lek. Damian Kaufmann

Prognostyczne czynniki ryzyka niepożądanych zdarzeń kardiologicznych u chorych z istotną i umiarkowaną dysfunkcją skurczową lewej komory serca o podłożu niedokrwiennym

ROZPRAWA DOKTORSKA

II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik:
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak

Promotor pracy:
dr hab. n. med. Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz

Gdańsk 2020

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi

Pani dr hab. n. med. Ludmile Daniłowicz-Szymanowicz

za inspirację, życzliwość, wsparcie i cierpliwość

okazane mi przy tworzeniu rozprawy doktorskiej.

Dziękuję za pomoc Współautorom oraz wszystkim osobom,

które przyczyniły się do powstania tej rozprawy.

Rozprawę dedykuję oraz składam szczególne słowa podziękowania

mojej żonie Marcie.

Spis treści

1. Wprowadzenie 5
1.1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską 5
1.2. Wykaz publikacji, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej 6
1.3. Wykaz doniesień zjazdowych 8
2. Alfabetyczny wykaz używanych skrótów 9
3. Wstęp 10
4. Cele pracy 12
5. Metodyka 13
5.1. Populacja badana 13
5.2. Analiza ANS 13
5.3. Analiza MTWA 13
5.4. Badanie echokardiograficzne 14
5.5. Pozostałe dane 14
5.6. Analizy statystyczne 15
6. Wyniki 16
6.1. Wyniki szczegółowe pracy oryginalnej nr 1 16
6.2. Wyniki szczegółowe pracy oryginalnej nr 2 18
6.3. Wyniki szczegółowe pracy oryginalnej nr 3 19
7. Ograniczenia pracy 21
8. Wnioski 21
9. Streszczenie pracy w języku angielskim 23
9.1. Background 23
9.2. The aims of the study 24
9.3. Methods 25
9.3.1. Study population 25
9.3.2. ANS analysis 25
9.3.3. MTWA analysis 26
9.3.4. Echocardiographic study 26
9.3.5. Other data 27
9.3.6. Statistical analysis 27
9.4. Results 27
9.4.1. Detailed results of the original study No. 1 27
9.4.2. Detailed results of the original study No. 2 28
9.4.3. Detailed results of the original study No. 3 29

9.5. Limitations of the study 31
9.6. Conclusions 31
10. Bibliografia 33
11. Praca oryginalna nr 1 36
12. Praca oryginalna nr 2 46
13. Praca oryginalna nr 3 68

1. Wprowadzenie

Rozprawa doktorska pt: **„Prognostyczne czynniki ryzyka niepożądanych zdarzeń kardiologicznych u chorych z istotną i umiarkowaną dysfunkcją skurczową lewej komory serca o podłożu niedokrwiennym”** powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w polskich i międzynarodowych czasopismach naukowych, indeksowanych w bazie PubMed.

1.1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Tytuł publikacji, autorzy, tytuł czasopisma	Punkty MNiSW	Impact Factor
Could autonomic nervous system parameters be still helpful in identifying patients with left ventricular systolic dysfunction at the highest risk of all-cause mortality? **Kaufmann Damian**, Raczak Grzegorz, Szwoch Małgorzata, Kozłowski Dariusz, Kwiatkowska Joanna, Lewicka Ewa, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. Cardiol J. 2019 Jul 1. doi: 10.5603/CJ.a2019.0065. [Epub ahead of print]	40	1,669
Baroreflex sensitivity but not microvolt T-wave alternans can predict major adverse cardiac events in ischemic heart failure **Kaufmann Damian**, Szwoch Małgorzata, Raczak Grzegorz, Wabich Elżbieta, Świątczak Michał, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. Cardiol J. 2020.	40	1,669
Global longitudinal strain can predict heart failure exacerbation in stable outpatients with ischemic left ventricular systolic dysfunction **Kaufmann Damian**, Szwoch Małgorzata, Kwiatkowska Joanna, Raczak Grzegorz, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. PLoS ONE. 2019 : vol. 14, nr 12, art. ID e0225829, s. 1-12.	100	2,740
Podsumowanie punktów	**180**	**6,078**

1.2. Wykaz publikacji, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej

Tytuł publikacji, autorzy, tytuł czasopisma	Punkty MNiSW	Impact Factor
Edukacja dzieci w zakresie prewencji nadciśnienia tętniczego i pomiarów ciśnienia: projekt SOPKARD Junior Puch-Walczak Aleksandra, **Kaufmann Damian**, Świątkowski Mateusz, Ulatowski Nikodem, Sroka Tomasz, Mejzner Małgorzata, Badurowicz Jagoda, Chyrek Aleksandra, Witkowska Olga, Zdrojewski Tomasz. Nadciśnienie Tętnicze. 2012 : t. 16, nr 5, s. 3 05-309.	6	
Charakterystyka parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych oraz autonomicznych u chorych z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca w wieku 75 lat i starszych **Kaufmann Damian**, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Rozwadowska Katarzyna, Dobrowolska Małgorzata, Niemirycz-Makurat Agnieszka, Szwoch Małgorzata, Raczak Grzegorz. Geriatria. 2016 : R. 10, nr 2, s. 69-77.	6	
Pacjent z migotaniem przedsionków leczony nowym doustnym antykoagulantem po epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego **Kaufmann Damian**, Lewicka Ewa, Raczak Grzegorz. Folia Cardiol. 2016 : t. 11, nr 6, s. 529-531.	9	
Microvolt T-wave alternans and autonomic nervous system parameters can be helpful in the identification of low arrhythmic risk patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, **Kaufmann Damian**, Rozwadowska Katarzyna, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Raczak Grzegorz. PLoS ONE. 2018 : vol. 13, nr 5, art. ID e0196812, s. 1-15.	40	2,740
Expression profile of circulating microRNAs in patients with ischemic heart failure with moderately reduced left ventricular ejection fraction: pilot study **Kaufmann Damian**, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Sakowicz-Burkiewicz Monika, Szwoch Małgorzata, Pawełczyk Tadeusz, Raczak Grzegorz. Eur. J. Transl. Clin. Med. 2018 : vol. 1, nr 2, s. 53-57.	5	
The rationale and design of the LATTEE registry - the first multicenter project on the Scientific Platform of the "Club 30" of the Polish Cardiac Society.		

Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Budnik Monika, Gawałko Monika, Wójcik Maciej, Błaszczyk Robert, Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, Starzyk Katarzyna, Gorczyca Iwona, Szymańska Anna, Dłużniewski Mirosław, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, **Kaufmann Damian**, Mizia-Szubryt Magdalena, Wybraniec Maciej T., Haberka Maciej, Kucio Michał, Tomaszuk- Kazberuk Anna, Wilk Katarzyna, Burchardt Paweł, Gościnska-Bis Kinga, Hiczkiewicz Jarosław, Łojewska Katarzyna, Koziński Marek, Michalski Błażej, Tomaszewski Andrzej, Scisło Piotr, Kochanowski Janusz, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz. Kardiol. Pol. 2019 : t. 77, nr 11, s. 1078-1080.	70	1,874
Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Diagnostic and therapeutic dilemmas Zienciuk-Krajka Agnieszka, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Dorniak Karolina, **Kaufmann Damian**, Raczak Grzegorz. Kardiol Pol. 2020 Jul 8. doi: 10.33963/KP.15503. Online ahead of print.	70	1,874
Podsumowanie punktów	**206**	**6,488**

1.3. Wykaz doniesień zjazdowych

1. Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Fijałkowski Marcin, Rozwadowska Katarzyna, **Kaufmann Damian**, Sikorska Katarzyna, Gałąska Rafał, Gruchała Marcin, Raczak Grzegorz. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for the left ventricular assessment in the early stages of hereditary hemochromatosis? Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag. 2016 : vol. 17, suppl. 2, s. ii145. Sesja plakatowa podczas konferencji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego EuroEcho – Imaging w Lipsku (Niemcy, 2016).
2. Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Fijałkowski Marcin, Rozwadowska Katarzyna, **Kaufmann Damian**, Sikorska Katarzyna, Gałąska Rafał, Gruchała Marcin, Raczak Grzegorz. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for the left ventricular assessment in the early stages of hereditary hemochromatosis? Sesja plakatowa na XIX Konferencji Sekcji Echokardiografii PTK "PolEcho" w Lublinie (Polska, 2017).
3. Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Dorniak Karolina, Zienciuk-Krajka Agnieszka, Rozwadowska Katarzyna, Fijałkowska Jadwiga, Nowak Radosław, Wabich Elżbieta, **Kaufmann Damian**, Szczurowska Edyta, Raczak Grzegorz. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for myocardial fibrosis prediction in patients with hypertrophic cardiomyopathy? Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag. 2019 : vol. 20, suppl. 1, s. i733-i734. Sesja plakatowa podczas konferencji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego EuroEcho w Mediolanie (Włochy, 2018).
4. Szwoch Małgorzata, **Kaufmann Damian**, Raczak Grzegorz, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. Can 2D speckle tracking echocardiography have an additional impact on prediction of hospitalizations due to heart failure decompensation in patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction? Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag. 2020 : vol. 21, suppl. 1. Sesja plakatów moderowanych podczas konferencji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego EuroEcho w Wiedniu (Austria, 2019).

2. Alfabetyczny wykaz używanych skrótów

ANS – *autonomic nervous system* / autonomiczny układ nerwowy

AUC – *area under curve* / pole pod krzywą

BRS – *baroreflex sensitivity* / wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych

BNP – *brain natriuretic peptide* / mózgowy peptyd natriuretyczny

CI – *confidence interval* / przedział ufności

LVEF – *left ventricular ejection fraction* / frakcja wyrzutowa lewej komory

GLS – *global longitudinal strain* / globalne odkształcanie podłużne

HF – *heart failure* / niewydolność serca

HP – *heart period* / cykl serca

HR – *hazard ratio* / współczynnik ryzyka

HRV – *heart rate variability* / zmienność rytmu zatokowego serca

ICD – *implantable cardioverter-defibrillator* / wszczepialny kardiowerter-defibrylator

LFnu – *spectral power in low-frequency range expressed in normalized units* / względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości wyrażona w jednostkach znormalizowanych

LF/HF – *LF to high frequency ratio* / stosunek LF do HF

MACE – *major adverse cardiac events* / poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

MTWA – *microvolt T-wave alternans* / mikrowoltowa zmienność załamka T

NYHA class – *classification according the New York Heart Association* / skala objawów niewydolności zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

SDNN – *standard deviation of the average R-R intervals of the sinus rhythm* / odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego

3. Wstęp

Niewydolność serca (Heart failure, HF) jest stale rosnącą, globalną pandemią. Chociaż skala występowania HF, skorygowana o wiek, maleje, bezwzględna liczba pacjentów z HF drastycznie rośnie, wtórnie do zmian w globalnym rozkładzie wieku, a także ogólnego przyrostu populacji [1]. Szacuje się, że około 1–2% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych stanowią osoby z HF [2], a według najnowszych danych problem ten dotyczy od 26 do prawie 38 milionów ludzi na całym świecie [3, 4]. Pomimo istotnych postępów w leczeniu farmakologicznym i inwazyjnym (opartym między innymi zarówno na powszechnie stosowanych kardiowerterach-defibrylatorach [implantable cardioverter-defibrilator, ICD], jak i terapii resynchronizującej), które przyczyniły się do redukcji śmiertelności, jest ona nadal wysoka i wynosi nawet 50% w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania [5, 6]. Dzięki badaniom epidemiologicznym znamy kluczowe czynniki ryzyka rozwoju HF, są nimi: postępujący wiek, choroba wieńcowa (coronary artery disease, CAD), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, wady zastawkowe serca oraz zespół metaboliczny. Względny udział czynników ryzyka w występowaniu HF w społeczeństwie zmienia się w czasie, a najnowsze dane wskazują, że CAD stała się głównym czynnikiem rozwoju HF. Jako przyczyna HF CAD, w zależności od badań, została odnotowana w przedziale 23% do 73% badanych przypadków, zaś niektórzy badacze dowodzili, że może być ona najczęstszą przyczyną [7]. W badaniach na populacjach pacjentów z HF i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory to właśnie CAD jawi się jako główna przyczyna leżąca u podłoża HF [8]. Ponadto z badań autopsyjnych wiemy, że u pacjentów z HF, pierwotnie klasyfikowanych klinicznie jako „kardiomiopatia nieniedokrwienna", nawet jedna trzecia badanych ma niewykrytą wcześniej CAD [9]. Współistnienie tych dwóch chorób pogarsza rokowanie wśród pacjentów z HF i jest związane zarówno ze zwiększoną zachorowalnością, jak i śmiertelnością [10, 11]. W związku z faktem, iż coraz większej liczbie pacjentów udaje się przeżyć po epizodach ostrych zespołów wieńcowych, co jest skorelowane z coraz lepszymi strategiami leczenia, można założyć, że liczba chorych z HF spowodowana CAD może wzrastać i stać się kluczowym czynnikiem ryzyka w nadchodzących latach. Ze względu na powyższe wyłonienie chorych z HF o podłożu niedokrwiennym w największym stopniu zagrożonych zgonem, oraz innymi wikłającymi przebieg kliniczny zdarzeniami (zaostrzenia HF wymagające hospitalizacji, niezakończone

zgonem epizody ostrych zespołów wieńcowych i udarów mózgu), wydaje się być niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia. Mogłoby to przyczynić się do poprawy identyfikacji osób wymagających szczególnej, wzmożonej opieki kardiologicznej, zarówno podczas pobytów szpitalnych takich chorych, jak i w czasie opieki ambulatoryjnej, a w konsekwencji do dalszej redukcji śmiertelności, poprawy jakości życia oraz zmniejszenia obciążenia budżetu służby zdrowia.

