

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Účinnost chodecké intervence s využitím krokoměru na fyzickou zdatnost a neurohumorální modulaci u pacientů s chronickým srdečním selháním

Effect of a pedometer-based walking intervention on neurohumoral modulation and functional capacity in patients with chronic heart failure

MUDr. Michal Širanec

Praha, 2025

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Školící pracoviště: II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy

Školitel: prof. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT.....	5
ÚVOD	6
METODY.....	10
DESIGN STUDIE	10
RANDOMIZACE	10
INTERVENCE.....	11
HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ	11
STATISTICKÁ ANALÝZA.....	12
VÝSLEDKY	13
DISKUSE	20
LIMITACE.....	22
ZÁVĚR	23
LITERATURA.....	24
SEZNAM ZKRATEK	29
SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA.....	30

Abstrakt

Pohybová aktivita jako součást režimových opatření hraje klíčovou roli v komplexní léčbě pacientů s chronickým srdečním selháním napříč celým spektrem ejekční frakce levé komory. Přesto je pro tuto populaci charakteristická velmi nízká úroveň fyzické aktivity. Ta je často odrazem snížené funkční kapacity, která je spojena se zvýšenou morbiditou a horší prognózou. Chůze začleněná do každodenního života představuje obzvláště vhodnou formu pohybu i pro pacienty s chronickými onemocněními, včetně srdečního selhání.

Cílem naší vědecké práce bylo zjistit, zda šestiměsíční intervence zaměřená na zvýšení pohybové aktivity právě pomocí inkorporace chůze do každodenního života, kombinující používání krokoměrů, sebemonitoraci a pravidelné telefonické poradenství, zlepší funkční kapacitu hodnocenou pomocí šestiminutového testu chůze (6MWT) a ovlivní neurohumorální aktivaci hodnocenou hladinami N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Realizovali a analyzovali jsme multicentrickou randomizovanou studii WATCHFUL, která u pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) srovnávala uvedený přístup s běžnou péčí.

Studii WATCHFUL se podařilo prokázat efekt intervence na zvýšení pohybové aktivity. V naší analýze jsme ukázali, že v intervenční skupině došlo k signifikantnímu zvýšení průměrného denního počtu kroků o 1420 (95% CI 749 až 2091; $p < 0,001$) a času stráveného fyzickou aktivitou střední až vysoké intenzity o 8,2 minut (95% CI 3,0 až 13,3; $p = 0,002$). Toto se však nepropsalo do významného zlepšení funkční kapacity. Rozdíl vzdálenosti v 6MWT mezi oběma skupinami byl po 6měsíční intervenci pouhých 7,4 metrů (95% CI $-8,0$ až $22,7$; $p = 0,345$, $n = 186$), což bylo dáno neočekávaným zlepšením i v kontrolní skupině (medián zvýšení vzdálenosti 6MWT v intervenční a kontrolní skupině byl 40, resp. 34,5 metrů). Stejně tak nedošlo k ovlivnění neurohumorální aktivace (změny v hladinách NT-proBNP byly po skončení intervence minimální a rozdíl mezi skupinami byl nevýznamný [349 ng/l; 95% CI -193 až 892 ; $p = 0.205$]), zánětlivé odpovědi ani změně v systolické funkci levé komory. V exploračních podskupinových analýzách nebyly žádné statisticky významné rozdíly mezi podskupinami. Ukázalo se, že ani pandemie COVID-19, která zásadně zasáhla do průběhu studie, neměla vliv na efekt intervence. Analýza úrovně pohybové aktivity 6 měsíců po skončení intervence odhalila přetrvávající získaný benefit vyjádřený vyšším denním počtem kroků a delším časem stráveným intenzivnější fyzickou aktivitou.

I přesto, že výsledky studie WATCHFUL můžeme hodnotit jako neutrální, tato práce přináší významná zjištění v oblasti rehabilitace a pohybové aktivity u pacientů s HFrEF. Ukázalo se, že zvýšení fyzické aktivity začleněním chůze do každodenního života pacientů s HFrEF nevedlo ke klinicky významnému zlepšení funkční kapacity ani k ovlivnění neurohumorální aktivity. Pro dosažení těchto změn je pravděpodobně nutné implementovat tradiční strukturované rehabilitační programy se specifickou dobou trvání a intenzitou cvičení. Jelikož bývá efekt těchto programů krátkodobý, je vhodné je kombinovat s jednoduchými intervencemi zaměřenými na každodenní fyzickou aktivitu k podpoře dlouhodobého udržení získaných benefitů.

Abstract

Physical activity, as part of lifestyle modifications, plays a key role in the comprehensive treatment of patients with chronic heart failure across the entire spectrum of left ventricular ejection fraction. However, this population is typically characterized by very low levels of physical activity, often reflecting reduced functional capacity, which is associated with increased morbidity and poorer prognosis. Walking incorporated into daily life represents a particularly suitable form of physical activity, even for patients with chronic diseases, including heart failure.

The aim of our study was to investigate whether a six-month intervention aimed at increasing physical activity by incorporating walking into daily life, combining the use of pedometers, self-monitoring, and regular telephone counseling, improves functional capacity assessed by the six-minute walk test (6MWT) and whether it influences neurohumoral activation assessed by N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels. We conducted and analyzed the WATCHFUL multicenter randomized trial comparing the above approach with usual care in patients with stable chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

The WATCHFUL trial successfully demonstrated the intervention's effect on increasing physical activity. In our analysis, we have shown that the intervention group exhibited a significant increase in the average daily step count by 1420 steps (95% CI 749 to 2091; $p < 0.001$) and in time spent in moderate-to-vigorous physical activity by 8.2 minutes (95% CI 3.0 to 13.3; $p = 0.002$). However, this did not translate into the significant improvement in functional capacity. The difference in 6MWT distance between the two groups after six months of intervention was only 7.4 meters (95% CI -8.0 to 22.7 ; $p = 0.345$, $n = 186$), which occurred due to unexpected improvements in the control group as well (median increase in 6MWT distance in the intervention and control groups was 40 and 34.5 meters, respectively). Similarly, there was no effect on neurohumoral activation (changes in NT-proBNP levels at the end of the intervention were minimal, and the difference between the groups was insignificant [349 ng/L; 95% CI -193 to 892 ; $p = 0.205$]), inflammatory response, or change in left ventricular systolic function. In exploratory subgroup analyses, no statistically significant differences were observed between subgroups. It has also been shown that the COVID-19 pandemic, which substantially impacted the course of the trial, did not affect the intervention's outcome. An analysis of physical activity levels six months after the intervention revealed a sustained benefit, expressed as a higher daily step count and longer time spent in more intensive physical activity.

Although the results of the WATCHFUL study can be considered neutral, this work provides significant findings in the field of rehabilitation and physical activity in patients with HFrEF. It has been shown that increasing physical activity by incorporating walking into daily lives of HFrEF patients did not lead to clinically significant improvements in functional capacity or influence neurohumoral activation. To achieve these changes, it is likely necessary to implement traditional structured rehabilitation programs with specific durations and exercise intensities. Since the effects of these programs are often short-term, it could be beneficial to combine them with simple interventions focused on daily physical activity to support the long-term maintenance of the achieved benefits.

ÚVOD

Základní téma této práce je analýza dat randomizované kontrolované studie WATCHFUL, která se zabývala hodnocením efektu 6měsíční pohybové intervence, založené na chůzi s využitím krokoměru, na funkční kapacitu a neurohumorální modulaci u pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF).

O srdečním selhání se často mluví jako o epidemii 21. století. K faktorům vedoucím k celosvětově narůstajícímu počtu pacientů s touto diagnózou patří stárnutí populace, lepší diagnostické metody, lepší zdravotnická péče a přežívání pacientů po infarktu myokardu. Srdeční selhání tak představuje významnou a stále narůstající medicínskou i ekonomickou zátěž pro systémy zdravotní péče ve vyspělých zemích (Becher PM et al., 2022). Prevalence je v dospělé populaci 1-2 %, stoupá s věkem a ve věkové skupině nad 70 let dosahuje více než 10 % (Ceia F et al., 2002; Conrad N et al., 2018; Mosterd A, Hoes AW, 2007; Smeets S et al., 2019; van Riet EE et al., 2016). I přes pokroky v léčbě zůstává prognóza pacientů s HFrEF nepříznivá. Recentní meta-analýza 60 studií z Evropy a Severní Ameriky uvádí pětileté přežívání pouze 59,7 % (Jones NR et al., 2019). Kromě vysoké mortality jsou pacienti s chronickým srdečním selháním (CHSS) zatíženi i vysokou morbiditou a častými hospitalizacemi (průměrně jednou ročně) (Barasa A et al., 2014). Cílem léčby je nejenom ovlivnění prognózy, předcházení hospitalizacím, ale také zmírnění obtíží, zlepšení funkční kapacity a kvality života. Léčba CHSS je komplexní a zahrnuje i režimová opatření (McDonagh TA et al., 2021), z nichž klíčovými prvky jsou fyzická aktivita a cvičení, neboť mohou potenciálně zlepšit funkční kapacitu, kvalitu života a celkovou prognózu (Beatty AL et al., 2023; Heidenreich PA et al., 2022; McDonagh TA et al., 2021; Taylor RS et al., 2022; van der Wal MH et al., 2010). Přesto však zůstává optimální strategie pro zvýšení fyzické aktivity u této populace nejasná (Shoemaker MJ et al., 2018).

Intolerance námahy, která je typicky spojena s dušností a svalovou únavou je u pacientů s CHSS výsledkem komplexního působení patofyziologických mechanismů na úrovni srdce, plic, kosterního svalstva, endotelu, neurohumorálního systému, distribuce kyslíku a zpětnovazebných reflexů (Coats AJ et al., 1994; Piepoli MF et al. 2010a; Piepoli MF et al. 2010b). Všechny tyto mechanismy jsou ovlivnitelné pravidelnou fyzickou aktivitou, která přispívá ke zlepšení maximální spotřeby kyslíku při zátěži (VO_2 max) a ventilační odpovědi na zátěž, snížení koncentrace katecholaminů, pozitivnímu ovlivnění geometrie srdečních komor, zlepšení funkce endotelu, metabolismu glukózy a vápníku a celkovému zlepšení nálady, psychického zdraví i kvality života (Piepoli MF et al. 2010a; Piepoli MF et al. 2010b).

