchto pacientů mělo 144 pacientů provedeno ultrazvukové vyšetření srdce za současné hospitalizace s mediánem EF LK 35 % (IQR 25–50).

Tabulka 11. Léčebné intervence u pacientů za hospitalizace

Léčebné a diagnostické intervence	Celý soubor (N = 385)
Umělá plicní ventilace, n (%)	73 (19)
invazivní, n (%), N = 73	36 (49,3)
neinvazivní, n (%), N = 73	40 (54,8)
Intravenózní furosemid, n (%)	331 (86)
Intravenózní nitrát, n (%)	56 (14,6)
Dobutamin, n (%)	38 (9,9)
Noradrenalin, n (%)	69 (17,9)
Intravenózní amiodaron, n (%)	46 (12)
Hemodialýza s ultrafiltrací, n (%)	15 (3,9)
kontinuální, n (%), N = 15	7 (46,7)
intermitentní, n (%), N = 15	8 (53,3)

7.1.4. Komplikace spojené s akutním srdečním selháním a hospitalizací

Mezi nejčastější komplikace spojené s ASS u hospitalizovaných pacientů patřilo jaterní poškození, akutní respirační insuficience, akutní poškození ledvin a minerálová dysbalance. Alespoň mírné jaterní poškození (definované jako zvýšení zároveň ALT a AST nebo GMT a ALP nad horní referenční hladiny) se objevilo u 164 pacientů (42,6 %). Akutní respirační insuficience (definovaná jako klidová saturace kyslíku pod 90 % nebo hodnota $p_{aO_2} < 8$ kPa) byla přítomna u 156 pacientů (40,5 %). Minerálová dysbalance (přítomnost alespoň dvou následujících hodnot: hyponatrémie < 135 mmol/l, hypokalémie $< 3,5$ mmol/l, hyperkalémie $> 5,2$ mmol/l nebo hypochlorémie < 97 mmol/l) se objevila u 102 pacientů (26,5 %). Akutní poškození ledvin (238) u pacientů bez předchozího chronického ledvinného onemocnění bylo přítomno u 65 pacientů (16,4 %) se stupněm I, II a III u 46 (11,9 %), 12 (3,1 %) a 5 (1,3 %) pacientů, respektive. Zhoršení chronického onemocnění ledvin alespoň o jednu kategorii se objevilo u 90 pacientů (23,4 %).

U 113 pacientů z celého souboru bylo vstupně přítomno infekční onemocnění. Nejčastější lokalizací byl respirační trakt (58 pacientů, 51,3 % z této skupiny) a močové cesty (22 pacientů, 19,5 %). U 50 pacientů se objevilo infekční onemocnění až v průběhu hospitalizace (> 48 hodin od přijetí). Nejčastěji se jednalo o infekci močových cest u 25 pacientů (50 % z této skupiny) a respirační infekci u 18 pacientů (36 % z této skupiny).

7.1.5. Základní laboratorní nálezy

Mezi základní laboratorní parametry sledované u pacientů patřila glykémie, mineralogram (hladina sodíku, draslíku a chloridů), renální funkce (urea, kreatinin), kyselina močová, jaterní funkce (celkový bilirubin, ALT, AST, ALP, GMT), lipidogram (celkový cholesterol, HDL, LDL, TAG), celkový protein a albumin, C-reaktivní protein a hemoglobin. U pacientů s akutním koronárním syndromem nebo bolestmi na hrudi byly vstupně také vyšetřovány hodnoty hsTnT. Souhrnné výsledky jsou uvedeny v tabulce 12.

První lačná glykémie (hodnoceno jako ranní glykémie den po přijetí a pokud nebyly současně podávány intravenózní přípravy s obsahem glukózy) byla změřena u 280 pacientů. Hodnota nad 5,6 mmol/l byla přítomna u 221 pacientů, diabetes mellitus mělo pouze 181 pacientů. Hyponatrémie (sodík <136 mmol/l) byla vstupně přítomna u 84 pacientů z 384 vyšetřených (21,9 %). Obdobně hypokalémie (draslík <3,5 mmol/l) byla vstupně u 24 z 381 pacientů (6,3 %), hyperkalémie (draslík >5,1 mmol/l) u 48 z 381 pacientů (12,6 %).

Tabulka 12. Souhrnné laboratorní výsledky pacientů

Parametr	Fyziologické rozmezí	Odběr	N	medián	IQR
Glykémie	3,9–5,6 mmol/l	vstupní	358	7,8	6,5–10,7
		první lačná	280	6,8	4,8–8,4
Sodík	136–145 mmol/l	vstupní	384	139	136–141
Draslík	3,5–5,1 mmol/l	vstupní	381	4,4	4–4,8
Chloridy	98–107 mmol/l	vstupní	384	102	99–104
Urea	2,8–8,1 mmol/l	vstupní	384	8,6	6,3–13,4
		maximum	365	12,9	9,5–20
		který den	365	5	2–10
Kreatinin - muži	59–104 µmol/l	vstupní	253	122	94–170
		maximum	240	149	114–211
		který den	239	3	1–8
Kreatinin - ženy	45–84 µmol/l	vstupní	131	102	77–140
		maximum	125	129	98–194
		který den	125	4	2–8
Kys. močová - muži	202–417 µmol/l	vstupní	126	451	337–566
Kys. močová - ženy	143–339 µmol/l	vstupní	72	390	298–486
Celk. bilirubin - muži	0–24 µmol/l	vstupní	245	14	9–21
Celk. bilirubin - ženy	0–15 µmol/l	vstupní	123	11	7–15
ALT - muži	0,17–0,83 µkat/l	vstupní	251	0,49	0,34–0,81
		kontrolní	199	0,57	0,33–1,28
ALT - ženy	0,17–0,58 µkat/l	vstupní	130	0,49	0,3–0,8
		kontrolní	102	0,54	0,33–1,21

AST - muži	0,17–0,85 µkat/l	vstupní	247	0,57	0,44–0,98
		kontrolní	186	0,73	0,41–1,8
AST - ženy	0,17–0,60 µkat/l	vstupní	129	0,63	0,41–1,03
		kontrolní	95	0,68	0,39–1,91
GMT - muži	0–1 µkat/l	vstupní	233	0,91	0,5–2,07
		kontrolní	128	1,2	0,56–2,75
GMT - ženy	0–0,67 µkat/l	vstupní	121	0,72	0,38–1,26
		kontrolní	62	0,77	0,52–1,93
ALP - muži	0,67–2,17 µkat/l	vstupní	277	1,42	1,02–1,89
		kontrolní	111	1,38	1,1–2,18
ALP - ženy	0,58–1,75 µkat/l	vstupní	121	1,42	1,16–1,72
		kontrolní	56	1,35	1,05–1,68
Celkový cholesterol	2,9–5 mmol/l	vstupní	296	3,6	3–4,5
HDL - muži	1–2,1 mmol/l	vstupní	182	1	0,8–1,2
HDL - ženy	1,2–2,7 mmol/l	vstupní	94	1,2	0,9–1,5
LDL	1,2–3 mmol/l	vstupní	277	2,2	1,5–3
TAG	0,45–1,7 mmol/l	vstupní	283	1,12	0,83–1,5
Celkový protein	64–83 g/l	vstupní	322	65,7	61,5–69,8
Albumin	35–52 g/l	vstupní	318	38,4	34,8–41,2
hsTnT - muži	0–16 ng/l	vstupní	80	67	40–266
hsTnT - ženy	0–9 ng/l	vstupní	49	43	28–271
CRP	0–5 mg/l	vstupní	374	12,6	4,7–46,1
NT-proBNP	0–125 ng/l	vstupní	125	4 801	2 352–12 833
		poslední	7	1 366	320–12 998
Hemoglobin - muži	135–175 g/l	vstupní	244	131	111–146
Hemoglobin - ženy	120–160 g/l	vstupní	129	124	110–136

Hladina urey dosahovala nejvyšších hodnot v mediánu 5. den a tato hodnota byla podle hodnoceného mediánu nejvyšších hodnot 1,5x vyšší než vstupní hodnota. Obdobně kreatinin dosahoval nejvyšších hodnot v mediánu 3. den hospitalizace u mužů a 4. den u žen s 1,2x vyšší hodnotou oproti vstupní hodnotě u mužů a 1,3x vyšší hodnotě u žen.

Hladiny NT-proBNP byly vstupně vyšetřeny pouze u 125 pacientů. Tito pacienti byli ale po stránce přítomnosti známek městnání srovnatelní s celým souborem pacientů, otoky končetin byly přítomny u 84 pacientů (67,2 % ze 125 pacientů se známým NT-proBNP), poslechový nález chrůpků na plicích byl u 81 pacientů (64,8 % ze 125 pacientů se známým NT-proBNP), zvýšená náplň krčních žil byla u 40 pacientů (32 % ze 125 pacientů se známým NT-proBNP), známky městnání v malém oběhu na RTG snímku plic byly přítomny u 82 pacientů (65,6 % ze 125 pacientů se známým NT-proBNP) a pleurální výpotek podle RTG snímku plic byl u 46

pacientů (36,8 % ze 125 pacientů se známým NT-proBNP). Obdobně byl u těchto pacientů průměrný počet výše uvedených známek srdečního selhání 2,7.

7.1.6. Charakteristika pacientů s kardiogenním šokem

Kardiogenní šok byl v našem souboru přítomen u 28 pacientů (7,3 % všech pacientů). Medián délky hospitalizace byl 5 dní (IQR 2–10) a medián věku pacientů byl 71,5 let (IQR 66–76). Z přidružených onemocnění byl přítomen diabetes mellitus u 17 pacientů (60,7 %), arteriální hypertenze u 23 pacientů (82,1 %), ICHS také u 23 pacientů (82,1 %) a chronické onemocnění ledvin mělo 6 pacientů (21,4 %). 21 pacientů byli muži (75 %). S *de novo* srdečním selháním se takto manifestovalo 19 pacientů (67,9 %). Medián EF LK byl 39 % (IQR 27–43).

Hospitalizační úmrtnost pacientů s kardiogenním šokem byla 60,7 % (17 pacientů). Do jednoho roku od přijetí zemřelo celkem 18 pacientů (jednorocní úmrtnost tak byla 64,3 %).

Mezi příčiny srdečního selhání a kardiogenního šoku, které se také u těchto pacientů kombinovaly, patřily ICHS u 23 pacientů (82,1 %), chlopenní vady u 5 pacientů (17,9 %), plicní embolie u 2 pacientů (7,1 %) a dilatační kardiomyopatie u 1 pacienta (3,6 %). Mezi nejčastější vyvolávající faktory srdečního selhání patřil STEMI u 12 pacientů (42,9 %), bradykardie u 8 pacientů (28,6 %), progresse srdečního selhání v době před přijetím u 6 pacientů (21,4 %) a infekce u 5 pacientů (17,9 %).