W celu wyodrębnienia osób o najwyższym ryzyku niepożądanych zdarzeń kardiologicznych należy przede wszystkim poszukiwać takich parametrów, które są nieinwazyjne, stosunkowo proste w analizie, a także dostępne dla lekarzy praktyków. Interesujące w tym zakresie mogą okazać się:

a) wskaźniki odczynowości autonomicznej (Autonomic nervous system, **ANS**) takie jak wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych (baroreflex sensitivity, **BRS**) i krótkookresowa zmienność rytmu zatokowego serca (Heart rate variability, **HRV**),

b) mikrowoltowa naprzemienność załamka T (Microvolt T-wave alternans, **MTWA**),

c) ocena globalnego odkształcania podłużnego (Global longitudinal strain, **GLS**) lewej komory serca.

Dotychczasowe dane z piśmiennictwa poświęcone parametrom ANS obejmowały głównie chorych sprzed ery nowoczesnego leczenia farmakologicznego i powszechnego stosowania urządzeń wszczepialnych, podczas gdy rola tych wskaźników w dobie aktualnych wytycznych leczenia HF, szczególnie w odniesieniu do twardego punktu końcowego, jakim jest śmiertelność ogólna, jest nie do końca poznana. Użyteczność nieinwazyjnego parametru MTWA została udowodniona w odniesieniu do przewidywania incydentów złośliwych arytmii komorowych oraz zgonu z przyczyn arytmicznych, jednakże jego rola w przewidywaniu innych istotnych powikłań jest niejasna. W końcu rosnąca rola zaawansowanych technik echokardiograficznych otwiera szerokie możliwości dla zastosowania GLS lewej komory serca ocenianego w oparciu o metodę śledzenia markerów akustycznych.

4. Cele pracy

Celem rozprawy doktorskiej jest ocena przydatności: testów ANS (BRS i krótkookresowych HRV), analizy MTWA, a także wskaźnika GLS, w uzupełnieniu do znanych, rutynowych parametrów klinicznych i laboratoryjnych, w przewidywaniu ryzyka niepożądanych zdarzeń kardiologicznych u chorych z istotną i umiarkowaną dysfunkcją skurczową lewej komory serca o podłożu niedokrwiennym.

Szczegółowe cele:

1. Ocena wskaźników ANS (BRS i krótkookresowych HRV) wraz z ustaleniem wartości odcięcia tych parametrów w przewidywaniu śmiertelności ogólnej chorych z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca.
2. Ocena wartości prognostycznej parametrów ANS oraz MTWA w przewidywaniu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (Left ventricular ejection fraction, LVEF) do 50%.
3. Ocena przydatności wskaźnika GLS lewej komory serca wraz z ustaleniem wartości odcięcia w przewidywaniu zaostrzenia HF wymagającego hospitalizacji u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory do 50%.

Powyższe cele zostały postawione w trzech artykułach, na której bazuje niniejsza rozprawa: cel pierwszy dotyczył pracy oryginalnej nr 1 (strony: 36–45), cel drugi pracy oryginalnej nr 2 (strony: 46–67), a cel trzeci odpowiednio pracy oryginalnej nr 3 (strony: 68–80).

5. Metodyka

5.1. Populacja badana

Do badań włączano kolejnych stabilnych chorych z HF (i LVEF do 50%) będących pacjentami poradni przyklinicznej. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia zostały opisane w publikacjach (strony: 38, 49–50, 70–71). Protokół badań został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/541/2017). Wszyscy uczestnicy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

5.2. Analiza ANS

Parametry BRS i HRV oceniane były w godzinach przedpołudniowych, zgodnie z wymogami stawianymi ocenie ANS. Badane osoby powstrzymywały się przynajmniej przez 4 godziny od posiłku, a 12 godzin od palenia papierosów oraz picia kawy. W czasie bezpośrednich rejestracji zapisów nie rozmawiano z pacjentem, obserwując, aby nie zasnął w trakcie testów. Po 15 minutach stabilizacji układu sercowo-naczyniowego chorego przeprowadzono 8-minutową rejestrację skurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz długości cyklu serca (Heart period, HP). Pomiaru skurczowego ciśnienia tętniczego krwi dokonano za pomocą aparatu FINAPRES firmy Ohmeda 2000, z użyciem mankietu nakładanego na środkowy paliczek trzeciego palca prawej ręki. Natomiast zapis HP rejestrowano przy użyciu aparatu MINGOGRAF 720C. Uzyskane dane analizowano za pomocą oprogramowania POLYAN. Szczegółową metodykę opisano w pracach oryginalnych nr 1 i 2 (strony 38, 51).

5.3. Analiza MTWA

Analizy MTWA przeprowadzono podczas próby wysiłkowej na bieżni (*Delmar Reynolds*), za pomocą analitycznej metody spektralnej (*system CH2000, Cambridge Heart, Bedford MA, USA*), uzupełniając analizę automatyczną oceną wzrokową przez lekarza prowadzącego badanie. Badanie wykonywano po odpowiednim przygotowaniu

skóry pacjenta. Dokładny opis protokołu badania opisano w pracy oryginalnej nr 2 (strona: 50). Uzyskany wynik MTWA klasyfikowano jako dodatni, ujemny, nieujemny lub nieokreślony, zgodnie z przyjętymi w piśmiennictwie kryteriami [12, 13].

5.4. Badanie echokardiograficzne

Ocenę echokardiograficzną wykonano przy użyciu aparatu GE VIVID E9 *(GE Ultrasound, Horten, Norway)* wyposażonego w głowicę kardiologiczną M5S. Analizę GLS lewej komory przeprowadzono w 3 standardowych projekcjach koniuszkowych: dwujamowej, trzyjamowej i czterojamowej. Częstotliwość odświeżania obrazu wynosiła 50–80 klatek/s, a obraz dostosowano tak, aby uzyskać optymalną wizualizację miokardium. Akwizycje poddano półautomatycznej analizie (*Automated Function Imaging, GE, Horten, Norway*) z zastosowaniem techniki śledzenia markerów akustycznych oraz przy wykorzystaniu zewnętrznej stacji roboczej z użyciem oprogramowania EchoPAC Software. Po manualnym obrysowaniu wsierdzia, z zaznaczeniem położenia segmentów podstawnych i koniuszka, program definiował grubość ściany i dzielił obszar analizy na 6 segmentów, z możliwością manualnej korekty w czasie rzeczywistym. Algorytm śledził ruch markerów akustycznych mięśnia sercowego, a segmenty o złej jakości wizualizacji były ręcznie korygowane lub gdy nie było to możliwe, wyłączane z analizy. Wartość GLS była mierzona w najniższym punkcie ujemnego wychylenia krzywej odkształcenia i prezentowana jako średnia wyliczona z wartości odkształcenia wszystkich analizowanych segmentów. Szczegółowy opis techniki wykonywania badania echokardiograficznego, jak również analizy poszczególnych parametrów, w tym GLS, zawarty jest w pracy oryginalnej nr 3 (strona: 71).

