

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**



Autoreferát dizertační práce

Srdeční selhání po infarktu myokardu

Heart failure after myocardial infarction

MUDr. Dominik Jenča

**Praha 2024**

## **Obor**

Kardiovaskulární vědy

## **Předseda oborové rady**

Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

## **Školící pracoviště**

3.lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Klinika kardiologie, Institut Klinické a Experimentální Medicíny

## **Školitel**

MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.

## Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract .....	6
1. Úvod do problematiky .....	8
2. Hypotéza .....	10
3. Cíl práce .....	11
4. Materiál, metodika, výsledky a diskuse k jednotlivým studiím .....	11
Metodika .....	12
<i>Populace</i> .....	12
<i>Studijní procedury</i> .....	12
<i>Statistická analýza</i> .....	12
4.1 Prediktivní hodnota dotazníku KCCQ po IM .....	13
4.2 Prediktivní skóre kombinující klinické proměnné a symptomy srdečního selhání po IM .....	15
4.3 Analýza parametrů deficitu železa a jejich vlivu na prognózu pacientů po infarktu myokardu .....	17
4.4 Vývoj ejekční frakce levé komory a jeho determinanty u pacientů s poinfarktovou systolickou dysfunkcí .....	19
4.5 Vliv polymorfizmů orexinu na prognózu pacientů po IM .....	21
5. Souhrnná diskuse k publikacím .....	23
6. Závěry .....	26
7. Conclusions .....	28
8. Literatura .....	29
9. Publikace související s dizertační prací .....	34
Články v odborných časopisech .....	34
Abstrakta z konferencí .....	35

## Abstrakt

Ischemická choroba srdeční, nejčastěji ve formě infarktu myokardu (IM), je hlavní příčinou srdečního selhání (HF) ve vyspělých krajinách. Navzdory pokrokům v léčbě IM zůstává reziduální riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů po prodělané příhodě vysoké. Nejčastější příčinou morbiditu a mortality pacientů po IM je HF. Jeho rozvoj je spojen s trojnásobně vyšším rizikem mortality bez ohledu na ejekční frakci levé komory.

Cílem naší práce bylo zjistit prognostický význam korespondenční diagnostiky symptomů a známek HF jeden měsíc po propuštění z nemocnice. Zjistili jsme, že dotazník Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) dokáže identifikovat osoby ve zvýšeném riziku úmrtí, a to nezávisle na dalších rizikových faktorech, které ovlivňují prognózu po IM. Toto zjištění potvrzuje klinický význam časně diagnostiky HF po IM.

Protože ne všechny komponenty dotazníku KCCQ jsou prognosticky důležité u pacientů po IM, v další práci jsme identifikovali 3 otázky z KCCQ, které nejlépe predikují riziko mortality po IM. Jednalo se o míru omezení při chůzi po rovině, přítomnost otoků dolních končetin a změnu symptomů v posledních 2 týdnech. Ve validační kohortě jsme identifikovali další klinické proměnné ovlivňující mortalitu po IM. Kombinací klinických proměnných a symptomů a známek HF jsme vytvořili nové prognostické skóre – PragueMi skóre. Ve validační kohortě naše PragueMi skóre mělo lepší diskriminační, kalibrační a reklasifikační schopnosti než v současnosti doporučované GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) skóre.

V rámci hledání nových možných terapeutických cílů jsme analyzovali vztah mezi deficitem železa a rizikem celkové mortality po IM. Protože v současné době neexistují kritéria deficitu železa (ID) po IM založené na tvrdých datech, analyzovali jsme prediktivní hodnotu různých parametrů metabolismu železa. Na základě našich analýz jsme vytvořili nové kritérium ID nazvané PragueID kritérium, které vychází z hladiny sérového železa a solubilního transferinového receptoru. PragueID bylo schopné stratifikovat riziko mortality nezávisle na dalších klinických proměnných. V další práci bude nutné objasnit, zdali klinické rozhodování a substituce železa na základě PragueID dokáže zlepšit prognózu po IM.

V další práci jsme poukázali na asociaci mezi aktivitou orexinového systému a rizikem mortality po IM. Homozygoti pro minoritní alelu T v lokusu rs7767652, která se nachází v regulační oblasti pro orexinový receptor 2 a snižuje transkripci

tohoto receptoru, jako i pacienti s nižší koncentrací orexinu A měli vyšší riziko mortality.

V naší práci jsme dále prokázali, že i v současné době je prevalence systolické dysfunkce u pacientů po IM vysoká. Ti pacienti, u kterých došlo ke zlepšení ejekční frakce levé komory, měli lepší prognózu v porovnání s těmi, u kterých ejekční frakce levé komory zůstala pod 40 %. Zánětlivá reakce na IM, ale i závažnost koronárního nálezu a vznik fibrilace síní byly negativně asociovány se zlepšením systolické funkce po IM.

Moje dizertační práce poukazuje na klinický význam časné diagnostiky symptomů a známek HF korespondenční cestou jeden měsíc po propuštění z nemocnice. Námí vytvořený dotazník PragueMI dokáže selektovat vysoce rizikové pacientů, kteří by mohli profitovat z časnější ambulantní kontroly a titrace doporučené farmakoterapie. Dále moje práce poukazuje na substituci železa a zvýšení aktivity orexinového systému jako na možné nové terapeutické intervence pacientů s IM. K potvrzení klinického významu těchto intervencí ale budou nutné randomizované intervenční studie.

## **Abstract**

Ischemic heart disease, most commonly in the form of myocardial infarction (MI), is the leading cause of heart failure (HF) in developed countries. Despite advances in the treatment of MI, the residual risk of cardiovascular events remains high after MI. HF is the most common cause of morbidity and mortality in patients after MI. Its development is associated with a threefold higher risk of mortality regardless of left ventricular ejection fraction.

The aim of our work was to determine the prognostic significance of the remote diagnosis of symptoms and signs of HF one month after discharge from the hospital. We found that the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) can identify individuals at increased risk of death independently of other risk factors that influence prognosis after MI. This finding confirms the clinical importance of early diagnosis of HF after MI.

Because not all components of the KCCQ questionnaire are prognostically important in patients after MI, in further work we identified 3 questions from the KCCQ that best predict the risk of mortality after MI. These included the level of limitation in walking, the presence of lower extremity swelling, and the change in symptoms over the past 2 weeks. In the validation cohort, we identified additional clinical variables influencing mortality after MI. By combining clinical variables and symptoms and signs of HF, we created a new prognostic score – the PragueMi score. In the validation cohort, our PragueMi score had better discrimination, calibration and reclassification capabilities than the currently recommended GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score.

As part of the search for new possible therapeutic targets, we analysed the relationship between iron deficiency and the risk of total mortality after MI. As there are currently no hard data-based criteria for iron deficiency (ID) after MI, we analysed the predictive value of various parameters of iron metabolism. Based on our analyses, we created a new ID criterion called PragueID criterion, which is based on serum iron level and soluble transferrin receptor concentration. PragueID was able to stratify mortality risk independently of other clinical variables. In further work, it will be necessary to clarify whether clinical decision-making and iron substitution based on the PragueID can improve the prognosis after MI.

In another work, we pointed out the association between the activity of the orexin system and the risk of mortality after MI. Homozygotes for the minor T allele in the rs7767652 locus, located in the regulatory region for orexin receptor 2 and

reduces the transcription of this receptor, as well as patients with lower orexin A concentrations, had a higher risk of mortality.

In our work, we further demonstrated that the prevalence of systolic dysfunction in post-MI patients is high even today. Those patients whose left ventricular ejection fraction improved had a better prognosis compared with those whose left ventricular ejection fraction remained below 40%. Inflammatory response to MI, but also the severity of the coronary atherosclerosis and the development of atrial fibrillation were negatively associated with the improvement of systolic function after MI.