Několik systematických review a meta-analýz randomizovaných studií ukázalo, že pravidelné cvičení u pacientů s CHSS zlepšuje toleranci zátěže, zmírňuje obtíže, zvyšuje kvalitu života a snižuje počet hospitalizací (Pandey A et al., 2015; Taylor RS et al., 2018; Taylor RS et al., 2019). V případě pravidelného cvičení trávícího déle než 1 rok byl navíc pozorován i trend ke snížení mortality (Long L et al., 2019). Studie HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) u pacientů s HFrEF potvrdila nejen významné klinické benefity, ale především bezpečnost cvičení, a to i u pokročilých stadií srdečního selhání, včetně pacientů ve funkční třídě NYHA III a IV (O'Connor CM et al., 2009). Toto zohledňují i současné guidelines Evropské kardiologické společnosti (European Society

of Cardiology, ESC), která doporučují cvičení všem pacientům ke zlepšení funkční kapacity, kvality života a snížení rizika hospitalizací (McDonagh TA et al., 2021).

Doposud nejrozšířenějším modelem kardiovaskulární (KV) rehabilitace jsou tradiční strukturované, supervidované tréninkové programy vázané na rehabilitační centra. Před zahájením takového programu je vyžadována riziková stratifikace a vstupní hodnocení, přičemž klíčovou roli hraje zátěžový test, optimálně spiroergometrie. Toto vyšetření ovšem není dostupné pro všechny pacienty, proto je možné jej nahradit ergometrií nebo testem šestiminutovou chůzí (6MWT), který je proveditelný u velké většiny pacientů (Pellicia A et al., 2021). Je známo, že vzdálenost menší než 300 metrů při 6MWT je odrazem nízké funkční kapacity a signalizuje vyšší riziko morbidit a mortality (Faggiano P et al., 2004), zatímco zlepšení o 45 metrů značí významný klinický benefit (Shoemaker MJ et al., 2012). Vzdálenost dosažená při 6MWT je navíc reaktivní na klinické změny následující po kardiovaskulární rehabilitaci (Bellet RN et al., 2012).

Přestože má KV rehabilitace u CHSS prokázané přínosy, její dostupnost je stále omezená. Z dotazníkové studie ESC ExTraHF (Exercise Training in Heart Failure) vyplynulo, že přibližně 40 % center pečujících o pacienty s CHSS nemá k dispozici žádný rehabilitační program (Piepoli MF et al., 2015). Hlavní příčinou jsou omezené zdroje, zejména nedostatek financí a zdravotnického personálu. I v centrech, kde rehabilitační programy existují, se těchto programů zúčastnilo méně než 20 % pacientů, přičemž výrazně symptomatictí pacienti byli často vyloučeni (Bjarnason-Wehrens B et al., 2010; Piepoli MF et al., 2015).

Dalším problémem je nízká adherence pacientů k pravidelnému cvičení. Studie HF-ACTION ukázala, že pouze přibližně 30 % pacientů dosáhlo stanovených cílů 90 minut cvičení týdně v prvních 3 měsících a 120 minut týdně v následném období (O'Connor CM et al., 2009). Adherenci k cvičení ovlivňuje mnoho faktorů, mezi které patří nedostatek motivace, deprese, závažné symptomy, přidružená onemocnění, ale také nízká informovanost pacientů o benefitech cvičení (Conraads VM et al., 2012). Tradiční strukturované programy KV rehabilitace často selhávají v podpoře dlouhodobé změny chování, což vede k tomu, že je jejich účinek zpravidla krátkodobý (Amirova A et al., 2021).

Alternativním přístupem jsou programy zahrnující intervence zaměřené na změnu životního stylu a zvýšení úrovně pohybové aktivity (Heizmann AN et al., 2023). Jejich cílem je začlenit pohybovou aktivitu do každodenního života, často s důrazem na chůzi jako přirozenou a snadno dostupnou formu cvičení (Harris T et al., 2017). Pravidelná chůze poskytuje u pacientů s CHSS dostatečnou zátěž v rámci tréninkové zóny 40-80 % VO_2 max, což je klíčové pro zlepšení fyzické výkonnosti a zmírnění symptomů (Ainsworth BE et al., 2000; Haykowsky MJ et al., 2016). Tyto intervence zahrnují také různé behaviorální techniky, mezi které patří stanovení cílů, sebemonitorování pomocí krokoměrů a deníků pohybové aktivity, a poskytování personalizované zpětné vazby během osobních sezení a telefonických konzultací (Amirova A et al., 2021; Hodkinson A et al., 2021; Michie S et al., 2013; Větrovský T et al., 2022). Nabízejí tak flexibilnější a udržitelnější řešení, které může potenciálně překonat omezení spojená se strukturovanějšími programy (Bearne LM et al., 2022). Souhrnná data z meta-analýz a systematických přehledů ukazují, že podobné intervence vedou u pacientů s chronickými kardiovaskulárními a plicními onemocněními, ale také u diabetiků, k nárůstu denního počtu

kroků o 1000 až 2000 (Chaudhry UAR et al., 2020; Dibben GO et al., 2018; Franssen WMA et al., 2020; Laranjo L et al., 2021; S Oliveira J et al., 2020; Větrovský T et al., 2022), což je spojeno s poklesem krevního tlaku a hladin cholesterolu, lepší kontrolou glykémie, snížením tělesné hmotnosti a zlepšením funkční kapacity (Bearne LM et al., 2022; Franssen WMA et al., 2020; Lee LL et al., 2021; Ligibel JA et al., 2012).

Zůstává nejasné, zda mohou intervence zaměřené na každodenní chůzi jako součást změny životního stylu vést k podstatnému nárůstu počtu kroků u pacientů s HFrEF a zda se tento nárůst promítne do zlepšení funkční kapacity (hodnocenou vzdáleností ušlou při 6MWT) nebo ovlivnění neurohumorální aktivity (hodnocenou hladinami NT-proBNP) (Thomas RJ et al., 2019). Odpovědi na tyto otázky měla poskytnout studie WATCHFUL.

HYPOTÉZY A CÍLE

Hypotéza č. 1: Zvýšení pohybové aktivity, které se odráží v dosažení vyššího denního počtu kroků, vede u pacientů s HFrEF ke zlepšení funkční kapacity a prodloužení vzdálenosti o více než 45 metrů při 6minutovém testu chůzí.

Hypotéza č. 2: Zvýšení pohybové aktivity ve smyslu navýšení denního počtu kroků pozitivně ovlivňuje neurohumorální aktivaci vyjádřenou hladinou NT-proBNP a zánětlivou aktivitu vyjádřenou hladinou hsCRP.

Cíle práce

- 1.** Provedení multicentrické randomizované kontrolované studie k ověření efektu 6měsíční pohybové intervence založené na chůzi s využitím krokoměrů na funkční kapacitu a neurohumorální modulaci u pacientů s HFrEF.
- 2.** Zhodnocení efektu pohybové intervence, včetně zvýšení denního počtu kroků, na neurohumorální modulaci prostřednictvím stanovení hladin prognostických markerů chronického srdečního selhání (NT-proBNP) a zánětlivé aktivity (hsCRP).
- 3.** Zhodnocení přídatného efektu zvýšení pohybové aktivity na reverzní remodelaci levé komory srdeční, hodnocené echokardiograficky (ejekční frakce).
- 4.** Zjištění, zda zvýšení pohybové aktivity pomocí monitorování denního počtu kroků s využitím krokoměrů, individuálního nastavení cílů a behaviorálního přístupu vede ke zvýšení soběstačnosti, kvality života, snížení morbidity a zda je tento přístup možné začlenit do běžné klinické praxe jako součást komplexní péče o pacienty s HFrEF.
- 5.** Ověřit bezpečnost pohybové intervence a zvýšení fyzické aktivity u pacientů s HFrEF.

METODY

Design studie

Studie WATCHFUL (Pedometer-Based Walking Intervention in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) byla multicentrická randomizovaná kontrolovaná klinická studie, jejímž cílem bylo ověřit efekt 6měsíční pohybové (chodecké) intervence s využitím krokoměru u pacientů s HFrEF na zlepšení funkční kapacity (hodnocené vzdáleností ušlé během 6MWT) a na snížení neurohumorální aktivity (sledované prostřednictvím hladin NT-proBNP). Studie byla podpořena Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky Ministerstva zdravotnictví ČR (grant NV18-09-00146; název projektu: Účinnost chodecké intervence s využitím krokoměru na fyzickou zdatnost a neurohumorální modulaci u pacientů s chronickým srdečním selháním; hodnocení: vynikající [s mezinárodním významem]) a Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. 1302317; název projektu: Laboratorní a terénní validace akcelerometrie v monitorování fyzické aktivity pacientů s chronickým srdečním selháním: srovnání se zdravými kontrolami; hodnocení: splněno) a probíhala ve čtyřech terciárních, jednom regionálním a jednom ambulantním kardiovaskulárním centru: Všeobecná fakultní nemocnice (VFN) v Praze, Fakultní nemocnice Brno (FN Brno), Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL), Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK), Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně a Edumed s.r.o. Na projektu spolupracovala i Fakulta tělesné výchovy a sportu Univerzity Karlovy.

Studijní populace

Do studie WATCHFUL (HFrEF) byli zařazeni pacienti starší 18 let, s diagnostikovaným HFrEF a hodnotou EF ≤ 40 %, ve funkční třídě NYHA II nebo III, na již plně zavedené farmakologické a přístrojové léčbě dle doporučených postupů ESC pro léčbu srdečního selhání. Hlavní vylučovací kritéria zahrnovali známky kardiální dekompenzace, nekontrolované arytmie, námahovou anginu pectoris, symptomatickou aortální stenózu, perzistentní hypotenzi, recentní kardiovaskulární příhody, recentní nebo plánované invazivní zákroky, výboje implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD); závažné komorbidity ovlivňující adherenci ke studijním procedurám (zejména 6MWT) jako např. limitující kloubní onemocnění, aktivní maligní nádorové onemocnění, renální selhání vyžadující dialyzační léčbu, signifikantní psychické poruchy, postižení smyslových orgánů a kognitivní deficit; plánované velké chirurgické zákroky; očekávaná délka života kratší než 12 měsíců; těhotenství a zejména dosažení vzdálenosti > 450 m při vstupním 6MWT nebo neschopnost absolvování tohoto testu. Hodnota 450 metrů byla stanovena z důvodu možného stropového efektu, který byl prokázán u pacientů s plicní arteriální hypertenzí a může se vyskytovat i u pacientů s chronickým srdečním selháním (Frost AE et al., 2005; Rasekaba T et al., 2009).

