

Multicentrická observační prospektivní studie zaměřená na úroveň diagnostiky a léčby chronického srdečního selhání v České republice – MOST-HF. Zdůvodnění a plán studie

(Multicentric Observational prospective cohort Study of the Heart Failure outpatients management in the Czech Republic – MOST-HF. Rationale and Design)

Filip Málek^a, Miloš Táborský^b, Ivan Málek^c, Tomáš Paleček^d, Lenka Špinarová^e, Jiří Vítovec^e, Jindřich Špinar^e, Vojtěch Melenovský^c, Jan Krejčí^e, Aleš Linhart^d, Radek Pudil^f, Petr Ošťádal^a, Jiří Veselý^g, Jana Kubátová^h, Jana Unar Vinklerová^h

^a Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^c Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^d II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^e I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Brno

^f I. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy Hradec Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^g EDUMED s.r.o., Náchod

^h Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 11. 2022

Přijat: 8. 11. 2022

Dostupný online: 21. 11. 2022

Klíčová slova:

Farmakoterapie

Chronické srdeční selhání

Nefarmakologická léčba

Péče o ambulantní pacienty

Keywords:

Chronic heart failure

Medical therapy

Non-pharmacological therapy

Outpatients care

SOUHRN

Výskyt syndromu chronického srdečního selhání v České republice je odhadován na téměř tři procenta celé populace a počet nemocných se stále zvyšuje. Cílem observační studie je zmapovat aktuální stav farmakologické a nefarmakologické léčby a úroveň péče o ambulantní pacienty s chronickým srdečním selháním.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

The prevalence of chronic heart failure syndrome is estimated to almost three percent of the total population in the Czech Republic and the number of patients still increases. The aim of the observational study is to map the current status of the medical and non-pharmacological therapy and the level of chronic heart failure outpatient care.

Úvod

Chronické srdeční selhání je komplexní klinický syndrom, který se manifestuje symptomy a/nebo objektivními známkami u pacientů se strukturálním a/nebo funkčním srdečním poškozením vedoucím ke zvýšení plicních tlaků srdečních komor a/nebo neadekvátnímu srdečnímu výdeji v klidu či během zátěže.^{1,2} Prevalence

onemocnění dosahuje 2 % v dospělé populaci vyspělých států, u osob starších 70 let je to i více než 10 % a v posledních letech se ve všech rozvinutých státech zvyšuje. V České republice byla prevalence srdečního selhání v roce 2018 přes 280 tisíc nemocných.³ Péče o pacienty se srdečním selháním se opírá o pravidelně aktualizované doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti. Pokroky v léčbě srdečního selhání vedou k poklesu mortality na toto onemocnění, ale

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail: filip.malek@centrum.cz
DOI: 10.33678/cor.2022.118

i k poklesu hospitalizací. Účinnost léčebných postupů na pokles mortality a morbidit se v souladu s principy medicíny založené na důkazech potvrdila pro podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, beta-blokátorů, antagonistů mineralokortikoidních receptorů, blokátorů receptoru angiotenzinu a inhibitorů neprilysinu, gliflozinů a dále u koronární revaskularizace, chirurgické léčby chlopenních vad, použití implantabilních defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčby u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.⁴ Situaci v České republice se v minulosti věnoval registr akutního srdečního selhání AHEAD, který byl vytvořen pro zhodnocení profilu a prognózy pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání v deseti centrech s katetizačním sálem a v pěti regionálních nemocnicích. Registr AHEAD byl zahájen v roce 2006 a ukončen v roce 2011. Analýza dat přinesla množství významných informací pro zlepšení péče o pacienty.⁵

Registr a observační studie MOST-HF se zaměří na populaci pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS), kteří jsou léčeni ambulantně.

Cíle studie

Cílem studie je analyzovat a popsat stav diagnostiky a léčby srdečního selhání v České republice. V oblasti parametrů diagnostiky se studie zaměří na využití echokardiografie a stanovení koncentrace natriuretických peptidů. V oblasti léčby se studie zaměří na úroveň farmakologické léčby včetně dosažení maximálních tolerovaných dávek léků s prognostickým dopadem a na úroveň přístrojové léčby (implantace defibrilátoru a přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu).

Plán studie

Studie je plánována jako multicentrická, prospektivní a neinterventní (observační). Sběr dat bude probíhat v podmínkách běžné klinické praxe ambulancí srdečního selhání kardiologických center (AmbSS) a v kardiologických ambulancích (KarAmb), které deklarují péči o pacienty s CHSS.