My dissertation points to the clinical importance of early remote diagnosis of symptoms and signs of heart failure after discharge from the hospital for MI. The PragueMi questionnaire created by us can select high-risk patients who could benefit from an earlier outpatient check-up and titration of the recommended pharmacotherapy. Furthermore, my work points to iron substitution and increasing the activity of the orexin system as possible new therapeutic interventions for patients with MI. However, randomized intervention studies will be necessary to confirm the clinical significance of these interventions.

## 1. Úvod do problematiky

Srdeční selhání (heart failure, HF) je klinický syndrom, který je charakterizovaný přítomností typických symptomů a klinických známek, jakožto důsledku strukturální/funkční abnormality myokardu. Diagnóza HF je podpořena elevací natriuretických peptidů a/nebo objektivní evidencí o městnání ve velkém či malém oběhu.(1) Mezi typické symptomy HF patří námahová dušnost, únava a intolerance zátěže. Klinické známky jako zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie, hepatojugulární reflux, ascites, fluidothorax, symetrické otoky dolních končetin jsou projevem kongesce ve velkém oběhu. Městnání v plicním řečišti je charakterizováno přítomností chrůpků, případně pískotů. Méně často se vyskytující známky jako oligurie a chladná akra končetin jsou projevem nízkého srdečního výdeje. Klinické projevy nebývají přítomné v časně/kompenzované fázi HF, což komplikuje jeho diagnostiku, zejména v případě zachovalé ejekční frakce levé komory (EF LK). Podle posledních doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání je možné HF dle EF LK rozdělit do 3 skupin, které se vzájemně odlišují prognózou, hlavní vyvolávající příčinou a evidencí o léčbě: (2)

1) Srdeční selhání se sníženou EF LK (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), definováno poklesem EF LK  $\leq 40\%$

2) Srdeční selhání s mírně sníženou EF LK (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF), charakterizovaného rozpětím EF LK mezi 41-49 %

3) Srdeční selhání se zachovalou EF LK (heart failure with preserved ejection, HFpEF) s EF LK  $\geq 50\%$ ).

HFmrEF je podskupinou s největší evidencí o léčbě. Typickými představiteli jsou mladší pacienti dominantně mužského pohlaví s anamnézou prodělaného infarktu myokardu (IM). Pacienti s HFmrEF mají podobné rizikové faktory jako HFrEF, i v této skupině je dominantní příčinou HF ischemická choroba srdeční (ICHS).(3) Nemocní s HFpEF jsou obvykle vyššího věku, ženského pohlaví, s vyšším podílem komorbidit a fibrilace síní. V případě léčby pacientů s HFmrEF a HFpEF byl dosud prokázán prognostický benefit jedině u gliflozinů (empagliflozin a dapagliflozin).(4,5) U obézních pacientů s HFpEF se velmi slibně jeví semaglutid, agonista receptorů pro glucagon-like peptid, který ve studii STEP-HFpEF zlepšoval funkční výkonnost i kvalitu života.(6) Data o prognostickém benefitu obézních pacientů s HFpEF z léčby tímto preparátem zatím chybí.

HF je konečným fenotypem většiny kardiovaskulárních onemocnění. Mezi hlavní příčiny HF patří ICHS, arteriální hypertenze, kardiomyopatie, chlopenní



vady, arytmie, vrozené srdeční vady, kardiometabolické nemoci (obezita a diabetes mellitus 2. typu) a infekční onemocnění (např. Chagasova nemoc). Prognóza HF je nepříznivá a je porovnatelná s maligními onemocněními. Za 5 let od diagnózy HF totiž zemře až 50 % nemocných a deseti let se dožívá jen 10 % z nich.(7) HF je hlavní příčinou pozdní mortality pacientů po IM. Rozvoj HF po IM je spojen s téměř trojnásobným nárůstem mortality.(8) Zvýšená mortalita u pacientů s HF po IM je nezávislá na EF LK.(9) HF je obvykle diagnostikováno pozdě, až ve fázi, kdy jeho léčba vyžaduje hospitalizaci. Takto diagnostikovaní pacienti mají vysokou míru rehospitalizací (za 1 měsíc je znovu přijato přibližně 25 % nemocných) a nepříznivou prognózu.(10,11)

Vzhledem k závažným společenským a ekonomickým dopadům HF je důležitá prevence a časná léčba. Je známo, že časná diagnostika HF u ambulantních pacientů je spojená s lepší prognózou v porovnání s nemocnými s diagnostikovaným HF až během hospitalizace.(12) Protože ICHS je nadále nejčastější příčinou vzniku HF, moje práce se zaměřuje na problematiku rozvoje HF po infarktu myokardu, včetně možností časné diagnostiky a terapeutické intervence. Tyto poznatky můžou zlepšit prognózu pacientů po infarktu myokardu.

## 2. Hypotéza

Navzdory značným pokrokům ve farmakologické i intervenční léčbě je reziduální riziko pacientů s IM vysoké. Proto je důležitá včasná identifikace a intervence rizikových pacientů, jako i hledání nových patofyziologických cest, které ovlivňují prognózu pacientů po IM.

Srdeční selhání po IM je spojeno se zvýšeným rizikem morbidity a mortality. Časná identifikace a terapie HF proto nabízí příležitost, jak zlepšit prognózu po IM. V současné době ale chybí jednoduché nástroje pro časnou identifikaci pacientů s HF po IM. Naši první hypotézou proto bylo, že použitím dotazníku zaměřeného na symptomy a známky srdečního selhání dokážeme identifikovat osoby ve zvýšeném riziku vzniku komplikací po IM. Pro tento účel jsme použili dotazník Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), který se používá k hodnocení kvality života pacientů se srdečním selháním. Význam použití KCCQ po IM je nejasný. Dále jsme předpokládali, že kombinací symptomů a známek srdečního selhání s klinickými proměnnými dokážeme vytvořit stratifikační nástroj, který bude lépe identifikovat rizikové osoby než v současné době doporučené GRACE skóre.

Deficit železa u pacientů s HF je spojen s horší prognózou a symptomatologií. U pacientů po IM je efekt sideropenie méně prozkoumán. Naši druhou hypotézou je, že deficit železa má nepříznivý efekt na prognózu pacientů s IM. Očekáváme, že u pacientů s IM bude potřeba stanovit jinou definici deficitu železa než v případě HF, jelikož jsou tyto parametry ovlivněné zánětlivou reakcí. Dalším problémem je, že současné definice ID nejsou založené na morbi-mortalitních datech. Pro budoucí intervenční studie proto bude důležité porovnat prediktivní hodnotu různých definicí ID na prognózu pacientů po IM.

Existuje evidence o vlivu orexinového systému na HF. Zvýšená aktivita orexinového systému měla kardioprotektivní efekt u HF. Zatím ale žádná studie nezkoumala efekt orexinového systému u pacientů po IM. Naši třetí testovanou hypotézou je, že orexinový systém ovlivňuje prognózu pacientů po IM.

### **3. Cíl práce**

1. Posoudit prediktivní hodnotu dotazníku KCCQ (a jeho jednotlivých komponent) u pacientů po IM.
2. Navrhnout nové stratifikační skóre pro predikci rizika mortality po IM kombinující symptomy a známky srdečního selhání a klinické proměnné.
3. Porovnat asociaci různých definicí deficitu železa s rizikem celkové mortality u pacientů s IM.
4. Popsat současný výskyt systolické dysfunkce levé komory u pacientů po prvním infarktu myokardu a zjistit faktory asociované se zlepšením ejekční frakce.
5. Analyzovat vztah mezi aktivitou orexinového systému a přežíváním pacientů po infarktu myokardu.

### **4. Materiál, metodika, výsledky a diskuse k jednotlivým studiím**

## Metodika

### *Populace*

Analyzovali jsme konsekutivní pacienty, kteří byli přijati na Klinikou kardiologie IKEM s diagnózou IM od června 2017 do roku 2023 a podepsali informovaný souhlas se zařazením do registru AMBITION. Tento prospektivní registr slouží ke shromažďování klinických dat a krevních vzorků pacientů po IM.