Randomizace

Vhodní pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do intervenční nebo kontrolní skupiny. Randomizace byla centralizovaná a prováděná pomocí počítačového automatizovaného systému, aby bylo zajištěno řádného utajení alokace. Ve studii byla použita stratifikovaná permutační bloková randomizace podle centra, třídy NYHA, pohlaví a věku (18-65, ≥ 66 let), aby bylo zaručeno vyvážené zastoupení skupin. Vzhledem k uspořádání studie nemohlo být

přidělení do jednotlivých skupin zaslepeno účastníkům ani výzkumným pracovníkům pro jejich aktivní roli v intervenci. Přesto všechna hodnocení v 3., 6. a 12. měsíci sledování prováděli hodnotitelé, kteří zůstali zaslepeni vůči přidělení léčby.

Intervence

Pacienti v intervenční skupině podstoupili 6měsíční intervenci zaměřenou na behaviorální změnu životního stylu, jejímž cílem bylo začlenění další pohybové aktivity, především chůze, do jejich každodenního života. Pacienti byli vybaveni krokoměrem Garmin vívofit nebo Garmin vívofit 3 (pro nošení na zápěstí) a během osobních návštěv v ordinaci a telefonických konzultací zprostředkovaných výzkumnými sestrami, byli povzbuzováni k využívání technik změny chování jako je sebemonitorování, nastavení a sledování cílů a akční plánování ke zvýšení jejich denního počtu kroků. Výběr monitoru pohybové aktivity byl zásadní, protože pacienti s CHSS mají typicky nižší úroveň fyzické aktivity, což souvisí s omezenou funkční kapacitou a změnami v biomechanice chůze. Běžné monitory aktivity proto nemusí poskytovat dostatečně přesné měření u těchto pacientů. Krokoměr Garmin vívofit byl vybrán pro svou jednoduchost a přesnost, která byla potvrzena ve validační studii srovnávající 6 běžně dostupných monitorů aktivity. Z nich se Garmin vívofit 3 ukázal jako nejvhodnější pro použití při pomalé chůzi, neboť vykazoval nejvyšší korelační koeficient (CCC 0,92) a přiměřenou střední absolutní procentuální chybu (*mean absolute percentage error*, MAPE = 13 %) spolu s konzistentním výkonem při různých rychlostech (2,4 – 4,2 km/h) na běžeckém pásu. Tato studie navíc identifikovala klíčové faktory ovlivňující pohybový vzorec pacientů s CHSS, které mohou ovlivnit přesnost a chybovost monitorů aktivit. Mezi tyto faktory patří nižší rychlost chůze, kratší délka kroku, šourání nohou, zvýšená variabilita kroků (nepravidelnost) a celkově nízká úroveň pohybové aktivity (Větrovský T, Širanec M et al., 2019). Pacientům bylo doporučeno nosit krokoměr každý den, po celou dobu sledování a byli instruováni k monitoraci denního počtu kroků a vedení deníku. Pacientům bylo během intervence poskytnuto celkem 5 telefonických konzultací: v 2. týdnu, 1., 2., 4. a 5. měsíci. Při první telefonické konzultaci byl pacientům nastaven individuální cíl denního počtu kroků na základě průměrného denního počtu kroků během prvního týdne. Cílem bylo zvýšení alespoň o 3000 kroků nad výchozí hodnotu během šesti týdnů. Pokud se tento cíl zdál participantům náročný a obtížně dosažitelný, byl nastaven lépe dosažitelný cíl. Přírůstek 3000 kroků za den odpovídá přibližně 30 minutám chůze, a za předpokladu tempa 100 kroků za minutu se jedná již o středně intenzivní pohybovou aktivitu u sledované populace, což představuje více než 150 minut pohybové aktivity střední intenzity týdně. Toto je obecně považováno za prospěšné a vedoucí ke zlepšení celkového zdravotního stavu a je doporučováno WHO i pro dospělé s chronickými onemocněními (Bull FC et al., 2020). Během telefonických konzultací byla pacientům poskytována zpětná vazba, byli povzbuzováni k pokračování, byly identifikovány překážky bránící dosažení cílů s hledáním řešení jejich překonání. Všichni pacienti v obou skupinách absolvovali osobní návštěvy v centrech na začátku sledování, v 3., 6. a 12. měsíci. Pacienti v kontrolní skupině dostávali běžnou péči a během ambulantních návštěv byli poučeni o benefitech fyzické aktivity.

Hodnocení výsledků

Jako primární výsledek byl stanoven rozdíl v dosažené vzdálenosti 6MWT (v metrech) mezi oběma skupinami po skončení 6měsíční intervence. Sekundární výsledky zahrnovaly denní

počet kroků; minuty strávené fyzickou aktivitou střední až vysoké intenzity (MVPA) měřené objektivně pomocí akcelerometru Actigraph wGT3X-B (nošeného v oblasti pasu nebo kyčle na pravé straně); hladiny biomarkerů NT-proBNP a hsCRP; ejekční frakci levé komory měřené echokardiograficky; antropometrická měření (index tělesné hmotnosti, obvod pasu a boků); skóre deprese (Beckova škála deprese, BDI-II), vlastní efektivity a kvality života (*36-Item Short-Form Health Survey*, SF-36; *General Self-Efficacy Scale*, GSE); a prognostické rizikové skóre MAGGIC (*Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*).

Statistická analýza

Pro účely analýzy síly testu byla zvolena změna vzdálenosti 6MWT o 45 m, která je považována za minimální klinicky významný rozdíl u pacientů se srdečním selháním. Směrodatná odchylka sledované proměnné v podobných populacích se pohybuje v rozmezí od 38 do 96 metrů (Shoemaker MJ et al., 2012). K detekci klinicky významné změny 45 metrů při 6MWT, při předpokladu, že směrodatná odchylka je 100 m, se dá očekávat, že by bylo potřeba 79 pacientů při předpokladu síly 80 % a alfa hladiny 5 %. Po zohlednění očekávané 20% míry úbytku, byl nábor naplánován pro 100 pacientů do každé skupiny, což znamená celkem 200 pacientů. Primární analýza byla provedena metodou intention-to-treat (tedy dle randomizace) a hodnotila změnu vzdálenosti 6MWT po 6 měsících intervence. Všichni pacienti, kteří byli randomizováni, byli zahrnuti do analýzy bez ohledu na dodržování intervence. Primární analýza využívá lineárního modelu s náhodnými efekty, který zohledňuje clustering na úrovni center jako náhodný efekt a je dále upraven na základě fixních efektů, mezi něž patří výchozí ušlá vzdálenost při 6MWT, věk, pohlaví a třída NYHA. Chybějící data byla imputována pomocí prediktivních modelů založených na kompletních datech adherentních pacientů a dopad těchto chybějících údajů byl posouzen pomocí citlivostní analýzy na per-protocol populaci. Intervenční efekt, tedy rozdíl mezi změnou v intervenční skupině a kontrolní skupině, je vyjádřen jako průměr doplněný o 95% interval spolehlivosti a p-hodnotu. Sekundární analýzy hodnotily změny vzdálenosti 6MWT mezi výchozí hodnotou a po 3 a 12 měsících sledování. Dále byly hodnoceny změny ve všech sekundárních výsledcích (počet kroků, MVPA, hladiny biomarkerů, EF LK, subjektivně hodnocená kvalita života a další). Tyto analýzy byly provedeny stejnou metodologií jako hlavní analýza, tedy s využitím lineárního modelu s náhodnými efekty. Výsledky sekundární analýzy jsou rovněž prezentovány prostřednictvím oboustranných 95% intervalů spolehlivosti a p-hodnoty, přičemž za statisticky signifikantní byla považována hladina $p < 0,05$. Pro proměnné uvnitř skupin, které nevykazují normální rozdělení, je uveden i medián (mezikvartilové rozpětí, *interquartile range*, IQR). Normalita proměnných byla posuzována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Byly provedeny i explorační podskupinové analýzy primárního výsledku, např. zaměřené na zhodnocení rozdílného efektu intervence u pacientů participujících ve studii před, během a po pandemii COVID-19. Tento přístup umožňoval zkoumat potenciální vlivy specifických okolností na výsledky intervence. Všechny analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru R (verze 4.1.2) a balíčků nlme (3.1-153) a mice (3.15.0).

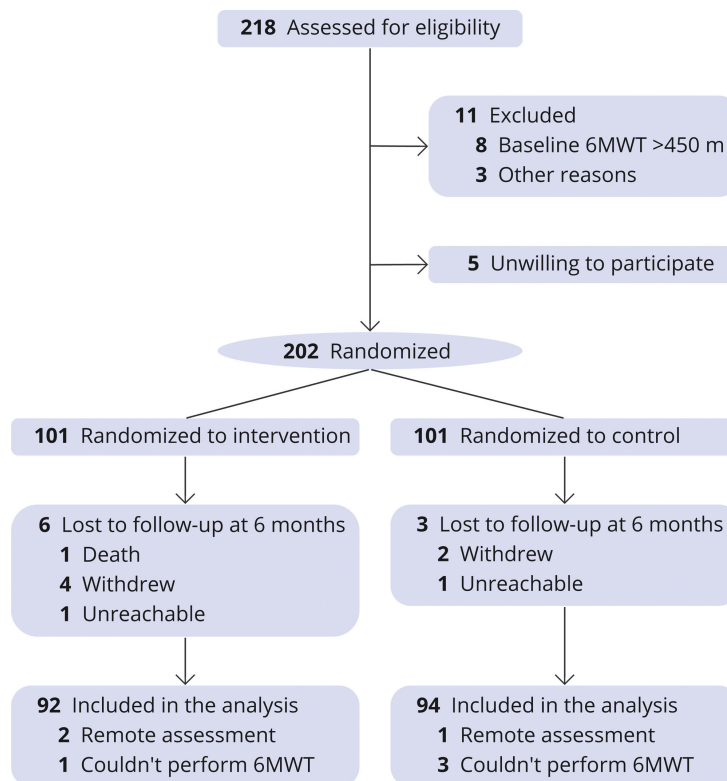
VÝSLEDKY

Do studie WATCHFUL bylo randomizováno 202 pacientů, z toho 101 do intervenční a 101 do kontrolní skupiny. Základní demografické a klinické charakteristiky byly u obou skupin srovnatelné (*Tabulka 1*). Pacienti dosáhli průměrného denního počtu kroků 5071 a v průměru strávili denně 10,9 minut fyzickou aktivitou střední až vysoké intenzity. Medián výchozí vzdálenosti 6MWT byl 385 metrů.