Z léčebných metod bylo u pacientů s kardiogenním šokem použito ECMO u 2 pacientů (7,1 %), z farmak byl použit dobutamin u 15 pacientů (53,6 %), noradrenalin u 25 pacientů (89,3 %), levosimendan u 4 pacientů (14,3 %) a vasopressin u 2 pacientů (7,1 %). U 6 pacientů (21,4 %) byla použita hemodialýza s ultrafiltrací, z toho u 5 pacientů kontinuální a u 1 pacienta intermitentní. 5 pacientů (17,9 %) bylo úspěšně resuscitováno s dosažením návratu účinného oběhu před přijetím na oddělení.

7.1.7. Charakteristika pacientů podle hodnot ejekční frakce levé komory

Z celého souboru 385 pacientů mělo známou hodnotu EF LK celkem 376 pacientů, které jsme zařadili do analýzy právě podle hodnot EF LK (tabulka 13).

V porovnání s ostatními skupinami byli pacienti s redukovanou EF LK mladší a měli nejnížší zastoupení ženského pohlaví. Tito pacienti byli také přijímáni nejméně často s nově zjištěným (*de novo*) srdečním selháním a z přidružených onemocnění měli nejméně často arteriální hypertenzi. Na druhé straně měli pacienti se zachovalou EF LK nejméně často

přítomnou ischemickou příčinu srdečního selhání a ICHS jako přidružené onemocnění. Současně tak měli nejméně předchozích infarktů myokardu.

Tabulka 13. Porovnání skupin pacientů podle hodnot ejekční frakce levé komory

Sledovaný parametr	EF <40 %	EF 40–49 %	EF ≥50 %	<i>p</i>
Počet pacientů, n (%)	198 (52,7 %)	58 (15,4 %)	120 (31,9 %)	
Věk (roky), medián (IQR)	72 (66–78)	74 (70,5–81,5)	76 (69–83)	<0,001
Ženy, medián (IQR)	52 (26,3)	23 (39,7)	53 (44,2)	0,003
Hospitalizace (dny), medián (IQR)	11 (6–17)	11 (5–20,25)	10 (7–17,75)	0,917
STK (mmHg), medián (IQR)	127 (112–145)	125 (108–144)	137 (120–159)	0,002
DTK (mmHg), medián (IQR)	75 (66–89)	72 (58–87)	76 (64–87)	0,191
TF (tepy za minutu), medián (IQR)	91 (78–110)	91 (79–114)	90 (72–115)	0,912
BMI, medián (IQR)	29,4 (25,8–33,2)	29,7 (26,4–35,7)	29,2 (26,3–34,3)	0,572
BSA (m ²), medián (IQR)	2 (1,9–2,2)	2 (1,9–2,2)	1,95 (1,8–2,2)	0,332
Ischemická příčina, n (%)	125 (63,1)	36 (62,1)	38 (31,7)	<0,001
De novo srdeční selhání, n (%)	101 (51)	35 (60,3)	78 (65)	0,043
Plicní edém, n (%)	22 (11,1)	5 (8,6)	14 (11,7)	0,822
Kuřáci, n (%)	41 (20,7)	7 (12,1)	10 (8,3)	0,009
ICHS, n (%)	141 (71,2)	40 (69)	58 (48,3)	<0,001
Předchozí IM, n (%)	70 (35,4)	16 (27,6)	19 (15,8)	<0,001
CKD, n (%)	111 (56)	29 (50)	76 (63,3)	0,205
Fibrilace síní, n (%)	102 (51,5)	28 (48,3)	76 (63,3)	0,068
Flutter síní, n (%)	11 (5,6)	4 (6,9)	7 (5,8)	0,929
CHOPN, n (%)	34 (17,2)	7 (12)	19 (15,8)	0,646
Dyslipidémie, n (%)	140 (70,7)	40 (69)	76 (63,3)	0,388
Deprese, n (%)	14 (7)	2 (3,5)	14 (11,7)	0,131
Arteriální hypertenze, n (%)	142 (71,7)	51 (87,9)	99 (82,5)	0,01
Diabetes mellitus, n (%)	94 (47,5)	30 (51,7)	52 (43,3)	0,554
CMP, n (%)	21 (10,6)	3 (5,2)	12 (10)	0,457

Úmrtnost pacientů podle hodnot EF LK je uvedena v tabulce 14, přičemž nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti u těchto pacientů.

Tabulka 14. Úmrtnost pacientů podle hodnot ejekční frakce levé komory

	EF <40 %	EF 40–49 %	EF ≥50 %	<i>p</i>
Hospitalizační úmrtnost, n (%)	26 (13,1)	6 (10,3)	12 (10)	0,66
Třicetidenní úmrtnost, n (%)	28 (14,1)	9 (15,5)	11 (9,2)	0,345
Jednoroční úmrtnost, n (%)	69 (34,9)	17 (29,3)	36 (30)	0,574

7.1.8. Zastoupení vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání podle hodnot ejekční frakce levé komory

Zastoupení nejčastějších vyvolávajících faktorů srdečního selhání a vstupních klinických a radiologických známek je uvedeno v tabulce 15. Mezi vyvolávající faktory srdečního selhání bylo vybráno 6 nejčastějších: akutní koronární syndrom (souhrnný výskyt STEMI, non-STEMI, infarktu myokardu s EKG obrazem globální ischemie a v terénu LBBB a infarkt myokardu v subakutní fázi s projevy srdečního selhání), bradykardie, mimoplicní infekce, progresse srdečního selhání bez jiné zjevné příčiny, tachyarytmie a akutní plicní onemocnění (souhrnný výskyt infekčního plicního onemocnění, exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci a astma bronchiale).

Alespoň jeden z těchto vyvolávajících faktorů byl přítomen u 324 pacientů (86,2 %). U zbývajících pacientů byla přítomna alespoň jedna z klinických nebo radiologických známek městnání.

S ohledem na ostatní podskupiny byl akutní koronární syndrom přítomen nejčastěji u pacientů s mírně redukovanou EF LK. Tito pacienti pak měli nejnižší výskyt progresse srdečního selhání v porovnání s pacienty s redukovanou nebo zachovalou EF LK. Ostatní faktory a známky srdečního selhání byly zastoupeny bez statisticky významného rozdílu mezi podskupinami.

Tabulka 15. Vyvolávající faktory a vstupní známky akutního srdečního selhání

	EF <40 %	EF 40–49 %	EF ≥50 %	<i>p</i>
Akutní koronární syndrom, n (%)	36 (18,2)	17 (29,3)	12 (10)	0,005
Bradykardie, n (%)	9 (4,6)	4 (6,9)	3 (2,5)	0,379
Infekce (mimoplicní), n (%)	15 (7,6)	9 (15,5)	16 (13,3)	0,115
Progrese srdečního selhání, n (%)	84 (42,4)	13 (22,4)	40 (33,3)	0,014
Tachyarytmie, n (%)	28 (14,1)	8 (13,8)	24 (20)	0,341
Akutní plicní onemocnění, n (%)	28 (14,1)	9 (15,5)	16 (13,3)	0,926
Chřípky na plicích, n (%)	127 (64,1)	40 (69)	81 (67,5)	0,722
Otoky končetin, n (%)	115 (58,1)	32 (55,2)	73 (60,8)	0,76
Zvýšená náplň krčních žil, n (%)	73 (36,9)	15 (25,9)	45 (37,5)	0,256
RTG známky plicního městnání, n (%)	141 (71,2)	36 (62,1)	75 (62,5)	0,19
RTG známky pleurálních výpotků, n (%)	72 (36,4)	19 (32,8)	40 (33,3)	0,805

7.1.9. Vliv vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání na délku hospitalizace

Medián délky hospitalizace tohoto souboru 376 pacientů byl 11 dní (IQR 6–18). Vyvolávající faktory srdečního selhání a vstupní klinické a radiologické známky srdečního selhání ve vztahu k délce hospitalizace ≥ 11 dní jsou pro celý soubor uvedeny v tabulce 16 a pro jednotlivé podskupiny podle EF LK v tabulce 17.

Tabulka 16. Vliv vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání na délku hospitalizace v souboru 376 pacientů

	OR	95% CI	<i>p</i>
Akutní koronární syndrom	0,60	0,29–1,24	0,165
Bradykardie	1,67	0,55–5,08	0,374
Infekce (mimoplicní)	1,94	0,92–4,11	0,079
Progrese srdečního selhání	1,76	0,99–3,12	0,052
Tachyarytmie	1,13	0,57–2,23	0,726
Akutní plicní onemocnění	2,73	1,36–5,49	0,004
Otoky končetin	2,07	1,28–3,33	0,003
Chrůpky na plicích	1,50	0,94–2,41	0,088
Zvýšená náplň krčních žil	1,05	0,65–1,69	0,846
RTG známky plicního městnání	1,86	1,16–2,97	0,009
RTG známky pleurálních výpotků	0,85	0,52–1,37	0,494

V celém souboru pacientů měli pacienti s akutním plicním onemocněním, otoky končetin a RTG známkami plicního městnání vyšší poměr šancí delší hospitalizace.

Přítomnost otoků končetin a známky městnání na plicích podle RTG snímku byly asociovány s delší dobou hospitalizace u pacientů s redukovanou EF LK. U pacientů s mírně redukovanou EF LK měli významně zvýšený poměr šancí delší doby hospitalizace pacienti s mimoplicní infekcí, progresí srdečního selhání a akutním plicním onemocněním. Akutní plicní onemocnění bylo také asociováno s delší hospitalizací u pacientů se zachovalou EF LK.