### *Studijní procedury*

Během hospitalizace byla od pacientů odebrána podrobná anamnéza, první den po přijetí do nemocnice byl pacientům proveden odběr biologického materiálu k analýze a alikvoty byly zmrazeny na teplotu mínus 80 °C. 1 měsíc po hospitalizaci pacienti korespondenčně vyplnili dotazník KCCQ. Po 1 roce od hospitalizace pro IM byli pacienti se systolickou dysfunkcí a EF pod 40 % v době hospitalizace pozváni ke klinické kontrole k posouzení symptomů a známek HF. Součástí této kontroly bylo provedení biochemické analýzy, opětovné vyplnění patientského dotazníku KCCQ, analýza záznamu EKG, vyhodnocení klinických patientských událostí od propuštění z nemocnice a echokardiografické vyšetření k posouzení vývoje EF.

### *Statistická analýza*

K provedení statistické analýzy dat jsme použili programy R (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko), JMP 17, SPSS verze 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) a STATA verze 17. Podrobná charakteristika použitých statistických metod je uvedena v konkrétních publikacích.

4.1 Analýza parametrů deficitu železa a jejich vlivu na prognózu pacientů po infarktu myokardu

## 4.1 Prediktivní hodnota dotazníku KCCQ po IM

Pacienti po prodělaném IM jsou ve vysokém riziku nepříznivých kardiovaskulárních událostí, včetně HF. Riziko vzniku HF po IM je nejvyšší v prvních měsících po IM.(13,14) Časná kontrola pacientů po prodělaném IM nebo s HF zlepšuje jejich adherenci k léčbě a snižuje riziko kardiovaskulárních hospitalizací.(15,16) Kapacita zdravotnictví ale neumožňuje, aby byli všichni pacienti kardiologicky vyšetřeni časně po hospitalizaci pro IM.

KCCQ představuje vhodný nástroj k posouzení tíže a frekvence symptomů, kvality života a sociálních limitací u pacientů s HF.(17) Je vyplňován samotnými pacienty, čímž odpadá závislost na konkrétním lékaři. KCCQ má vyšší citlivost a spolehlivost k posuzování symptomatologie nemocných než stanovení NYHA třídy. Pozůstává z 23 otázek, maximální možný počet získaných bodů je 100; víc bodů znamená lepší kvalitu života. Existuje dobrá evidence o asociaci KCCQ s prognózou (mortalita, hospitalizace pro HF) pacientů jak s akutním, tak chronickým HF.(18-20) Užitečnost KCCQ dotazníku v predikci prognózy v neselektované populaci pacientů s IM dosud nebyla zkoumána. Cílem naší práce bylo analyzovat asociaci dotazníku KCCQ (celkové souhrnné skóre) a jeho individuálních komponent s rizikem celkové mortality pacientů po IM.

### Metodika

Do studie jsme zařadili 1721 pacientů, kteří byli hospitalizováni na Klinice kardiologie IKEM pro IM v období od června 2017 do září 2022. Hodnotili jsme nemocné, kteří vyplnili dotazník KCCQ 1 měsíc po propuštění (papírová forma zaslaná poštou nebo elektronická forma přes aplikaci). Data o mortalitě k 30.červnu 2023 byla získána z ÚZIS. Využili jsme Coxův model proporcionálních rizik k analýze asociace celkového souhrnného skóre KCCQ s rizikem mortality – neadjustovaný a následně adjustované na jednotlivé komponenty GRACE skóre. Následně jsme pomocí dopředné krokové regrese identifikovali komponenty KCCQ dotazníku s nejvyšší asociací s rizikem mortality.

### Výsledky

Celkem 1135 pacientů (66 % oprávněných) vyplnilo dotazník KCCQ. Průměrný věk pacientů byl 64 ±12 let, 26,7 % tvořily ženy. Během mediánu sledování 46 měsíců (mezikvartilové rozpětí 29-61) zemřelo 146 pacientů (12,9 %). Pacienti, kteří KCCQ nevyplnili, byli starší, měli vyšší zastoupení Killipovy třídy

>1, systolické dysfunkce LK s EF <40 %, ale jejich přežívání se signifikantně nelišilo od pacientů, kteří tento dotazník zodpověděli.

Z vyšetřených pacientů mělo 30 (2,6 %) celkové souhrnné skóre pod 25 bodů odpovídající velmi těžkému až těžkému postižení, 114 (10 %) získalo 25-49 bodů odpovídající těžkému postižení, 274 (24,1 %) mělo 50-74 bodů odpovídající střednímu až lehkému postižení a 717 (63,2 %) nemocných po IM mělo skóre 75-100 bodů odpovídající lehkému až žádnému postižení. V adjustovaném modelu bylo KCCQ skóre 0-24 (HR 6.05, 95% CI 3,43-10,68,  $p < 0.001$ ) a 25-49 (HR 2.66, 95% CI 1.7-4.17,  $p < 0.001$ ) nezávisle asociováno se zvýšeným rizikem úmrtí ve srovnání s KCCQ skóre  $\geq 50$ . Z dotazníku KCCQ, otoky dolních končetin, změna symptomů v posledních 2 týdnech a omezení chůze nejlépe predikovaly zvýšené riziko mortality pacientů po IM.

## **Závěr**

Objektivizace symptomů a známek srdečního selhání korespondenční cestou 1 měsíc po propuštění z nemocnice pomocí dotazníku KCCQ dokáže identifikovat pacienty ve zvýšeném riziku celkové mortality po IM.

## 4.2 Prediktivní skóre kombinující klinické proměnné a symptomy srdečního selhání po IM

GRACE skóre je doporučeným nástrojem k určení rizika úmrtí u pacientů s AKS.(21) Rozvoj HF po IM je hlavním determinantem prognózy pacientů.(22) Ke zhodnocení známek HF během hospitalizace pro IM používáme Killipovu klasifikaci, která hodnotí dominantně plicní kongesci. Pozdní rozvoj HF je spojen s horší prognózou v porovnání s HF během hospitalizace, přičemž riziko jeho vzniku je nejvyšší v prvních měsících od propuštění.(9,14) Pátrání po známkách a symptomech HF musí být nezbytnou součástí ambulantních kontrol u pacientů po IM. V předešlé práci jsme prokázali, že vzdálené hodnocení symptomů HF pomocí dotazníku KCCQ 1 měsíc po hospitalizaci umožňuje určit pacienty po IM s vyšším rizikem úmrtí.

Cílem této práce bylo vytvořit a validovat prognostické skóre k predikci mortality pacientů po IM, které by kombinovalo vzdáleně posuzované symptomy a známky HF a klinické rizikové faktory zjištěné během hospitalizace a porovnat ho s GRACE skóre.

### Metodika

Do analýzy jsme zařadili konsekutivní pacienty, kteří byli hospitalizováni na Klinice kardiologie IKEM pro IM v období mezi červnem 2017 a září 2022. Celkem 1135 pacientů bylo náhodně rozděleno mezi derivační (70 %) a validační (30 %) kohortu. Pomocí Coxovy regrese jsme identifikovali jednotlivé komponenty dotazníku KCCQ zasílaného 1 měsíc po hospitalizaci a klinické parametry, které byly prediktory mortality v derivační kohortě. Podkladem námi vytvořeného PragueMI skóre byly regresní koeficienty jednotlivých prediktorů.

### Výsledky

Průměrný věk pacientů byl  $64 \pm 12$  let, 26,7 % tvořily ženy. Model s nejlepší prediktivní hodnotou zahrnoval tyto klinické parametry: věk, anamnéza HF, kreatinin, tepová frekvence při přijetí, EF LK před propuštěním a následující symptomy HF: omezení chůze, otoky dolních končetin a změna symptomů v posledních 2 týdnech.

PragueMI skóre bylo schopné stratifikovat riziko celkové mortality. Všichni pacienti s pacienti PragueMI skóre pod 13 bodů ( $n=196$ , 17,3 %) se dožili 2 let.