Tabulka 1. Základní charakteristiky pacientů ve studii WATCHFUL

Základní charakteristiky pacientů	Všichni pacienti (n = 202)	Intervenční skupina (n = 101)	Kontrolní skupina (n = 101)
Věk v čase randomizace, roky, medián (IQR)	65,0 (56,0–72,8)	65,0 (56,0–72,0)	65,0 (56,0–73,0)
Pohlaví, n (%)			
Mužské	156 (77,2 %)	78 (77,2 %)	78 (77,2 %)
Ženské	46 (22,8 %)	23 (22,8 %)	23 (22,8 %)
Průměrný denní počet kroků, medián (IQR)	5071 (3148–7357)	4851 (3049–7357)	5343 (3168–7265)
Průměrná denní MVPA, minuty, medián (IQR)	10,9 (3,2–27,3)	11,1 (3,6–27,3)	10,5 (2,6–27,7)
Vzdálenost 6MWT, m, medián (IQR)	385,0 (329,0–425,0)	390,0 (325,0–430,0)	371,0 (329,8–420,0)
Systolický TK, mmHg, medián (IQR)	120 (109–130)	120 (109–130)	120 (110–131)
Diastolický TK, mmHg, medián (IQR)	77 (70–80)	78 (69–80)	77 (70–80)
Body mass index, kg/m ² , medián (IQR)	29,0 (25,8–33,4)	29,7 (26,0–33,6)	28,5 (25,1–33,0)
Obvod pasu, cm, medián (IQR)	107,0 (97,0–118,0)	109,0 (99,0–118,0)	104,0 (96,8–117,2)
NYHA třída, n (%)			
II	183 (90,6 %)	92 (91,1 %)	91 (90,1 %)
III	19 (9,4 %)	9 (8,9 %)	10 (9,9 %)
EF LK, %, medián (IQR)	32,5 (25,0–36,8)	34,0 (26,0–37,0)	32,0 (25,0–36,0)
NT-proBNP, ng/L, medián (IQR)	597,0 (287,0–1483,0)	597,0 (276,0–1483,0)	613,5 (293,5–1480,0)
hsCRP, mg/L, medián (IQR)	2,1 (1,0–5,3)	1,9 (1,0–4,8)	2,3 (1,1–5,4)
Kreatinin, μmol/L, medián (IQR)	93,0 (79,2–113,8)	93,0 (79,5–115,5)	93,0 (79,5–110,5)
ICHS, n (%)	121 (59,9 %)	67 (66,3 %)	54 (53,5 %)
MAGGIC score, mean (SD)	19,0 (5,7)	18,6 (5,7)	19,5 (5,7)
Hodnoty jsou uvedeny jako medián (mezikvartilové rozpětí), n (%), nebo průměr (směrodatná odchylka). IQR – interquartile range / mezikvartilové rozpětí; MVPA – moderate to vigorous physical activity / fyzická aktivita střední až vysoké intenzity; NYHA – New York Heart Association; EF LK – ejekční frakce levé komory; NT-proBNP – N-terminální frakce pro-B natriuretického peptidu; hsCRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein; ICHS – ischemická choroba srdeční; MAGGIC – Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure risk score			

Kompletní údaje pro analýzu byly dostupné u 186 pacientů (92,1 %). V intervenční skupině to bylo 92 (91,1 %) a v kontrolní skupině 94 (93,1 %) pacientů. Vývojový diagram podrobně popisující průběh studie je uveden na *Obrázku 1*.



Obrázek 1. Vývojový diagram průběhu studie CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials); 6MWT – 6-minute walk test (6minutový test chůzí)

Celkem 19 pacientů v intervenční skupině bylo non-adherentních. Z toho 6 pacientů odmítlo nosit krokomeř (3 záhy po randomizaci a 3 v průběhu 6měsíční intervence), 7 pacientů neabsolvovalo ambulantní návštěvu v 3. nebo 6. měsíci a 14 pacientů se zúčastnilo méně než 3 z 5 plánovaných telefonických konzultací. Plně adherentních k intervenci bylo tedy 82 pacientů (81 %). Z těch pacientů, kteří se pravidelně účastnili telefonických konzultací a nosili krokomeř, 70 (83 %) si vedlo deník počtu kroků a 77 (92 %) konzistentně po celou dobu intervence monitorovalo svůj denní počet kroků.

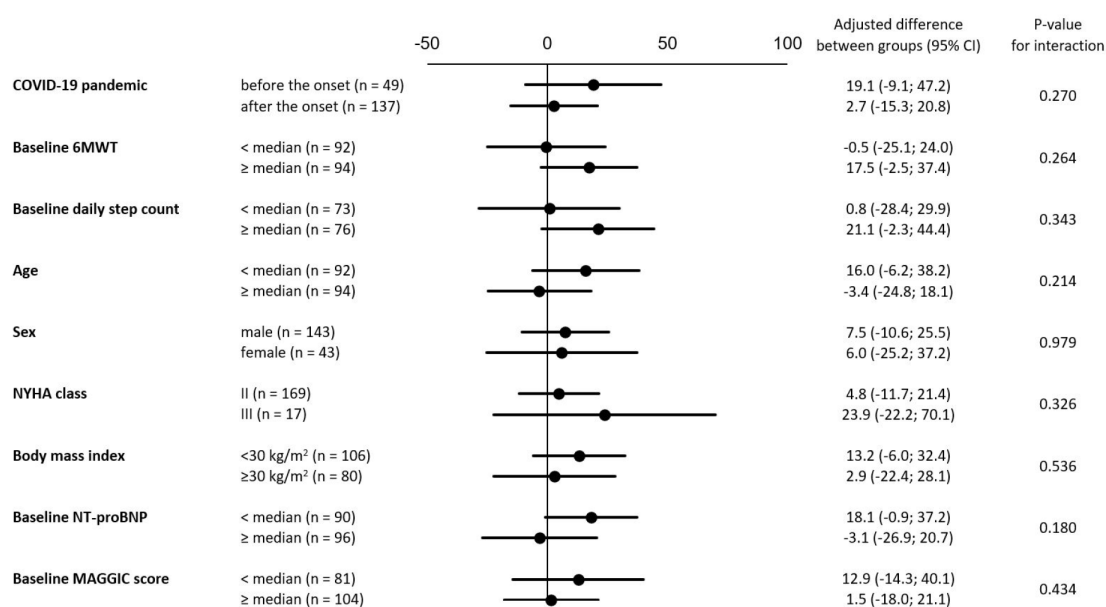
V intention-to-treat analýze pacientů s kompletními daty (186 pacientů) došlo v intervenční skupině k statisticky nesignifikantnímu nárůstu vzdálenosti 6MWT po 6 měsících ve srovnání s kontrolní skupinou o 7,4 metrů (95% CI -8,0 až 22,7; $p = 0,345$). Doplnková analýza po imputaci chybějících dat a per-protocol analýza přinesly podobné výsledky (Tabulka 2), tedy statisticky nevýznamný nárůst vzdálenosti 6MWT (8,7 metrů; 95% CI -5,6 až 22,9; $p = 0,231$ resp. 5,7 metrů; 95% CI -12,6 až 24,0; $p = 0,539$).

Pacienti v intervenční skupině zvýšili svůj denní počet kroků po skončení 6měsíční intervence o 631 kroků (medián). To se promítlo do zvýšení vzdálenosti 6MWT o 40 metrů (medián), což se blíží předpokladu 45 metrů, který byl použit pro výpočet velikosti vzorku a je obecně považován za klinicky významný rozdíl (Shoemaker MJ et al., 2012). Zajímavé je, že i u pacientů v kontrolní skupině došlo ke zvýšení vzdálenosti 6MWT o 34,5 metrů (medián), přestože u nich došlo k mírnému poklesu aktivity vyjádřenému poklesem denního počtu kroků o 488 metrů (medián). Ve srovnání obou skupin byl rozdíl denního počtu kroků signifikantní a činil 1420 kroků ve prospěch intervence (95% CI 749 až 2091; $p < 0,001$). Tento rozdíl odpovídá přibližně 25% nárůstu, což naznačuje, že intervence dosáhla svého cíle, kterým bylo

zvýšení pohybové aktivity. Zároveň došlo ke zvýšení počtu minut strávených fyzickou aktivitou střední až vysoké intenzity. Rozdíl mezi skupinami ve prospěch intervence byl statisticky významný a činil 8,2 minut (95% CI 3,0 až 13,3; $p = 0,002$).

Jak je patrné v *Tabulce 3* rozdíl v hladinách biomarkerů po 6měsíční intervenci ve srovnání se vstupní hodnotou byl minimální. Medián změny NT-proBNP v intervenční skupině činil -23 ng/l, v kontrolní -35 ng/l a rozdíl mezi skupinami 349 ng/l (95% CI -193 až 892; $p = 0.205$). Stejně tak nedošlo k ovlivnění hsCRP, rozdíl představoval pouhých 2,1 mg/l (95% CI -1,0 až 5,1; $p = 0,184$). Systolická funkce levé komory vyjádřená ejekční frakcí zůstala v obou skupinách prakticky stejná, rozdíl mezi skupinami byl zanedbatelný 0,3 % (95% CI -1,5 až 2,2; $p = 0,739$). Pacienti v intervenční skupině udrželi svojí tělesnou hmotnost na výchozí hodnotě na rozdíl od kontrolní skupiny, kde byl medián přírůstku 1 kilogram (pro rozdíl mezi skupinami $p = 0,086$). V dotazníku kvality života (SF-36) pacienti lépe hodnotili své zdraví v dimenzi všeobecného zdraví ($p = 0,021$) a byl zaznamenán i trend k lepšímu hodnocení v dimenzi fyzického omezení ($p = 0,090$), v ostatních dimenzích nebyly pozorovány rozdíly. Intervence neměla vliv ani na změnu ve skóre deprese (hodnoceno dotazníkem BDI-II), vlastní efektivity (*self-efficacy*, GSE), či prognostické skóre MAGGIC.

V exploračních podskupinových analýzách primárního výsledku (*Obrázek 2*) nebyly žádné statisticky významné rozdíly mezi podskupinami, ačkoli bylo patrné numerické zlepšení u mladších neobězných pacientů s lepším funkčním stavem (vstupní vzdálenost 6MWT \geq medián) a méně závažným stupněm srdečního selhávání (vstupně lepší prognostické skóre MAGGIC). Pacienti, kteří se zúčastnili před začátkem pandemie COVID-19 (tj. před 11.3.2020), zaznamenali větší nárůst vzdálenosti 6MWT, i když statisticky nevýznamný (p pro interakci = 0.270), než ti, kteří se zúčastnili po začátku pandemie (rozdíl 19,1 metrů resp. 2,7 metrů ve prospěch intervence v obou případech).



