

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Krzysztof Bury

Promotor: prof. dr hab. Grzegorz Gajos

Temat pracy doktorskiej: „Obraz polskiej populacji chorych z niewydolnością serca włączonych do Heart Failure Long Term Registry oraz ocena rokowania chorych w obserwacji rocznej” – monografia

Wstęp

Niewydolność serca (HF) staje się jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny, ale również narastającym problemem ekonomicznym i społecznym. Szacuje się, iż na świecie jest około 26 milionów ludzi z HF. Paradoksalnie poprawa rokowania zarówno w ostrych stanach, jak i przewlekłych chorobach kardiologicznych prowadzi do wzrostu liczby chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Pomimo postępu, jaki dokonał się w ciągu ostatnich dwóch dekad, perspektywy dla chorych z HF są nadal niepomyślne, a współczynnik przeżycia jest gorszy niż w przypadku raka piersi, jelita czy prostaty. Frakcja wyrzutowa lewej komory wciąż odgrywa zasadniczą rolę w wyborze odpowiedniej terapii pacjentów z przewlekłą HF. Wytyczne z 2016 roku wprowadziły trzy typy HF opierając się w dużej mierze na pomiarze frakcji wyrzutowej lewej komory (HFmrEF, HFpEF, HFfrEF). W Polsce brak jest rejestrów epidemiologicznych chorych z niewydolnością serca, jak również danych na temat charakterystyki demograficzno-klinicznej oraz rokowania u chorych z poszczególnymi typami niewydolności serca wprowadzonymi w 2016 roku. Przeprowadzone przez ESC rejestry chorych z HF (Heart Failure Pilot Survey, Heart Failure Long Term Registry) są pierwszymi rejestrami z tak dużą bazą danych klinicznych umożliwiającymi szczegółowe poznanie HF.

Cele pracy

Zasadniczym celem rozprawy doktorskiej jest scharakteryzowanie polskiej populacji chorych z niewydolnością serca włączonych do Heart Failure Long Term Registry oraz ocena rokowania chorych w obserwacji rocznej.

Dodatkowymi celami projektu są:

1. Opisanie charakterystyki, przebiegu klinicznego i rokowania chorych z trzema typami niewydolności serca (HFfrEF, HFpEF, HFmrEF), z szczególnym uwzględnieniem niewydolności serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF) na podstawie polskiej populacji chorych z niewydolnością serca włączonych do Heart Failure Long Term Registry.
2. Poznanie podobieństw i odrębności niewydolności serca wśród polskiej populacji chorych w stosunku do chorych włączonych do Heart Failure Long Term Registry w innych krajach europejskich.

Metodyka

ESC-HF Long Term Registry był prospektywnym, wieloośrodkowym, obserwacyjnym badaniem prowadzonym w 211 ośrodkach kardiologicznych w 21 krajach europejskich

i śródziemnomorskich, które są członkami ESC. Ośrodki rekrutowały chorych w jednym stałym dniu tygodnia przez 12 kolejnych miesięcy. Chorzy byli w obserwacji przez okres 12 miesięcy. Co 3 miesiące wykonywano wizytę telefoniczną, a po 12 miesiącach wizytę w ośrodku. Chorzy, którzy nie mogli zgłosić się do ośrodka na wizytę końcową, mieli wykonane wizyty telefoniczne. Jako badacz uczestniczyłem w procesie selekcji naszego ośrodka, a następnie poszukiwałem i rekrutowałem chorych zarówno do pilotażowej części rejestru oraz do ESC-HF Long Term Registry. Przeprowadzałem wizyty włączające do rejestru oraz wizyty kontrolne zgodnie z protokołami obu rejestrów. Zbierałem wszystkie możliwe dane zgodnie z wymogami protokołu i wprowadzałem je do bazy obu rejestrów.

Do polskiej części ESC-HF Long Term Registry włączono 1202 chorych w pierwszej fazie rejestru od maja 2011 do kwietnia 2013 roku (778 chorych hospitalizowanych i 424 chorych ambulatoryjnych). Do rejestru w pierwszej fazie we wszystkich krajach włączono 12 440 chorych.

Kryteria włączenia

Do rejestru włączano chorych od maja 2011 roku do kwietnia 2013 roku. Wszyscy pacjenci ambulatoryjni oraz wszyscy pacjenci przyjmowani do Oddziału w wyznaczonym wcześniej jednym dniu w tygodniu byli zapraszani do udziału w rejestrze. W związku z tym w do badania włączano następujących pacjentów:

- pacjenci ambulatoryjni z przewlekłą HF zdiagnozowani zgodnie z oceną kliniczną odpowiedzialnego kardiologa w ośrodkach uczestniczących;
- pacjenci hospitalizowani w oddziale kardiologii lub intensywnej terapii kardiologicznej z powodu ostrej niewydolności serca (de novo lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca), u których konieczne było leczenie dożylnie (leki inotropowe, rozkurczające naczynia lub leki moczopędne).