5.5. Pozostałe dane

U wszystkich pacjentów, w momencie włączenia do badania, oceniano parametry demograficzne, kliniczne (choroby współistniejące, objawy prawo- i lewokomorowej HF, aktualną farmakoterapię) i elektrokardiograficzne (szerokość zespołu QRS). Ponadto brano pod uwagę wyniki badań laboratoryjnych, takich jak: stężenie hemoglobiny, kreatyniny, glukozy oraz peptydu natriuretycznego (Brain natriuretic peptide, BNP).

5.6. Analizy statystyczne

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem programów STATISTICA 11,0 (*StatSoft, Tulsa OK, USA*) oraz środowiska statystycznego R 2.25.2 Software. Wyczerpujący opis stosowanych metod statystycznych zawarty jest w artykułach wchodzących w skład dysertacji (strony: 39, 52, 71–72).

6. Wyniki

6.1. Wyniki szczegółowe pracy oryginalnej nr 1

Na podstawie danych z piśmiennictwa wiadomo, że zaburzenia równowagi autonomicznej wiążą się ze złym rokowaniem, zwłaszcza wśród pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [14]. Oprócz dobrze poznanych metod leczenia HF w ostatnich latach badano inne, nowatorskie metody terapeutyczne, oparte na modulacji ANS [15–18], które – jak wykazano – poprawiały jakość życia pacjentów z HF. Jednak te korzystne efekty nie były związane ze spadkiem śmiertelności ogólnej [15–20]. Wyselekcjonowanie odpowiedniej populacji pacjentów, bazując na parametrach ANS, którzy są obciążeni najwyższym ryzykiem śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny, mogłoby wpłynąć na poprawę wyników tych terapii.

Pierwszy artykuł, na którym bazuje niniejsza praca doktorska, koncentruje się na określeniu czynników ryzyka śmiertelności ogólnej u pacjentów z istotnie obniżoną funkcją skurczową lewej komory, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów ANS, takich jak HRV i BRS, oraz określeniu najdokładniejszych wartości odcięcia dla tych parametrów.

Badaniem objęto 205 stabilnych klinicznie pacjentów z LVEF ≤ 40%, z czego większość (62%) stanowili pacjenci o etiologii niedokrwiennej HF. Średni okres obserwacji włączonych do badania chorych wyniósł 28 ± 9 miesięcy, podczas których zmarło 28 (14%) pacjentów. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że zmarli pacjenci charakteryzowali się (poza niższą LVEF, częstszą kwalifikacją jako NYHA III i częstszym stosowaniem digoksyny) gorszymi parametrami ANS w porównaniu z osobami zdrowymi (Tabela 1, strona 40). Wyznaczone wartości odcięcia (cut-off values) najlepiej przewidujące wystąpienie punktu końcowego u badanych chorych to:

- ≤ 3,0 ms/mmHg dla BRS,
- ≤ 41 dla względnej mocy widma w zakresie niskich częstotliwości wyrażonej w jednostkach znormalizowanych (Spectral power in low-frequency range expressed in normalized units, LFnu),
- ≤ 0,7 dla ilorazu mocy widma w zakresie niskich i wysokich częstotliwości (High frequency to low frequency spectral power ratio, LF/HF ratio),

- ≤ 25 ms dla odchylenia standardowego od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (Standard deviation of the average R-R intervals of the sinus rhythm, SDNN),
- ≤ 25% dla LVEF.

Wyniki pracy wskazują, iż badane parametry ANS nadal niezależnie przewidywały zgon ogólny, nawet po uwzględnieniu innych parametrów klinicznych, takich jak LVEF, klasa NYHA czy obecność ICD (Tabela 3, strona 43).

Spośród wymienionych wskaźników BRS ≤ 3ms/mmHg okazał się najlepszym predyktorem śmiertelności ogólnej u badanych pacjentów (pole pod krzywą [Area under curve, AUC] 72%, czułość 76%, swoistość 68%), podczas gdy inne parametry ANS i LVEF miały niższe zdolności dyskryminacyjne (Tabela 2, strona 41).

Podsumowując wyniki pracy, uznano, że proste, nieinwazyjnie wskaźniki ANS, takie jak BRS i HRV (SDNN, LFnu i LF/HF ratio), są pomocne w identyfikacji osób o podwyższonym ryzyku śmiertelności ogólnej, wśród klinicznie stabilnych pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory, leczonych zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

6.2. Wyniki szczegółowe pracy oryginalnej nr 2

Drugi artykuł, na którym opiera się rozprawa doktorska, poświęcony został tak zwanym niepożądanym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (Major adverse cardiovascular events, MACE), do których klasycznie zalicza się: zawał serca bądź udar mózgu (niezakończone zgonem) oraz śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych. MACE stanowią główną przyczynę zachorowalności i umieralności wśród pacjentów z HF, szczególnie w przypadku etiologii niedokrwiennej tego schorzenia [21]. Z uwagi na fakt, że w dostępnej literaturze niewiele jest danych dotyczących roli parametrów ANS oraz MTWA w przewidywaniu MACE u chorych z HF, zwłaszcza obejmujących populację chorych z umiarkowanie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, stało się to celem tej pracy oryginalnej.

BRS, HRV i MTWA przeanalizowano u 188 kolejnych pacjentów z HF o etiologii niedokrwiennej i LVEF do 50%. Podczas 34 (14–71) miesięcy obserwacji odnotowano 56 (30%) zdarzeń MACE.