Obrázek 2. Podskupinové analýzy primárního výsledku (6minutový test chůze) po 6 měsících

Tabulka 2. Analýzy primárního výsledku (6minutový test chůze) po 6 měsících

Analýza (počet pacientů v analýze)	Intervenční skupina				Kontrolní skupina				Adjustovaný rozdíl mezi skupinami (95% CI)	P
	Vstupní hodnota, medián (IQR)	Hodnota po 6 měsících, medián (IQR)	Změna, medián (IQR)	Změna, průměr (95% CI)	Vstupní hodnota, medián (IQR)	Hodnota po 6 měsících, medián (IQR)	Změna, medián (IQR)	Změna, průměr (95% CI)		
Intention-to-treat analýza pacientů s kompletními daty (n = 186)	388,0 (324,2; 427,0)	417,5 (375,5; 475,5)	40,0 (0,0; 70,0)	35,5 (22,7; 48,3)	373,5 (331,0; 420,0)	400,0 (357,0; 450,0)	34,5 (0,0; 53,8)	28,8 (18,6; 39,0)	7,4 (-8,0; 22,7)	0,345
Intention-to-treat analýza po imputaci chybějících dat (n = 202)	390,0 (325,0; 430,0)	420,0 (358,0; 474,0)	38,0 (5,0; 70,0)	35,2 (23,5; 47,0)	372,0 (330,0; 420,0)	400,0 (350,0; 450,0)	31,0 (-4,4; 53,0)	26,9 (17,2; 36,5)	8,7 (-5,6; 22,9)	0,231
Per-protocol analýza (n = 137)	394,0 (330,0; 430,0)	420,0 (374,0; 477,0)	40,0 (2,5; 70,0)	37,1 (21,3; 52,9)	382,5 (331,0; 420,0)	401,5 (365,0; 453,8)	36,0 (-0,0; 58,5)	30,1 (18,9; 41,2)	5,7 (-12,6; 24,0)	0,539

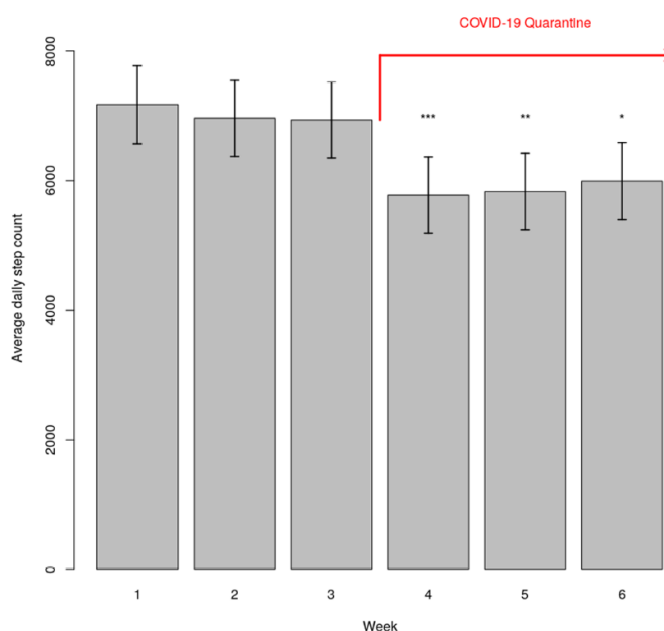
Změna v 6minutovém testu chůze nevykazovala normální rozdělení. IQR – interquartile range, mezikvartilové rozpětí.

Tabulka 3. Intention-to-treat analýza sekundárních výsledků po 6 měsících

Výsledek (počet pacientů s kompletními daty)	Změna v intervenční skupině, medián (IQR)	Změna v intervenční skupině, průměr (95% CI)	Změna v kontrolní skupině, medián (IQR)	Změna v kontrolní skupině, průměr (95% CI)	Adjustovaná změna mezi skupinami (95% CI)	P
Průměrný denní počet kroků (n = 131)	631,4 (-617,1; 1639,2)	790 (332; 1247)	-488,0 (-1899,3; 728,7)	-667 (-1183; -152)	1420 (749; 2091)	<0,001
Průměrný denní počet minut MVPA (n = 131)	0,4 (-3,3; 9,5)	4,9 (1,0; 8,7)	-0,5 (-7,1; 1,5)	-3,1 (-6,8; 0,6)	8,2 (3,0; 13,3)	0,002
NT-proBNP, ng/L (n = 190)	-23,0 (-260; 162)	114 (-370; 598)	-35 (-321; 155)	-220 (-516; 75)	349 (-193; 892)	0,205
hsCRP, mg/L (n = 126)	0,0 (-0,6; 0,8)	1,7 (-0,9; 4,2)	-0,1 (-1,5; 0,5)	-0,3 (-2,2; 1,7)	2,1 (-1,0; 5,1)	0,184
EFLK, % (n = 189)	2,0 (0,0; 6,0)	3,9 (2,5; 5,4)	3,0 (-0,3; 9,0)	3,7 (2,4; 5,0)	0,3 (-1,5; 2,2)	0,739
BDI-II (n = 177)	-1,0 (-3,0; 1,0)	-0,7 (-1,6; 0,1)	0,0 (-2,0; 1,0)	0,1 (-0,8; 1,0)	-0,8 (-1,9; 0,4)	0,183
SF-36: Fyzické fungování (n = 177)	0,0 (-5,0; 10,0)	1,3 (-1,3; 4,0)	0,0 (-5,0; 10,0)	0,2 (-2,9; 3,3)	1,3 (-2,5; 5,2)	0,495
SF-36: Fyzická omezení (n = 177)	0,0 (0,0; 25,0)	3,5 (-4,0; 10,9)	0,0 (-25,0; 0,0)	-4,7 (-12,4; 3,0)	8,3 (-1,3; 17,8)	0,090
SF-36: Tělesná bolest (n = 177)	0,0 (-20,0; 12,5)	-4,1 (-10,0; 1,8)	0,0 (-10,0; 10,0)	0,3 (-3,4; 4,0)	-4,9 (-11,0; 1,2)	0,115
SF-36: Všeobecné zdraví (n = 177)	5,0 (-3,8; 15,0)	6,3 (3,2; 9,4)	0,0 (-5,0; 10,0)	1,3 (-2,0; 4,5)	4,5 (0,7; 8,4)	0,021
SF-36: Vitalita (n = 177)	0,0 (-5,0; 10,0)	2,6 (-0,2; 5,3)	0,0 (-10,0; 10,0)	-0,5 (-3,3; 2,2)	2,4 (-1,3; 6,0)	0,199
SF-36: Sociální fungování (n = 177)	0,0 (-12,5; 12,5)	-1,2 (-5,6; 3,3)	0,0 (-12,5; 12,5)	-1,8 (-5,7; 2,1)	0,5 (-4,9; 5,9)	0,865
SF-36: Emoční problémy (n = 177)	0,0 (0,0; 33,3)	8,9 (0,7; 17,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,7 (-7,3; 8,8)	4,3 (-5,0; 13,7)	0,364
SF-36: Duševní zdraví (n = 177)	0,0 (-8,0; 4,0)	-1,2 (-4,2; 1,8)	0,0 (-8,0; 4,0)	-1,6 (-3,9; 0,6)	0,8 (-2,7; 4,3)	0,655
GSE (n = 177)	0,0 (-2,5; 3,5)	0,2 (-1,0; 1,3)	0,0 (-2,0; 2,0)	-0,2 (-1,7; 1,3)	0,5 (-1,1; 2,1)	0,518
Tělesná hmotnost, kg (n = 193)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,1 (-0,7; 1,0)	1,0 (-0,8; 3,0)	1,1 (0,3; 1,9)	-1,0 (-2,1; 0,1)	0,086
Obvod pasu, cm (n = 190)	0,0 (-2,0; 2,0)	-0,3 (-1,2; 0,5)	0,0 (-1,0; 3,0)	1,8 (-0,5; 4,2)	-1,5 (-3,7; 0,8)	0,211
Obvod boků, cm (n = 190)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-1,3; 1,2)	0,0 (-1,0; 3,0)	1,9 (-0,4; 4,1)	-0,9 (-3,1; 1,3)	0,416
MAGGIC risk score (n = 189)	-1,0 (-2,0; 1,0)	-0,5 (-1,1; 0,0)	-1,0 (-3,0; 0,0)	-1,1 (-1,7; -0,5)	0,4 (-0,4; 1,2)	0,315

Žádné ze sekundárních výsledků nevykazovali normální rozdělení. IQR – mezikvartilové rozpětí; CI – konfidenční interval; MVPA – fyzická aktivita střední až vysoké intenzity; NT-proBNP – N-terminální frakce pro-B natriuretického peptidu; hsCRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein; EFLK – ejekční frakce levé komory; BDI-II – Beck Depression Inventory-II; SF-36 – 36-Item Short Form Health Survey; GSE – General Self-Efficacy Scale, MAGGIC – Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure

Pandemie COVID-19 měla za následek zpomalení nábory pacientů a prodloužení studie WATCHFUL o 20 měsíců, ale také významně ovlivnila úroveň aktivity sledovaných pacientů. Z analýzy dat 26 pacientů v intervenční skupině, kteří pravidelně používali krokomeř a sdíleli svá data o denním počtu kroků online během 6týdenního období - 3 týdny před a 3 týdny po vyhlášení celonárodní karantény (datum vyhlášení 16.3.2020), bylo prokázáno statisticky významné snížení jejich pohybové aktivity. Ve srovnání s třemi týdny před zahájením karantény byl jejich počet kroků výrazně nižší během každého z prvních tří týdnů karantény (*Obrázek 3*). Při zprůměrování denního počtu kroků za tři týdny před a během karantény činil pokles 1134 kroků za den se standardní chybou 189 ($p < 0,001$). Toto odpovídalo celkovému snížení pohybové aktivity participantů o 16,2 % (Větrovský T, Širanec M et al., 2020).



Obrázek 3. Vliv pandemie COVID-19 na denní počet kroků participantů v intervenční skupině studie WATCHFUL.