Naproti tomu pacienti s PragueMI skóre nad 21 (n=115, 10,1 %) měli 22,2% roční mortalitu.

Ve validační kohortě námi vytvořené PragueMI skóre lépe diskriminovalo riziko mortality než GRACE skóre, a to jak v 6-měsíčním sledování (plocha pod ROC křivkou 90,1; 95% CI 81,8-98,4 pro PragueMI vs. 77,4; 95% CI 62,2-92,5 pro GRACE,  $p=0,004$ ), tak i v ročním sledování (plocha pod ROC křivkou 89,7; 95% CI 83,5-96,0 vs. 76,2, 95%CI 64,7-87,7;  $p=0,004$ ).

## **Závěr**

PragueMI skóre kombinující symptomy HF a klinické parametry má u pacientů po IM větší prediktivní hodnotu než v současnosti doporučené GRACE skóre.



### 4.3 Analýza parametrů deficitu železa a jejich vlivu na prognózu pacientů po infarktu myokardu

Deficit železa (ID) je častou komorbiditou u pacientů s kardiovaskulárními onemocněním, HF či ICHS nevyjímaje. Podle doporučení ESC jsou k diagnostice ID u pacientů s HF standardně používány hladiny feritinu a saturace transferinu, kdy absolutní ID je stanovena na základě hodnot feritinu pod 100  $\mu\text{mol/L}$  a relativní (funkční) ID je definována hladinou feritinu od 100 do 299  $\mu\text{mol/L}$  a saturací transferinu pod 20 %.(2) Vyšetření samotné hladiny sérového železa (S-Fe) k určení diagnózy ID není dostačující. V případě IM dosud nebyla přijata jednotná diagnostická kritéria ID, která by byla určena na základě „tvrdých“ endpointů. Nejčastěji byly ve studiích s pacienty po IM použity stejné referenční meze pro diagnózu ID jako u HF. S-Fe, feritin i transferin jsou ovlivněny zánětlivou reakcí doprovázející IM. Feritin je navíc při IM uvolňován z nekrotických buněk.(23) Vhodnějším parametrem ID v případě IM může být solubilní transferinový receptor (sTfR), který není proteinem akutní fáze. Cílem této práce bylo analyzovat rozdílné definice ID a určit, které jsou nevhodnějšími ukazateli mortality pacientů po IM.

### Metodika

Analyzovali jsme 1156 konsekutivních pacientů přijatých mezi červnem 2017 a únorem 2023 s diagnózou IM 1.typu dle 4.univerzální definice IM (24). Vyloučili jsme pacienty s anamnézou ICHS a hemolytickém sérem, které znemožnilo analýzu parametrů metabolismu železa. Odběr krve pro stanovení parametrů metabolismu železa jsme prováděli 1. den po přijetí do nemocnice. Stanovení parametrů proběhlo v lokální laboratoři. Pomocí modelu model „omezených kubických splajnů“ (z angl. „restricted cubic splines“) s adjustací na věk jsme analyzovali nelineární asociaci mezi parametry metabolismu železa a mortalitou. K určení ideálních mezí ID jsme použili metodu rozhodovacích stromů. Coxův model proporcionálních rizik jsme použili k analýze asociace rozdílných definic ID s mortalitou pacientů po IM. Údaje o mortalitě byly získány z Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) k 1.prosinci 2023.

### Výsledky

Průměrný věk nemocných s IM byl  $64 \pm 12$  let, muži tvořili 75 % populace. Medián sledování byl 3,4 let, během kterého zemřelo 194 (16,8 %) pacientů. Hladina S-Fe  $\leq 13 \mu\text{mol/L}$  (HR 1.67, 95 % CI 1.19–2.34) a zejména kombinace S-Fe  $\leq 12.8 \mu\text{mol/L}$  a sTfR  $\geq 3 \text{ mg/L}$  (HR 2.56, 95 % CI 1.64–3.99) byly nejvíce asociovány se

zvýšeným rizikem mortality i po multivariantní adjustaci (věk, pohlaví, EF <35 %, anamnéza HF, glomerulární filtrace, systolický krevní tlak a tepová frekvence při přijetí, absence PCI, Killipova třída). Vytvořili jsme PragueID kritéria se 4 skupinami pacientů: první skupina měla S-Fe >12,8  $\mu\text{mol/L}$  a sTfR <3 mg/L, další měla S-Fe  $\leq$  12,8  $\mu\text{mol/L}$  a sTfR  $\geq$ 3 mg/L, třetí S-Fe >12,8  $\mu\text{mol/L}$  a sTfR  $\geq$ 3 mg/L, poslední skupina měla S-Fe  $\leq$  12,8 a sTfR  $\geq$ 3 mg/L. Nejrizikovější skupinou byli pacienti s nízkou hladinou sérového železa a vysokou hladinou sTfR, kteří měli po multivariantní adjustaci téměř trojnásobně zvýšené riziko úmrtí v porovnání s nemocnými bez ID. Do středně rizikové skupiny patřili nemocní, kteří měli normální hladinu sTfR a nízkou hladinu sérového železa a ti, kteří měli zvýšenou hladinu sTfR a normální hladinu železa v séru.

Celkem 51,6 % pacientů mělo nízké hladiny sérového železa ( $\leq$ 13  $\mu\text{mol/L}$ ) a 57,6 % mělo ID podle Prague kritérií (2.-4.skupina). Našli jsme jen slabou korelaci mezi feritinem, sérovým železem, saturací transferinu a velikostí IM (hodnocené maximální hladinou troponinu). Hladiny sTfR na rozsahu IM nezávisely.

## **Závěr**

ID postihovala nadpoloviční většinu pacientů s prodělaným IM 1.typu. Kombinace sTfR a hladiny sérového železa byla nejsilnějším prediktorem mortality.

## 4.4 Vývoj ejekční frakce levé komory a jeho determinanty u pacientů s pohnatkovou systolickou dysfunkcí

Stanovení EF je doporučeno u všech pacientů po prodělaném IM.(21) Systolická dysfunkce LK je spojena se zhoršeným přežíváním pacientů po IM, vyšším rizikem HF a náhlé smrti.(25-27) Časně po IM je EF ovlivněná nejen velikostí infarktového ložiska, ale i reverzibilním omráčením myokardu a na druhé straně hyperkontraktilitou nepostižených segmentů myokardu. U pacientů s EF LK  $\leq 40\%$  je indikováno kontrolní zobrazovací vyšetření za 6-12 týdnů k posouzení jejího vývoje. Zlepšení EF LK je spojeno s nižším rizikem kardiovaskulárních příhod a menším výskytem nepříznivé remodelace myokardu.(28-30) Existuje poměrně málo dat o evoluci EF LK u pacientů po IM léčených pomocí PCI. Cílem naší práce bylo posoudit vývoj EF LK a určit její determinanty u pacientů po IM

### Metodika

Z celkem 1593 konsekutivních pacientů hospitalizovaných pro AKS na Klinice kardiologie IKEM mezi červnem 2017 a listopadem 2021 jsme do studie zařadili celkem 1065 pacientů s diagnózou IM 1.typu. Vyřadili jsme pacienty s anamnézou ICHS (n=268) a HF či kardiomyopatie (n=14), jakožto možných příčin preexistující dysfunkce LK. EF LK byla stanovená transtorakální echokardiografií (TTE) během hospitalizace. V případě opakovaného TTE během hospitalizace jsme k analýze využili výsledky posledního vyšetření. U pacientů s EF LK  $< 40\%$  bylo s odstupem provedeno kontrolní ambulantní TTE. K porovnání rozdílů mezi skupinami jsme použili ANOVA, Kruskal-Wallisův nebo chi-kvadrát test. Multivariantní logistická regrese byla využita k určení prediktorů systolické dysfunkce LK během hospitalizace a zlepšení EF LK při kontrolním vyšetření. Pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik jsme analyzovali vliv zlepšení systolické funkce LK na mortalitu pacientů.