Spośród parametrów ANS jedynie BRS, a nie HRV (zarówno parametry analizy czasowej, jak i częstotliwościowej), okazał się statystycznie istotny w predykcji ryzyka, a wartość progowa BRS, wskazująca na istotnie większe ryzyko MACE, wyniosła 3 ms/mmHg (Tabela 2, strona 67). W odniesieniu do analizy MTWA jedynie nieujemny wynik był istotnym predyktorem zdarzenia (Tabela 2, strona 67). W wieloczynnikowym modelu Cox'a, uwzględniającym wszystkie istotne w modelu jednoczynnikowym parametry, jedynie BRS i LVEF zachowały istotność statystyczną w prognozowaniu MACE (ryzyko względne [Hazard ratio, HR] 2,97, 95% przedział ufności [Confidence interval, CI] 1,35–6,36, $p < 0,006$) dla BRS oraz (HR 1,98, 95% CI 0,61–4,52, $p < 0,038$) dla LVEF (Tabela 2, strona 67).

Na podstawie uzyskanych wyników BRS i LVEF uznano za najlepsze, niezależne od innych znanych parametrów klinicznych, predyktory MACE u pacjentów z istotną i umiarkowaną dysfunkcją skurczową lewej komory serca pochodzenia niedokrwiennego. Pacjenci z BRS $\leq$ 3 ms/mmHg i LVEF $\leq$ 33% byli najbardziej zagrożeni wystąpieniem MACE w okresie obserwacji (Rycina 3, strona 64).

6.3. Wyniki szczegółowe pracy oryginalnej nr 3

Jedną z głównych przyczyn hospitalizacji chorych na oddziałach kardiologicznych, zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie, jest zaostrzenie HF, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową [22, 23]. Z uwagi na olbrzymie obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej, jak również stale rosnące koszty leczenia, istotna wydaje się identyfikacja pacjentów o najwyższym ryzyku zaostrzenia HF i zapewnienie im rozszerzonej opieki ambulatoryjnej, co przełożyłoby się na zmniejszenie liczby hospitalizacji i redukcję kosztów. Trzeci artykuł, na którym oparta jest niniejsza praca doktorska, poświęcony został temu problemowi.

W pracy skoncentrowano się na ocenie przydatności wskaźnika GLS lewej komory serca – nowoczesnego parametru echokardiograficznego, który staje się coraz ważniejszy w codziennej praktyce klinicznej lekarzy różnych specjalności. Użyteczność i wartość prognostyczna GLS była wcześniej badana u pacjentów z szerokim spektrum chorób sercowo-naczyniowych w odniesieniu do różnych punktów końcowych, jednak jego rola w ocenie ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF w grupie optymalnie leczonych pacjentów ambulatoryjnych z LVEF do 50% nie została w pełni zbadana. Wśród 193 kolejnych, stabilnych klinicznie pacjentów z HF i LVEF ≤ 50%, poza GLS, uwzględniano również inne znane parametry kliniczne. Podczas 34 (14–71) miesięcy obserwacji 58 (30%) pacjentów hospitalizowano z powodu dekompensacji HF. Jak można było się spodziewać, pacjenci, u których wystąpił epizod zaostrzenia HF, byli starsi, mieli szerszy zespół QRS, bardziej zaawansowaną klasę funkcjonalną NYHA, niższy poziom hemoglobiny i wyższy BNP, częściej byli obciążeni cukrzycą oraz przewlekłą chorobą nerek, rzadziej stosowali beta-blokery, a częściej leki moczopędne i digoksynę (Tabela 1, strona 73).

W odniesieniu do wskaźnika GLS był on znacznie niższy u chorych z epizodem hospitalizacji na skutek zaostrzenia HF w porównaniu do osób bez tego zdarzenia: -8,4% vs -12,6%. Wyznaczono wartości odcięcia o najwyższym ryzyku analizowanych zdarzeń dla GLS oraz wymienionych wyżej parametrów. Wartości te wynosiły jak poniżej:

- **GLS ≥ - 9,4%**,
- LVEF < 32%,
- Wiek ≥ 72 lata,

- QRS ≥ 118 ms,
- Hemoglobina < 14,8 g/dl,
- BNP ≥ 214 pg/ml.

GLS, ze wskazaną wartością progową, okazał się parametrem o najwyższej sile predykcyjnej (AUC 81%, HR 15,16, 95% CI 1,81–126,91, p < 0,012), z wysoką pozytywną wartością predykcyjną – 98% (Tabela 2, strona 75; Tabela 3, strona 76), a także był niezależnym czynnikiem ryzyka w analizie wieloczynnikowej Cox'a.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na GLS jako ważny wskaźnik prognostyczny w przewidywaniu dekompensacji HF u dotychczas stabilnych pacjentów z dysfunkcją lewej komory pochodzenia niedokrwiennego. Jako stosunkowo prosty parametr powinien on być rutynowo oznaczany wśród wszystkich pacjentów z HF.

7. Ograniczenia pracy

Niniejsza rozprawa doktorska posiada szereg ograniczeń. Pierwszym z nich jest jednoośrodkowy charakter pracy, ze stosunkowo małą liczbą badanych chorych. Przełożyło się to między innymi na niewielką liczbę chorych z HF z umiarkowanie obniżoną LVEF, choć odsetek tych chorych (wynoszący w naszych badaniach 26%) odzwierciedlał strukturę całej populacji pacjentów z HF. Po drugie, analiza ANS i MTWA jest możliwa wyłącznie u chorych z rytmem zatokowym, co wykluczyło znaczną liczbę pacjentów z HF i ważną chorobą współistniejącą, jaką jest utrwalone migotanie przedsionków. Nie tylko parametry ANS, analiza MTWA, ale także wartość GLS nie mogą być ocenione u chorych z bardzo licznymi komorowymi i nadkomorowymi arytmiami, trwałym blokiem przedsionkowo-komorowym II i III stopnia, a ANS i MTWA również u chorych z rytmem stymulowanym. W odniesieniu do oceny echokardiograficznej nie analizowano innych rodzajów odkształceń, takich jak okrężnego i radialnego.

8. Wnioski

W niniejszej dysertacji przebadano chorych z HF, dotychczas stabilnych klinicznie, pod względem kilku punktów końcowych: śmiertelności ogólnej, wymagającego hospitalizacji zaostrzenia HF oraz incydentów MACE. Analizie poddano dotąd mało zbadane w tej grupie chorych parametry odczynowości autonomicznej, mikrowoltową naprzemienność załamka T oraz odkształcenie podłużne lewej komory serca. W każdej z trzech opisanych powyżej prac uwzględniano również inne znane parametry kliniczne, takie jak: wiek chorych, choroby współistniejące, stosowane leki, LVEF, parametry laboratoryjne (poziom hemoglobiny i peptydów natriuretycznych). Badania przeprowadzono w populacji chorych leczonych optymalnie, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.