Tabulka 17. Vliv vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání na délku hospitalizace u pacientů podle hodnoty ejekční frakce levé komory

EF <40 %	OR	95% CI	<i>p</i>
Akutní koronární syndrom	0,41	0,15–1,14	0,085
Bradykardie	1,12	0,24–5,26	0,884

Infekce (mimoplicní)	1,48	0,46–4,81	0,509
Progrese srdečního selhání	1,24	0,55–2,8	0,598
Tachyarytmie	1	0,38–2,66	0,992
Akutní plicní onemocnění	1,58	0,61–4,11	0,347
Otoky končetin	1,97	1,02–3,78	0,041
Chřípky na plicích	1,46	0,76–2,82	0,254
Zvýšená náplň krčních žil	0,92	0,47–1,81	0,806
RTG známky plicního městnání	2,72	1,38–5,34	0,003
RTG známky pleurálních výpotků	0,61	0,3–1,23	0,165
EF 40–49 %	OR	95% CI	p
Akutní koronární syndrom	2,92	0,26–32,75	0,363
Bradykardie	2,77	0,09–81,37	0,562
Infekce (mimoplicní)	50,57	2,82–906,84	<0,001
Progrese srdečního selhání	15,33	1,25–188,53	0,017
Tachyarytmie	5,68	0,47–68,89	0,156
Akutní plicní onemocnění	10,77	1,06–108,81	0,027
Otoky končetin	2,87	0,57–14,5	0,199
Chřípky na plicích	1,07	0,17–6,86	0,939
Zvýšená náplň krčních žil	3,33	0,45–24,44	0,222
RTG známky plicního městnání	1,99	0,34–11,49	0,439
RTG známky pleurálních výpotků	1,97	0,38–10,39	0,42
EF ≥50 %	OR	95% CI	p
Akutní koronární syndrom	0,58	0,12–2,88	0,497
Bradykardie	4,1	0,32–51,95	0,259
Infekce (mimoplicní)	1,46	0,43–4,99	0,545
Progrese srdečního selhání	2,17	0,79–5,95	0,129
Tachyarytmie	0,93	0,29–2,94	0,895
Akutní plicní onemocnění	3,96	1,05–14,96	0,031
Otoky končetin	1,94	0,78–4,82	0,15
Chřípky na plicích	1,74	0,74–4,1	0,202
Zvýšená náplň krčních žil	1,28	0,55–2,96	0,568
RTG známky plicního městnání	1,12	0,49–2,53	0,788
RTG známky pleurálních výpotků	1,38	0,6–3,2	0,45

7.2. Porovnání skupin podle míry hospitalizační, třicetidenní a jednorocní úmrtnosti

Do porovnání rozdílů mezi přeživšími a zemřelými pacienty za hospitalizace, do 30 dnů od přijetí a do jednoho roku od přijetí byly zařazeny parametry s předpokládaným klinickým významem (počet dnů hospitalizace, věk pacientů, přidružená onemocnění, komplikace srdečního selhání, příčiny srdečního selhání, vyvolávající faktory selhání, vstupní terapie

srdečního selhání, vstupní fyzikální nálezy, známky srdečního selhání a echokardiografické parametry).

7.2.1. Soubor pacientů podle hospitalizačního úmrtí

Parametry se statisticky významným rozdílem v zastoupení mezi zemřelými za hospitalizace a přeživšími jsou uvedeny v tabulce 18. Zemřelí měli významně kratší dobu hospitalizace, větší četnost ICHS, ischemické choroby dolních končetin a častěji byli přijímáni s dekompenzací chronického srdečního selhání. Tito pacienti měli častěji akutní poškození ledvin, jaterní poškození a častěji u nich byla potřeba hemodialýzy s ultrafiltrací a umělé plicní ventilace. Pacienti zemřelí za hospitalizace měli také vstupně nižší hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku a měli nižší hodnotu EF LK. Jako vyvolávající faktor ASS byl u zemřelých častěji STEMI, a naopak méně často byla vyvolávajícím faktorem supraventrikulární tachyarytmie.

Tabulka 18. Charakteristiky pacientů zemřelých za hospitalizace a přeživších se statisticky významným rozdílem

Hospitalizační úmrtnost	Přeživší (N = 336)	Zemřelí (N = 49)	p
Délka hospitalizace ve dnech, medián (IQR)	11 (7–18)	5 (2–15)	<0,0001
Ischemická choroba srdeční, n (%)	205 (61)	38 (77,6)	0,025
Ischemická choroba dolních končetin, n (%)	61 (18,2)	16 (32,7)	0,018
Chronické srdeční selhání, n (%)	133 (39,6)	30 (61,2)	0,004
Ischemická příčina selhání, n (%)	169 (50,3)	34 (69,4)	0,012
Akutní poškození ledvin, n (%)	121 (36)	32 (65,3)	<0,0001
Hemodialýza s ultrafiltrací, n (%)	6 (1,8)	9 (18,4)	<0,0001
Jaterní poškození, n (%)	135 (40,2)	29 (59,2)	0,011
Umělá plicní ventilace, n (%)	52 (15,5)	21 (42,9)	<0,0001
Systolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	131 (115–151)	116 (92–132)	<0,0001
Diastolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	77 (66–89,75)	65 (52–75)	<0,0001
EF v %, medián (IQR)	38 (25–50)	30 (18–50)	0,047
STEMI (vyvolávající faktor), n (%)	30 (8,9)	12 (24,5)	0,001
SV tachyarytmie (vyvolávající faktor), n (%)	58 (17,3)	2 (4,1)	0,018

7.2.2. Soubor pacientů podle třicetidenního úmrtí

Porovnání pacientů zemřelých do 30 dnů od přijetí a přeživších je uvedeno v tabulce 19. Zemřelí pacienti měli kratší dobu hospitalizace a vyšší medián věku. Měli významně vyšší

zastoupení přidružených onemocnění jako ICHS, fibrilace síní, deprese, častěji byli přijímáni s dekompenzací chronického srdečního selhání a častěji měli ischemickou příčinu srdečního selhání. Také tito pacienti měli častěji akutní poškození ledvin jako komplikací akutního srdečního selhání, byla u nich častěji zahájena hemodialýza s ultrafiltrací a umělá plicní ventilace. Vstupně měli pacienti zemřelí do 30 dnů od přijetí nižší hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku, měli nižší tlakovou amplitudu a nižší hodnotu EF LK. Častěji byl u zemřelých pacientů přítomen STEMI jako vyvolávající faktor akutního srdečního selhání.

Tabulka 19. Charakteristiky pacientů zemřelých do 30 dnů od přijetí a přeživších se statisticky významným rozdílem

Třicetidenní úmrtnost	Přeživší (N = 329)	Zemřelí (N = 56)	<i>p</i>
Délka hospitalizace ve dnech, medián (IQR)	11 (7–19)	5 (2–9)	<0,0001
Věk (roky), medián (IQR)	73 (67–79)	77 (71–85)	0,003
Ischemická choroba srdeční, n (%)	201 (61,1)	41 (75)	0,046
Fibrilace síní, n (%)	172 (52,3)	38 (67,9)	0,03
Deprese, n (%)	22 (6,7)	9 (16,1)	0,029
Chronické srdeční selhání, n (%)	132 (40,1)	31 (55,4)	0,033
Ischemická příčina selhání, n (%)	165 (50,2)	38 (67,9)	0,014
Akutní poškození ledvin, n (%)	119 (36,2)	34 (60,7)	0,0005
Hemodialýza, n (%)	9 (2,7)	6 (10,7)	0,013
Umělá plicní ventilace, n (%)	52 (15,8)	21 (37,5)	0,0001
Systolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	132 (117–153)	116 (99–131)	<0,0001
Diastolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	77 (66–89)	67 (58–80)	0,0005
Pulsový tlak (mmHg), medián (IQR)	52 (41–70)	45 (30–61)	0,002
EF, medián (IQR)	38 (25–52)	30 (20–47)	0,021
STEMI (vyvolávající faktor), n (%)	27 (8,2)	15 (26,8)	<0,0001

7.2.3. Soubor pacientů podle jednoročního úmrtí

Významné rozdíly ve výskytu vybraných parametrů ve skupině pacientů zemřelých do jednoho roku od přijetí a přeživších jsou uvedeny v tabulce 20. Zemřelí pacienti byli starší, měli vyšší výskyt ICHS, fibrilace síní, ischemické choroby dolních končetin, deprese a častěji byli přijímáni s dekompenzací chronického srdečního selhání. Častěji u těchto pacientů byla chlopenní vada jako příčina srdečního selhání. Tito pacienti měli častěji akutní poškození ledvin jako komplikaci ASS, častěji vyžadovali hemodialýzu s ultrafiltrací a umělou plicní ventilaci. Vstupně měli častěji v medikaci spironolakton a furosemid. Při přijetí k hospitalizaci měli nižší hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku a nižší hodnoty BMI a BSA. Jako

vyvolávající faktor byla u zemřelých pacientů častěji přítomna progrese srdečního selhání, naopak méně často byla přítomna supraventrikulární tachyarytmie.

Tabulka 20. Charakteristiky pacientů zemřelých do jednoho roku od přijetí a přeživších se statisticky významným rozdílem

Jednoroční úmrtnost	Přeživší (N = 254)	Zemřelí (N = 131)	<i>p</i>
Věk (roky), medián (IQR)	72 (65–78)	76 (71–84)	<0,0001
Ischemická choroba srdeční, n (%)	149 (58,7)	94 (71,8)	0,012
Fibrilace síní, n (%)	129 (50,8)	81 (61,8)	0,039
Ischemická choroba dolních končetin, n (%)	41 (16,1)	36 (27,5)	0,008
Deprese, n (%)	15 (5,9)	16 (12,2)	0,031
Chronické srdeční selhání, n (%)	90 (35,4)	73 (55,7)	0,0001
Chlopenní vada (příčina selhání), n (%)	62 (24,4)	46 (35,1)	0,031
Akutní poškození ledvin, n (%)	89 (35)	64 (48,9)	0,009
Hemodialýza, n (%)	5 (2)	10 (7,6)	0,007
Umělá plicní ventilace, n (%)	40 (15,8)	33 (25,2)	0,025
Spironolakton, n (%)	52 (20,5)	41 (31,3)	0,019
Furosemid, n (%)	113 (44,5)	82 (62,6)	0,0008
Systolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	134 (117–153)	122 (110–141)	0,001
Diastolický krevní tlak (mmHg), medián (IQR)	77 (66–90)	73 (62–84)	0,009
BMI, medián (IQR)	29,6 (26,5–34,8)	27,6 (24,4–32,2)	0,003
BSA (m ²), medián (IQR)	2,02 (1,87–2,23)	1,97 (1,76–2,16)	0,028
Progresa srd. selhání (vyvol. faktor), n (%)	78 (30,7)	56 (42,8)	0,019
SV tachyarytmie (vyvolávající faktor), n (%)	47 (18,5)	13 (9,9)	0,028

7.3. Rizikové faktory úmrtí

Parametry se statisticky významným rozdílem ve výskytu mezi jednotlivými skupinami pacientů podle hospitalizační, třicetidenní a jednoroční úmrtnosti byly zařazeny do multivariantní analýzy a parametry, které jsou statisticky významně asociovány s úmrtím pacientů, jsme označili za rizikové faktory hospitalizační, třicetidenní nebo jednoroční úmrtnosti.

7.3.1. Rizikové faktory hospitalizačního úmrtí

V modelu logistické regrese pro hospitalizační úmrtí je zařazeno 10 parametrů. Tento model má procento správné klasifikace 77,9 % a hodnota plochy pod křivkou je 0,87. Výsledky jsou

uvedeny v tabulce 21. Statisticky významný poměr šancí pro hospitalizační úmrtí byl u pacientů s nutností hemodialýzy s ultrafiltrací, umělé plicní ventilace a akutním poškozením ledvin jako komplikací ASS. Z přidružených onemocnění byla s úmrtím pacientů statisticky významně asociována ischemická choroba dolních končetin a přítomnost dříve poznaného chronického srdečního selhání. Vyšší poměr šancí hospitalizačního úmrtí se statistickým významem měli také pacienti se STEMI jako vyvolávajícím faktorem selhání. Pacienti s vyšším systolickým i vyšším diastolickým krevním tlakem měli naopak nižší poměr šancí hospitalizačního úmrtí.

