

### Heart rate response to exercise in heart failure patients: The prognostic role of metabolic–chronotropic relation and heart rate recovery



Pavel Hajdusek<sup>a,1</sup>, Martin Kotrc<sup>a,1</sup>, Josef Kautzner<sup>a,1</sup>, Vojtech Melenovsky<sup>a,1</sup>, Eva Benesova<sup>b,2</sup>, Petr Jarolim<sup>c,3</sup>, Jan Benes<sup>a,\*,1</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine- IKEM, Prague, Czech Republic

<sup>b</sup> Institute for History of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

MUDr. Jan Beneš, Ph.D.

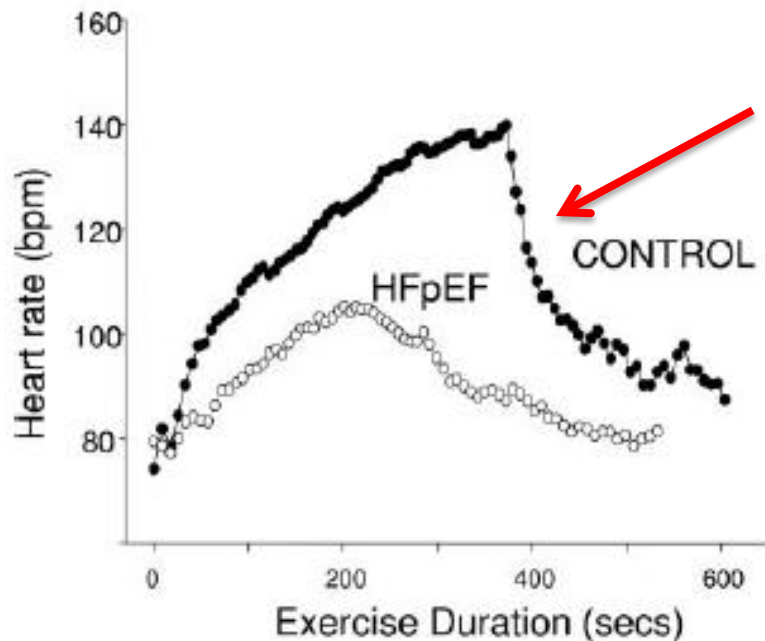
Klinika kardiologie IKEM

XXVI. výroční sjezd ČKS

Brno, 7.5.2018

## Zotavení tepové frekvence (heart rate recovery)

- Rychlost poklesu tepové frekvence po ukončení zátěže
- Reflektuje aktivitu parasymptatiku (n. vagus)