Kryteria wyłączenia

- wiek poniżej 18 roku życia;
- brak pisemnej zgody chorego na udział w rejestrze.

Żadne dane nie zostały zebrane przed przekazaniem pacjentowi szczegółowych informacji na temat badania i uzyskaniu podpisanej świadomej zgody.

Analiza statystyczna

Zmienne nominalne zostały przedstawione jako liczności i procenty, natomiast zmienne ciągłe jako średnia wraz z odchyleniem standardowych i medianą wraz z pierwszym i trzecim kwartylem. Normalność rozkładów została przetestowana testem Shapiro-Wilka lub Kolmogorova-Smirnova-Lillieforsa w przypadku dużych liczebności. Analiza wariancji lub test Kruskala-Wallisa zostały użyte do porównania zmiennych ciągłych pomiędzy trzema

grupami EF. Zmienne nominalne zostały porównane testem χ^2 Pearsona lub dokładnym testem Fishera

(z wykorzystaniem symulacji Monte-Carlo dla tablic większych niż 3×3). Analizę przeżycia przeprowadzono z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera. Porównanie krzywych przeżycia przeprowadzono z użyciem testu log-rank. Założono, że na statystyczną istotność wskazuje p mniejsze od 0.05. Przedstawione przedziały ufności – 95%. Do opracowania baz danych i analizy statystycznej wyników zostało wykorzystane oprogramowanie JMP® 14.2.0 (SAS Institute Inc., USA, 2018).

Wyniki

Największą grupę stanowili chorzy z HFrEF (61.15%), następnie chorzy z HFmrEF (19.63%) oraz chorzy z HFpEF (19.22%). Zdecydowaną większość polskich chorych stanowili chorzy hospitalizowani (64.73%). Istotnie częściej hospitalizowani byli chorzy z HFpEF (76.19%, $p < 0.001$). Poszczególne grupy chorych (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) różniły się istotnie pod względem wiekowym, odpowiednio: 65.94, 71.03, 62.26 ($p < 0.001$). Większość chorych stanowili mężczyźni (72.52%). Obserwowano istotne różnice w rozkładzie płci w zależności od typu HF ($p < 0.001$). W grupie mężczyzn częściej występował typ HFrEF (81.06%), a kobiety częściej występowały w grupie HFpEF (50.65%). Obserwowano istotne różnice w wartości BMI w zależności od typu HF (HFmrEF, HFpEF, HFrEF), odpowiednio: 28.55, 29.08, 27.97 kg/m² ($p = 0.037$).

Średnie wartości EF w poszczególnych typach HF (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) wynosiły odpowiednio: 42.86%, 57.46%, 26.03%. Obserwowano istotne różnice w wartościach skurczowego i rozkurczowego CTK w poszczególnych typach HF. Wartości CTK w poszczególnych typach HF (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) przedstawiały się następująco: SBP 129.02, 134.89, 120.56 mmHg ($p < 0.001$), DBP 77.04, 79.88, 74.71 mmHg ($p < 0.001$). Najczęstszą przyczyną HF była choroba niedokrwienna serca (52.49%). Kolejnymi przyczynami były: kardiomiopatia rozstrzeniowa (23.63%), wady zastawkowe (9.73%), nadciśnienie tętnicze (5.66%) oraz kardiomiopatia tachyarytmiczna (2.08%). Wśród wad zastawkowych dominowały wady zastawki mitralnej (68.38%) i aortalnej (49.57%). Występowały istotne różnice w rozkładzie etiologii pomiędzy poszczególnymi typami HF ($p < 0.001$). W grupie chorych z HFpEF w porównaniu do HFrEF i HFmrEF, częściej dominowała etiologia nadciśnieniowa (19.48%) oraz wada zastawkowa (26, 41%). U chorych z HFrEF istotnie częściej występowała kardiomiopatia rozstrzeniowa (32.38%). U chorych z HFmrEF ChNS była obecna u 50% chorych.

Najczęstszą chorobą współistniejącą z HF było nadciśnienie tętnicze występujące u 61.15% populacji włączonej do badania. Zabieg CABG był przeprowadzony u średnio u 12.9% chorych, a zabiegi PCI u 33.67%. Migotanie przedsionków (AF) obserwowano u 44.09% chorych i występowały różnice w rozkładzie AF w poszczególnych typach HF