Pozn.: Průměrný denní počet kroků (\pm standardní chyba) během 3 týdnů předcházejících zahájení karantény (1.–3. týden) a během prvních 3 týdnů karantény (4.–6. týden). *** $P < 0,001$ při srovnání s 1.–3. týdnem; ** $P < 0,001$ při srovnání s 1. týdnem a $P < 0,01$ při srovnání s 2. a 3. týdnem; a * $P < 0,01$ při srovnání s 1. a 2. týdnem a $P < 0,05$ při srovnání s 3. týdnem. *Se svolením autora.*

Intervenční efekt na zvýšení vzdálenosti 6MWT byl patrný již po 3 měsících (*Tabulka 4*), kdy v intervenční skupině došlo k nárůstu o 34,5 metrů (95%CI 22,9 až 46,0). Toto zvýšení je dokonce větší, než byl medián 20 metrů, které získali účastníci intervence ve studii HF-ACTION (O'Connor CM et al., 2009), a je odrazem vysoké adherence k intervenci, kdy více jak 75 % participantů intervence ve studii WATCHFUL zvýšilo svůj průměrný denní počet kroků. Ke zvýšení však došlo i v kontrolní skupině (21,8 metrů, 95% CI 12,5 až 31,2), proto rozdíl mezi skupinami 13 metrů (95% CI -1,1 až 27) může být hodnocen pouze jako trend ke zvýšení vzdálenosti 6MWT ve prospěch intervence ($p = 0,070$). V obou skupinách došlo ke srovnatelnému poklesu hladiny NT-proBNP, efekt intervence byl tedy statisticky nevýznamný ($p = 0,728$). Tělesná hmotnost se nezměnila (*Tabulka 4*).

Tabulka 4. Intention-to-treat analýza po 3 měsících sledování

Výsledek (počet pacientů s kompletními daty)	Změna v intervenční skupině, průměr (95% CI)	Změna v kontrolní skupině, průměr (95% CI)	Adjustovaná změna mezi skupinami (95% CI)	p hodnota
6MWT, m (n=189)	34,5 (22,9; 46,0)	21,8 (12,5; 31,2)	13,0 (-1,1; 27,0)	0,070
NT-proBNP, ng/L (n=190)	-212,3 (-440,7; 16,2)	-265,9 (-587,5; 55,7)	58,9 (-274,8; 392,6)	0,728
Tělesná hmotnost, kg (n=194)	0,3 (-0,2; 0,8)	0,3 (-0,1; 0,8)	0,0 (-0,7; 0,6)	0,886

CI – konfidenční interval; 6MWT – test 6minutovou chůzí; NT-proBNP – N-terminální frakce pro-B natriuretického peptidu

Celkem 180 (89 %) pacientů dokončilo 12měsíční sledování, přičemž u 113 pacientů (68 z intervenční a 45 z kontrolní skupiny) byla dostupná data z akcelerometrie jak na začátku, tak po 12 měsících sledování. Pacienti v intervenční skupině si po 12 měsících, tedy 6 měsíců po ukončení intervence, ve srovnání s kontrolní skupinou, zachovali zvýšenou úroveň fyzické aktivity s průměrným nárůstem denního počtu kroků o 871 (95% CI: 122–1619, $p = 0,027$). Zároveň strávili fyzickou aktivitou střední až vysoké intenzity denně o 7,4 minut více (95% CI: 1,2–13,5, $p = 0,023$). Analýza byla provedena v režimu intention-to-treat. Přestože intervence měla pozitivní vliv na fyzickou aktivitu, nebyly pozorovány významné změny v dalších klinických ukazatelích, jako jsou funkční kapacita vyjádřená změnou vzdálenosti v 6MWT (rozdíl mezi skupinami činil 3,5 metrů, $p = 0,712$) nebo hladiny biomarkerů (rozdíl v hladinách NT-proBNP byl -17,6 ng/l, $p = 0,959$ a v hladinách hsCRP 0,4 mg/l, $p = 0,501$). Jednou z limitací však byla neúplnost dat získaných z akcelerometrů, zejména v kontrolní skupině, což může výsledky zkreslovat. Nicméně, statistické úpravy pro neúplná data naznačují, že skutečný efekt intervence mohl být spíše podhodnocen. Právě řešení problémů s neúplnými daty z akcelerometrie je zásadní pro budoucí studie tohoto zaměření (Větrovský T, Širanec M. et al., 2020). Detailní výsledky analýzy po 12 měsících sledování jsou připravovány k publikaci.

Z hlediska bezpečnosti nebyly ve studii WATCHFUL zaznamenány nežádoucí události přímo související se zkoumanou pohybovou intervencí. Ve výskytu sledovaných událostí (vč. výbojů ICD, pádů či dekompenzací srdečního selhání) nebyly patrné rozdíly mezi oběma skupinami (Tabulka 5).

Tabulka 5. Výskyt nežádoucích příhod během studie WATCHFUL

Kategorie nežádoucí příhody	Všichni pacienti (n=202)	Intervenční skupina (n=101)	Kontrolní skupina (n=101)
Hospitalizace pro srdeční selhání	4	1	3
Návštěva pohotovosti kvůli srdečnímu selhání	1	0	1
Zvýšení dávky diuretik	4	1	3
Ostatní kardiiovaskulární události včetně hospitalizací z kardiiovaskulárních příčin	13	5	8
Nekardiiovaskulární události včetně hospitalizací z nekardiiovaskulárních příčin	9	8	1
Výboj ICD	6	4	2
Pád, zranění	2	0	2
Infekce	9	5	4
Ostatní	3	2	1
Úmrtí	1	1*	0
Celkem	52†	27	25

*Úmrtí v intervenční skupině bylo z nekardiiovaskulární příčiny.

† Celkem bylo zaznamenáno 52 nežádoucích událostí u 42 pacientů

DISKUSE

Ve studii WATCHFUL, hodnotící 6měsíční pohybovou intervenci založenou na chůzi s využitím krokoměřů u pacientů s HFrEF, nebylo prokázáno významné zlepšení funkční kapacity hodnocené vzdáleností při 6MWT. Došlo však k signifikantnímu zvýšení denního počtu kroků, času stráveného fyzickou aktivitou střední až vysoké intenzity a pacienti po skončení intervence lépe hodnotili svůj celkový zdravotní stav. Intervence neměla efekt na ovlivnění neurohumorální aktivity či zánětlivé aktivity, nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v hladinách NT-proBNP a hsCRP. Rovněž nedošlo k významnému ovlivnění ejekční frakce LK, antropometrických měření, skóre deprese, sebehodnocení, většiny oblastí kvality života ani prognostického skóre. Původní hypotézy této práce tedy nebyly potvrzeny.

Pozorované zvýšení denního počtu kroků o 1420 je pozoruhodné, protože odpovídá 25% nárůstu pohybové aktivity. Tento výsledek je srovnatelný s výsledky studií hodnotících dopad kardiiovaskulární rehabilitace na úroveň pohybové aktivity u pacientů se srdečním onemocněním (Dibben GO et al., 2018). Mnoho studií dokonce prokázalo, že zvýšení denního počtu kroků vede ke snížení mortality. Zvýšení o pouhých 500 kroků denně snižuje riziko úmrtí ze všech příčin o 7 %, zatímco zvýšení o 1000 kroků může vést ke snížení rizika až o 15 % (Franssen WMA et al., 2020). Podobný přínos byl popsán i u pacientů s městnavým srdečním selháním (Zhou Y et al., 2023). Vzhledem k tomu, že existuje významná spojitost mezi vzdáleností při 6MWT a přežitím (Forman DE et al., 2012; Myhre PL et al., 2024), lze předpokládat, že zvýšení denního počtu kroků by se mohlo projevit prodloužením vzdálenosti při 6MWT. Navzdory zvýšení úrovně pohybové aktivity však naše intervence nepřinesla odpovídající zlepšení funkční kapacity.

Možným vysvětlením je, že naše intervence nebyla dostatečná pro změnu intenzity pohybové aktivity (Taylor JL et al., 2021). Vyšší počet kroků mohli pacienti dosáhnout i během krátkých intervalů s nízkou intenzitou. Zaznamenali jsme totiž pouze mírné zvýšení pohybové aktivity ve vyšší intenzitě (+8 minut, což odpovídá zhruba 800 krokům), které nebylo dostatečné pro významné zvýšení vzdálenosti při 6MWT. Většina programů kardiorehabilitace, které prokázaly pozitivní efekt na 6MWT, využívá strukturované cvičení pod dohledem. To zahrnuje předepsané trvání cvičení alespoň 20 minut při intenzitě > 60 % rezervy srdeční frekvence (Bozkurt B et al., 2021; Hansen D et al., 2023; O'Connor CM et al., 2009). Intervence ve studii WATCHFUL však byla záměrně navržena bez specifikace trvání nebo intenzity, aby přirozeným způsobem docílila zvýšení denního počtu kroků a mohla být využitelná pro všechny pacienty s HFrEF.

Jiným možným vysvětlením by mohl být tzv. stropový efekt, kdy by se výchozí vzdálenost 385 metrů (medián) při 6MWT blížila maximálnímu potenciálu pro zlepšení (Frost AE et al., 2005). Naše analýza však tento efekt nepotvrdila. Naopak, pacienti s vyšší výchozí vzdáleností při 6MWT dosáhli výraznějšího zlepšení než ti s nižší hodnotou (pod mediánem). Navíc vstupní vzdálenost při 6MWT ve studii WATCHFUL odpovídala typickým hodnotám pro pacienty s HFrEF, což dokládá i podobný medián (369 metrů) ve studii HF-ACTION (O'Connor CM et al., 2009).

Podobně by relativně vysoká výchozí úroveň aktivity s mediánem 5071 kroků denně mohla představovat limitující faktor zlepšení. Zvýšení denního počtu kroků je totiž nejpřínosnější pro málo aktivní jedince s průměrnou hodnotou kolem 3000 kroků denně (Paluch AE et al., 2023). Recentní meta-analýza však u pacientů se srdečním selháním uvádí průměrnou denní hodnotu 5040 kroků (Jordan C et al., 2023), což odpovídá téměř identické úrovni ve studii WATCHFUL a potvrzuje reprezentativnost zkoumané populace. V podskupinové analýze jsme však toto možné omezení vyloučili, neboť pacienti s vyšší výchozí hodnotou kroků (nad mediánem) vykázali větší efekt intervence.

Pandemie COVID-19 byla spojena s významným snížením pohybové aktivity u účastníků studie WATCHFUL (Větrovský T, Širanec M et al., 2020). V explorační podskupinové analýze byl prokázán větší efekt na vzdálenost 6MWT u těch, kteří se studie účastnili před začátkem pandemie. Rozdíl oproti účasti po jejím začátku však nebyl statisticky významný a zvýšení vzdálenosti o pouhých 19 metrů u účastníků před pandemií zdaleka nedosahovalo minimálně klinicky významného rozdílu 45 metrů. Navzdory nepochybným negativním dopadům pandemie COVID-19 není tento faktor dostatečným vysvětlením omezeného efektu intervence na očekávané zlepšení vzdálenosti při 6MWT.