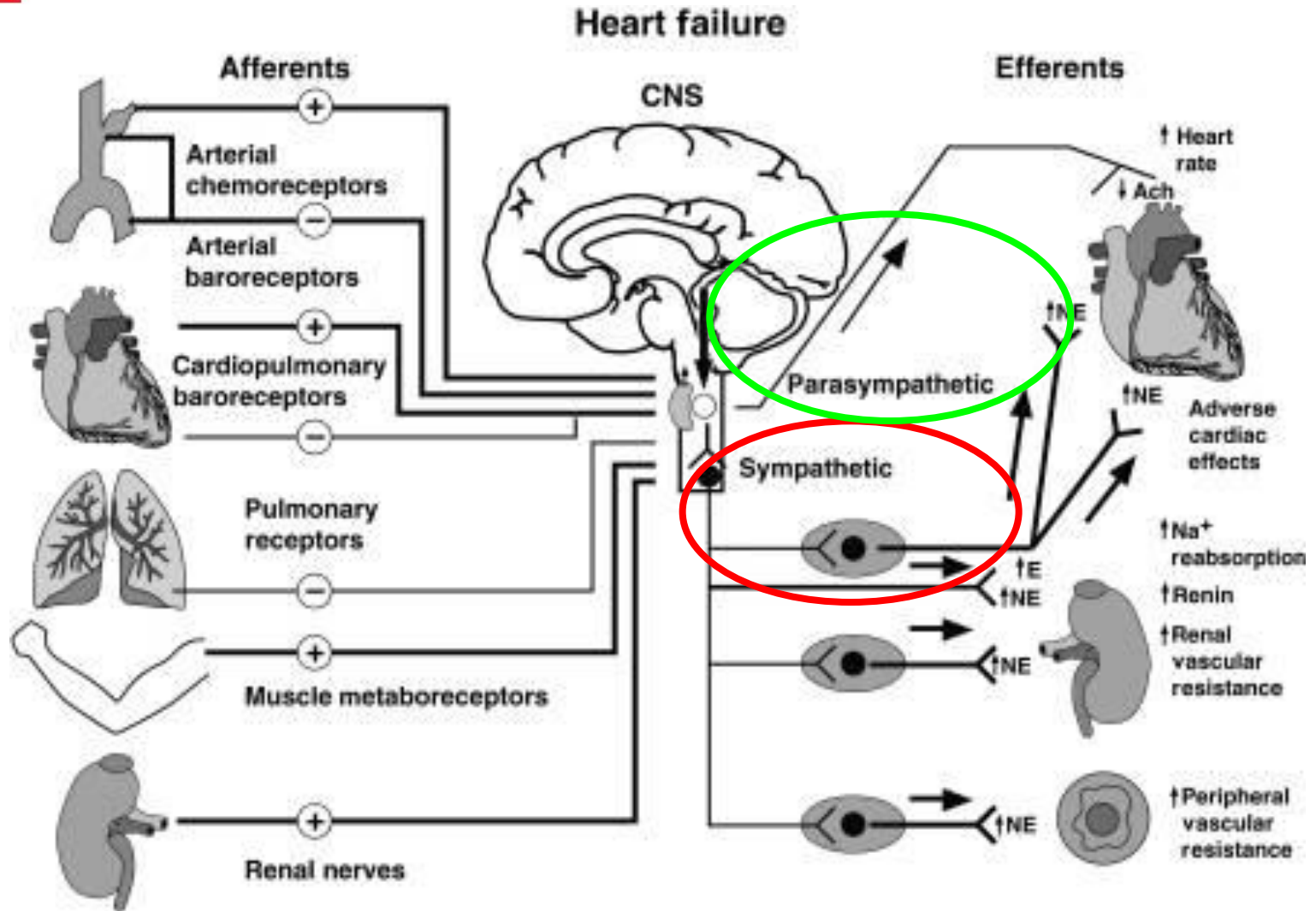
## Heart rate recovery u zdravých osob

5713  
asymptom.  
osob

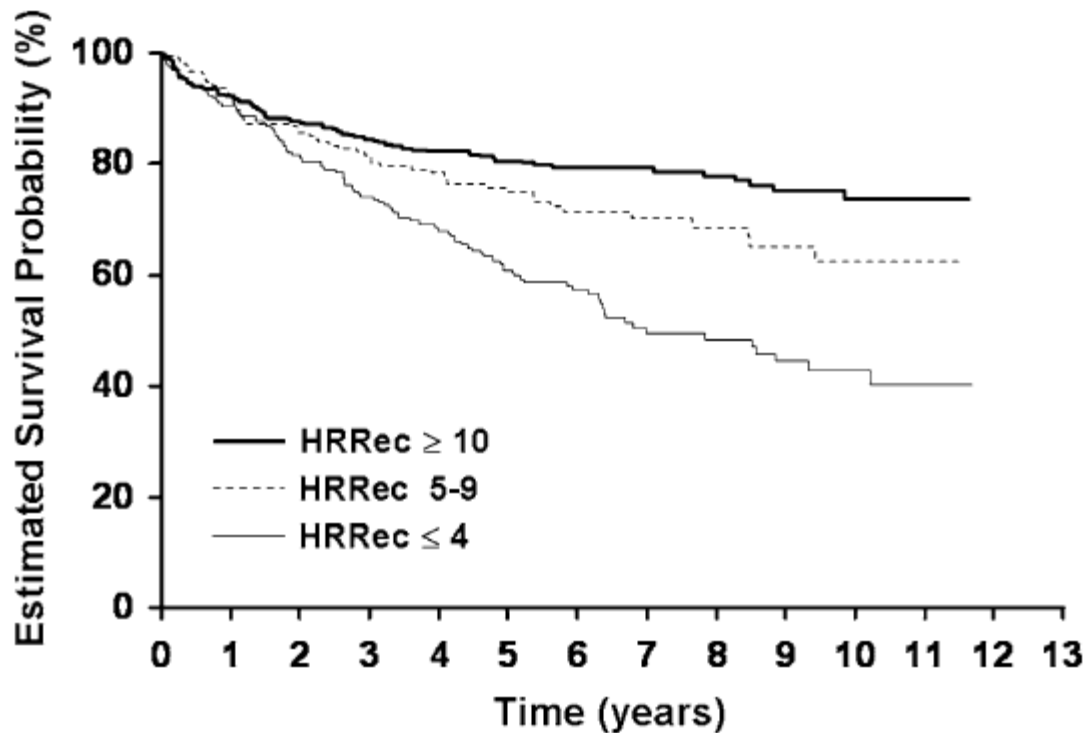
- zátěžový test (1967 a 1972)
- doba sledování 23 let
- 81 náhlých úmrtí

Variable	Death from Any Cause (N=1516)		Sudden Death from Myocardial Infarction (N=81)	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>Resting heart rate &gt;75 beats/minute†</b>				
Univariate analysis	1.31 (1.20–1.74)	<0.001	3.92 (1.91–8.00)	<0.001
Multivariate analysis	1.89 (1.60–2.24)	<0.001	3.46 (1.60–7.44)	0.001
<b>Increase during exercise &lt;89 beats/minute‡</b>				
Univariate analysis	2.13 (1.79–2.52)	<0.001	6.18 (2.37–16.11)	<0.001
Multivariate analysis	1.51 (1.26–1.81)	<0.001	3.98 (1.49–10.61)	0.006
<b>Decrease at 1 min after cessation of exercise &lt;25 beats/minute§</b>				
Univariate analysis	1.54 (1.30–1.84)	<0.001	2.20 (1.02–4.74)	0.04
Multivariate analysis	1.27 (1.06–1.53)	<0.001	2.06 (0.92–4.59)	0.08