Za najważniejsze wnioski uzyskane na podstawie przeprowadzonych analiz należy uznać:

1. BRS i HRV są niezależnymi od innych parametrów klinicznych predyktorami śmiertelności ogólnej, w grupie stabilnych klinicznie pacjentów z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory, leczonych zgodnie z aktualnymi wytycznymi.
2. BRS (wspólnie z LVEF), ale nie MTWA, jest niezależnym od innych parametrów klinicznych predyktorem MACE u stabilnych pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca (LVEF do 50%) pochodzenia niedokrwiennego.
3. GLS jest ważnym, prostym w analizie, nieinwazyjnym parametrem echokardiograficznym, wyłaniającym – niezależnie od innych wskaźników klinicznych – chorych o najwyższym ryzyku zaostrzeń HF wymagających hospitalizacji, w grupie stabilnych pacjentów ambulatoryjnych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca (LVEF do 50%) pochodzenia niedokrwiennego.

9. Streszczenie pracy w języku angielskim

9.1. Background

Heart failure (HF) is a constantly growing global pandemic. While the age-adjusted prevalence of HF has been declining, the absolute number of patients with HF is increasing dramatically, imitatively to changes in the global age distribution and overall population growth. It is estimated that about 1–2% of the adult population in developed countries are people with HF [2], and according to the latest data, this problem affects from 26 to almost 38 million people worldwide [3, 4]. Despite significant advancements in pharmacological and invasive treatment (based on the widespread use of implantable cardioverter-defibrillators [ICD] and resynchronization therapy), which have contributed to the reduction of mortality, it is still high and amounts even up to 50% in the first 5 years from diagnosis [5, 6]. Owing to epidemiological studies, we know the key risk factors for the development of HF, which are: progressive age, coronary artery disease, hypertension, diabetes, obesity, heart valve disease, and metabolic syndrome. The relative contribution of risk factors to the occurrence of HF in society varies over time, and the most recent data indicate that coronary artery disease (CAD) has become a major factor in the development of HF. Depending on the research, CAD was noted as the cause of HF in the range from 23% to 73% of the studied cases, and some researchers argued that it may be the most common cause [7]. In studies on populations of patients with HF and impaired left ventricular systolic function, it is CAD that appears to be the main underlying cause of HF [8]. Moreover, it is known from autopsy studies that in patients with HF, originally classified clinically as "non-ischemic cardiomyopathy", up to one-third of patients have previously undetected CAD [9]. The coexistence of these two diseases worsens the prognosis among patients with HF and is associated with an increase in both morbidity and mortality [10, 11]. As more and more patients survive episodes of acute coronary syndromes, which is associated with increasingly better treatment strategies, it can be assumed that the number of patients with HF due to CAD may increase and become a key risk factor in years to come. In view of that, the identification of patients with HF of ischemic origin at the highest risk of death and other complicating clinical events (exacerbations of HF requiring hospitalization, non-fatal episodes of acute coronary syndromes, and strokes) seems

to be extremely crucial from a clinical point of view. This could contribute to better selection of patients requiring special, intensified cardiological care, both during hospital stays and outpatient care, and consequently to further reduction of mortality, improvement in the quality of life, and alleviation of health care budget.

To identify people at the highest risk of adverse cardiac events, first of all, one should look for parameters that are non-invasive, relatively simple to analyze, and also available to medical practitioners. Interesting in this regard may turn out to be:

a) autonomic nervous system (ANS) indicators such as baroreflex sensitivity (BRS) and short-term heart rate variability (HRV),

b) microvolt T-wave alternans (MTWA),

c) assessment of the Global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle.

The data from the literature on ANS parameters so far mainly included patients before the era of modern pharmacological treatment and widespread use of implantable devices, while the role of these indicators in the era of current guidelines for HF treatment, especially concerning the hard endpoint, which is all-cause mortality, is not entirely clear. The utility of the non-invasive parameter – MTWA has been proven in predicting incidents of malignant ventricular arrhythmias and death from an arrhythmic cause, but its role in predicting other significant complications is unclear. Finally, the growing role of advanced echocardiographic techniques based on the 2D speckle tracking echocardiography opens up wide opportunities for the use of left ventricular GLS.

9.2. The aims of the study

The doctoral dissertation aims to assess the usefulness of ANS tests (BRS and short-term HRV), MTWA analysis, as well as the GLS index, in addition to the well-known, routine clinical and laboratory parameters, in predicting the risk of adverse cardiac events in patients with significant and moderate left systolic dysfunction of ischemic origin.

Detailed goals:

1. Assessment of ANS indexes (BRS and short-term HRV) with the determination of the cut-off values of these parameters in predicting all-cause mortality in patients with significant left ventricular systolic dysfunction.
2. Assessment of the prognostic value of ANS and MTWA parameters in predicting major adverse cardiac events in patients with LVEF up to 50%.
3. Assessment of the usefulness of the left ventricular GLS index and determination of the cut-off value, in predicting exacerbation of HF requiring hospitalization in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) up to 50%.

The above goals established in three articles on which this dissertation is based: the first goal was related to the original paper No. 1 (pages: 36–45), the second goal related to the original paper No. 2 (pages: 46–67), and the third goal of the original paper No. 3 (pages: 68–80).

9.3. Methods

9.3.1. Study population

Stable HF patients (with LVEF up to 50%) treated in our outpatient clinic were consecutively enrolled in the study. Detailed inclusion and exclusion criteria are described in publications (pages: 38, 49–50, 70–71). The research protocol was approved by the Independent Bioethical Committee for Scientific Research at the Medical University of Gdańsk (NKBBN/541/2017). All participants signed informed consent to participate in the study.

9.3.2. ANS analysis

The BRS and HRV parameters were assessed in the morning hours, following the requirements for the ANS assessment. The subjects abstained from a meal for at least 4 hours and 12 hours from smoking cigarettes and drinking coffee. During the direct registration, the patient was not talked to, being observed so that the patient did not fall asleep during the tests. After 15 minutes of stabilization of the patient's cardiovascular

system, an 8-minute recording of systolic blood pressure and the length of the heart cycle (Heart period, HP) was performed. Systolic blood pressure was measured with the Ohmeda 2000 FINAPRES apparatus using a cuff placed over the middle phalanx of the third finger of the right hand. The HP recordings were recorded using the MINGOGRAF 720C. The obtained data was analyzed with the POLYAN software. The detailed methodology is described in the original papers Nos. 1 and 2 (pages 38, 51).

9.3.3. MTWA analysis

MTWA analyzes were performed during a treadmill exercise test (*Delmar Reynolds*), using the analytical spectral method (*CH2000 system, Cambridge Heart, Bedford MA, USA*), supplementing the analysis with a visual assessment conducted by the attending physician. The test was performed after the patient's skin was properly prepared. The exact description of the test protocol is described in the original paper No. 2 (page: 50). The obtained MTWA result was classified as positive, negative, non-negative, or indeterminate following the criteria adopted in the literature [12, 13].