Výběr pacientů a zařazovací kritéria

Zařazení mohou být nemocní, kteří splňují všechna následující kritéria: věk vyšší než nebo roven 18 let, v ambulantní péči, splňující diagnostická kritéria srdečního selhání (podle univerzální definice dle Bozkurtové et al., tj. s přítomností nebo anamnézou symptomů způsobených strukturální a/nebo funkční srdeční abnormalitou a zároveň zvýšenou koncentrací natriuretického peptidu typu B (BNP) ≥ 35 pg/ml nebo N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) ≥ 125 pg/ml).²

V plánu je zařadit 2 000 pacientů. Jedno centrum by mělo zařadit minimálně 30 pacientů, optimální počet je 50 účastníků. Do registru budou zařazení pacienti s CHSS vyšetření například v jeden den v týdnu (AmbSS) nebo

během jednoho týdne v měsíci (KarAmb). Způsob zařazení pacientů do registru, případně volba konkrétního dne nebo týdne je na výběru pracoviště.

Metodika sběru dat

Potřebné údaje budou zjištěny při vstupním vyšetření pacienta a po 12 měsících sledování. Přehled sledovaných parametrů uvádí souhrnně tabulka 1. Mezi vstupním vyšetřením a kontrolou po 12 měsících pacient absolvuje běžné kontroly dle zvyklostí jednotlivých pracovišť. Data z těchto běžných kontrol zaznamenávána do registru nebudou (s výjimkou záznamů o nežádoucích účincích farmakoterapie).

Kvalita života bude posouzena s využitím české jazykové mutace dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Dotazník je určen ke zhodnocení toho, jak pacient vnímá svůj zdravotní stav, příznaky srdečního selhání, jejich dopad na fyzické a sociální funkce a celkovou kvalitu života za poslední dva týdny.⁷ Dotazník vyplňuje přímo pacient.

Při kontrole po 12 měsících zkoušející lékaři provedou znovu odhad mortality dle metodiky MAGGIC a dále zaznamenají do databáze, zda došlo k následujícím událostem: úmrtí, mimořádná kontrola pro zhoršení srdečního selhání v ambulanci, hospitalizace pro srdeční selhání a jejich počet v posledním roce, jakákoliv hospitalizace z jiných důvodů než srdeční selhání a jejich počet v posledním roce, indikace k ortotopické transplantaci srdce (OTS) nebo implantaci levostranné mechanické srdeční podpory (LVAD), provedená OTS nebo implantace LVAD.

Pozornost bude v průběhu sledování pacientů věnována také případným nežádoucím účinkům léčby. Všechny pozorované závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky (tj. nepříznivé reakce označené jako související se sledovanou farmakoterapií nebo přístrojovou

Tabulka 1 – Přehled sledovaných parametrů registru MOST-HF

Demografické a biometrické údaje
Osobní a rodinná anamnéza se zaměřením na kardiovaskulární onemocnění a běžné komorbidity, návyky, covid-19
Funkční stav a kvalita života
Symptomy
Fyzikální vyšetření
Instrumentální vyšetření – EKG a echokardiografie, případně rtg hrudníku
Laboratorní vyšetření
Farmakologická léčba srdečního selhání – generický název léčiva, celková denní dávka a její zdůvodnění, případně absence lékové skupiny v medikaci a některé další informace
Přístrojová a intervenční léčba srdečního selhání – druh léčby, rok zavedení
Další opatření – dietní a režimová opatření, edukace, rehabilitace, využití nástrojů telemedicíny
Predikce mortality dle metodiky MAGGIC*

* Viz citace ⁶.

vou léčbou) musejí být nahlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Hlášení provádí zkoušející lékař pomocí formuláře dostupného na webových stránkách.

Do registru MOST-HF lékař zaznamená pouze název nežádoucího účinku, zda byl závažný (viz definice výše) a zda a kdy byl hlášen SÚKL. Záznamy o nežádoucích účincích se provádějí průběžně po celou dobu účasti pacienta ve studii.