(p=0.046). Zauważono istotnie częstsze występowanie AF u chorych z HFpEF. Cukrzyca była obecna u 31.67% i nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania cukrzycy w poszczególnych typach HF. Przewlekła choroba nerek była obecna u 24.21% chorych, POChP u 14.06%, miażdżycza tętnic obwodowych (PAD) u 13.49%. Po przebytych udarze mózgu / TIA było 11.48% chorych z HF. Stan po operacji zastawki aortalnej obserwowano u 7.99% chorych, jednak istotnie częściej w grupie chorych z HFpEF(p=0.017). Obserwowano trend częstszego występowania żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej w grupie HFrEF (6.39%, p=0.059). Zaburzenia funkcji tarczycy współistnieją u 12.93% (niedoczynność tarczycy u 5.36%, nadczynność tarczycy u 7, 57% uczestników rejestru). Dysfunkcja wątroby dotyczyła 6.07% chorych. Z powodu depresji chorowało 3.58% chorych z HF. Obturacyjny bezdech był obecny u 3.6% chorych. Aktualna choroba nowotworowa współistniała z HF u 2.41% chorych. Występowały istotne różnice w rozkładzie częstości występowania nałogu palenia papierosów zarówno aktualnie, jak i w przeszłości pomiędzy poszczególnymi typami niewydolności serca (p<0.001). Zauważono, iż zarówno aktualny nałóg palenia papierosów, jak również nikotynizm w przeszłości występował częściej w grupie u chorych z HFrEF. Nałogiem tym obarczonych jest łącznie 57.89% chorych. Stwierdzono również istotne różnice w rozkładzie częstości spożywania alkoholu pomiędzy trzema typami HF i zaobserwowano, iż najrzadziej alkohol spożywali chorzy z HFpEF (p<0.001). Spożywanie alkoholu w przeszłości podawało 63.79% chorych. Aktualnie alkohol spożywało 50.4% chorych.

Wśród chorych hospitalizowanych 90.82% było przyjętych z powodu dekompensacji niewydolności serca, a 9.18% jako nowo rozpoznana niewydolność serca. Najczęstszymi przyczynami hospitalizacji były: HF (88.89%), migotanie przedsionków (29.84%), zawał serca (22.09%), dysfunkcja nerek (14.86%), niekontrolowane NT (13.18%), arytmia komorowa (10.72%), ostry zespół wieńcowy (8.14%). Stwierdzono istotne różnice w rozkładzie profilu klinicznego pomiędzy trzema typami HF (p<0.001), zauważając częstsze występowanie ACS / HF w grupie HFmrEF oraz wysokonanadciśnieniową HF w grupie HFpEF. Dominującym profilem klinicznym we wszystkich typach HF była jednak dekompensacja HF (73.39%), a następnie ostry zespół wieńcowy/ HF (7.88%), nadciśnieniowa HF (6.72%), obrzęk płuc (5.17%), prawokomorowa HF (5.34%) i wstrząs kardiogeny (1.94%). Dominowali chorzy w klasie NYHA III (47.01%), natomiast chorych w klasie NYHA II oraz NYHA IV było odpowiednio 27.66% i 25.32%. Wśród chorych przyjętych do szpitala 11.72% wymagało leków inotropowych. Nie było istotnych różnic w częstości stosowania leków inotropowych, jak również diuretyków i nitratów pomiędzy wszystkimi typami HF. ACEi / ARB otrzymywało 88.23% polskich chorych włączonych do rejestru. Przyczynami braku stosowania ACEi była nietolerancja leku (38.84%) oraz przeciwwskazania do stosowania leku (21. 90%). Docelową dawkę osiągnęło 39.89% chorych. Sartany stosowało średnio 11.21% chorych. Beta adrenolityki stosowało średnio 92.42% chorych i występowały różnice w stosowaniu tej grupy

leków pomiędzy 3 typami HF ($p < 0.001$). Wśród chorych, którzy nie otrzymywali beta adrenolityku ponad 38% chorych miało przeciwwskazania do stosowania leku, a nie tolerowało go 19.28% chorych. Docelową dawkę osiągnęło 24.4% chorych. Antagonistów aldosteronu otrzymywało średnio 70.68% uczestników rejestru. Docelową dawkę osiągnęło 39, 57% polskich chorych. Diuretyki otrzymywało średnio 82.22%, a drugi diuretyk 22.25% chorych.

Leki p/płytkowe stosowało 55.52% chorych: (HFmrEF – 59.4%, HFpEF – 45.41%, HFfrEF – 57.46%, $p=0.003$), a antykoagulanty u średnio 45% chorych: (HFmrEF 37.61%, HFpEF 51.53%, HFfrEF 46.69%, $p=0.008$). Statyny otrzymywało średnio 69.76% polskich chorych (HFmrEF – 74.79%, HFpEF – 68.56%, HFfrEF – 68.51%, $p > 0.05$). Digoksynę przyjmowało średnio 24.94% pacjentów, przy czym istotnie częściej była stosowana w grupie HFfrEF ($p < 0.001$), Blokery kanału wapniowego przyjmowało średnio 10.78% chorych, istotnie częściej w grupie HFpEF ($p < 0.001$) W leczeniu cukrzycy leki doustne przyjmowało średnio 47.31% chorych, a insulinę 29.67%. CRT zostało zaimplantowane u 9.52% chorych. Wskazania do implantacji posiadało 9.44% włączonych chorych, u 71.17% z nich zaplanowano wszczepienie urządzenia. ICD zostało wszczepione u 26.15% chorych. Wskazania do implantacji ICD posiadało 21.39% włączonych chorych, u 71.89% z nich zaplanowano zabieg. W trakcie hospitalizacji zmarło 18 chorych (2.34%). Nie obserwowano istotnych różnic w śmiertelności wewnątrzszpitalnej pomiędzy różnymi typami HF. Śmiertelność całkowita w rocznej obserwacji polskiej populacji chorych z HF wynosiła 11.18%. Nie obserwowano istotnych różnic w śmiertelności całkowitej pomiędzy trzema typami HF. W grupie chorych ambulatoryjnych śmiertelność w obserwacji rocznej wynosiła 4.01% i nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy trzema typami HF. W polskiej grupie chorych hospitalizowanych śmiertelność w obserwacji rocznej wynosiła 14.66% i nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy trzema typami HF.