9.3.4. Echocardiographic study

Echocardiographic evaluation was performed using the GE VIVID E9 machine (*GE Ultrasound, Horten, Norway*) equipped with the M5S cardiac transducer. Left ventricular GLS analysis was performed in 3 standard apical projections: dual-chamber, three-chamber, and four-chamber. The frame rate generated and used for the analysis was 50–80 and the image was adjusted to obtain optimal visualization of the myocardium. Acquisitions were subjected to semi-automatic analysis (*Automated Function Imaging, GE, Horten, Norway*), utilizing the acoustic marker tracking and using an external workstation with the EchoPAC Software. After manual tracing of the endocardium, marking the position of the basal segments, and the apex, the program defined the wall thickness and divided the analysis area into 6 segments, with the possibility of a manual correction in real-time. The algorithm tracked the movement of the myocardial acoustic markers, and segments with poor visualization quality were manually corrected or, if this was impossible, excluded from the analysis. The GLS value was measured at the lowest point of the negative deflection of the strain curve and presented as an average calculated from the strain value of all analyzed segments. A detailed description of the

echocardiographic examination technique as well as the analysis of individual parameters, including GLS, is contained in the original paper no. 3 (page: 71).

9.3.5. Other data

Demographic, clinical (comorbidities, right and left ventricular HF symptoms, current pharmacotherapy), and electrocardiographic parameters (QRS width) were assessed in all patients at the moment of the study enrolment. Also, the results of laboratory tests such as hemoglobin, creatinine, glucose, and brain natriuretic peptide (BNP) levels were taken into account.

9.3.6. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 11.0 software (*StatSoft, Tulsa OK, USA*) and the R 2.25.2 Software statistical environment. A comprehensive description of the statistical methods used is included in the articles included in the dissertation (pages: 39, 52, 71–72).

9.4. Results

9.4.1. Detailed results of the original study No. 1

Based on the literature, it is known that autonomic imbalance is associated with poor prognosis, especially in patients with left ventricular systolic dysfunction [14]. In addition to the well-known treatment strategies for HF, over the recent years, other treatment methods based on ANS modulation have been investigated [15–18], which as have been demonstrated, improve the quality of life of patients with HF. However, these beneficial effects were not associated with a decrease in all-cause mortality [15–20]. Possibly an appropriate selection of these patients, taking into account the initial ANS parameters that reveal the patients at the highest risk of all-cause mortality, could improve the results of these therapies. The first article on which this dissertation is based focuses on determining risk factors for all-cause mortality in patients with significantly reduced left ventricular systolic function, with particular emphasis on ANS parameters such as HRV and BRS, and on determining the most accurate cut-off values for these

parameters. The study included 205 clinically stable patients with LVEF ≤ 40%, of which the majority (62%) were patients with HF of ischemic etiology. The average follow-up period of the enrolled patients was 28 ± 9 months, during which 28 (14%) patients died. Based on the analyzes, it was found that the deceased patients were characterized (apart from lower LVEF, more frequent classification as NYHA III, and more frequent usage of digoxin) with worse ANS parameters compared to healthy subjects (Table 1, page 40). The cut-off values that most accurately predict an endpoint in the patients studied are:

- ≤ 3.0 ms/mmHg for BRS,
- ≤ 41 for the spectral power in low-frequency range expressed in normalized units (LFnu),
- ≤ 0.7 for the low frequency to high frequency ratio (LF/HF ratio),
- ≤ 25 ms for the standard deviation of the average R-R intervals of the sinus rhythm (SDNN),
- ≤ 25% for LVEF.

The results of the study indicate that the examined ANS parameters still, independently predicted all-cause mortality, even after adjusting for other well-known clinical parameters, such as LVEF, NYHA class, or the presence of ICD (Table 3, page 43). BRS was the best predictor of all-cause mortality in the studied patients (AUC 72%, sensitivity 76%, specificity 68%), whereas other autonomic parameters and LVEF had lower discriminatory powers (Table 2, page 41).

Summarizing the results of the study it was concluded that simple, non-invasively obtained parameters of ANS activity, such as BRS and short-term HRV (SDNN, LFnu, and LF/HF), are helpful in the identification of persons with increased risk of all-cause mortality amongst clinically stable patients with left ventricular systolic dysfunction treated in line with current guidelines.

9.4.2. Detailed results of the original study No. 2

The second paper on which the dissertation is based is devoted to the so-called major adverse cardiovascular events (MACE), which classically include: non-fatal myocardial infarction or stroke and cardiovascular death. MACE constitutes the main cause of morbidity and mortality in HF patients, particularly when ischemic etiology

is involved [21]. Since in the available literature, there is sparse data concerning the role of ANS and MTWA parameters in predicting MACE in patients with HF, especially in the population with a moderately reduced LVEF, it became the goal of this original study.

BRS, HRV, MTWA, and other well-known clinical parameters were analyzed in 188 ischemic HF outpatients with LVEF ≤ 50%. During 34 (14–71) months of follow-up, 56 (30%) instances were noticed.

Among the ANS parameters, only BRS, but not HRV (both time and frequency domain) proved to be statistically significant in risk prediction, and the BRS cut-off value indicating a significantly higher risk of MACE was 3 ms/mmHg (Table 2, page 67). Regarding the MTWA analysis, only a non-negative result was a significant predictor of the event (Table 2, page 67). In a multivariate Cox analysis, which included all parameters which proved to be statistically significant in the univariate test only BRS and LVEF maintained statistical significance in the prediction of MACE (Hazard ratio [HR] 2.97, 95% Confidence interval [CI] 1.35–6.36, $p < 0.006$) for BRS and (HR 1.98, 95% CI 0.61–4.52, $p < 0.038$) for LVEF (Table 2, page 67).

Based on the obtained results, BRS and LVEF were considered the best predictors of MACE, independently from other well-known clinical parameters, in patients with left ventricular systolic dysfunction of ischemic origin. Patients with BRS ≤ 3 ms/mmHg and LVEF ≤ 33% were at the highest risk of MACE occurrence during the follow-up period (Figure 3, page 64).

9.4.3. Detailed results of the original study No. 3

HF exacerbation is one of the main causes of hospitalization of patients in cardiology departments, both in the United States and Europe [22, 23]. Due to the enormous burden on health systems, as well as the constantly growing costs of treatment, it seems crucial to identify the patients with the highest risk of such events and ensure that they receive expanded ambulatory care, which would translate into a reduced number of hospitalizations and costs reduction. The third article on which this doctoral dissertation is based is devoted to this problem.

The study focuses on the usefulness of the left ventricular GLS index – a modern echocardiographic parameter that is becoming more and more important in the daily clinical practice of physicians of various specialties. The utility and prognostic value

of GLS have previously been studied in patients with a broad spectrum of cardiovascular diseases concerning a variety of endpoints, but its role in assessing the risk of hospitalization of HF exacerbation in optimally treated outpatients with LVEF up to 50% has not been fully examined.