# IKE+M Parasympatikus u srdečního selhání



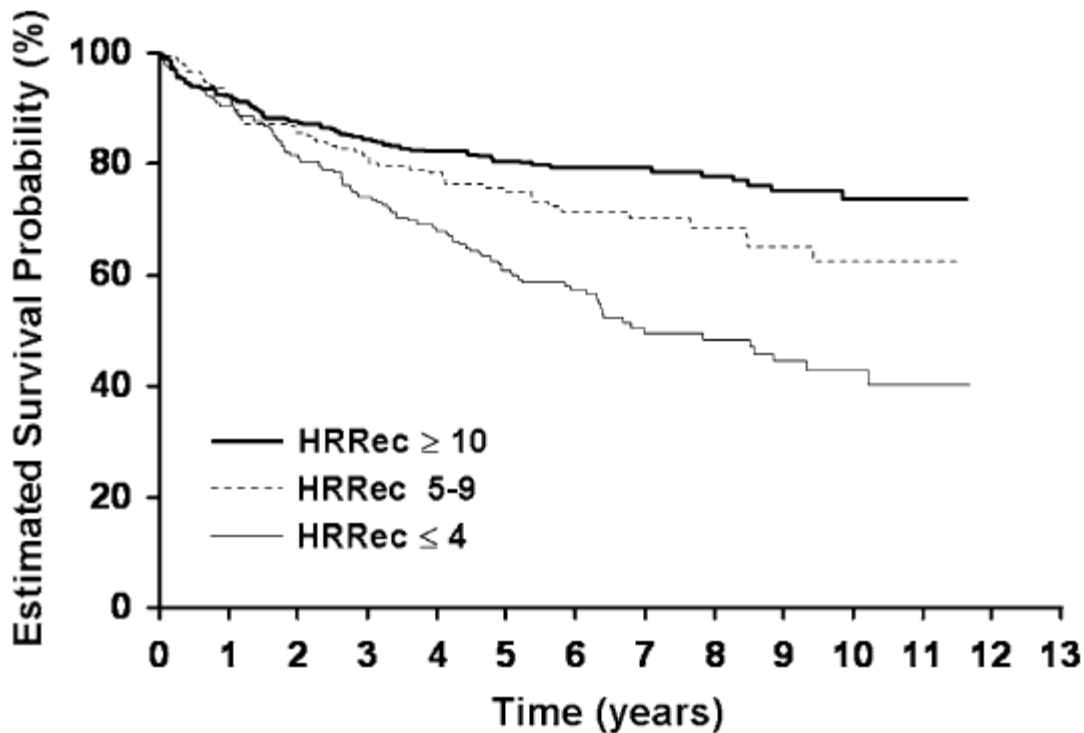
# Heart rate recovery u srdečního selhání