Kardiovaskulární rehabilitace v tzv. domácím modelu řeší některé problémy tradiční rehabilitace v centrech, ale má i některé nevýhody, zejména nižší intenzitu cvičení (Thomas RJ et al., 2019). Efektivita intervencí v rámci kardiorehabilitace v domácím prostředí zaměřených na zvýšení fyzické aktivity v každodenním životě pacientů se srdečním selháním byla hodnocena jen v nevelkém počtu studií a většinou přinesla pouze částečné výsledky (Amirova A et al., 2021). Například ve studii REACH-HF (Rehabilitation Enablement in Chronic Heart Failure) nevedla 12měsíční intervence, založená na cvičení ve formě chůze s progresivním zvyšováním trvání a intenzity, ke zvýšení úrovně fyzické aktivity, přestože prokázala zlepšení kvality života související se zdravím (Greaves CJ et al., 2016). Ani studie HF-Wii (Increasing Exercise Capacity of Patients With Heart Failure by Wii Gaming), která k podpoře zvýšení pohybové aktivity využívala tzv. exergaming (cvičení prostřednictvím interaktivních her) neprokázala zlepšení 6MWT po 3měsíční intervenci (Jaarsma T et al., 2021). Pravděpodobným důvodem bylo to, že intenzita cvičení prostřednictvím tzv. exergames se pohybovala pouze v rozmezí 2,0 až 4,2 metabolických ekvivalentů, což nebylo dostatečné pro navození významné změny v 6MWT, podobně jako ve studii WATCHFUL.

Na druhou stranu, strukturované supervidované rehabilitační programy založené na cvičení při vyšší intenzitě prokázaly zlepšení ve vzdálenosti v 6MWT (Akhtar KH et al., 2022; Tegegne TK et al., 2022) i v kvalitě života (Bjarnason-Wehrens B et al., 2020; Long L et al., 2019). Jejich limitací však zůstává nepříliš výrazný a často krátkodobý efekt na 6MWT a nízká adherence pacientů. Například meta-analýza jednotlivých dat pacientů ExTraMATCH II (Exercise Training Meta-Analysis of Trials for Chronic Heart Failure) prokázala zlepšení v 6MWT o 21 metrů po 12 měsících sledování (Taylor RS et al., 2019). Ve studii HF-ACTION došlo po 3 měsících tréninkového programu ke zlepšení v 6MWT o 15 metrů, tento efekt se však neudržel po 12 měsících (O'Connor CM et al., 2009). Studie TELEREH-HF (Telerehabilitation in Heart Failure Patients) po 9 týdnech hybridního komplexního telerehabilitačního programu prokázala statisticky významné zvýšení vzdálenosti v 6MWT, byť jen o 9 metrů (Piotrowicz E et al., 2020). Studie WATCHFUL však nebyla navržena tak,

aby dokázala detekovat takto malé rozdíly v 6MWT, a je sporné, zda jsou tyto rozdíly klinicky významné. Na druhou stranu, studie WATCHFUL prokázala vysokou adherenci k intervenci (81 %) a dlouhodobé udržení vyšší úrovně pohybové aktivity (v 12 měsících). Podle dostupných poznatků je tak první studií, která prokázala udržitelné zlepšení fyzické aktivity po behaviorální intervenci zaměřené na pohybovou aktivitu u pacientů s HFrEF (Shoemaker MJ et al., 2018).

Studie WATCHFUL má několik silných stránek. Jedná se o randomizovanou studii s multicentrickým designem. Kromě toho byla výchozí úroveň pohybové aktivity reprezentativní pro pacienty s chronickým srdečním selháním. Tyto faktory zvyšují generalizovatelnost výsledků a externí validitu. Ve studii byly použity objektivní metody hodnocení pohybové aktivity pomocí akcelerometrů, které poskytly přesné a spolehlivé údaje a minimalizovaly subjektivní zkreslení. Pouze 8 % účastníků studii nedokončilo, což výrazně snížilo riziko zkreslení v důsledku ztráty účastníků (*attrition bias*). Všechny tyto silné stránky přispívají k robustnosti a přenositelnosti výsledků do běžné klinické praxe.

Limitace

Jednou z limitací je, že studie byla navržena k detekci klinicky významného rozdílu v 6MWT o 45 metrů. Méně výrazné změny, které by však mohly mít z klinického hlediska rovněž význam, mohly zůstat přehlédnuty. Navíc rozdíl v počtu kroků mezi oběma skupinami nemusel být dostatečný k tomu, aby vedl ke zlepšení o 45 metrů v 6MWT. Kdyby byla studie navržena tak, aby byla schopna odhalit menší změny a zároveň dosáhnout většího zvýšení denního počtu kroků, je možné, že by byl zaznamenán významnější efekt na 6MWT. Za potenciální omezení lze považovat i délku samotné intervence, přestože 6měsíční trvání v naší studii bylo delší než ve většině ostatních studií. Jak ukazují výsledky sledování po 12 měsících, pacienti si udrželi vyšší úroveň pohybové aktivity (i přesto, že došlo k mírnému poklesu ve srovnání se 6 měsíci), což naznačuje, že změnili své pohybové návyky. Lze se proto domnívat, že delší trvání intervence by mohlo vést k výraznějšímu nárůstu denního počtu kroků, který by se mohl promítnout do významného zlepšení funkční kapacity nebo dalších klinických parametrů. Další limitací je významná převaha pacientů ve funkční třídě NYHA II s vyššími výchozími hodnotami v 6MWT, což může ztížit interpretaci výsledků a omezit jejich aplikovatelnost na celé spektrum pacientů s HFrEF, zejména na ty s výraznějším funkčním omezením. Za určité omezení je možné považovat absenci použití specifických dotazníků pro hodnocení zdravotního stavu pacientů se srdečním selháním, jako je Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire nebo Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, které by mohly nabídnout podrobnější informace o subjektivním vnímání kvality života pacienty v souvislosti se srdečním selháním. Tyto nástroje nebyly zahrnuty jednak kvůli zohlednění finančních nákladů na jejich pořízení a také s cílem minimalizovat zátěž spojenou s vyplňováním většího počtu dotazníků. Nejvýznamnější limitací, která mohla způsobit jisté zkreslení výsledků, však byla nezaslepenost účastníků. Pacienti si byli plně vědomi svého zařazení do konkrétní skupiny, což mohlo ovlivnit jejich chování, zejména během objektivního hodnocení úrovně jejich pohybové aktivity pomocí akcelerometrů, přestože byli poučeni, aby se v tomto období chovali přirozeně.

ZÁVĚR

Tato disertační práce přinesla nové poznatky o významu pohybové aktivity jako součásti léčby pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Všechny stanovené cíle byly splněny a výsledky této práce nejen rozšiřují a zpřesňují dosavadní znalosti o přínosech cvičení u této populace, ale také poskytují praktická vodítka pro klinickou praxi a otevírají prostor pro budoucí výzkum.

Začlenění jednoduché intervence zaměřené na chůzi do každodenního života pacientů se stabilním HFrEF vedlo ke zvýšení objektivně měřené úrovně fyzické aktivity, avšak bez prokazatelného významného zlepšení funkční kapacity, ovlivnění neurohumorální aktivace či remodelace myokardu. Tento výsledek naznačuje, že pro dosažení těchto benefitů je nutné implementovat tradiční, odborně vedené a strukturované rehabilitační programy zaměřené na cvičení se specifickou dobou trvání a intenzitou. Tyto programy však často narážejí na problém nízké adherence a dlouhodobé udržitelnosti pozitivních změn. A právě tyto problémy by mohly být řešeny behaviorálními intervencemi, jako byla ta ve studii WATCHFUL, která prokázala vysokou adherenci, ochotu pacientů podstupovat koučování zaměřené na změnu návyků, a především přetrvávající dlouhodobý efekt i po skončení intervence.

Budoucí výzkum by se měl zaměřit na kombinaci tradičních rehabilitačních programů a jednoduchých intervencí podporujících každodenní fyzickou aktivitu. Využití moderních technologických nástrojů, jako jsou monitory aktivity, mobilní aplikace a digitální platformy, by mohlo podpořit dlouhodobou změnu chování. V souhrnu by tento přístup mohl vést k vytvoření léčebného modelu, který zajistí dlouhodobé zlepšení funkční kapacity, pozitivně ovlivní prognózu pacientů, a navíc zvýší jejich kvalitu života.

LITERATURA

- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498-S504.
- Akhtar KH, Johnston S, Zhao YD, et al. Meta-analysis Analyzing the Effect of Therapies on 6-Minute Walk Distance in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2022;178:72-79.
- Amirova A, Fteropoulli T, Williams P, Haddad M. Efficacy of interventions to increase physical activity for people with heart failure: a meta-analysis. *Open Heart.* 2021;8(1):e001687.
- Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J.* 2014;35(1):25-32.
- Bearne LM, Volkmer B, Peacock J, et al. Effect of a Home-Based, Walking Exercise Behavior Change Intervention vs Usual Care on Walking in Adults With Peripheral Artery Disease: The MOSAIC Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(14):1344-1355.
- Beatty AL, Beckie TM, Dodson J, et al. A New Era in Cardiac Rehabilitation Delivery: Research Gaps, Questions, Strategies, and Priorities. *Circulation.* 2023;147(3):254-266.
- Becher PM, Lund LH, Coats AJS, Savarese G. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J.* 2022;43(32):3005-3007.
- Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness--a systematic review. *Physiotherapy.* 2012;98(4):277-286.
- Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(4):410-418.
- Bjarnason-Wehrens B, Nebel R, Jensen K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: The Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(9):929-952.
- Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1454-1469.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-1462.
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(4):531-539.
- Chaudhry UAR, Wahlich C, Fortescue R, Cook DG, Knightly R, Harris T. The effects of step-count monitoring interventions on physical activity: systematic review and meta-analysis of community-based randomised controlled trials in adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):129.

Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):S36-S39.

Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-580.

Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, et al. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):451-458.

Dibben GO, Dalal HM, Taylor RS, Doherty P, Tang LH, Hillsdon M. Cardiac rehabilitation and physical activity: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(17):1394-1402.

Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6-minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):687-691.

Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2653-2661.

Franssen WMA, Franssen GHLM, Spaas J, Solmi F, Eijnde BO. Can consumer wearable activity tracker-based interventions improve physical activity and cardiometabolic health in patients with chronic diseases? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):57.