In 193 clinically stable HF outpatients with LVEF ≤ 50%, GLS, additionally to other clinical parameters, was analyzed. During 34 (14–71) months of follow-up, 58 patients were hospitalized due to HF decompensation.

As expected, the patients who experienced an episode of HF exacerbation were older, had a wider QRS complex, more advanced NYHA functional class, lower hemoglobin, higher brain natriuretic peptide (BNP) level, they were more likely to have diabetes, chronic kidney disease, they less likely used beta-blockers but more often diuretics and digoxin (Table 1, page 73). Concerning the GLS index, it was significantly lower in patients with an episode of hospitalization due to HF exacerbation, compared to those without this event: -8.4% vs. -12.6%. The cut-off values with the highest risk of the event for GLS and the above-mentioned parameters were determined. These values were as follows:

- **GLS ≥ - 9.4%,**
- LVEF < 32%,
- Age ≥ 72 years,
- QRS ≥ 118 ms,
- Hemoglobin < 14.8 g/dl,
- BNP ≥ 214 pg/ml.

GLS with the indicated cut-off value turned out to be the parameter with the highest predictive power (AUC 81%, HR 15.16 95% CI 1.81–126.91, $p < 0.012$), with a high positive predictive value – 98% (Table 2, page 75; Table 3, page 76) and was also an independent risk factor in Cox multivariate analysis.

In conclusion, the results of the conducted analysis indicate GLS as an important prognostic indicator in the prediction of HF decompensation in patients with ischemic left ventricular dysfunction. As a relatively simple parameter, it should be routinely measured in all patients with HF.

9.5. Limitations of the study

This doctoral dissertation has some limitations. The first is the single-center nature of the study with a relatively small number of patients. This translated into a small number of HF patients with moderately reduced LVEF, although the percentage of these patients (26% in our study) reflected the structure of the entire HF patient population. Secondly, the analysis of ANS and MTWA is possible only in patients with sinus rhythm, which ruled out a significant number of patients with HF and an important concomitant disease, which is permanent atrial fibrillation. Not only the ANS parameters, MTWA analysis, but also the GLS value cannot be assessed in patients with numerous ventricular and supraventricular arrhythmias, sustained second- and third-degree atrioventricular block, and in case of ANS and MTWA also in patients with paced rhythm. Concerning echocardiographic evaluation, other types of strain such as circumferential and radial were not analyzed.

9.6. Conclusions

In this dissertation, clinically stable HF patients were examined in terms of several endpoints: all-cause mortality, HF exacerbation requiring hospitalization, and MACE incidents. Parameters of the autonomic nervous system and microvolt T-wave alternans (not fully explored in this group of patients) as well as the global longitudinal strain of the left ventricle were analyzed. In each of the three studies described above, other well-known clinical parameters were also taken into account, such as age, concomitant diseases, drugs used, LVEF, laboratory parameters (the level of hemoglobin and natriuretic peptides). The studies were conducted in a population of optimally treated patients, following the current guidelines.

The most important conclusions obtained based on the conducted analyzes are:

1. BRS and HRV are independent of other clinical parameters, predictors of all-cause mortality, in a group of clinically stable patients with significant left ventricular systolic dysfunction, treated following current guidelines.
2. BRS (along with LVEF), but not MTWA, is a predictor of MACE independently of other clinical parameters, in stable patients with left ventricular systolic dysfunction (LVEF up to 50%) of ischemic origin.
3. GLS is an important, non-invasive echocardiographic parameter that is easy to analyze and which identifies, regardless of other clinical parameters, patients with the highest risk of HF exacerbation requiring hospitalization in the group of stable outpatients with left ventricular systolic dysfunction (LVEF up to 50%) of ischemic origin.

10. Bibliografia

1. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016; 13(6): 368–378, doi: 10.1038/nrcardio.2016.25.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J. 1997; 18(2): 208–25, doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015223.
3. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014; 1(1):4–25, doi: 10.1002/ehf2.12005.
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380(9859): 2163–2196, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. Circulation. 2016; 133: 447–54, doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017 Apr; 3(1): 7–11, doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
7. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. Circulation. 1998; 97(3):282–289, doi: 10.1161/01.cir.97.3.282.
8. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J 1999; 20(6): 421–428, doi: 10.1053/euhj.1998.1280.
9. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. Circulation. 2000; 102(6): 611–616, doi: 10.1161/01.cir.102.6.611.
10. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(2): 210–218, doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.
11. Purek L, Laule-Kilian K, Christ A, et al. Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure. Heart. 2006; 92(5): 598–602, doi: 10.1136/hrt.2005.066464

12. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ.: Interpretation and Classification of Microvolt T-Wave Alternans Tests. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002; 13(5): 502–512,
doi: 10.1046/j.1540-8167.2002.00502.x.
13. Verrier RL, Klingenheben T, Malik M, et al. Microvolt T-Wave Alternans Physiological Basis, Methods of Measurement, and Clinical Utility—Consensus Guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(1), 1309–1324, doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.029.
14. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet. 1998; 351(9101): 478–84, doi: 10.1016/s0140-6736(97)11144-8.
15. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. J Card Fail. 2014; 20(11): 808–816, doi: 10.1016/j.cardfail.2014.08.009.
16. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015; 36(7): 425–433, doi: 10.1093/eurheartj/ehu345.
17. Abraham W, Zile M, Weaver F, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. JACC: Heart Failure. 2015; 3(6): 487–496, doi: 10.1016/j.jchf.2015.02.006.
18. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. Eur J Heart Fail. 2014; 16(9): 977–983, doi: 10.1002/ejhf.138.
19. De Ferrari GM, Stolen C, Tuinenburg AE, et al. Long-term vagal stimulation for heart failure: Eighteen month results from the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) trial. Int J Cardiol. 2017; 244: 229–234, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.036.

20. Gold M, Veldhuisen DV, Hauptman P, et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(2): 149–158, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525.
21. Lavoie L, Khoury H, Welner S, et al. Burden and Prevention of Adverse Cardiac Events in Patients with Concomitant Chronic Heart Failure and Coronary Artery Disease: A Literature Review. Cardiovasc Ther. 2016; 34(3): 152–160, doi: 10.1111/1755-5922.12180.
22. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2010; 8(1): 30–41, doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
23. Blecker S, Paul M, Taksler G, et al. Heart Failure–Associated Hospitalizations in the United States. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(12): 1259–67, doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.038.

Linki do artykułów

Pierwsza praca oryginalna: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/63303

Druga praca oryginalna: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/68060

Trzecia praca oryginalna: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0225829