## HFrEF pacienti

- EF LK 24,5%
- 87% pac. léčených ACEi/ARB

## Heart rate recovery u srdečního selhání



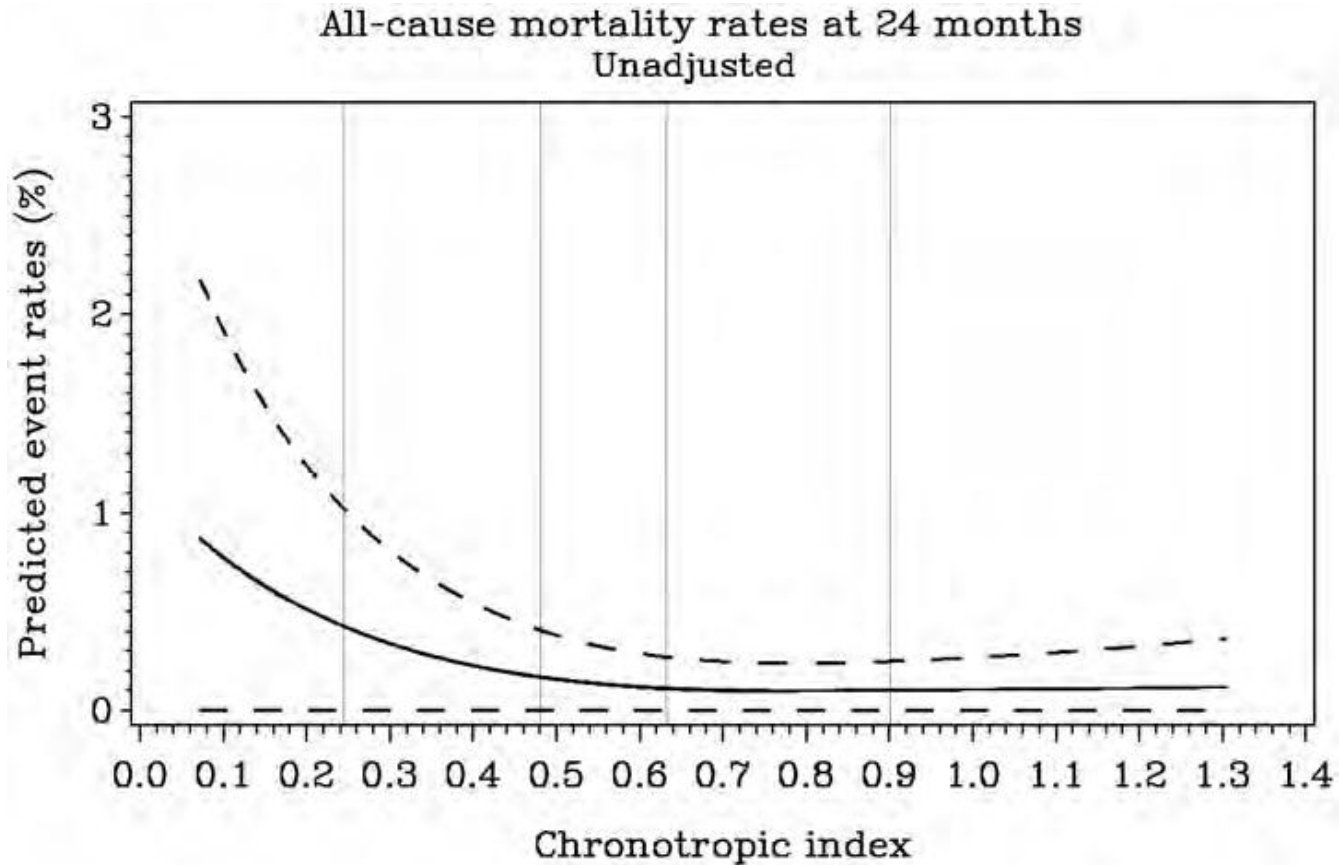
### HFrEF pacienti

- EF LK 24,5%
- 87% pac. léčených ACEi/ARB

### ALE

- jen 32% pac. léčených  $\beta$ -blokátory
- údaj o ICD neuveden

# Kardioakcelerace a srdeční selhání (HF-ACTION)

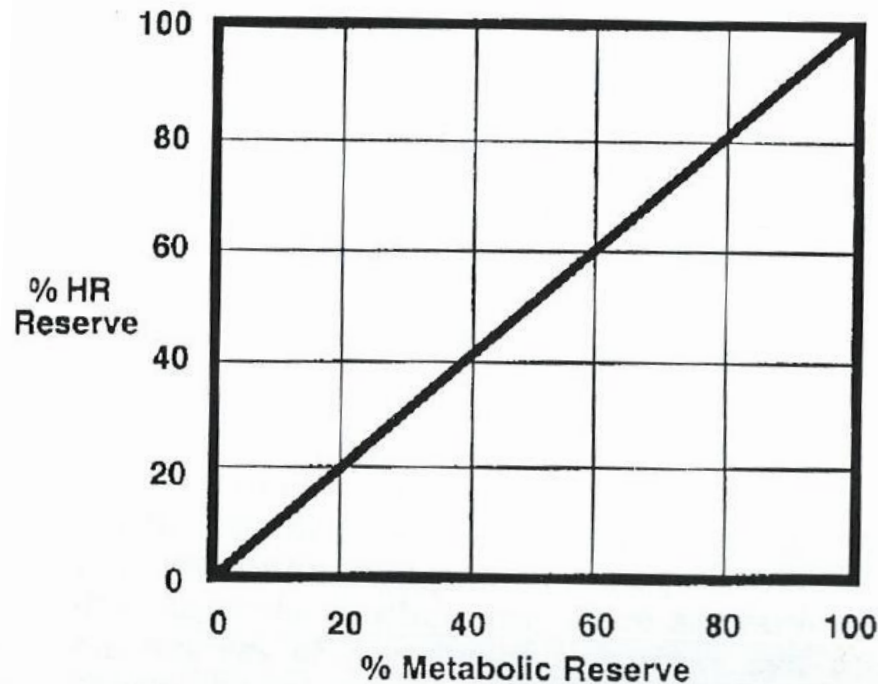


$$CI = \left[ \frac{(HR_{peak\ exercise} - HR_{rest})}{(220 - věk - HR_{rest})} \right]$$

- Popisuje akcelerační část zátěžového testu
- Vztah mezi **tepovou rezervou** při zátěži a **metabolickou rezervou** je **lineární (metabolic-chronotropic relation, MCR slope)**
- U zdravých jedinců (MCR slope je cca 1)  
MCR slope < 0,8 → chronotropní inkompetence



## Wilkoffův model metabolicko-chronotropní závislosti



$$HR_{stage} = \left[ (220 - věk - HR_{rest}) \times \frac{(METS_{stage} - 1)}{(METS_{rest} - 1)} \right] + HR_{rest}$$

- Analyzovat **metabolicko-chronotropní závislost** (kardioakceleraci) u adekvátně léčených pacientů se srdečním selháním
- Analyzovat **zotavení tepové frekvence**
- Analyzovat **prognostickou úlohu obou parametrů**

78 pacientů +  
25 kontrol

97,4% beta-blok.