Podsumowując, w niniejszym badaniu pacjenci z HFfrEF byli młodszy niż pacjenci z HFpEF, częściej byli to mężczyźni. Pacjenci z HFfrEF byli rzadziej hospitalizowani. Wartości CTK były w tej grupie istotnie niższe niż w HFpEF i HFmrEF. Wśród chorych z HFfrEF dominowała etiologia niedokrwienne. Poziom peptydów natriuretycznych był wyższy w HFfrEF niż u pacjentów z HFpEF. Poszerzenie wymiaru lewej komory było istotnie większe w grupie chorych z HFfrEF, co wiąże się z patologicznym remodelingiem elektrycznym i częstszym współwystępowaniem LBBB w tej grupie chorych, ale również z częstszym występowaniem niedomykalności zastawki mitralnej. Częściej obserwowano hipoperfuzję obwodową oraz trend częstszego występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Pacjenci z HFpEF byli starsi niż pacjenci z HFfrEF i HFmrEF, częściej były to kobiety oraz częściej byli hospitalizowani. NT i AF występowały częściej w tej grupie chorych. Istotnie częściej dominowała etiologia nadciśnieniowa oraz zastawkowa. Pacjenci z HFpEF mieli wyższe wartości BMI oraz CTK. Istotnie rzadziej palili papierosy, jak również rzadziej

spożywali alkohol. Schemat przebudowy lewej komory w HFpEF charakteryzował się prawidłową wielkością lewej komory i wysoką częstością występowania przerostu lewej komory oraz powiększenia lewego przedsionka. Większa częstość AF i obecność powiększenia lewego przedsionka może sugerować niekorzystny remodeling elektryczny lewego przedsionka w tej grupie chorych. Obrzęki, poszerzenie żył szyjnych i szmer stenozy zastawki aortalnej występowały istotnie częściej w tej grupie chorych. Częściej w tej grupie rozpoznawano świeżą HF w grupie chorych hospitalizowanych. Niekontrolowane NT było istotnie częstszą przyczyną hospitalizacji w grupie HFpEF. Rzadziej stosowano u chorych z HFpEF leki z grupy MRA oraz beta adrenolityki w porównaniu do HFmrEF oraz HRrEF. Istotnie częściej pacjenci z HFpEF otrzymywali leki z grupy blokerów kanału wapniowego. Leki przeciw płytkowe istotnie rzadziej stosowane były w grupie HFpEF, a antykoagulanty istotnie częściej w grupie chorych z HFpEF w porównaniu do pozostałych typów HF.

Charakterystyka kliniczna chorych z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory mieści się pomiędzy chorymi z HFrEF oraz HFpEF z niektórymi wyjątkami. Zawał serca był najczęstszą przyczyną hospitalizacji w grupie HFmrEF w porównaniu do chorych z HFrEF i HFpEF. Ta grupa chorych dominowała wśród chorych ambulatoryjnych. W etiologii dominowała choroba niedokrwienna serca. Wśród chorób współistniejących najczęstszą był przebyty zawał serca / choroba niedokrwienna serca oraz najczęściej w tej grupie wykonano zabieg CABG. Furosemid był istotnie rzadziej stosowany w grupie HFmrEF. Częściej stosowano w tej grupie leki p/płytkowe. Chorzy z HFmrEF plasowali się pomiędzy HFrEF i HFpEF w następujących parametrach: rozkładzie wieku, płci, BMI, HR, SBP, klasie NYHA, statusie rodzinnym, historii HF, czynnikach ryzyka, NTproBNP, LVDD, LVH, lekach inotropowych, stosowaniu ACEI, beta adrenolityków, MRA, iwabradyny.

W polskiej populacji chorych większość stanowili chorzy hospitalizowani (64.73%) i proporcje te były odwrotne niż w całej europejskiej populacji rejestru. Śmiertelność całkowita w rocznej obserwacji polskiej populacji chorych nie różniła się pomiędzy trzema typami HF.