Tabulka 21. Rizikové faktory hospitalizační úmrtnosti

Hospitalizační úmrtnost	OR	95% CI	p
Hemodialýza s ultrafiltrací	15,82	2,96–84,57	0,0008
Chronické srdeční selhání	4,27	1,66–11,03	0,001
STEMI	4,19	1,23–14,25	0,023
Ischemická choroba dolních končetin	3,69	1,51–9,02	0,004
Umělá plicní ventilace	2,97	1,26–7,04	0,015
Akutní poškození ledvin	2,28	1,01–5,13	0,045
Deprese	1,57	0,46–5,36	0,48
EF	1,02	0,99–1,04	0,257
Systolický krevní tlak	0,97	0,95–0,99	<0,0001
Supraventrikulární tachyarytmie	0,34	0,07–1,66	0,14

7.3.2. Rizikové faktory třicetidenního úmrtí

V modelu logistické regrese pro třicetidenní úmrtí je zařazeno 11 parametrů. Tento model má procento správné klasifikace 82,3 % a hodnota plochy pod křivkou je 0,89. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 22. Se statisticky významně zvýšeným poměrem šancí třicetidenního úmrtí byla asociována nutnost hemodialýzy s ultrafiltrací a akutní poškození ledvin jako komplikace srdečního selhání, z přidružených onemocnění deprese, fibrilace síní a přítomnost dříve poznaného chronického srdečního selhání, dále také vyšší věk pacientů. Naopak pacienti s vyšším systolickým i vyšším diastolickým krevním tlakem měli významně nižší poměr šancí třicetidenního úmrtí.

Tabulka 22. Rizikové faktory třicetidenní úmrtnosti

Třicetidenní úmrtnost	OR	95% CI	p
Hemodialýza	13,71	1,27–148,28	0,031
Chronické srdeční selhání	4,29	1,53–12,03	0,003
Deprese	4,10	1,16–14,46	0,035

Fibrilace síní	3,63	1,4–9,4	0,005
Akutní poškození ledvin	3,36	1,37–8,2	0,007
STEMI	3,31	0,94–11,64	0,061
Umělá plicní ventilace	2,48	0,91–6,81	0,082
Věk	1,05	1,001–1,11	0,045
EF	0,99	0,96–1,02	0,451
Systolický krevní tlak	0,98	0,96–0,99	0,002
BSA	0,21	0,03–1,33	0,088

7.3.3. Rizikové faktory jednorozčného úmrtí

V modelu logistické regrese pro jednorozčného úmrtí je zařazeno 14 parametrů. Tento model má procento správné klasifikace 70,6 % a hodnota plochy pod křivkou je 0,79. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 23. Pacienti s hemodialýzou a ultrafiltrací, s depresí, furosemidem ve vstupní medikaci a pacienti s vyšším věkem měli významně zvýšený poměr šancí jednorozčného úmrtí. Naopak pacienti se zvýšeným systolickým krevním tlakem a vyšší hodnotou BMI měli nižší poměr šancí jednorozčného úmrtí.

Tabulka 23. Rizikové faktory jednorozčného úmrtnosti

Jednorozčného úmrtnost	OR	95% CI	p
Hemodialýza	4,28	1,17–15,61	0,025
Deprese	3,49	1,45–8,39	0,005
Furosemid	2,01	1,18–3,44	0,01
Umělá plicní ventilace	1,7	0,87–3,18	0,12
Progrese srdečného selhání	1,7	0,97–2,99	0,065
Fibrilace síní	1,64	0,94–2,84	0,08
Ischemická choroba dolních končetin	1,49	0,8–2,79	0,211
Ischemická choroba srdeční	1,3	0,72–2,34	0,383
Chlopenní vada	1,28	0,67–2,48	0,455
Akutní poškození ledvin	1,27	0,75–2,18	0,373
Věk	1,05	1,02–1,09	0,0004
Systolický krevní tlak	0,99	0,98–0,995	0,002
BMI	0,95	0,91–0,999	0,039
Supraventrikulární tachyarytmie	0,52	0,23–1,18	0,113

8. Diskuze

V této jednocentrové retrospektivní studii jsme analyzovali pacienty přijaté s ASS na lůžka I. interní kardiologické kliniky ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v průběhu 12 měsíců od ledna do prosince 2017 a prezentujeme tak recentní data o jejich demografii, základních klinických charakteristikách a úmrtnosti. Vybrané charakteristiky byly poté hodnoceny ve vztahu ke krátkodobé (hospitalizační a třicetidenní) a dlouhodobé (jednoroční) úmrtnosti a dále byl zkoumán jejich vztah k délce hospitalizace ve skupinách podle hodnot EF LK. Postavení Fakultní nemocnice Hradec Králové jako jediného terciárního centra v Královéhradeckém kraji nám poskytuje možnosti pečovat o pacienty s nutností vysoce specializovaných diagnostických a terapeutických postupů. To se odráží ve vysoké míře diagnostických výkonů (jako je koronarografie nebo echokardiografické vyšetření) během hospitalizace pacientů.

Hlavní hodnota této práce spočívá ve studiu souvislého souboru pacientů za definované časové období s ASS v širokém rozsahu hodnot EF LK a ve vyhledání těchto pacientů přímou kontrolou všech hospitalizací a jejich dokumentace, nikoliv pouze výběrem z číselníku diagnóz. S ohledem na retrospektivní design naší studie a relativně krátké období zařazování pacientů však poskytujeme data bez možnosti změn v léčebných a diagnostických postupech.

8.1. Diskuze k rizikovým faktorům úmrtí

Většina dat o epidemiologii akutního srdečního selhání, která máme v současnosti k dispozici, vychází z rozsáhlých registrů převážně z první dekády tohoto století (vybraná data jsou prezentována v tabulce 3). Rozdíly v lokální klinické praxi nebo rozdílné prahy pro přijetí pacienta k hospitalizaci se mohou lišit mezi jednotlivými registry a také se mohou změnit v průběhu nábory a sledování pacientů. Srovnání těchto dat s naší studií je částečně limitováno pro rozdílnou velikost souboru pacientů, prospektivní a multicentrický design.

Medián věku pacientů v našem souboru (74 let) byl mírně vyšší než věk pacientů v ostatních registrech. Značně vyšší věk byl zaznamenán pouze v prospektivním registru KCHF (59) a REALITY-AHF (21) z Japonska. Dále byl pozorován významně vyšší věk u zemřelých pacientů oproti přeživším u třicetidenní a jednoroční úmrtnosti. Věk pacientů (jako kontinuální proměnná) byl tak následně mírným, ale statisticky významným rizikovým faktorem třicetidenní a jednoroční úmrtnosti.

Se stárnutím populace souvisí nárůst v prevalenci řady chronických onemocnění, jako je ICHS, diabetes mellitus, arteriální hypertenze nebo chronické onemocnění ledvin, přičemž všechny představují rizikový faktor vzniku srdečního selhání (239). Ve stádiu manifestního srdečního selhání je správná léčba těchto přidružených onemocnění společně s dostatečnou adherencí k doporučené specifické léčbě srdečního selhání, a to zejména pro pacienty se srdečním selháním a redukovanou EF LK, podstatným faktorem, který ovlivní kvalitu života, počet rehospitalizací a tím i dlouhodobé přežívání pacientů přijatých pro ASS (1).

V porovnání s předchozími registry (tabulka 3) je v našem souboru vyšší prevalence přidružených onemocnění jako arteriální hypertenze (77,7 % oproti 53–73,1 %), diabetes mellitus (47 % oproti 27–45,3 %), fibrilace síní (54,6 % oproti 24,4–44 %) nebo chronického onemocnění ledvin (57,1 % oproti 9,4–32,5 %). Podobně je prevalence ICHS vyšší než ve většině registrů. Vyšší věk a přidružená onemocnění jsou obecně považovány za negativní prognostický faktor u pacientů s ASS nebo jiným závažným kardiovaskulárním onemocněním (240). Jsou tak důležitými charakteristikami pacientů a objevují se v mnoha rizikových skórovacích systémech k odhadu krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti (241, 242).

V multivariantní analýze (tabulky 21–23) bylo několik přidružených onemocnění významně asociováno s celkovou úmrtností. Přítomnost dříve rozpoznávaného chronického srdečního selhání statisticky významně souvisí se zvýšenou hospitalizační i třicetidenní úmrtností. Toto pozorování je v kontrastu s předchozími výsledky, kdy pacienti s *de novo* srdečním selháním měli vyšší krátkodobou úmrtnost (50).

Jiné přidružené onemocnění, ischemická choroba dolních končetin, které bylo přítomno u jedné třetiny pacientů zemřelých za hospitalizace, bylo také významně asociováno s hospitalizačním úmrtím. Přítomnost ischemické choroby dolních končetin je často popisována jako marker generalizované aterosklerózy (243) společně s ICHS a cerebrovaskulárním onemocněním. V případě akutní hemodynamické dekompenzace se sníženým srdečním výdejem nebo zvýšeným centrálním žilním tlakem podporuje snížený průtok krve cílovými orgány (zvýrazněný přítomností aterosklerózy a tepenných stenóz) nepříznivý průběh srdečního selhání. Na druhé straně optimální moderní farmakoterapie s užitím antiagregační léčby, hypolipidemické léčby a invazivních výkonů na končetinách může vést k nesignifikantnímu vlivu na jednoroční úmrtnost.

Ačkoliv byla přítomna u relativně malého množství pacientů, deprese jako přidružené onemocnění u pacientů s ASS představuje další významný nezávislý rizikový faktor třicetidenního a jednoročního úmrtí. V našem souboru pacientů byla přítomnost deprese definována jako anamnestický údaj známý před přijetím k hospitalizaci nebo pokud bylo toto

onemocnění diagnostikováno za hospitalizace spolu s nasazením terapie na základně konzultace psychiatra. Do této jednotky byly řazeny všechny příslušné formy deprese jako depresivní epizoda, rekurentní krátká depresivní porucha nebo perzistentní afektivní poruchy (244). Prevalence deprese u pacientů se srdečním selháním je významně vyšší než v obecné populaci (245, 246) a odhaduje se až na 20 %. Podle předchozích studií představuje deprese u pacientů se srdečním selháním nejen prediktor vyššího rizika úmrtí, ale je také asociována se zvýšeným rizikem rehospitalizace pro srdeční selhání nebo návštěv urgentního příjmu. Vzhledem k tomu, že rehospitalizace po epizodě srdečního selhání se více objevují v časném období po propuštění, zvýšené riziko rehospitalizace u pacientů s depresí může souviset s vlivem tohoto onemocnění na zvýšené riziko třicetidenního úmrtí. Snížená adherence k farmakologickým doporučením a režimovým opatřením u pacientů s depresí se může podílet na zvýšeném riziku jednoročního úmrtí (247, 248).