92% ACEi/ARB

83,3% MRA

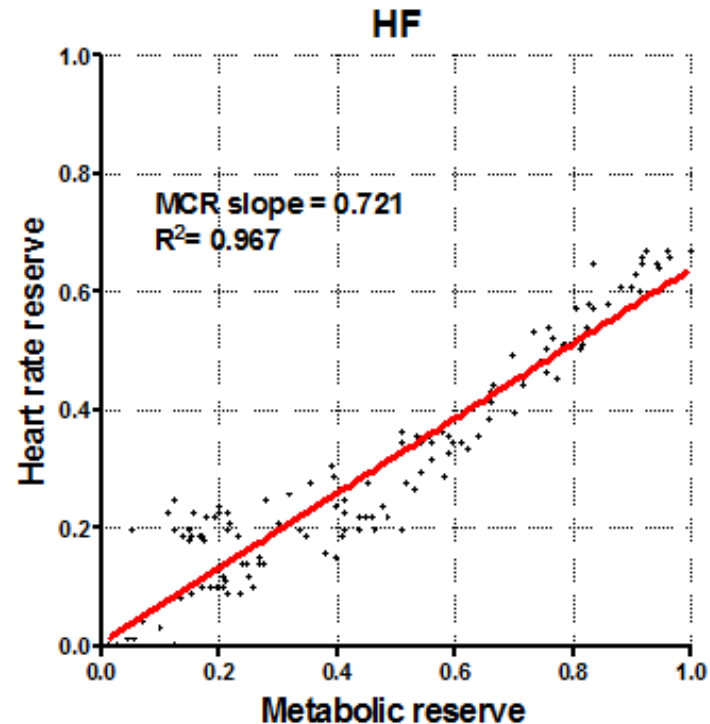
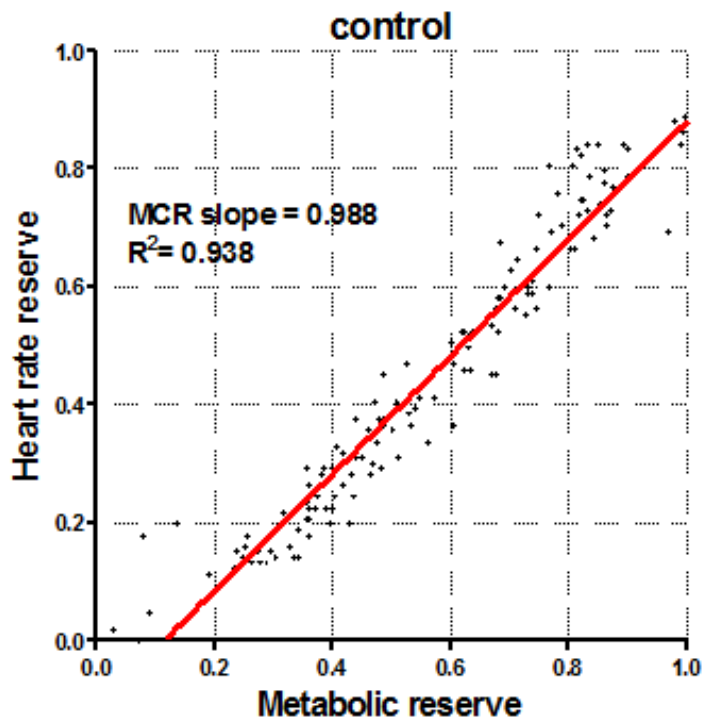
30,8% ICD

23,1% BiV-ICD

Characteristic	Controls (n = 25)	HF (n = 78)	p-Value
Age (yrs)	50.3 ± 7.8	52.4 ± 8.1	0.26
Male gender (%)	88.0%	85.9%	0.78
Body mass index (kg. m <sup>-2</sup> )	28.4 ± 2.5	27.5 ± 4.0	0.27
<i>Heart failure and comorbidities</i>			
Ischemic HF cause (%)	-	47.4%	<0.0001
HF duration (yrs)	-	5.7 ± 6.6	<0.0001
NYHA class	1.0 ± 0.0	2.7 ± 0.6	<0.0001
Diabetes mellitus (%)	0	28%	<0.0001
eGFR (ml/s/1.73 m <sup>2</sup> )	1.52 ± 0.25	1.18 ± 0.33	<0.0001
<i>Cardiac function</i>			
Resting heart rate (min <sup>-1</sup> )	74.3 ± 9.3	78.7 ± 11.7	0.09
Systolic/diastolic BP (mmHg)	120 ± 16/84 ± 12	110 ± 17 / 71 ± 11	0.02/ <0.0001
LV ejection fraction (%)	60 ± 0	23.5 ± 6.3	<0.0001
LV end-diastolic dimension (mm)	50.3 ± 5.2	70.8 ± 8.8	<0.0001
<i>Therapy</i>			
Beta-blocker therapy and dose (0-3)	0, 0	97.4%, 1.4 ± 0.7	<0.0001
ACEi/ARB therapy	0	92%	<0.0001
Furosemide therapy and daily dose (mg)	0	95%, 89.3 ± 67.3	<0.0001
Mineralocorticoid receptor antagonist	0	83.3%	<0.0001
<i>Cardiopulmonary exercise</i>			
Systolic/diastolic BP at peak exercise (mmHg)	194 ± 27/92 ± 14	124 ± 24/75 ± 13	<0.0001
Heart rate at peak exercise (min <sup>-1</sup> )	161 ± 16	125 ± 20	<0.0001
Peak VO <sub>2</sub> (ml .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	29 ± 7	15 ± 4	<0.0001
VE/VCO <sub>2</sub> slope	24 ± 3	35 ± 10	<0.0001
Peak respiratory quotient	1.13 ± 0.08	1.12 ± 0.10	0.62
<i>Devices</i>			
BiV-pacemaker	0	2.6%	<0.0001
ICD	0	30.8%	<0.0001
BiV-ICD	0	23.1%	<0.0001