Pacjenci z HFmrEF w polskiej populacji chorych włączonych o rejestru podobnie jak pacjenci z HFmrEF w całej europejskiej bazie rejestru, posiadali wiele cech bardziej typowych dla HFrEF niż HFpEF. Te podobieństwa między HFrEF i HFmrEF mogą sugerować, iż HFmrEF reprezentuje chorych z HFrEF, których frakcja wyrzutowa lewej komory poprawiła się lub są to chorzy z HFrEF we wczesnym stadium choroby. Grupa chorych HFmrEF mogła obejmować zarówno pacjentów ze wczesnym stadium HFrEF, u których EF poprawiła się, jak i dobrze leczonych chorych z chorobą o etiologii niedokrwiennej, u których zmiany EF były opóźnione, ale również chorych, którzy wyzdrowieli po zapaleniu mięśnia sercowego czy chorych z HFpEF ze stopniowym spadkiem EF. Być może wykonanie seryjnych echokardiogramów w trakcie trwania rejestru, jak również dalsza obserwacja tej grupy chorych

z wykonywaniem echokardiogramów pozwoliłaby na bardziej precyzyjne poznanie tej grupy chorych.

Stwierdzono niższą śmiertelność całkowitą w rocznej obserwacji polskiej populacji chorych z HF w porównaniu do śmiertelności całkowitej obserwowanej w europejskiej populacji chorych włączonych do rejestru Heart Failure Long Term Registry zarówno wśród chorych ambulatoryjnych (4.01% vs 8.1%) oraz hospitalizowanych (14.66% vs 23.6%). Częstość stosowania podstawowych grup leków zalecanych w HF (ACE Inhibitorów / sartanów) w polskiej grupie chorych była podobna do grupy europejskich chorych, natomiast częstość stosowania beta adrenolityków oraz antagonistów aldosteronu była wyższa wśród polskich. W polskiej populacji chorych zaobserwowano wyższą częstość osiągnięcia maksymalnej dawki we wszystkich trzech grupach leków w porównaniu europejskiej populacji chorych włączonych do rejestru Heart Failure Long Term Registry.

Wnioski

1. Charakterystyka polskiej populacji chorych włączonych do Heart Failure Long Term Registry była zróżnicowana w zależności od typu niewydolności serca (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) pod względem danych demograficznych, etiologii, chorób współistniejących, czynników ryzyka, badania przedmiotowego, niektórych parametrów laboratoryjnych, elektrokardiograficznych i echokardiograficznych oraz stosowanej farmako-terapii. Pomimo tego rokowanie w rocznej obserwacji polskiej populacji chorych z niewydolnością serca nie różniło się pomiędzy trzema typami niewydolności serca.
2. Zaobserwowano, że pacjenci z niewydolnością serca z pośrednią frakcją wyrzutową w obrazie kliniczno-demograficznym, etiologii, częstości występowania chorób współistniejących, wybranych parametrach laboratoryjnych, elektrokardiograficznych i echokardiograficznych klasyfikują się pomiędzy chorymi z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową a chorymi z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory. W charakterystyce klinicznej bliżej im jednak do pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.
3. Wykazano, iż polska populacja chorych z niewydolnością serca z uwzględnieniem jej trzech typów jest podobna w wielu aspektach kliniczno--demograficznych do całej populacji rejestru. W porównaniu do całej populacji rejestru w polskiej populacji chorych częściej występowała etiologia niedokrwienna, częściej stosowano beta adrenolityki i antagonistów aldosteronu, częściej osiągnano docelowe dawki podstawowych grup leków zalecanych w niewydolności serca oraz stwierdzono niższą śmiertelność całkowitą w obserwacji rocznej.

Summary

Introduction

Heart failure (HF) is becoming one of the greatest challenges to modern medicine, as well as a growing economic and social problem. It is estimated that about 26 million people worldwide are affected by the condition. Paradoxically, prognosis improvement in both acute and chronic cardiology diseases leads to the increase in the number of patients with chronic heart failure. Despite the progress that was made over the last two decades, the outlook for HF patients is still rather poor, with survival rate being worse than in the case of breast, colorectal or prostate cancer. Left ventricular ejection fraction still plays a major role in the choice of relevant therapy for patients with chronic HF, with three types of HF being distinguished in the 2016 guidelines, based mainly on the measurement of the left ventricular ejection fraction (HFmrEF, HFpEF, HFfrEF). In Poland, there are no disease registries for heart failure patients; therefore, there are no data concerning clinical and demographic characteristics, as well as prognosis in case of patients with particular heart failure types introduced in 2016. The registries of heart failure patients conducted by ESC (Heart Failure Pilot Survey, Heart Failure Long Term Registry) are the first registries featuring such an extensive clinical database, thus enabling a thorough exploration of the heart failure issue.

Dissertation objectives

The fundamental objective of the doctoral dissertation is to characterise the Polish population of heart failure patients enrolled in the Heart Failure Long Term Registry, as well as assess the subjects' prognosis during a one-year follow-up.

Additional objectives of the project include:

1. Describing the characteristics, clinical course and outlook for three heart failure types (HFfrEF, HFpEF, HFmrEF), with particular focus on heart failure with midrange left ventricular ejection fraction (HFmrEF) based on the Polish population of heart failure patients included in the Heart Failure Long Term Registry;
2. Exploring the similarities and differences of heart failure among the Polish patients affected by the condition compared to the patients included in the Heart Failure Long Term Registry in other European countries.