Hemodialýza s ultrafiltrací během hospitalizace pacientů s ASS představuje významný rizikový faktor krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti s nejvyšším poměrem šancí mezi všemi rizikovými faktory. V naší studii jsme hodnotili hemodialýzu s ultrafiltrací u pacientů, kteří ji vyžadovali v rámci chronického hemodialyzačního procesu, stejně jako z důvodu akutního poškození ledvin při ASS. Akutní poškození ledvin bylo obdobně asociováno s horší krátkodobou prognózou (rizikový faktor hospitalizačního i třicetidenního úmrtí). Pokles ledvinných funkcí u pacientů přijatých pro ASS se vyvíjí u 18–40 % pacientů (249). Zvýšená hladina kreatininu při přijetí nebo zhoršení renálních funkcí během hospitalizace je dobře definovaným prognostickým faktorem asociovaným s nepříznivou prognózou (58, 250). Podle recentní metaanalýzy byla u pacientů, u kterých bylo dosaženo optimální dekongesce před propuštěním z nemocnice, právě dekongesce asociována se snížením nepříznivého efektu akutního poškození ledvin na prognózu pacientů s ASS (251). Současná evidence také nepodporuje rutinní používání ultrafiltrace u pacientů s ASS (252) z důvodu neutrálního efektu na úmrtnost v porovnání se standardní diuretickou léčbou.

8.2. Diskuze k protektivním faktorům úmrtí

V multivariantní analýze jsme také identifikovali několik faktorů asociovaných se sníženou krátkodobou i dlouhodobou úmrtností, a to systolický krevní tlak a BMI. Vyšší systolický krevní tlak při přijetí byl asociován s lepší prognózou, jak potvrdila již řada předchozích studií (219, 253). Významnost byla vyšší především při hodnocení hospitalizační úmrtnosti. Pacienti s ASS a zvýšeným systolickým krevním tlakem při přijetí mohou mít větší myokardiální

rezervu a s tím spojené nižší riziko úmrtí (254). Doposud však chybí dlouhodobá data u těchto pacientů, přestože potřeba těchto dat narůstá především z důvodu nepříznivých výsledků u pacientů se srdečním selháním a nekorigovanou arteriální hypertenzí (255).

Na druhé straně nízký systolický krevní tlak brání nasazení nebo dalšímu navyšování dávek specifické terapie chronického srdečního selhání (256). Nízký systolický tlak navíc může být doprovázen známkami nízkého srdečního výdeje a periferní hypoperfúze u pacientů s kardiogenním šokem. Léčba těchto pacientů často vyžaduje použití léků s pozitivním inotropním nebo vasopresorickým efektem. Jejich užití je ale obvykle asociováno s horší prognózou (257), protože jsou podávána u pacientů s mnohem závažnější prognózou samotného srdečního selhání. Míra podávání těchto léků se může v odlišných registrech lišit podle dostupnosti těchto léků, počtu pacientů v kardiogenním šoku nebo míry jiných komplikací a závažných stavů než pouze kardiogenní šok (např. hemoragický šok, sepse nebo hypovolémie). V porovnání s naší studií bylo použití inotropního léku dobutaminu vyšší ve studii ALARM-HF (55) (22,3 %) nebo ATTEND (53) (11,3 %), ale nižší ve studii IN-HF (56) (7,7 %). Použití noradrenalinu bylo značně nižší ve studii ALARM-HF (55) (4,2 %) nebo ATTEND (53) (4,7 %). Použití obou léků bylo srovnatelné v registru AHEAD (57) (19 % a 10 % pro noradrenalin a dobutamin).

Obezita je dobře popsáným rizikovým faktorem kardiovaskulární nemoci a vzniku onemocnění, jako je ICHS, cévní mozková příhoda nebo srdeční selhání (258). U pacientů se srdečním selháním a obezitou bylo ale popsáno významné snížení celkové i kardiovaskulární úmrtnosti (259, 260). Tento vztah, který je v anglické literatuře popisován jako „obesity paradox“, byl také prokázán u pacientů s ASS ve vztahu k hospitalizační i dlouhodobé úmrtnosti (261–263). Naše práce prokazuje, že vyšší BMI byl asociováno s nižším rizikem jednorozhodného úmrtí u pacientů přijímaných pro ASS.

8.3. Diskuze k hodnotám úmrtnosti pacientů

Celková krátkodobá i dlouhodobá úmrtnost pacientů s ASS pozorovaná v našem souboru byla vysoká. Ačkoliv krátkodobá i dlouhodobá prognóza pacientů s ASS zůstává velice nepříznivá, protože jedna třetina až čtvrtina pacientů umírá do jednoho roku od hospitalizace, recentní metaanalýza 285 studií s pacienty s ASS z let 1980–2017 uvádí pokles ve třicetidenní celkové úmrtnosti, která přetrvává i po jednom roce (264). Tito autoři uvádí souhrnnou třicetidenní úmrtnost 7 % a jednorozhodnou úmrtnost 24 %. Podle publikovaných dat z registrů (tabulka 3) se hospitalizační úmrtnost pohybuje mezi 2,4–7,1 % s vyšší mírou úmrtnosti (až

11–12,7 %) v registrech s vyšším zastoupením kardiogenního šoku (55, 57). Ve srovnání se zahraničními daty byla celková hospitalizační úmrtnost pacientů v našem souboru srovnatelná pouze s českým registrem AHEAD (57), kde taktéž činila 12,7 %. Hospitalizační úmrtnost odráží kvalitu péče o hospitalizované pacienty s ohledem na závažnost srdečního selhání, stádium onemocnění a přidružená onemocnění společně s časným a adekvátním řešením komplikací spojených s ASS. Na druhou stranu péče o pacienty v terciárním centru zahrnuje péči o více závažné stavy s potenciálně vyšším rizikem nežádoucích komplikací a méně příznivou prognózou. Vyšší hospitalizační úmrtnost může být vysvětlena vyšším věkem našich pacientů, vyšší mírou přidružených onemocnění a větším zastoupením kardiogenního šoku v porovnání s většinou ostatních registrů.

8.4. Diskuze k charakteristikám pacientů podle hodnot ejekční frakce levé komory

Popis pacientů podle hodnot EF LK je nezbytný při identifikaci pacientů s chronickým srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory, u kterých byl prokázán přínos specifické farmakoterapie ve snížení rizika úmrtí, rehospitalizace pro srdeční selhání nebo pro zlepšení kvality života. Ve fázi ASS má hodnota EF LK (společně s dalšími echokardiografickými parametry jako funkce a morfologie chlopní, diastolická funkce nebo abnormality hybnosti srdečních stěn) primárně diagnostický význam u pacientů vyšetřovaných pro dušnost nebo hemodynamickou nestabilitu.

Pacienti s ASS mají ale také odlišné charakteristiky, pokud jsou rozdělení do skupin podle hodnot EF LK. V této práci měli pacienti s redukovanou EF statisticky významně nižší věk v porovnání s dalšími podskupinami, ačkoliv číselně tvoří podskupina s mírně redukovanou EF LK spíše mezistupeň mezi oběma krajními podskupinami. Pacienti s mírně redukovanou EF LK byli více podobní pacientům s redukovanou EF LK ve vyšší prevalenci ICHS jako přidruženého onemocnění a ischemické příčiny srdečního selhání. Také měli obdobně nižší systolický krevní tlak při přijetí. Ve výskytu předchozího infarktu myokardu a aktivních kuřáků jsou pacienti s mírně redukovanou EF LK intermediární mezi podskupinami se zachovalou a redukovanou EF. S ohledem na vyvolávající faktory měli pacienti s mírně redukovanou EF LK významně nejvyšší zastoupení akutních koronárních syndromů, ale nejnižší míru progresu srdečního selhání před přijetím. Tato data tak zdůrazňují, že pacienti s mírně redukovanou EF LK sdílí mnohé charakteristiky s pacienty se zachovalou nebo redukovanou EF, a to i ve stavu ASS.

Jak vyplývá i z výsledků této práce, ICHS je jednou z nejčastějších příčin srdečního selhání. Akutní koronární syndromy jsou navíc identifikovány mezi nejčastějšími vyvolávajícími faktory akutního selhání. U pacientů se zachovalou EF, u nichž je prevalence ICHS, anamnéza srdečního infarktu a ischemické příčiny srdečního selhání významně nejnižší, by se proto mělo pátrat po jiné příčině ASS.

8.5. Diskuze k vlivu vyvolávajících faktorů a známek srdečního selhání na délku hospitalizace

Porovnání naší práce s ostatními studii zabývajícími se vyvolávajícími faktory, známkami srdečního selhání a rizikem delší doby hospitalizace je částečně limitováno z důvodu rozdílné velikosti studovaného souboru pacientů a odlišnými kritérii pro sběr dat (265). I tak mohou být uvedeny některé obdobné výsledky.

Podobně jako v naší práci byly ve studii OPTIMIZE-HF (69) pneumonie nebo jiné akutní respirační onemocnění identifikovány jako vyvolávající faktor s významně zvýšeným rizikem delší doby hospitalizace. Stejně jako jiné práce, které se věnovaly rizikovým faktorům pro delší hospitalizaci (162, 266), tyto práce nezohledňují pacienty podle hodnot EF.

Ve studii GWTG-HF (43) plicní onemocnění a arytmie byly obdobně popsány mezi nejčastějšími vyvolávajícími momenty (společně s farmakologickou a dietní non-adherencí, zhoršením ledvinných funkcí a nekorigovanou arteriální hypertenzí). Plicní onemocnění bylo navíc asociováno s delší dobou hospitalizace v každé podskupině podle EF LK. Další vyvolávající faktory asociované s delší dobou hospitalizace zahrnovaly zhoršení ledvinných funkcí (u pacientů s redukovanou a zachovalou EF), arytmie (u pacientů s redukovanou EF) a non-adherence k léčbě (u pacientů s mírně redukovanou a zachovalou EF).

Zatímco v naší studii bylo akutní plicní onemocnění signifikantním rizikovým faktorem delší doby hospitalizace u pacientů se zachovalou a mírně redukovanou EF LK, známky městnání (otoky končetin a městnání na plicích na RTG snímku) byly asociovány s delší dobou hospitalizace u pacientů s redukovanou EF. U pacientů s mírně redukovanou EF byly nově identifikovány další dva vyvolávající faktory (mimoplicní infekce a progrese srdečního selhání). Naše data tímto rozšiřují evidenci o rozdílném vlivu vyvolávajících faktorů a známek ASS na délku hospitalizace u různých podskupin podle hodnot EF LK.