Registr bude spravován pomocí zabezpečené webové softwarové platformy REDCap (Research Electronic Data Capture) hostované na Masarykově univerzitě (Brno, Česká republika). REDCap je navržen a validován pro sběr dat v klinickém výzkumu, poskytuje intuitivní rozhraní, auditní záznamy pro sledování manipulace s daty, možnost exportu dat a importu do běžných statistických balíčků.⁸ Proškolení zkoušející lékaři či studijní sestry/koordinátoři získají přístup do databáze REDCap pomocí osobního uživatelského jména a hesla. Data budou sbírána a analyzována v pseudonymizované formě. Každému účastníkovi studie tedy bude přiřazen kód, pod nímž budou jeho údaje zaznamenávány do registru. Klíč k identifikaci pacientů bude bezpečně uložen v centru, kde jsou pacienti sledováni. Všechna zúčastněná centra se zavazují zacházet s osobními údaji účastníků studie dle platné legislativy, zejména zákona č. 110/2019 Sb., o zpracování osobních údajů. Základní poučení o ochraně osobních údajů je součástí informací pro pacienta a formuláře informovaného souhlasu s účastí ve studii. Podrobnější informace jsou účastníkům poskytnuty v samostatném dokumentu.

Statistická rozvaha

V souladu s cíli této observační studie – analyzovat a popsat stav diagnostiky a léčby srdečního selhání v České republice – není plánována aplikace metod konfirmační statistiky a formální testování hypotéz, použité metody budou deskriptivní a exploratorní.

Sledované spojité parametry (např. věk, laboratorní parametry) budou popsány pomocí následujících statistik: počet pacientů s vyplněnou hodnotou (n), průměr, směrodatná odchylka, medián, minimum a maximum. Binární a kategoriální parametry (např. pohlaví, výskyt jednotlivých komorbidit) budou prezentovány jako absolutní a relativní četnosti.

Predikce mortality dle metodiky MAGGIC bude provedena zkoušejícími lékaři v rámci vstupního vyšetření i kontroly po 12 měsících. Odhadnuto bude vždy jednoleté a tříleté riziko úmrtí. Odhady spočítané na kontrole po 12 měsících budou porovnány vůči své vstupní hodnotě pomocí párového t-testu (případně jeho neparametrické alternativy Wilcoxonova testu). Bude použita hladina významnosti $\alpha = 5\%$.

Chybějící data nebudou nahrazována. Do analýzy budou zahrnuti všichni pacienti splňující zařazovací kritéria.

Podrobný popis statistických metod a analyzovaných parametrů bude součástí Plánu statistických analýz (SAP) vytvořeného před uzamčením databáze.

Aby byla řádným způsobem zajištěna práva a bezpečnost účastníků studie a integrita získaných výzkumných dat, budou tato studie a sběr dat do registru prováděny

v souladu s platnou verzí protokolu, relevantními národními legislativními požadavky a mezinárodními standardy, kterými jsou především: zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění, vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, v platném znění, správná klinická praxe dle Mezinárodní komise pro harmonizaci, ve znění nejnovější aktualizace ICH E6 (R2), Helsinská deklarace, ve znění nejnovější aktualizace (r. 2013).

Studie se zúčastní pouze osoby starší 18 let. Do studie nebudou zařazovány osoby v akutním stavu, se sníženou úrovní vědomí nebo v bezvědomí, s omezenou způsobilostí k právním úkonům nebo s omezenou osobní svobodou aj.

Pacienti splňující kritéria náboru budou osloveni s nabídkou účasti ve studii. Zkoušející lékař pacientovi srozumitelně vysvětlí principy, uspořádání a cíle studie. V případě, že si oslovený bude přát do studie vstoupit, bude získán informovaný souhlas včetně podpisu formuláře. Účastníci obdrží stejnopis informovaného souhlasu a informace ke zpracování osobních údajů dle platné legislativy. Účastník má právo kdykoliv ukončit svou účast ve studii z jakéhokoliv důvodu nebo i bez jeho uvedení. Předčasné ukončení účasti nesmí negativně ovlivnit další zdravotnické úkony nebo péči, která bude pacientovi poskytována. Dle platné legislativy je tato neintervenci (observační) studie ohlášena Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a etické komisi (etickým komisím).

Registr a observační studie MOST-HF jsou nekomerčním klinickým výzkumem z iniciativy odborné společnosti.

Financování

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128).

Literatura

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
2. 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;27:387–413.
3. Táborský M, Skála T, Lazárová M, et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. *ESC Heart Fail* 2021;8:3800–3808.
4. Pavlušová M, Klimeš J, Špinar J, et al. Chronické srdeční selhání – dopad onemocnění na pacienty a zdravotní systém v České republice: retrospektivní analýza typu cost-of-illness. *Cor Vasa* 2018;60:e224–e233.
5. Špinar 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.
6. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.
7. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245–1255.
8. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) – a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377–381.