### Výsledky

Průměrný věk pacientů byl  $64 \pm 12$  let, 74,6 % tvořili muži. STEMI tvořilo 65,4 % případů. Celkem 93,5 % nemocných podstoupilo invazivní léčbu IM: 901 (84,6 %) z nich bylo léčeno pomocí PCI, 89 (9,4 %) pomocí srdečního bypassu a 6 pacientů (0,6 %) bylo vyžadovalo léčbu oběma metodami. TTE bylo provedeno u všech pacientů během mediánu 1 dne od přijetí (mezikvartilové rozpětí 0-2 dny). Systolickou dysfunkcí s EF LK  $< 40\%$  trpělo 238 nemocných (22,3 %), lehce

omezenou funkci (EF LK 40-50 %) mělo 326 (30,6 %) a zachovala EF LK nad 50 % byla přítomná u 501 (47,0 %) pacientů. Pacienti se systolickou dysfunkcí (EF LK <40 %) měli častěji subakutní IM, STEMI přední stěny, známky HF vyžadující podávání intravenózních diuretik, perikarditidu a vyšší maximální troponin i TF při přijetí. Kontrolní TTE bylo dostupné u 169 pacientů, medián odstupe od IM byl 109 dní (mezikvartilové rozpětí 75-281). Normalizace EF LK (nad 50 %) nastala u 39 nemocných (23,1 %), mírné zlepšení EF LK na 40-50 % bylo u 44 z nich (26,0 %) a u 86 pacientů (50,9 %) perzistovala systolická dysfunkce LK. Při použití multivariátní analýzy mezi prediktory zlepšení EF LK patřila menší závažnost koronární aterosklerózy (definované pomocí Gensiniho skóre), vyšší EF LK při hospitalizaci, nižší počet leukocytů a absence rozvoje fibrilace síní (FiS) během hospitalizace. Zlepšení EF LK vedlo ke snížení mortality pacientů.

## **Závěr**

I v současné éře léčby IM pomocí perkutánních koronárních intervencí zůstává incidence systolické dysfunkce vysoká – 22,3 % pacientů po 1. IM mělo EF LK <40 %. U přibližně ¼ z těchto pacientů jsme dokumentovali normalizaci systolické funkce LK. Mezi faktory asociované se změnou EF LK patřily míra zánětu, závažnost koronárního nálezu a primomanifestace FiS.

## 4.5 Vliv polymorfizmů orexinu na prognózu pacientů po IM

Orexin je hormon s pleiotropními vlastnostmi. Mezi jeho účinky patří ovlivňování spánkového cyklu, příjmu potravy, energetické bilance organismu, ale i glukózové tolerance a systému odměny (a tím vliv na riziko vzniku drogových závislostí). (31,32) Význam orexinového systému byl recentně zjištěn i u HF. Perez a kol. identifikovali u pacientů s HF rEF polymorfismus lokusu rs7767652 v regulační oblasti pro orexinový receptor 2 jako nejsilnější prediktor zlepšení EF LK po farmakoterapii či resynchronizační léčbě. Ve funkční validační studii vedla minoritní alela T k narušení vazebního místa pro transkripční faktor 4, čímž došlo ke snížení exprese genu pro orexinový receptor 2.(33) U myši infuze orexinu A snižovala míru NRM po podání angiotenzinu II a izoprotenerolu. (33) Význam orexinového systému u pacientů s IM dosud nebyl prozkoumán. Cílem naší práce bylo posoudit vztah aktivitou orexinového systému, hodnocenou na základě polymorfizmu v lokusu rs7767652 i cirkulující hladiny orexinu A, a mortalitou pacientů po IM.

### Metodika

Pro analýzu jsme použili data konsektivních pacientů hospitalizovaných v terciárním kardiocentru od června 2017 do listopadu 2021 pro IM 1.typu. Pacienti, kteří měli anamnézu ICHS a HF, byli z analýzy vyloučeni. DNA byla izolována z periferní krve. Locus rs7767652 v regulační oblasti byl vyšetřován pomocí analýzy TaqMan SNP (single nucleotide polymorphism). Zastoupení alel u našich pacientů jsme porovnali s jejím zastoupením v náhodně vybraném vzorku obecné populace (n=1953) ze studie Czech post-MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) pomocí chi-kvadrát testu. Základní charakteristiky jednotlivých genotypů (TT, CT, CC) byly porovnány pomocí chi-kvadrát, ANOVA nebo Kruskal-Wallisova testu. V podskupině pacientů s EF LK <40 % (n=245) jsme stanovili hladinu orexinu A. Mortaltní data byla zjištěná k 1.lednu 2022.

### Výsledky

Z celkem 1065 pacientů s IM 1.typu jsme analyzovali data 1009 subjektů s dostupnou analýzou polymorfizmu rs7767652. 62 pacientů (6,1 %) byli homozygotními nosiči minoritní alely T (TT), 398 (39,4 %) byli heterozygoti (CT) a 549 nemocných (54,5 %) byli homozygoti pro majoritní alelu C (CC). Tyto skupiny se podobaly věkem, zastoupením pohlaví, prevalencí komorbidit (arteriální

hypertenze, DM, CKD), lokalizací, velikostí IM a hodnotou EF LK před propuštěním. Zastoupení alelických variant rs7767652 u pacientů s IM nebylo odlišné od vzorku z běžné populace.

Během mediánu sledování 27 měsíců (mezikvartilové rozpětí 13-41) zemřelo 8,4 % pacientů. Homozygoti pro minoritní alelu (TT) měli vyšší riziko mortality než heterozygoti (CT) či homozygoti pro majoritní alelu CC (HR 2.83 [95% CI, 1,55–5,19],  $p=0,001$ ). Úmrtnost nosičů genotypu CT a CC se nelišila.

U podskupiny pacientů se systolickou dysfunkcí LK se hladiny orexinu A mezi jednotlivými genotypy nelišily. Pacienti s hladinou orexinu A  $\geq 1.0$  ng/mL měli o 59 % nižší riziko mortality v porovnání nemocnými s hladinou orexinu pod 1 ng/mL.

## **Závěr**

Snížená orexinová signalizace je spojena se zvýšenou mortalitou pacientů po IM. Mezi přispívající faktory patří zvýšené arytmiické riziko a nižší míra zlepšení systolické funkce LK. Ovlivnění orexinového systému se nabízí jako možný nový terapeutický cíl pacientů s IM.

## 5. Souhrnná diskuse k publikacím

V mojí dizertační práci jsem se zabýval přínosem vzdáleného hodnocení symptomů a známek srdečního selhání pro stratifikaci rizika pacientů po infarktu myokardu, jako i hledáním nových terapeutických cílů u těchto pacientů.

V první práci jsme prokázali, že vzdálené hodnocení symptomů a známek HF pomocí dotazníku KCCQ jeden měsíc po propuštění z nemocnice představuje užitečný nástroj pro stratifikaci rizika pacientů po IM. Pacienti s hodnotou KCCQ <25 a KCCQ 25-49 měli 6,6-násobně a 2,8-násobně vyšší riziko celkové mortality než osoby s KCCQ >75 v plně adjustované analýze. Přitom 2/3 pacientů s KCCQ pod 50 nemělo žádné známky HF během hospitalizace pro IM (Killip třída I). Naše pozorování poukazuje na prognostickou důležitost hodnocení symptomů a známek HF po propuštění z nemocnice pro IM. V předchozí práci až 85 % případů HF vzniklo v průběhu 1. měsíce po propuštění. (14) Přitom HF vznikající po propuštění je spojeno s vyšším rizikem komplikací než HF vznikající během hospitalizace. (9) První měsíc po propuštění proto představuje unikátní příležitost pro časný záchyt HF. Časný záchyt HF následovaný adekvátní terapeutickou intervencí může zlepšit prognózu pacientů a snížit náklady za léčbu a hospitalizace. Korespondenční hodnocení HF umožňuje standardizované hodnocení symptomů a známek HF, a to bez výrazného zvýšení zátěže na ambulantní kardiologu.