Methodology

ESC-HF Long Term Registry was a prospective, multi-centre, observational study conducted at 211 cardiology centres in 21 European and Mediterranean ESC member countries. The patients were recruited at the Sites on one regular day of the week for the subsequent 12 months, with patients being monitored for 12 months. Every three months a visit via a telephone call was performed, and an on-site visit was scheduled after 12 months. The patients that could

not report to the on-site end of study visit were reached via a telephone call. As an investigator I participated in the recruitment process at our Site; then, I searched and recruited patients for both pilot part of the registry and the ESC-HF Long Term Registry. I conducted registry enrolment visits and follow-up visits according to the protocols of both registries, as well as gathered all the possible data according to protocol requirements and entered them into the databases of both registers. 1202 patients were enrolled in the Polish part of ESC-HF Long Term Registry during the 1st phase of the registry between May 2011 and April 2013 (778 inpatients and 424 outpatients). In all countries, 12 440 patients were enrolled in the registry during the first phase.

Inclusion criteria:

Patient enrolment took place between May 2011 and April 2013. All outpatients and inpatients admitted to the Ward on a previously selected, given day of the week were invited to participate in the registry. Therefore, the following patients were enrolled in the study:

- Outpatients with chronic heart failure diagnosed according to the clinical assessment of the responsible cardiology specialist at the participating sites.
- Patients hospitalised at the cardiology ward or cardiac intensive care unit due to acute heart failure (de novo or chronic heart failure exacerbation) requiring intravenous therapy (inotropic agents, vasodilators or diuretics).

Exclusion criteria:

- Patient under 18 years of age.
- No patient's written consent for participation in the registry.

No data have been collected prior to presenting the patient with detailed information regarding the study and obtaining the written informed consent.

Statistical analysis

Nominal variables were presented as sizes and percentages, while continuous variables as an average with standard deviation and median along with third and fourth quartile. The normality of distribution was tested using the Shapiro-Wilk test or the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors tests in case of large sample size. Variance analysis or the Kruskal-Wallis test were used for comparison of continuous variables between the three EF groups. Nominal variables were compared using the Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test (using Monte Carlo simulation for tables larger than 3 × 3). Survival analysis was conducted with the use of the Kaplan-Meier estimator, while the survival curves were compared using the log-rank test. It was assumed that $p < 0.05$ indicates statistical significance. Presented confidence intervals are equal to 95%. JMP[®] 14.2.0 (SAS Institute Inc., USA, 2018) software was used to develop databases and perform the statistical analysis of the results.

Results

Patients with HFrEF constituted the largest group (61.15%), followed by HFmrEF (19.63) and HFpEF (19.22%) patients. Inpatients comprised the largest group among Polish participants (64.73%). Patients affected by HFpEF were hospitalised significantly more often (76.19%, $p < 0.001$). Specific patient groups (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) differed significantly with regard to age, respectively: 65.94, 71.03, 62.26 years of age ($p < 0.001$). Men constituted majority of patients (72.52%). Significant differences in gender distribution were observed depending on the HF type ($p < 0.001$). In the men group the HFrEF type was more frequent (81.06%), and women were more often in the HFpEF group (50.65%). Significant differences in BMI values, depending on heart failure type (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) were observed, amounting to, respectively: 28.55, 29.08, 27.97 kg/m² ($p = 0.037$). Mean EF values within the particular HF types (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) were, respectively: 42.86%, 57.46%, 26.03%. Significant differences in systolic and diastolic blood pressure values were observed across the particular HF types, with BP values in particular groups (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) being as follows: SBP 129.02, 134.89, 120.56 mmHg ($p < 0.001$), DBP 77.04, 79.88, 74.71 mmHg ($p < 0.001$). Ischemic heart disease constitutes the most frequent cause of heart failure (52.49%), followed by dilated cardiomyopathy (23.63%), valvular heart disease (9.73%), hypertension (5.66%) and tachycardia-induced cardiomyopathy (2.08%). Diseases of mitral (68.38%) and aortic (49.57%) valve prevailed among valvular heart diseases. There were significant differences in the etiology distribution between individual HF types ($p < 0.001$). In the group of patients with HFpEF compared to HFrEF and HFmrEF, more often dominated hypertensive etiology (19.48%) and valvular disease (26, 41%). Dilated cardiomyopathy was significantly more common in patients with HFrEF (32.38%). CAD was present in 50% of patients in patients with HFmrEF. The most common comorbidity was hypertension, which occurred in 61.15% of the study population. On average, CABG was performed in 12.9%, and PCI in 33.67% of the patients. Atrial fibrillation (AF) was observed in 44.09% of patients and there were differences in the distribution of AF in individual types of HF ($p = 0.046$). Significantly more frequent occurrence of AF in patients with HFpEF was noted. Diabetes occurred in 31.67% of the patients, with no significant differences of disease prevalence among particular HF types. Chronic kidney disease was present in 24.21% of the patients; COPD – in 14.06%, and peripheral artery disease (PAD) occurred in 13.49% of the patients. 11.48% of patients with heart failure had a history of stroke/transient ischemic attack (TIA). 7.99% of the patients had a history of aortic valve surgery; however, it significantly more often occurred among patients with HFpEF ($p = 0.017$). An increased prevalence of venous thromboembolic disease was observed within the HFrEF group (6.39%, $p = 0.059$). Thyroid disorders were present in 12.93% of the patients (5.36% of registry participants were affected by hypothyroidism and 7.57% by hyperthyroidism). Hepatic dysfunction manifested in 6.07% of the patients.