- Doba sledování: **1269 ± 933 dní**
- Přežití (bez OTS/LVAD): **23 pac. (29,5%)**
- Úmrtí bez transplantace: **21 pac. (26,9%)**
- Transplantace v urgentním pořadí: **18 pac. (23,1%)**
- Transplantace v normálním pořadí: **5 pac. (6,4%)**
- Implantace mech. srdeční podpory: **11 pac. (14,1%)**

## Wilkofov model

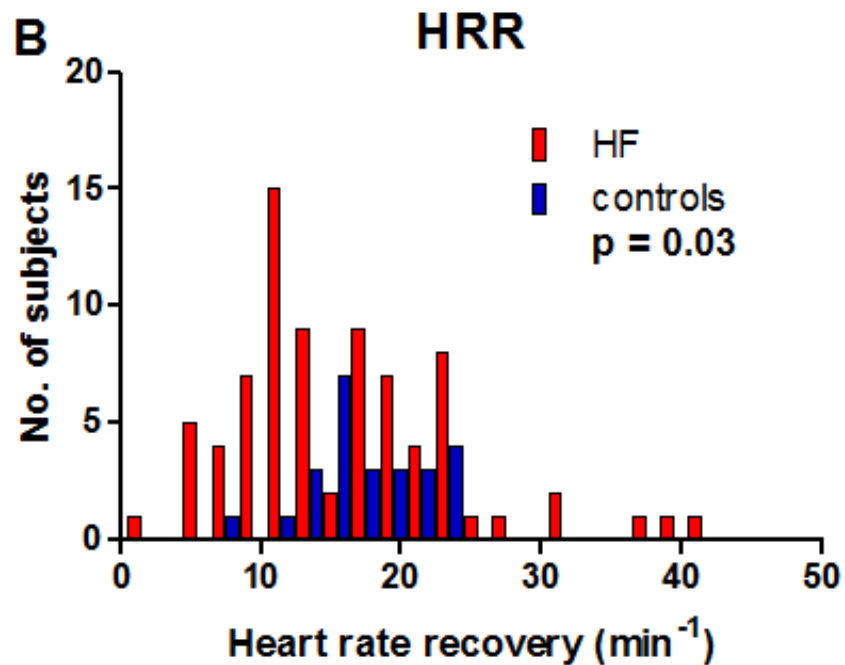
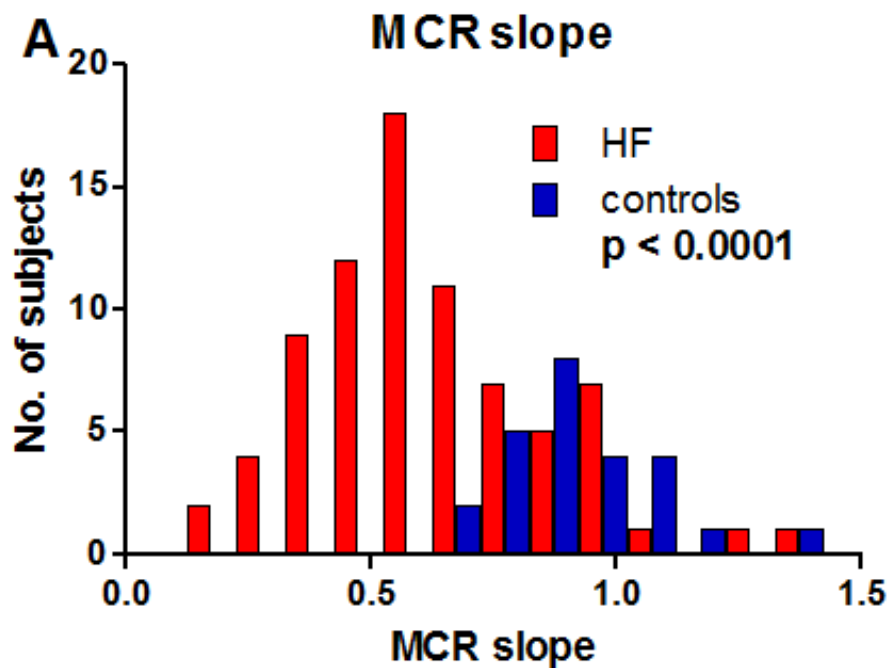