Dotazník KCCQ byl ale vytvořen pro hodnocení pacientů s HF. Proto ne všechny otázky jsou relevantní a mají prognostickou hodnotu u pacientů po IM. Redukce počtu dotazovaných otázek může snížit zátěž a frustraci pacientů při vyplňování. Ve druhé navazující práci jsme proto testovali hypotézu, že kombinace symptomů a známek srdečního selhání a klinických proměnných dokáže lépe predikovat riziko komplikací než model používající pouze klinické proměnné. Nami vytvořené PragueMi skóre mělo lepší diskriminační, kalibrační a reklasifikační schopnosti než v současnosti doporučené GRACE skóre. Výkonnost PragueMi skóre byla konzistentní napříč různými podskupinami pacientů (pohlaví, věk, EF LK, přítomnost DM a CKD).

PragueMi představuje první dotazník pro pacienty s IM, který kombinuje rizikové faktory a symptomy HF hodnocené po propuštění z nemocnice. Je nenáročný, protože pozůstává z 8 bodů, z kterých pacient hodnotí pouze 3 otázky týkající se symptomů HF. Pomocí tohoto dotazníku jsme byli schopni identifikovat rizikové pacienty (10 % z hodnoceného vzorku) s 18% a 22% mortalitou během 6, respektive 12 měsíců. V dalších studiích bude nutné zjistit, zda klinické rozhodování a včasná intervence založená na použití PragueMi dokáže zlepšit prognózu po IM.

V rámci hledání nových terapeutických cílů u pacientů s IM jsme se zabývali vlivem deficitu železa na prognózu pacientů po IM. Protože současné definice ID po IM nejsou založené na tvrdých datech, v prvním kroku bylo nutné porovnat asociaci různých kritérií ID s rizikem mortality po IM. Zjistili jsme, že feritin, který se nejčastěji používá pro definici ID, není asociován s rizikem mortality po IM. Toto pozorování lze vysvětlit faktem, že feritin je reaktantem akutní fáze, proto je jeho hodnota ovlivněna zánětlivou reakcí po IM a neodráží tíži ID. Toto pozorování je v souladu s prací Gonzalez-D'Gregorio a kol., ve které pouze saturace transferinu pod 20 % byla asociována s rizikem mortality po IM, nikoliv feritin. (34). V naší práci kombinace hladiny sérového železa a sTfR nejlépe predikovaly riziko celkové mortality po IM. Hladina sTfR odráží zvýšenou tkáňovou poptávku po železe, a není ovlivněna zánětlivou reakcí a velikostí IM. Zvýšené hodnoty sTfR byly ve studii Weidmanna a kol. nezávislým prediktorem kardiovaskulárního úmrtí a/nebo recidivy IM u pacientů s ICHS.(35) Na základě hladiny sérového železa a sTfR jsme vytvořili nové kritéria pro hodnocení ID u pacientů po IM – PragueID kritéria, které odráží riziko mortality.

Substituce železa u pacientů s ID po IM se může stát novou terapeutickou intervencí ke snížení rizika komplikací. V malé studii Floriana a kol. s 39 pacienty se STEMI vedla jednorázová aplikace ultra malé molekuly superparamagnetického oxidu železa 4 dny po IM k redukci infarktového ložiska a k pozitivní remodelaci myokardu hodnocené magnetickou rezonancí v odstupu 3 měsíců.(36) Naopak, dieta s omezením železa u myši vedla ke snížení aktivity kardioprotektivního systému endoteliální NO syntázy/solubilní guanylát cyklázy a proteinkinázy G. V práci Dziegaly a kol. byl u myši v hypoxických podmínkách pozorován nepříznivý vliv ID na přežívání kardiomyocytů způsobený nadměrnou aktivitou apoptotických drah.(37) V další práci bude nutné objasnit, zdali použití našich PragueID kritérií k rozhodnutí o substituci železe u pacientů po IM povede ke zlepšení prognózy.

Ve čtvrtém článku jsme navzdory očekáváním ukázali, že i v moderní éře léčby IM zůstává incidence systolické dysfunkce LK po IM vysoká. Přibližně čtvrtina pacientů s IM měla EF LK <40 % i při vysoké utilizaci revaskularizačních metod, dominantně PCI. Výskyt systolické dysfunkce v námi studované populaci byl porovnatelný se staršími studiemi z přelomu 20. a 21. století.(38,39) Tento fakt lze vysvětlit zlepšením přednemocniční péče, zavedením PCI i použitím mechanických srdečních podpor u rozsáhlých IM s kardiogenním šokem. Proto přežívají i vysoce rizikovní pacienti, kteří by dříve umřeli. Další možnou příčinou vysokého zastoupení systolické dysfunkce po IM je vysoká prevalence komorbidit, zejména diabetu, který je asociován s větším rozsahem infarktového ložiska, zvýšeným rizikem mikrovaskulární obstrukce a NRM. Až 5/6 analyzovaných pacientů se systolickou



dysfunkcí mělo IM přední stěny, ¼ vykazovala známky HF (Killip >1) při přijetí, což odráží vysokou rizikovost nemocných.

U přibližně 1/2 pacientů s EF LK <40 % nedošlo při následné echokardiografické kontrole k úpravě EF LK ad integrum i přes fakt, že byli adekvátně léčeni pomocí farmakoterapie blokující RAAS a sympatoadrenální systém - 72,4 % z nich užívalo ACEi/sartan, 83,1 % beta blokátor a 69,8 % mělo zavedenou terapii spironolactonem. Podíl pacientů s plným obnovením systolické funkce je přitom nižší než v recentní studii Wu a kol., která studovala dynamiku vývoje EF LK u mladších pacientů s IM do 50 let. V této studii byla incidence snížené EF LK (pod 50 %) 29 %, ale až u 42 % nemocných došlo k její normalizaci. I v této práci mezi prediktory rozvoje systolické dysfunkce LK patřil rozsah IM charakterizovaný maximální hodnotou troponinu, STEMI, vyšší Gensiniho skóre a diabetes. (29) I když jsme v naší analýze nepozorovali přímý vliv věku na zlepšení EF LK, starší pacienti měli víc komorbidit, které přispěly k nižší odpovědi EF LK na zavedenou terapii. Na druhé straně, 51% zastoupení pacientů se zlepšením EF LK  $\geq 40$  % je dvojnásobné v porovnání se studií Ottervangera a kol., která analyzovala dynamiku změn EF LK u pacientů léčených PCI koncem 90.let.(39) V této studii bylo jen 44 % pacientů při propuštění léčeno ACEi.

Mezi faktory ovlivňující zlepšení EF LK v naší studii patřila míra zánětlivé reakce kvantifikovaná pomocí počtu leukocytů. Protrahovaný zánět vede k expanzi infarktového ložiska a k rozvoji NRM, které predisponují k rozvoji HF. Cytokiny, hrající důležitou roli v regulaci zánětu po IM, představují možný cíl farmakoterapeutického ovlivnění. Kanakinumab, monoklonální protilátka proti IL-1b, vedl ve studii CANTOS u pacientů po IM k redukci kardiovaskulárních příhod. (40) V prespecifikované exploratorní analýze této studie byl prokázán na dávce závislý efekt kanakinumabu na redukci HF hospitalizací. (41) Administrace inhibitoru IL-6, tocilizumabu, vedla k redukci ischemicko-reperfučního poškození myokardu (měřeného pomocí troponinu) a mikrovaskulární obstrukce.(42,43). Potenciál monoklonálních protilátek v supresi nadměrné zánětlivé reakce po prodělaném IM s cílem zachování systolické funkce LK u pacientů po IM je nutné ověřit v randomizovaných klinických studiích. Dalším negativním prediktivním faktorem byl primozáchyt FiS během hospitalizace, který byl asociován s téměř trojnásobně nižší pravděpodobností zlepšení EF LK. Tato arytmie je indukována zánětlivou reakcí po IM, objemovým přetížením, ischemií síní a perikarditidou, tudíž jí lze považovat za důsledek rizikových faktorů spojených s rozvojem HF. Rozvoj FiS negativně ovlivňuje hemodynamiku ztrátou síňové kontrakce, vyšší tepovou frekvencí a nepravidelnou komorovou odpovědí, která má dopad na její plnění.(44)