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání (1) doporučují zhodnocení vyvolávajících faktorů již během prvotního kontaktu s pacientem. Léčba vyvolávajících faktorů je také považována za nedílnou součást péče o pacienty s ASS.

Naše výsledky tak demonstrují, že rozpoznání vyvolávajících faktorů a známek ASS v úvodu hospitalizace přispívá k charakteristice stavu pacienta a dále popisuje možnou trajektorii hospitalizace s ohledem na její trvání. Znamky a vyvolávající faktory srdečního selhání, které vedou k hospitalizaci pacientů, by měly být v popředí lékařského zájmu, protože mají důležitý vliv na průběh hospitalizace.

9. Limitace práce

Mezi limitace této práce lze uvést její retrospektivní design. Data o pacientech byla sbírána až po jejich propuštění z nemocnice nebo po úmrtí. Nelze tak poskytnout stejný soubor informací o každém pacientovi, protože v úvodu jejich hospitalizace nebyl k dispozici jednotný protokol požadovaných vyšetření nebo anamnestických údajů.

Údaje o rehospitalizacích pacientů nejsou v našem souboru kompletní, protože část pacientů mohla být rehospitalizována v jiných nemocnicích našeho kraje a tyto informace nebyly pro hodnocení dat dostupné.

Do souboru pacientů byli zařazeni pouze pacienti hospitalizovaní na I. interní kardiologické klinice Fakultní nemocnice. Nebyli zahrnuti pacienti hospitalizovaní na ostatních interních klinikách Fakultní nemocnice Hradec Králové. Obdobně jsou pacienti vyššího věku (nad 78 let) primárně směřováni na geriatrická lůžka Fakultní nemocnice, přesto bylo na našem pracovišti v daném období hospitalizováno 108 pacientů (28 % pacientů v našem souboru) starších 78 let pro ASS.

Dále naše data reprezentují výsledky pouze z jedné nemocnice, kdy soubor pacientů může postrádat heterogenitu danou demografickými a geografickými vlastnostmi našeho kraje a sítě sekundárních zdravotnických center. Na druhou stranu prezentujeme data z reálného života z terciárního centra s komplexními diagnostickými i léčebnými možnostmi.

10. Závěry

10.1. Základní charakteristika souboru

Populace pacientů zahrnutých v této práci je podle mediánu věku starší než pacienti, kteří byli zahrnuti ve většině nejrozsáhlejších registrů pacientů s ASS. Většina pacientů byla přijata s nově zjištěným srdečním selháním. Obdobně je v naší studované populaci vysoké zastoupení přidružených onemocnění (arteriální hypertenze, chlopenní vady, dyslipidémie, ICHS, chronické onemocnění ledvin nebo fibrilace síní). Vysoký podíl přidružených onemocnění se může podílet na širokém spektru vyvolávajících faktorů a příčin ASS.

10.2. Rozdíly mezi skupinami podle úmrtnosti

V této práci jsme pozorovali vysokou míru hospitalizační, třicetidenní i jednorocní úmrtnosti pacientů. Zemřelí pacienti v jednotlivých skupinách podle studované úmrtnosti se oproti přeživším významně lišili v délce hospitalizace, věku v době přijetí, zastoupení přidružených onemocnění, příčinách srdečního selhání, výskytu komplikací z důvodu srdečního selhání, vstupními klinickými charakteristikami, užívanou farmakoterapií i zastoupením vyvolávajících faktorů ASS.

10.3. Rozdíly mezi skupinami podle hodnot ejekční frakce levé komory

Většina pacientů v našem souboru měla redukovanou EF LK. V porovnání s ostatními podskupinami byli tito pacienti mladší s nejnižším zastoupením žen a měli nejnižší výskyt arteriální hypertenze. Pacienti se zachovalou EF LK měli nejnižší výskyt ICHS, ischemické příčiny srdečního selhání a také měli nejnižší výskyt předchozích infarktů myokardu.

Nejčastěji byl akutní koronární syndrom jako vyvolávající faktor ASS přítomen u pacientů s mírně redukovanou EF LK. Tito pacienti pak měli nejnižší výskyt progresu srdečního selhání. Ostatní vyvolávající faktory a známky ASS byly zastoupeny bez významného rozdílu mezi podskupinami podle hodnot EF LK.

10.4 Rizikové faktory krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti

Na základě multivariantní analýzy jsme identifikovali rizikové faktory asociované s krátkodobou i dlouhodobou úmrtností pacientů. Tímto jsme zamítli nulovou hypotézu naší práce a přijali alternativní hypotézu o existenci rizikových faktorů úmrtnosti ze vstupních charakteristik pacientů s ASS.

V našem souboru pacientů jsme identifikovali hemodialýzu s ultrafiltrací za hospitalizace jako rizikový faktor hospitalizačního, třicetidenního i jednoročního úmrtí, výskyt chronického srdečního selhání jako rizikový faktor hospitalizačního i třicetidenního úmrtí, vyvolávající faktor STEMI jako rizikový faktor hospitalizačního úmrtí, přítomnost přidruženého onemocnění ischemické choroby dolních končetin jako rizikový faktor hospitalizačního úmrtí, nutnost umělé plicní ventilace jako rizikový faktor hospitalizačního úmrtí, výskyt akutního poškození ledvin jako rizikový faktor hospitalizačního a třicetidenního úmrtí, přítomnost přidruženého onemocnění deprese jako rizikový faktor třicetidenního a jednoročního úmrtí, přítomnost přidruženého onemocnění fibrilace síní jako rizikového faktoru třicetidenního úmrtí, vyšší věk jako rizikový faktor třicetidenního a jednoročního úmrtí a přítomnost furosemidu ve vstupní medikaci jako rizikového faktoru jednoročního úmrtí.

Naopak vyšší systolický krevní tlak představoval protektivní faktor hospitalizačního i třicetidenního úmrtí a vyšší BMI představoval také protektivní faktor jednoročního úmrtí.

10.5. Rizikové faktory spojené s delší dobou hospitalizace

V naší práci u pacientů s redukovanou EF byly s delší hospitalizací asociovány otoky končetin a RTG známky plicního městnání. Mimoplicní infekce a progresse srdečního selhání jako vyvolávající faktor byly asociovány s delší hospitalizací u pacientů s mírně redukovanou EF. Akutní plicní onemocnění bylo asociováno s delší dobou hospitalizace u pacientů s mírně redukovanou a zachovalou EF.

10.6. Význam této práce pro praxi

S ohledem na klinickou praxi poskytuje naše práce skutečný obraz o epidemiologii a demografii ASS v Královéhradeckém kraji. Zahrnuje data o krátkodobé i dlouhodobé úmrtnosti těchto pacientů a identifikuje rizikové faktory, které jsou asociovány s nepříznivou prognózou. Výsledky této práce umožní včas zachytit rizikové pacienty s cílem zlepšení jejich prognózy.

11. Literatura

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387–413.
3. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1–20.
4. Wagner S. Heart failure. A proposed definition and classification. *Arch Intern Med*. 1977;137(5):675–8.
5. Adamo L, Nassif ME, Novak E, LaRue SJ, Mann DL. Prevalence of lactic acidemia in patients with advanced heart failure and depressed cardiac output: Lactic acidemia in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(8):1027–33.
6. Greene SJ, Hernandez AF, Dunning A et al. Hospitalization for Recently Diagnosed Versus Worsening Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3029–39.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200.
8. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJC. Medical Therapy of Acute Myocardial Infarction by Application of Hemodynamic Subsets. *N Engl J Med*. 1976;295(25):1404–13.
9. Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797–804.
10. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: Prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242–52.
11. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergenc: Recommendations on pre-hospital & early

- hospital management of acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):544–58.
12. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):906–14.
 13. Táborský M, Skála T, Lazárová M et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):3800–8.
 14. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–56.
 15. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart Failure Incidence and Survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol.* 2008;101(7):1016–22.
 16. Conrad N, Judge A, Tran J et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet.* 2018;391(10120):572–80.
 17. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):996.
 18. Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet.* 2014;383(9932):1899–911.
 19. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123–33.
 20. Dokainish H, Teo K, Zhu J et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2017;5(7):e665–72.
 21. Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N et al. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e008687.
 22. Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick TH. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2015;2(1):e000222.
 23. Fudim M, O’Connor CM, Dunning A et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND-HF: Early vs. late readmission in acute HF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):304–14.

24. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695–702.
25. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC et al. Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):414–21.
26. Krumholz HM. Post-Hospital Syndrome - An Acquired, Transient Condition of Generalized Risk. *N Engl J Med*. 2013;368(2):100–2.
27. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):220–9.
28. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med*. 2006;119(12):S3–10.
29. Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M et al. Transition From Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiological Insights Obtained From Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433–41.
30. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: Findings from IMPROVE HF. *Am Heart J*. 2012;163(1):49-56.
31. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):391–403.
32. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260–6.
33. Solomon SD, Dobson J, Pocock S et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–7.
34. Wideqvist M, Cui X, Magnusson C, Schaufelberger M, Fu M. Hospital readmissions of patients with heart failure from real world: timing and associated risk factors. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1388–97.
35. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646–59.
36. Akita K, Kohno T, Kohsaka S et al. Prognostic Impact of Previous Hospitalization in Acute Heart Failure Patients. *Circ J*. 2019;83(6):1261–8.
37. Klein L, Grau-Sepulveda MV, Bonow RO et al. Quality of Care and Outcomes in Women Hospitalized for Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):589–98.

38. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 2016;118(8):1273–93.
39. Galvao M, Kalman J, Demarco T et al. Gender Differences in In-Hospital Management and Outcomes in Patients With Decompensated Heart Failure: Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail.* 2006;12(2):100–7.
40. Passino C, Aimo A, Emdin M, Vergaro G. Quality of life and outcome in heart failure with preserved ejection fraction: When sex matters. *Int J Cardiol.* 2018;267:141–2.
41. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Jones NR et al. National trends in heart failure mortality in men and women, United Kingdom, 2000–2017. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):3–12.
42. Shiga T, Suzuki A, Haruta S et al. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail.* 2019;6(3):475–86.
43. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464–72.
44. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1750–7.
45. Drozd M, Garland E, Walker AMN et al. Infection-Related Hospitalization in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prospective Observational Cohort Study. *Circ Heart Fail.* 2020;13(5):e006746.
46. Baldi I, Azzolina D, Berchiolla P, Gregori D, Scotti L, Corrao G. Comorbidity-adjusted relative survival in newly hospitalized heart failure patients: A population-based study. *Int J Cardiol.* 2017;243:385–8.
47. Vítovec J, Špinarová L, Špinar J. Comorbidities in heart failure. *Vnitr Lek.* 2018;64(9):867–73.
48. Dokoupil J, Hřečko J, Čermáková E, Adamcová M, Pudil R. Characteristics and outcomes of patients admitted for acute heart failure in a single-centre study. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2249–58.
49. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am*

- Heart J. 2010;160(5):885–92.
50. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725–36.
 51. Cleland J. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442–63.
 52. Komajda M. The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 2: treatment. *Eur Heart J.* 2003;24(5):464–74.
 53. Sato N, Kajimoto K, Keida T et al. Clinical Features and Outcome in Hospitalized Heart Failure in Japan (From the ATTEND Registry). *Circ J.* 2013;77(4):944–51.
 54. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209–16.
 55. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011;37(4):619–26.
 56. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1208–17.
 57. Spinar J, Parenica J, Vitovec J et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care.* 2011;15(6):R291.
 58. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J et al. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(24):3011–7.
 59. Yaku H, Ozasa N, Morimoto T et al. Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan - Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J.* 2018;82(11):2811–9.
 60. Lee SE, Lee HY, Cho HJ et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Korea: Results from the Korean Acute Heart Failure Registry (KorAHF). *Korean Circ J.* 2017;47(3):341.

61. Filippatos G, Angermann CE, Cleland JGF et al. Global Differences in Characteristics, Precipitants, and Initial Management of Patients Presenting With Acute Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2020;5(4):401.
62. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions: ESC-HF-LT: 1-year follow-up. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613–25.
63. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):347–56.
64. Schnorbach J, Fröhlich H, Täger T, Corletto A, Katus HA, Frankenstein L. N-terminal pro brain natriuretic peptide eliminates the prognostic effect of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):640–8.
65. Ahmed A, Thornton P, Perry GJ, Allman RM, DeLong JF. Impact of atrial fibrillation on mortality and readmission in older adults hospitalized with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):421–6.
66. Rivero-Ayerza M, Scholte op Reimer W, Lenzen M et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1618–24.
67. Gouda P, Brown P, Rowe BH, McAlister FA, Ezekowitz JA. Insights into the importance of the electrocardiogram in patients with acute heart failure: The ECG in patients with AHF. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):1032–40.
68. Arrigo M, Gayat E, Parenica J et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):201–8.
69. Fonarow GC. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes Findings From OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):847.
70. Arrigo M, Tolppanen H, Sadoune M et al. Effect of precipitating factors of acute heart failure on readmission and long-term mortality. *ESC Heart Fail.* 2016;3(2):115–21.
71. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Outcome of patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242–54.
72. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(7):697–705.

73. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM et al. Heart Failure Complicating Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC Heart Fail.* 2013;1(3):223–9.
74. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2117–26.
75. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(8):780–5.
76. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1607–16.
77. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306–25.
78. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76–84.
79. Dvornik Š, Zaninović Jurjević T, Jurjević N, Lekić A, Zaputović L. Prognostic factors for in-hospital mortality of patients hospitalized for acutely decompensated heart failure. *Acta Clin Belg.* 2018;73(3):199–206.
80. Chen J, Normand SLT, Wang Y, Krumholz HM. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 2011;306(15):1669.
81. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338–52.
82. Stejfa M, Toman J, Spinarová L. [Acute and chronic heart failure]. *Vnitr Lek.* 1997;43(2):105–10.
83. Sama IE, Woolley RJ, Nauta JF et al. A network analysis to identify pathophysiological pathways distinguishing ischaemic from non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):821–33.
84. Simko F, Hrenak J, Adamcova M, Paulis L. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Friend or Foe-The Matter of Balance. Insight on History, Therapeutic Implications and COVID-19 Interactions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3217.

85. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999;341(8):577–85.
86. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion: Acutely decompensated HFpEF and HFrEF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):738–47.
87. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1684–7.
88. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J.* 1987;57(1):17–22.
89. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82(5):1724–9.
90. Aggarwal A, Esler MD, Socratous F, Kaye DM. Evidence for functional presynaptic alpha-2 adrenoceptors and their down-regulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1246–51.
91. Goldstein DS. Plasma norepinephrine as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology. *Am J Cardiol.* 1981;48(6):1147–54.
92. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819–23.
93. Lympopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2013;113(6):739–53.
94. Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press.* 2003;12(2):70–88.
95. Verbrugge FH, Tang WHW, Mullens W. Renin-Angiotensin-aldosterone system activation during decongestion in acute heart failure: friend or foe? *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):108–11.
96. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol.* 1990;66(11):40D-44D; discussion 44D-45D.

97. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):97–107.
98. Vaughan DE. Fibrinolytic balance, the renin-angiotensin system and atherosclerotic disease. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl G:G9-12.
99. Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Remes J, Swedberg K. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. *Br Heart J.* 1994;72(5):422–7.
100. Roig E, Perez-Villa F, Morales M et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(1):53–7.
101. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(4):1056–61.
102. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med Berl Ger.* 2008;86(6):615–21.
103. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 2005;186(1):1–20.
104. McMurray JJV. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):242–7.
105. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci Lond Engl 1979.* 2016;130(2):57–77.
106. Hashimoto Y, Nakao K, Hama N et al. Clearance mechanisms of atrial and brain natriuretic peptides in rats. *Pharm Res.* 1994;11(1):60–4.
107. D’Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini FL, Perlini S, Senni M. Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides: On- and off-targets of angiotensin receptor neprilysin inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):710–7.
108. Protter AA, Wallace AM, Ferraris VA, Weishaar RE. Relaxant effect of human brain natriuretic peptide on human artery and vein tissue. *Am J Hypertens.* 1996;9(5):432–6.
109. Hayashi D, Kudoh S, Shiojima I et al. Atrial natriuretic peptide inhibits cardiomyocyte hypertrophy through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Biochem Biophys*

- Res Commun. 2004;322(1):310–9.
110. Volpe M, Tritto C, De Luca N et al. Failure of atrial natriuretic factor to increase with saline load in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure. *J Clin Invest.* 1991;88(5):1481–9.
 111. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest.* 1986;78(5):1362–74.
 112. Raine AE, Erne P, Bürgisser E et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1986;315(9):533–7.
 113. Bae EH, Ma SK, Lee J, Kim SW. Altered regulation of renal nitric oxide and atrial natriuretic peptide systems in angiotensin II-induced hypertension. *Regul Pept.* 2011;170(1–3):31–7.
 114. Chabrier PE, Roubert P, Lonchamp MO, Plas P, Braquet P. Regulation of atrial natriuretic factor receptors by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1988;263(26):13199–202.
 115. Charloux A, Piquard F, Doutreleau S, Brandenberger G, Geny B. Mechanisms of renal hyporesponsiveness to ANP in heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(9):769–78.
 116. Ichiki T, Huntley BK, Heublein DM et al. Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B-type natriuretic peptide processing in the circulation. *Clin Chem.* 2011;57(1):40–7.
 117. Miller WL, Phelps MA, Wood CM et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):355–60.
 118. Niederkofler EE, Kiernan UA, O’Rear J et al. Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1(4):258–64.
 119. Goetze JP, Kastrup J, Rehfeld JF. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? *Eur Heart J.* 2003;24(16):1471–2.
 120. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):657–65.
 121. Cleland JG, Swedberg K. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecdotril in heart failure. The International Ecdotril Multi-centre Dose-ranging Study Investigators.

- Lancet Lond Engl. 1998;351(9116):1657–8.
122. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
 123. Bing RJ, Siegel A, Ungar I, Gilbert M. Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism. *Am J Med*. 1954;16(4):504–15.
 124. Huss JM, Kelly DP. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *J Clin Invest*. 2005;115(3):547–55.
 125. Taegtmeier H, Sen S, Vela D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1188:191–8.
 126. Aubert G, Martin OJ, Horton JL et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*. 2016;133(8):698–705.
 127. Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019;124:S36–44.
 128. Turner RA, Pierce JG, du VIGNEAUD V. The purification and the amino acid content of vasopressin preparations. *J Biol Chem*. 1951;191(1):21–8.
 129. Gilotra NA. Arginine vasopressin as a target in the treatment of acute heart failure. *World J Cardiol*. 2014;6(12):1252.
 130. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(6):1385–90.
 131. Goldsmith SR. Arginine vasopressin antagonism in heart failure: Current status and possible new directions. *J Cardiol*. 2019;74(1):49–52.
 132. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.
 133. Handoko ML, de Man FS, Vonk-Noordegraaf A. The rise and fall of endothelin receptor antagonists in congestive heart failure. *Eur Respir J*. 2011;37(3):484–5.
 134. Cruden NLM, Witherow FN, Webb DJ, Fox KAA, Newby DE. Bradykinin Contributes to the Systemic Hemodynamic Effects of Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Patients With Heart Failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1043–8.
 135. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. Effect of Serelexin on Cardiac, Renal, and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):196–206.
 136. Kono T, Sabbah HN, Stein PD, Brymer JF, Khaja F. Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure

- secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1991;68(4):355–9.
137. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2265–71.
 138. Boulet J, Mehra MR. Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure: Remission to Recovery. *Struct Heart.* 2021;5(5):466–81.
 139. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN et al. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):300–6.
 140. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589–96.
 141. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(19):2199–208.
 142. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL. When Cardiac Failure, Kidney Dysfunction, and Kidney Injury Intersect in Acute Conditions: The Case of Cardiorenal Syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2109–17.
 143. Metra M, Nodari S, Parrinello G et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):188–95.
 144. Valente MAE, Voors AA, Damman K et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J.* 2014;35(19):1284–93.
 145. Salah K, Kok WE, Eurlings LW et al. Competing Risk of Cardiac Status and Renal Function During Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):751–61.
 146. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(2):153–63.
 147. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):302–11.
 148. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic Hepatitis: Clinical and Hemodynamic Study in 142 Consecutive Cases. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(6):392–406.

149. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423–33.
150. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e006817.
151. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure. *Circulation.* 2007;116(14):1549–54.
152. McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure: Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002;106(4):416–22.
153. Mueller C, McDonald K, de Boer RA et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–31.
154. Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee, Corday E. Overview of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure (ADHF): A Report from the ADHERE Registry. *Heart Fail Rev.* 2005;9(3):179–85.
155. Čelutkienė J, Lainscak M, Anderson L et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):181–95.
156. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):28–35.
157. Shoaib A, Mamas MA, Ahmad QS et al. Characteristics and outcome of acute heart failure patients according to the severity of peripheral oedema. *Int J Cardiol.* 2019;285:40–6.
158. Chernomordik F, Berkovitch A, Schwammenthal E et al. Short- and Long-Term Prognostic Implications of Jugular Venous Distension in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2016;118(2):226–31.
159. Platz E, Jhund PS, Claggett BL et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality: Precipitants of heart failure hospitalization. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):295–303.
160. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Warner Stevenson L. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced

- heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(11):1126–32.
161. Leier CV. Nuggets, Pearls, and Vignettes of Master Heart Failure Clinicians. *Congest Heart Fail*. 2001;7(6):297–308.
 162. Wright SP, Verouhis D, Gamble G, Swedberg K, Sharpe N, Doughty RN. Factors influencing the length of hospital stay of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(2):201–9.
 163. Chakko S, Woska D, Martinez H et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med*. 1991;90(3):353–9.
 164. da Silva LB, Mielniczuk L, Laberge M et al. Persistent Orthopnea and the Prognosis of Patients in the Heart Failure Clinic. *Congest Heart Fail*. 2004;10(4):177–80.
 165. Miró Ò, Rossello X, Gil V et al. Predicting 30-Day Mortality for Patients With Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):698.
 166. Collins SP, Jenkins CA, Harrell FE et al. Identification of Emergency Department Patients With Acute Heart Failure at Low Risk for 30-Day Adverse Events. *JACC Heart Fail*. 2015;3(10):737–47.
 167. Lee DS, Stitt A, Austin PC et al. Prediction of Heart Failure Mortality in Emergent Care: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):767.
 168. Wussler D, Kozhuharov N, Sabti Z et al. External Validation of the MEESSI Acute Heart Failure Risk Score: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(4):248.
 169. Lee DS, Lee JS, Schull MJ et al. Prospective Validation of the Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade for Acute Heart Failure: The ACUTE Study. *Circulation*. 2019;139(9):1146–56.
 170. Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797–805.
 171. Costanzo MR. Ultrafiltration in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):9–18.
 172. Mullens W, Dauw J, Martens P et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1185–95.
 173. Martens P, Dauw J, Verbrugge FH et al. Decongestion With Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction: A Prespecified Analysis From the ADVOR Trial. *Circulation*. 2023;147(3):201–211.
 174. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*.

- 2022;28(3):568–74.
175. Biegus J, Voors AA, Collins SP et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023;44(1):41-50.
 176. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–98.
 177. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1302–10.
 178. Mebazaa A, Solal AC, Colombo PC. Assessing and treating congestion in acute decompensated heart failure: are we seeing the light at the end of the tunnel? *Eur Heart J*. 2023;44(1):51-53.
 179. Matsue Y, Damman K, Voors AA et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3042–51.
 180. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9860):29–39.
 181. Metra M, Teerlink JR, Cotter G et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(8):716–26.
 182. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC et al. In-Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Requiring Intravenous Vasoactive Medications. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):57–64.
 183. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):847–56.
 184. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779–89.
 185. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):173–82.
 186. Hajjar LA, Teboul JL. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Crit Care*. 2019;23(1):76.
 187. Thiele H, de Waha-Thiele S, Freund A, Zeymer U, Desch S, Fitzgerald S. Management of cardiogenic shock. *EuroIntervention*. 2021;17(6):451–65.
 188. Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M et al. Direct comparison of serial B-type natriuretic

- peptide and NT-proBNP levels for prediction of short- and long-term outcome in acute decompensated heart failure. *Crit Care*. 2011;15(1):R1.
189. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications: Congestion and pulmonary haemodynamics in HF. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1161–71.
 190. Gilstrap LG, Fonarow GC, Desai AS et al. Initiation, Continuation, or Withdrawal of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004675.
 191. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(8):647–53.
 192. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study: Heart failure oral therapies and outcome in AHF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):345–54.
 193. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *The Lancet*. 2022;400(10367):1938–52.
 194. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF et al. Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713.
 195. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):782–93.
 196. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10266):1895–904.
 197. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of transitional care services in patients hospitalized with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1427–43.
 198. Baky V, Moran D, Warwick T et al. Obtaining a follow-up appointment before discharge protects against readmission for patients with acute coronary syndrome and heart failure: A quality improvement project. *Int J Cardiol*. 2018;257:12–5.
 199. Moser DK, Robinson S, Biddle MJ et al. Health Literacy Predicts Morbidity and

- Mortality in Rural Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2015;21(8):612–8.
200. Metra M, Cleland JG, Weatherley BD et al. Dyspnoea in patients with acute heart failure: an analysis of its clinical course, determinants, and relationship to 60-day outcomes in the PROTECT pilot study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):499–507.
 201. Butler J, Gheorghide M, Kelkar A et al. In-hospital worsening heart failure: In-hospital worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1104–13.
 202. Massie BM, O'Connor CM, Metra M et al. Rolofylline, an Adenosine A₁-Receptor Antagonist, in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1419–28.
 203. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2296–304.
 204. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction: The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *JAMA.* 2013;310(23):2533.
 205. Cuffe MS. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;287(12):1541.
 206. McMurray JJV, Teerlink JR, Cotter G et al. Effects of Tezosentan on Symptoms and Clinical Outcomes in Patients With Acute Heart Failure: The VERITAS Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2007;298(17):2009.
 207. Packer M, Colucci W, Fisher L et al. Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(2):103–11.
 208. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297(17):1883.
 209. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV et al. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1956–64.
 210. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):950.
 211. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2011;365(1):32–43.
 212. Konstam MA. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure The EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319.
 213. Smeets M, Vaes B, Mamouris P et al. Burden of heart failure in Flemish general practices:

- a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022972.
214. Miró Ò, Rossello X, Platz E et al. Risk stratification scores for patients with acute heart failure in the Emergency Department: A systematic review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(5):375–98.
 215. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME et al. Trial of an Intervention to Improve Acute Heart Failure Outcomes. *N Engl J Med*. 2023;388(1):22–32.
 216. Braga JR, Tu JV, Austin PC et al. Outcomes and Care of Patients With Acute Heart Failure Syndromes and Cardiac Troponin Elevation. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):193–202.
 217. Logeart D, Thabut G, Jourdain P et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):635–41.
 218. Salah K, Kok WE, Eurlings LW et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: European collaboration on acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score. *Heart*. 2014;100(2):115–25.
 219. Fonarow GC. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Classification and Regression Tree Analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572.
 220. Patel PA, Heizer G, O'Connor CM et al. Hypotension During Hospitalization for Acute Heart Failure Is Independently Associated With 30-Day Mortality: Findings From ASCEND-HF. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):918–25.
 221. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE et al. Hypochloraemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):903–7.
 222. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WHW, Mullens W. Hyponatremia in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(5):480–92.
 223. Gheorghide M. Effects of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized With Worsening Heart FailureA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(16):1963.
 224. Biegus J, Zymlński R, Sokolski M et al. Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure: Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1518–21.
 225. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart*. 2017;4(1):e000598.
 226. Kawahira M, Tamaki S, Yamada T et al. Prognostic value of impaired hepato-renal function and liver fibrosis in patients admitted for acute heart failure. *ESC Heart Fail*.

- 2021;8(2):1274–83.
227. Vasani RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291–7.
 228. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM et al. Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217.
 229. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH et al. The Burden of Acute Heart Failure on U.S. Emergency Departments. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):269–77.
 230. Miró Ò, Levy PD, Möckel M et al. Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med*. 2017;24(1):2–12.
 231. Passantino A. Predicting mortality in patients with acute heart failure: Role of risk scores. *World J Cardiol*. 2015;7(12):902.
 232. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L et al. A Validated Risk Score for In-Hospital Mortality in Patients With Heart Failure From the American Heart Association Get With the Guidelines Program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):25–32.
 233. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting Mortality Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Derivation and Validation of a Clinical Model. *JAMA*. 2003;290(19):2581.
 234. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*. 2016;58(5):e530–68.
 235. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):307–32.
 236. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):1–25.
 237. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(3):223–44.
 238. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179–84.
 239. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC et al. Prevention of Heart Failure: A Scientific

- Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;117(19):2544–65.
240. Padkins M, Breen T, Anavekar N et al. Age and shock severity predict mortality in cardiac intensive care unit patients with and without heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3971–82.
241. Cohen-Solal A, Laribi S, Ishihara S et al. Prognostic markers of acute decompensated heart failure: The emerging roles of cardiac biomarkers and prognostic scores. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(1):64–74.
242. Lee DS, Ezekowitz JA. Risk Stratification in Acute Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2014;30(3):312–9.
243. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509–26.
244. Laňková J, Raboch J. Deprese: doporučený postup pro všeobecné praktické lékaře: novelizace 2013. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství; 2013.
245. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(4):175–84.
246. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1527–37.
247. Moraska AR, Chamberlain AM, Shah ND et al. Depression, Healthcare Utilization, and Death in Heart Failure: A Community Study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):387–94.
248. Poletti V, Pagnini F, Banfi P, Volpato E. The Role of Depression on Treatment Adherence in Patients with Heart Failure—a Systematic Review of the Literature. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):1995–2008.
249. Gudsoorkar PS, Thakar CV. Acute Kidney Injury, Heart Failure, and Health Outcomes. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):297–305.
250. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455–69.
251. Yamada T, Ueyama H, Chopra N et al. Systematic Review of the Association Between Worsening Renal Function and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart

- Failure. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1486–94.
252. Kwok CS, Wong CW, Rushton CA et al. Ultrafiltration for acute decompensated cardiac failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;228:122–8.
253. Chioncel O, Collins SP, Greene SJ et al. Predictors of Post-discharge Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(2):122-129.
254. Vidán MT, Bueno H, Wang Y et al. The relationship between systolic blood pressure on admission and mortality in older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(2):148–55.
255. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens.* 2020;26(1):1.
256. Lombardi C, Peveri G, Cani D et al. In-hospital and long-term mortality for acute heart failure: analysis at the time of admission to the emergency department. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2650–61.
257. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry: Safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):332–41.
258. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968–77.
259. Nagarajan V, Kohan L, Holland E, Keeley EC, Mazimba S. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail.* 2016;3(4):227–34.
260. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156(1):13–22.
261. Shah R, Gayat E, Januzzi JL et al. Body Mass Index and Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Across the World. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):778–85.
262. Seko Y, Kato T, Morimoto T et al. Association between body mass index and prognosis of patients hospitalized with heart failure. *Sci Rep.* 2020;10(1):16663.
263. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: Analysis of body mass index and inhospital mortality for 108927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2007;153(1):74–81.
264. Kimmoun A, Takagi K, Gall E et al. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur*

- J Heart Fail. 2021;23(3):420-431.
265. Dokoupil J, Hrečko J, Čermáková E, Pudil R. Effect of precipitating factors and signs of acute heart failure on length of hospital stay. *Interv Akut Kardiol.* 2022;21(2):79-83.
266. Omar HR, Guglin M. Longer-than-average length of stay in acute heart failure: Determinants and outcomes. *Herz.* 2018;43(2):131–9.