3.58% of heart failure sufferers were affected by depression. 2.14% of the patients suffered from active cancer.

There were significant differences in the distribution of prevalence of cigarette smoking addiction both currently and in the past between types of heart failure ($p < 0.001$). It was noted that both the current and past smoking were more common in the group of patients with HF_{rEF}. A total of 57.89% of patients are affected by this addiction. There were also significant differences in the distribution of alcohol prevalence between the three types of HF and it was observed that patients with HF_{pEF} were the least likely to consume alcohol ($p < 0.001$). Past alcohol consumption was reported by 63.79% of patients. Currently 50.4% of patients consumed alcohol. Among inpatients, 90.82% were admitted due to decompensated heart failure, while 9.18% were admitted with newly diagnosed heart failure. The following constituted the most frequent hospitalisation causes: heart failure (88.89%), atrial fibrillation (29.84%), myocardial infarction (22.09%), kidney failure (14.86%), uncontrolled hypertension (13.18%), ventricular arrhythmia (10.72%), acute coronary syndrome (8.14%). Significant differences in the distribution of the clinical profile were found between 3 types of HF ($p < 0.001$), noting the more frequent occurrence of ACS / HF in the HF_{mrEF} group and high-pressure HF in the HF_{pEF} group. However, the dominant clinical profile in all HF types was HF decompensation (73.39%) followed by acute coronary syndrome / HF (7.88%), hypertensive HF (6.72%), pulmonary edema (5.17%), right-ventricular HF (5.34%) and cardiogenic shock (1.94%)

NYHA class III patients prevailed (47.01%), while class II and class IV patients amounted to, respectively, 27.66% and 25.32%. Among patients admitted to the hospital, 11.72% required inotropic treatment. There were no significant differences between all heart failure types regarding the frequency of use of inotropic agents, diuretics and nitrates. 88.23% of Polish patients enrolled in the registry received ACE/ARB. Drug intolerance (38.84%) and contraindications to drug use (21.90%) were the main reasons for avoiding angiotensin-converting enzyme inhibitor use. 39.89% of the patients achieved target drug dose. On average, 11.21% of the patients used sartans. On average, 92.42% of patients used beta blockers and there were differences in the use of this group of drugs between 3 types of HF ($p < 0.001$). Contraindications to drug use occurred in over 38% of the patients, with 19.28% being intolerant to it and 24.4% achieving the target dose. An average of 70.68% patients received aldosterone receptor antagonists, with 39.57% achieving the target dose. Diuretics were administered to 82.22% of the patients, with 22.25% receiving a second diuretic agent. 55.52% of the affected received antiplatelet drugs while, on average, anticoagulants were administered to 45% of the patients. On average, 69.76% of the Polish patients received statins Digoxin was administered to, on average, 24.94% of the patients, significantly more often in the HF_{pEF} group ($p < 0.001$). In case of diabetes treatment, 47.31% of the patients received oral agents and

29.67% received insulin. CRT was implanted in 9.52% of the affected, with indications for use occurring in 9.44% of the enrolled patients; in 71.17% device implantation was planned. ICD was implanted in 26.15% of the affected, with indications for use occurring in 21.39% of the enrolled patients; in 71.89% device implantation was planned. 18 patients (2.34%) died during the hospitalisation. No significant differences in inter-hospital mortality were observed between various heart failure types. Total mortality during the one-year follow-up of Polish HF patient population amounted to 11.18%. No significant differences were observed in total mortality between the three types of heart failure. Within the outpatient group, mortality during the one-year follow-up equaled 4.01%; no significant differences were determined between the three heart failure types. Among Polish inpatients, mortality during the one year follow-up amounted to 14.66%, and no significant differences across the three heart failure types were established.