$$\text{Heart rate reserve} = \frac{HR_{\text{stage}} - HR_{\text{rest}}}{HR_{\text{max\_predicted}} - HR_{\text{rest}}}$$

$$\text{Metabolic reserve} = \frac{METS_{\text{stage}} - METS_{\text{rest}}}{METS_{\text{peak}} - METS_{\text{rest}}}$$

$$\text{Heart rate reserve} = \frac{HR_{\text{stage}} - HR_{\text{rest}}}{220 - \text{age} - HR_{\text{rest}}}$$

$$\text{Metabolic reserve} = \frac{METS_{\text{stage}} - 1}{METS_{\text{peak}} - 1}$$



Correlations between MCR slope, HRR and selected clinical variables.

	Heart failure			
	MCR slope		HRR	
	r	p	r	p
Peak VO <sub>2</sub>	+0.50	<0.0001	+0.47	<0.0001
VE/VCO <sub>2</sub> slope	-0.29	0.009	-0.31	0.006
Exercise duration	+0.43	<0.0001	+0.28	0.01
Furosemide daily dose	-0.28	0.01	-0.31	0.007
Beta-blocker dose	-0.24	0.036	+0.01	0.92
NYHA	-0.28	0.01	-0.19	0.09
HF duration	-0.25	0.03	-0.03	0.78
eGFR	+0.17	0.13	+0.39	0.0005
Age	+0.06	0.59	-0.28	0.01
Body mass index	-0.16	0.16	-0.31	0.007