Třetím činitelem ovlivňujícím zlepšení systolické funkce byla závažnost koronární aterosklerózy, která byla stanovena s využitím Gensiniho skóre. Toto

skóre charakterizuje závažnost koronární aterosklerózy přesněji než prostá kvantifikace počtu postižených věnčitých tepen, protože zohledňuje nejen lokalizaci a závažnost stenózy, ale i přítomnost kolaterál.(45)

Jako možný další terapeutický cíl u pacientů po IM jsme analyzovali orexinový systém. Jako první jsme prokázali vztah mezi polymorfizmem lokusu rs7767652 v regulační oblasti pro orexinový receptor 2 s rizikem úmrtí pacientů po IM. Tento efekt byl nezávislý na tradičních rizikových faktorech a komorbiditách. To naznačuje nový patofyziologický mechanismus, který ovlivňuje prognózu po IM. Pacienti s variantou TT měli vyšší riziko vzniku fibrilace komor během hospitalizace a zvýšené hladiny triglyceridů. To může odrážet vyšší katecholaminergní zátěž rezultující ve zvýšenou lipolýzu. Již dlouho je známá asociace zvýšených koncentrací volných mastných kyselin a rizika náhlé srdeční smrti u pacientů po IM. (46) Dalším faktorem vysvětlujícím horší prognózu homozygotních nosičů minoritní alely je menší vzestup EF LK při kontrolním TTE v porovnání s nosiči alel CT a CC. Snížená EF LK po IM a absence jejího zlepšení jsou významnými prediktory nepříznivých kardiovaskulárních událostí u pacientů s IM. (29,47,48) Dalším našim pozorováním, které potvrzuje vliv orexinového systému na prognózu pacientů po IM bylo zjištění, že hladina orexinu A  $\geq 1.0$  ng/mL je spojena s nižším rizikem mortality. Tento nálezn je ve shodě se studií analyzující 113 pacientů s HFrEF, u kterých byly hladiny orexinu A nad 1,04 ng/mL prediktorem reverzní remodelace LK na farmakoterapii nezávisle na tradičních biomarkerech poškození (troponin) a přetížení kardiomyocytů (NT-proBNP) i fibrózy myokardu (galektin, soluble suppression of tumorigenesis-2 [sST2]).(49)

Příznivý efekt zvýšené orexinové signalizace u pacientů s IM či HF je způsoben aktivací různých signálních drah s příznivým působením na myokard. Jednou z nich je dráha PI3K/Akt (fosfatidylinositol-3-kináza), která má pozitivní vliv na redukcii ischemicko-reperfučního poškození. (50) Aktivátor této dráhy, glucagon-like peptide 1, vedl u pacientů po IM ke zlepšení systolické funkce LK. (51) Stimulace orexinového receptoru 2 vede také k aktivaci dráhy ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase), regulující kontraktilitu pomocí přímé fosforylace Ca<sup>2+</sup>/kalmmodulin-dependentní kinázy. (52) Modulace orexinového systému k ovlivnění reverzní remodelace LK a prognózy u pacientů po IM může být vhodným cílem klinických studií.

## 6. Závěry

1. Dotazník KCCQ zasílaný 1 měsíc po hospitalizaci pro IM představuje vhodný nástroj k rizikové stratifikaci pacientů po IM. Pacienti, kteří trpí výraznými

symptomy HF (celkové sumární skóre pod 50), mají zvýšenou mortalitu v porovnání s pacienty s menší limitací. Otoky dolních končetin, změna symptomů v posledních 2 týdnech a omezení chůze jsou parametry predikující prognózu pacientů po IM.

2. PragueMI představuje jednoduchý nástroj integrující klinické rizikové faktory a symptomy HF k identifikaci nejvíc ohrožených pacientů s IM. Toto skóre má lepší diskriminační vlastnosti než dosud doporučené GRACE skóre.

3. Nedostatek železa je u pacientů po prodělaném IM asociován se zhoršenou prognózou. Kombinace hladiny sérového železa a solubilního transferinového receptoru je nejvhodnějším prediktorem mortality pacientů v této skupině.

4. 53 % pacientů po prodělaném IM má určitý stupeň systolické dysfunkce LK. U přibližně ¼ pacientů s iniciální EF LK pod 40 % dochází k normalizaci její hodnoty. Mezi prediktory zlepšení EF LK nad 40 % patří FiS, míra zánětu a závažnost koronární aterosklerózy.

5. Orexinová signalizace ovlivňuje prognózu pacientů po IM. Homozygotní nosiči minoritní alely T v regulační oblasti pro orexinový receptor 2 (lokus rs7767652) mají přibližně trojnásobnou mortalitu v porovnání s ostatními pacienty. Pacienti s nižší hladinou orexinu A mají zvýšené riziko úmrtí.

## 7. Conclusions

1. KCCQ questionnaire administered one month after hospitalisation due to myocardial infarction represents an appropriate tool for risk stratification of patients. The patients with low KCCQ overall summary score < 50 points have higher mortality risk compared to those with less symptoms. Leg swelling, change in symptoms during the past 2 weeks and walking impairment are the items that predict prognosis of patients after myocardial infarction.

2. PragueMi is a simple tool integrating clinical risk factors and HF symptoms to identify MI patients at highest risk of mortality. This score has better discriminatory properties than the currently recommended GRACE score.

3. Iron deficiency is associated with worse prognosis in the patients with MI. The combination of serum iron and soluble transferrin receptor is the best predictor of all-cause mortality of these patients.

4. 53 % of patients suffer from systolic dysfunction after MI. Approximately  $\frac{1}{4}$  of patients with initial EF LV below 40 % achieve full recovery of left ventricular systolic function. Atrial fibrillation, severity of inflammatory response and coronary atherosclerosis are the predictors of improvement of EF LV above 40 %.

5. Orexin signalling affects the prognosis of patients with MI. Homozygous carriers of minor allele T in the regulating domain for orexin receptor-2 have almost threefold increase in all-cause mortality compared to others. The patients with a lower concentration of orexin A have a higher mortality risk.

## 8. Literatura

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021.
2. 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;42:3599-3726.
3. Koh AS, Tay WT, Teng THK et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624-1634.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2022;387:1089-1098.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2021;385:1451-1461.
6. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069-1084.
7. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research* 2013;113:646-659.
8. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002;113:324-30.
9. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M et al. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002460.
10. Nachman D, Rahamim E, Kolben Y et al. In Search of Clinical Impact: Advanced Monitoring Technologies in Daily Heart Failure Care. *J Clin Med* 2021;10.
11. 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:R291.

12. Wang H, Gao C, Guignard-Duff M et al. Importance of early diagnosis and treatment of heart failure across the spectrum of ejection fraction. *European Heart Journal* 2023;44:e00655-892.
13. Sulo G, Iglund J, Vollset SE et al. Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction; Burden and Timing of Occurrence: A Nationwide Analysis Including 86,771 Patients From the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *Journal of the American Heart Association* 2016;5:e002667.
14. Hung J, Teng TH, Finn J et al. Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: a population-based study of 20,812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000172.
15. Tung YC, Chang GM, Chang HY, Yu TH. Relationship between Early Physician Follow-Up and 30-Day Readmission after Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *PLoS One* 2017;12:e0170061.
16. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of First Postdischarge Follow-up and Medication Adherence After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiology* 2016;1:147-155.
17. Spertus John A, Jones Philip G, Sandhu Alexander T, Arnold Suzanne V. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76:2379-2390.
18. Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG et al. Health Status Identifies Heart Failure Outpatients at Risk for Hospitalization or Death. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:752-756.
19. Joseph SM, Novak E, Arnold SV et al. Comparable Performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure* 2013;6:1139-1146.
20. Dunlay SM, Gheorghiade M, Reid KJ et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Failure* 2010;12:367-374.
21. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2023;44:3720-3826.
22. Cahill TJ, Kharbanda RK. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. *World J Cardiol* 2017;9:407-415.

23. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics* 2014;6:748-773.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 2019;40:237-269.
25. Ng VG, Lansky AJ, Meller S et al. The prognostic importance of left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:67-77.
26. van der Vleuten PA, Rasoul S, Huurnink W et al. The importance of left ventricular function for long-term outcome after primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:4.
27. Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD et al. Predictors of the first heart failure hospitalization in patients who are stable survivors of myocardial infarction complicated by pulmonary congestion and/or left ventricular dysfunction: a VALIANT study. *European Heart Journal* 2008;29:748-756.
28. Chew DS, Heikki H, Schmidt G et al. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:672-682.
29. Wu WY, Biery DW, Singh A et al. Recovery of Left Ventricular Systolic Function and Clinical Outcomes in Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2804-2815.
30. Parodi G, Memisha G, Carrabba N et al. Prevalence, Predictors, Time Course, and Long-Term Clinical Implications of Left Ventricular Functional Recovery After Mechanical Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology* 2007;100:1718-1722.
31. Li S-B, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology* 2020;167:107993.
32. Hopf FW. Recent perspectives on orexin/hypocretin promotion of addiction-related behaviors. *Neuropharmacology* 2020;168:108013.
33. Perez MV, Pavlovic A, Shang C et al. Systems Genomics Identifies a Key Role for Hypocretin/Orexin Receptor-2 in Human Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:2522-2533.
34. González-D'Gregorio J, Miñana G, Núñez J et al. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med* 2018;12:987-999.
35. Weidmann H, Bannasch JH, Waldeyer C et al. Iron Metabolism Contributes to Prognosis in Coronary Artery Disease: Prognostic Value of the Soluble

- Transferrin Receptor Within the AtheroGene Study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015480.
36. Florian A, Ludwig A, Rösch S et al. Positive effect of intravenous iron-oxide administration on left ventricular remodelling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction – A cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *International Journal of Cardiology* 2014;173:184-189.
  37. Dziegala M, Kasztura M, Kobak K et al. Influence of the availability of iron during hypoxia on the genes associated with apoptotic activity and local iron metabolism in rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 skeletal myocytes. *Mol Med Rep* 2016;14:3969-77.
  38. Rott D, Behar S, Hod H et al. Improved survival of patients with acute myocardial infarction with significant left ventricular dysfunction undergoing invasive coronary procedures. *American Heart Journal* 2001;141:267-276.
  39. Ottervanger JP, van 't Hof AW, Reiffers S et al. Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001;22:785-90.
  40. Ridker Paul M, Everett Brendan M, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*;377:1119-1131.
  41. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation* 2019;139:1289-1299.
  42. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial†. *European Heart Journal* 2016;37:2406-2413.
  43. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1845-1855.
  44. Stojadinović P, Deshraj A, Wichterle D et al. The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:2569-2577.
  45. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 1983;51:606.
  46. Oliver MF. Control of free fatty acids during acute myocardial ischaemia. *Heart* 2010;96:1883.



47. Wohlfahrt P, Jenča D, Melenovský V et al. Trajectories and determinants of left ventricular ejection fraction after the first myocardial infarction in the current era of primary coronary interventions. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1051995.
48. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993;88:416-29.
49. Ibrahim NE, Rabideau DJ, Gaggin HK et al. Circulating Concentrations of Orexin A Predict Left Ventricular Myocardial Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:2238-2240.
50. Patel VH, Karteris E, Chen J et al. Functional cardiac orexin receptors: role of orexin-B/orexin 2 receptor in myocardial protection. *Clin Sci (Lond)* 2018;132:2547-2564.
51. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.
52. Hausenloy DJ, Tsang A, Mocanu MM, Yellon DM. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2005;288:H971-H976.

## 9. Publikace související s dizertační prací

### Články v odborných časopisech

1. Jenča D, Melenovský V, Mrázková J, et al.  
Iron deficiency and all-cause mortality after myocardial infarction.  
Eur J Intern Med. Published online May 1, 2024. doi:10.1016/j.ejim.2024.04.020
2. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, Adámková V, Wohlfahrt P. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors.  
ESC Heart Fail. 2021 Feb;8(1):222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144. Epub 2020 Dec 14.
3. Wohlfahrt P, Jenča D, Melenovský V, et al.  
Remote Heart Failure Symptoms Assessment After Myocardial Infarction Identifies Patients at Risk for Death.  
J Am Heart Assoc. 2024;13(2):e032505. doi:10.1161/JAHA.123.032505
4. Wohlfahrt P, Jenča D, Melenovský V, et al.  
Development and validation of a prognostic score integrating remote heart failure symptoms and clinical variables in mortality risk prediction after myocardial infarction. The PragueMi score. Eur J Prev Cardiol. Published online March 18, 2024. doi:10.1093/eurjpc/zwae114
5. Wohlfahrt P., Jenča D., Melenovský V. et al  
Trajectories and determinants of left ventricular ejection fraction after the first myocardial infarction in the current era of primary coronary interventions  
Front Cardiovasc Med. Published online November 14, 2022. doi: 10.3389/fcvm.2022.1051995
6. Wohlfahrt P, Jenča D, Stehlik J, Melenovský V, Mrázková J, Staněk V, Kettner J, Šramko M, Želízko M, Adámková V, Piřha J, Kautzner J.  
Heart failure-related quality-of-life impairment after myocardial infarction.  
Clin Res Cardiol. 2023 Jan;112(1):39-48. doi: 10.1007/s00392-022-02008-z.
7. Wohlfahrt P, Jenča D, Melenovský V, Franeková J, Jabor A, Šramko M, Staněk V, Želízko M, Poledne R, Piřha J, Adámková V, Kautzner J.  
Very low lipoprotein(a) and increased mortality risk after myocardial infarction.  
Eur J Intern Med. 2021 Sep;91:33-39. doi: 10.1016/j.ejim.2021.04.012.

## Abstrakta z konferencí

1. D Jenca, P Jarolim, V Melenovsky, J Mrazkova, M Sramko, M Zelizko, M Kotrc, J Franekova, D Viczenova, V Adamkova, J Kautzner, P Wohlfahrt, Interleukin-6 predicts recovery of systolic function after myocardial infarction, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 29, Issue Supplement 1, May 2022, zwac056.062, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.062>– ocenění nejlepší poster v Sekci 1 1: ESC Preventive Cardiology Congress 2022
2. D Jenca, V Melenovsky, M Sramko, M Kotrc, M Zelizko, J Mrazkova, J Pitha, V Adamkova, J Kautzner, P Wohlfahrt, Trajectories and determinants of left ventricular ejection fraction after first myocardial infarction in current era of primary coronary interventions, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement 2, October 2022, ehac544.1141, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1141>
3. D Jenca, P Wohlfahrt, V Melenovsky, J Stehlik, J Mrazkova, M Sramko, M Kotrc, M Zelizko, V Adamkova, J Pitha, J Kautzner, Remote heart failure symptom assessment after myocardial infarction identifies patients at risk of death, *Eur J Heart Fail.* 2023 Jul;25 Suppl 2:3-457. doi: 10.1002/ejhf.2927.
4. Jenča D., Wohlfahrt P., Šramko M., Melenovský V., Kotrč M., Želízko M., Mrázková J., Piňha J., Adámková V., Kautzner J. Analýza vývoje a determinantů ejekční frakce levé komory. XXXI. výroční sjezd ČKS