In conclusion, within the framework of this study patients with HFrEF were younger than those with HFpEF; men were affected more frequently. HFrEF patients were less often hospitalised. BP values were significantly lower in this group than among HFpEF and HFmrEF sufferers. Ischemia was the prevailing cause among the patients with HFrEF. Natriuretic peptides level was higher in HFrEF patients than in HFpEF ones. The increase of the left ventricular size was significantly larger in patients with HFrEF, which is linked to pathological cardiac electrical remodeling, more frequent LBBB co-occurrence and mitral valve insufficiency among these patients. Peripheral hypoperfusion and increased prevalence of venous thromboembolic disease were also observed more often. Patients with HFpEF were older than those affected by HFrEF and HFmrEF; more often they were women and were hospitalised. NT and AF were also present more often within this patient group. Causes of hypertensive and valvular origin were found significantly more often. In patients with HFpEF, BMI and BP values were higher; these participants, however, were significantly less often addicted to nicotine and consumed alcohol less frequently. Left ventricular remodeling pattern in HFpEF was characterised by normal LV size and high prevalence of left ventricular hypertrophy and left atrial enlargement. Higher atrial fibrillation prevalence and presence of left atrial enlargement may suggest adverse left ventricular electrical remodeling within this group of patients. Oedema, jugular vein distension and aortic valve stenosis murmur occur significantly more often among these patients. Patients who presented with HF for the first time were more frequently found within the inpatient group. Uncontrolled hypertension was a significantly more frequent cause of hospitalisation among the HFpEF patients. MRAs and beta-blockers were less frequently administered to HFpEF patients in comparison to those with HFmrEF and HFrEF. Patients affected by HFpEF received calcium channel blockers significantly more often. Antiplatelet medications were significantly less often used in the HFpEF group, while anticoagulants were significantly more often administered to HFpEF patients in comparison to participants with other HF types.

The group of patients with mid-range left ventricular ejection fraction fell between the patients with HFrEF and HFpEF, although with some exceptions. Myocardial infarction constituted the most frequent cause of hospitalisation among patients with HFmrEF in comparison with HFrEF and HFpEF patients; this group prevailed among outpatients. Ischemic heart disease was listed among most common causes. Prior myocardial infarction/ischemic heart disease constituted the prevalent comorbidities. CABG procedure was completed most often within this group. Furosemide was significantly less often administered to the patients with HFmrEF, with antiplatelet medication being used more frequently. HFmrEF patients ranked between HFrEF and HFpEF patients in regard to the following parameters: the distribution of age, gender, BMI, HR, SBP, NYHA class, family status, HF history, risk factors, NTproBNP, LVDD, LVH, inotropic agents, the use of ACEI, beta-blockers, MRAs and Ivabradine.

Inpatients (64.73%) constituted the majority among the Polish study population, with these proportions being opposite to those in the entire European registry population. No difference with regard to total mortality was determined across the three heart failure types during the one-year monitoring of Polish study population.

Polish patients with HFmrEF enrolled in the registry, as well as HFmrEF patients included in the whole European registry database, were characterised by numerous attributes typical of patients affected by HFrEF rather than HFpEF. Such similarities between HFrEF and HFmrEF may suggest that HFmrEF might be attributed to either those HFrEF patients, whose left ventricular ejection fraction had improved or those in the early stages of the disease [110]. A group comprised of those affected by HFmrEF could have also included the following patients: those in the early stage of HFrEF, where the EF had improved; those with a disease of ischemic origin, receiving appropriate treatment, with delayed changes in ejection fraction; those who recovered from myocarditis, and patients with HFpEF with gradually decreasing ejection fraction[110]. Perhaps performing a serial echocardiography during the course of the registry, along with further monitoring of this patient group with the performance of multiple echocardiograms, would allow to obtain a more detailed insight into this patient group.

A lower total mortality during the year follow-up of Polish study population was demonstrated in comparison to the total mortality observed within the European population of patients enrolled in the Heart Failure Long Term Registry both among outpatients (4.01% vs 8.1%) and inpatients (14.66% vs 23.6%).The frequency of use of basic drug classes recommended in HF (ACE inhibitors/sartans) in the Polish study population is similar to the European patient group, while the frequency of use of beta-blockers and aldosterone antagonists is higher in Polish patients. A higher frequency of achieving the target dose was observed among Polish patients in all three drug classes in comparison to the European population of patients enrolled in the Heart Failure Long Term Registry.

Conclusions

1. The characteristics of the Polish population of patients included in the Heart Failure Long Term Registry varied depending on the type of heart failure (HFmrEF, HFpEF, HFrEF) in terms of demographic data, etiology, comorbidities, risk factors, physical examination, some laboratory parameters, electrocardiographic and echocardiographic and pharmacotherapy. Despite this, the prognosis for the one year follow-up of the Polish population of patients with heart failure was not different between the three types of heart failure.
2. It was observed that patients with heart failure with midrange ejection fraction in the clinical-demographic profile, etiology, incidence of co-existing diseases, selected laboratory, electrocardiographic and echocardiographic parameters are classified between patients with heart failure with reduced ejection fraction and patients with heart failure with preserved ejection fraction. however, they are closer to patients with heart failure with reduced ejection fraction.

It has been demonstrated that the Polish population of patients with heart failure including its three types is similar in many clinical-demographic aspects to the european registry population. In comparison to the european registry population, ischemic etiology was more frequent in the Polish population of patients, beta blockers and aldosterone antagonists were more frequently used, target doses of basic groups of drugs recommended in heart failure were more often achieved, and lower overall mortality was observed in one year follow-up.