**kardioakcelerace**

**kardiodecelerace**

# Prognostická role MCR slope a HRR

- **Logistická regrese:**

MCR slope je signifikantní prediktor nepříznivého vývoje,  
 $p = 0,015$

HRR nikoliv,  $p = 0,19$

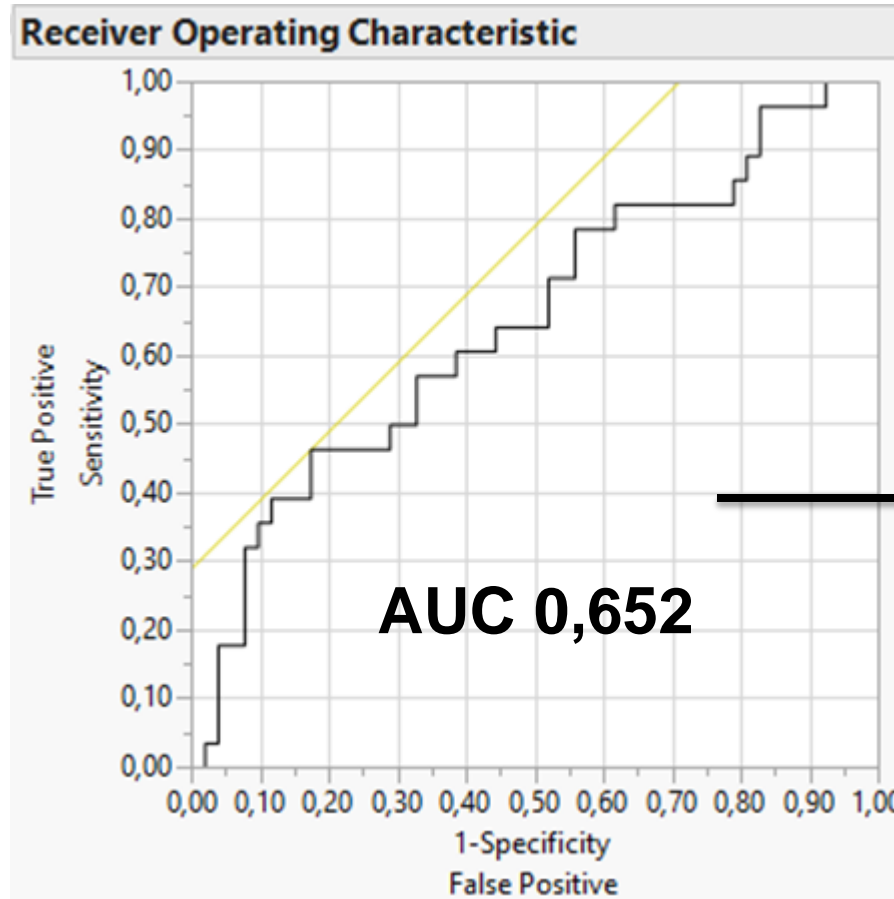
- **Coxův model:**

MCR slope je signifikantní prediktor nepříznivého vývoje,  
 $p = 0,02$

HRR nikoliv,  $p = 0,14$



# ROC analýza

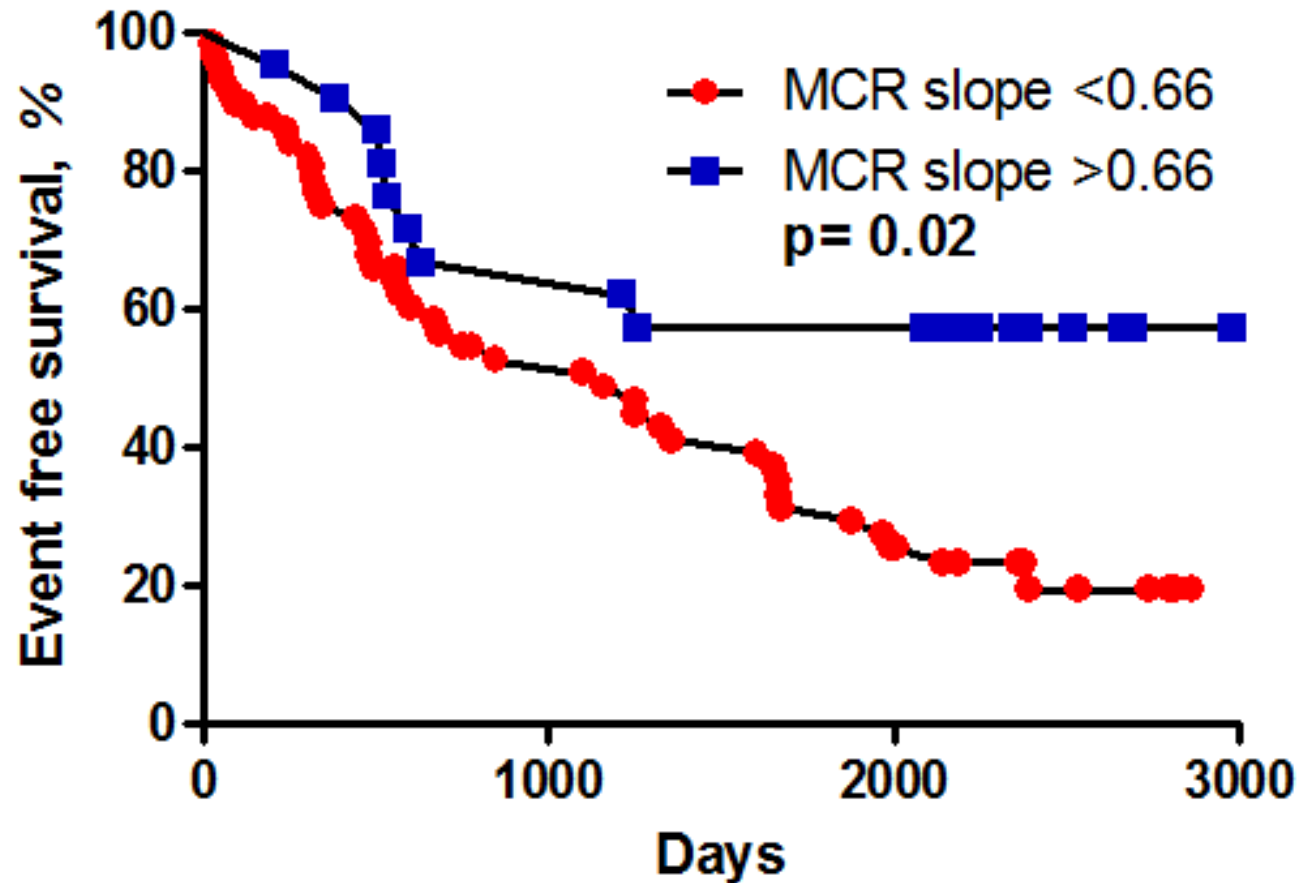


**nejlepší cut-off**

**MCR = 0,66**

# Prognostická role MCR slope

## Survival



	Hazard ratio	95% interval spolehlivosti	p
<b>MCR slope</b>	0,25	0,075- 0,82	0,02
<b>MCR slope</b> adjustováno na: <b>EF LK, Na, sTK, eGFR</b>	0,19	0,036- 0,95	0,04
<b>MCR slope</b> adjustováno na: <b>EF LK, Na, sTK, eGFR + NT-proBNP</b>	0,23	0,054- 0,093	0,04

- **Wilkoffův model:** metabolicko-chronotropní závislost je možné spočítat prakticky u všech pacientů
- Nevyžaduje dosažení maximálního stupně zátěže – metabolicko-chronotropní závislost je lineární během celé doby zátěže
- **Kardioakcelerace (nikoliv kardiodecelerace)** je u adekvátně léčených pacientů se srdečním selháním **významný prediktor nepříznivého vývoje**

- adekvátně léčení pacienti s ChSS mají sníženou aktivitu parasymptatiku
- ... což se ale zřejmě nevede k horší prognóze
- Má tedy smysl terapeuticky intervenovat parasymptatikus?

- Cíl: zjistit efekt stimulace vagu (stimulace parasymptatiku)
- **Primární end-point:** Reverzní remodelace LK (LVESD po 6 měsících terapie)
- BB: 94%, ACEi: 84%, ARB: 27%, MRA: 68%, ICD: 81%, CRT: 8%
- **Kompletně neutrální**