Frost AE, Langleben D, Oudiz R, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol*. 2005;43(1):36-39.

Greaves CJ, Wingham J, Deighan C, et al. Optimising self-care support for people with heart failure and their caregivers: development of the Rehabilitation Enablement in Chronic Heart Failure (REACH-HF) intervention using intervention mapping. *Pilot Feasibility Stud*. 2016;2:37.

Hansen D, Beckers P, Neunhäuserer D, et al. Standardised Exercise Prescription for Patients with Chronic Coronary Syndrome and/or Heart Failure: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med*. 2023;53(11):2013-2037.

Harris T, Kerry SM, Limb ES, et al. Effect of a Primary Care Walking Intervention with and without Nurse Support on Physical Activity Levels in 45- to 75-Year-Olds: The Pedometer And Consultation Evaluation (PACE-UP) Cluster Randomised Clinical Trial. *PLoS Med*. 2017;14(1):e1002210.

Haykowsky MJ, Daniel KM, Bhella PS, Sarma S, Kitzman DW. Heart Failure: Exercise-Based Cardiac Rehabilitation: Who, When, and How Intense?. *Can J Cardiol*. 2016;32(10 Suppl 2):S382-S387.

Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.

Heizmann AN, Chapelle C, Laporte S, Roche F, Hupin D, Le Hello C. Impact of wearable device-based interventions with feedback for increasing daily walking activity and physical capacities in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2023;13(7):e069966.

Hodkinson A, Kontopantelis E, Adeniji C, et al. Interventions Using Wearable Physical Activity Trackers Among Adults With Cardiometabolic Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2116382.

Jaarsma T, Klompstra L, Ben Gal T, et al. Effects of exergaming on exercise capacity in patients with heart failure: results of an international multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):114-124.

Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-1325.

Jordan C, Charman SJ, Batterham AM, et al. Habitual physical activity levels of adults with heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2023;109(18):1357-1362.

Laranjo L, Ding D, Heleno B, et al. Do smartphone applications and activity trackers increase physical activity in adults? Systematic review, meta-analysis and metaregression. *Br J Sports Med*. 2021;55(8):422-432.

Lee LL, Mulvaney CA, Wong YKY, Chan ES, Watson MC, Lin HH. Walking for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD008823.

Ligibel JA, Meyerhardt J, Pierce JP, et al. Impact of a telephone-based physical activity intervention upon exercise behaviors and fitness in cancer survivors enrolled in a cooperative group setting. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(1):205-213.

Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD003331.

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(36):3599-3726.

Michie S, Richardson M, Johnston M, et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med*. 2013;46(1):81-95.

Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146.

Myhre PL, Kleiven Ø, Berge K, Grundtvig M, Gullestad L, Ørn S. Changes in 6-min walk test is an independent predictor of death in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(12):2608-2615.

O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-1450.

Paluch AE, Bajpai S, Ballin M, et al. Prospective Association of Daily Steps With Cardiovascular Disease: A Harmonized Meta-Analysis. *Circulation*. 2023;147(2):122-131.

Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and

preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):33-40.

Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42(1):17-96.

Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(6):637-642.

Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part II. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(6):643-648.

Piepoli MF, Binno S, Corrà U, et al. ExtraHF survey: the first European survey on implementation of exercise training in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):631-638.

Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, et al. Effects of a 9-Week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Program on Long-term Outcomes in Patients With Heart Failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(3):300-308.

Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009;39(8):495-501.

S Oliveira J, Sherrington C, R Y Zheng E, Franco MR, Tiedemann A. Effect of interventions using physical activity trackers on physical activity in people aged 60 years and over: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2020;54(20):1188-1194.

Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnæs E, Dickinson MG. Triangulating Clinically Meaningful Change in the Six-minute Walk Test in Individuals with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2012;23(3):5-15.

Shoemaker MJ, Tresh T, Hart J, Wood T. Objective improvement in daily physical activity in heart failure remains elusive. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2018;29:63–80.

Smeets M, Vaes B, Mamouris P, et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open.* 2019;9(1):e022972.

Taylor JL, Bonikowske AR, Olson TP. Optimizing Outcomes in Cardiac Rehabilitation: The Importance of Exercise Intensity. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:734278.

Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1735-1743.

Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: Cochrane Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. *JACC Heart Fail.* 2019;7(8):691-705.

Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1430-1443.

Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(3):180-194.

- Tegegne TK, Rawstorn JC, Nourse RA, Kibret KT, Ahmed KY, Maddison R. Effects of exercise-based cardiac rehabilitation delivery modes on exercise capacity and health-related quality of life in heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Open Heart*. 2022;9(1):e001949.
- Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140(1):e69-e89.
- van der Wal MH, van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1486-1493.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-252.
- Vetrovsky T, Siranec M, Marencakova J, et al. Validity of six consumer-level activity monitors for measuring steps in patients with chronic heart failure. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222569.
- Vetrovsky T, Clark CCT, Bisi MC, et al. Advances in accelerometry for cardiovascular patients: a systematic review with practical recommendations. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2021-2031. doi:10.1002/ehf2.12781
- Vetrovsky T, Frybova T, Gant I, et al. The detrimental effect of COVID-19 nationwide quarantine on accelerometer-assessed physical activity of heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2093-2097.
- Vetrovsky T, Borowiec A, Juřík R, et al. Do physical activity interventions combining self-monitoring with other components provide an additional benefit compared with self-monitoring alone? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022;56(23):1366-1374.
- Zhou Y, Sun X, Yang G, et al. Sex-specific differences in the association between steps per day and all-cause mortality among a cohort of adult patients from the United States with congestive heart failure. *Heart Lung*. 2023;62:175-179.

SEZNAM ZKRATEK

6MWT	– test šestiminutovou chůzí (six-minute walk test)
95%CI	– 95% konfidenční interval (confidence interval)
BDI-II	– Beckova škála deprese (Beck Depression Inventory-II)
CCC	– nejvyšší korelační koeficient (concordance correlation coefficient)
CHSS	– chronické srdeční selhání
EF	– ejekční frakce
GSE	– dotazník obecné vlastní efektivity (General Self-Efficacy Scale)
HFrEF	– srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction)
hsCRP	– vysoce senzitivní (high-sensitivity) C-reaktivní protein
ICD	– implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator)
IQR	– mezikvartilové rozpětí (interquartile range)
LK	– levá komora
MAGGIC	– prognostické rizikové skóre srdečního selhání (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure Risk Score)
MAPE	– střední absolutní procentuální chyba (mean absolute percentage error)
MVPA	– fyzická aktivita střední až vysoké intenzity (moderate-to-vigorous physical activity)
NT-proBNP	– N-terminální natriuretický propeptid typu B
NYHA	– New York Heart Association
SF-36	– dotazník kvality života Short-Form (36-Item Short-Form Health Survey)
VO₂ max	– maximální spotřeba kyslíku

SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA

Poznámka: U publikace z roku 2024, kdy na Web of Science ještě není dostupný IF za rok 2024, je udán IF za rok 2023 v kurzívě.

Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace:

A. Publikace s impakt faktorem

Vetrovsky T*, **Siranec M***, Frybova T, Gant I, Svobodova I, Linhart A, Parenica J, Miklikova M, Sujakova L, Pospisil D, Pelouch R, Odraskova D, Parizek P, Precek J, Hutyra M, Taborsky M, Vesely J, Griva M, Semerad M, Bunc V, Hrabcova K, Vojkuvkova A, Svoboda M, Belohlavek J; WATCHFUL Investigators. Lifestyle Walking Intervention for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The WATCHFUL Trial. *Circulation*. 2024 Jan 16;149(3):177-188. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067395. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37955615; PMCID: PMC10782943. **(IF 2023; 35.6)**

**první autoři, přispěli stejným dílem*

Vetrovsky T, **Siranec M**, Frybova T, Gant I, Semerad M, Miklikova M, Bunc V, Vesely J, Stastny J, Griva M, Precek J, Pelouch R, Parenica J, Jarkovsky J, Belohlavek J. Statistical analysis plan for a randomized controlled trial examining pedometer-based walking intervention in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the WATCHFUL trial. *Trials*. 2023 Aug 17;24(1):539. doi: 10.1186/s13063-023-07516-5. PMID: 37587489; PMCID: PMC10433657. **(IF 2023; 2.0)**

Vetrovsky T, Clark CCT, Bisi MC, **Siranec M**, Linhart A, Tufano JJ, Duncan MJ, Belohlavek J. Advances in accelerometry for cardiovascular patients: a systematic review with practical recommendations. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2021-2031. doi: 10.1002/ehf2.12781. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32618431; PMCID: PMC7524133. **(IF 2020; 4.411)**

Vetrovsky T, Frybova T, Gant I, Semerad M, Cimler R, Bunc V, **Siranec M**, Miklikova M, Vesely J, Griva M, Precek J, Pelouch R, Parenica J, Belohlavek J. The detrimental effect of COVID-19 nationwide quarantine on accelerometer-assessed physical activity of heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2093-2097. doi: 10.1002/ehf2.12916. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32696600; PMCID: PMC7405478. **(IF 2020; 4.411)**

Vetrovsky T, **Siranec M**, Marencakova J, Tufano JJ, Capek V, Bunc V, Belohlavek J. Validity of six consumer-level activity monitors for measuring steps in patients with chronic heart failure. *PLoS One*. 2019 Sep 13;14(9):e0222569. doi: 10.1371/journal.pone.0222569. PMID: 31518367; PMCID: PMC6743766. **(IF 2019; 2.740)**

Vetrovsky T, **Siranec M**, Parenica J, Griva M, Stastny J, Precek J, Pelouch R, Bunc V, Linhart A, Belohlavek J. Effect of a 6-month pedometer-based walking intervention on functional capacity in patients with chronic heart failure with reduced (HFrEF) and with preserved (HFpEF) ejection fraction: study protocol for two multicenter randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2017 Jul 3;15(1):153. doi: 10.1186/s12967-017-1257-x. PMID: 28673328; PMCID: PMC5496141. **(IF 2017; 4.197)**

Publikace in extenso, bez vztahu k tématu disertace:

A. Publikace s impakt faktorem

Lilja G, Ullén S, Dankiewicz J, Friberg H, Levin H, Nordström EB, Heimburg K, Jakobsen JC, Ahlqvist M, Bass F, Belohlavek J, Olsen RB, Cariou A, Eastwood G, Fanebust HR, Grejs AM,

Grimmer L, Hammond NE, Hovdenes J, Hrecko J, Iten M, Johansen H, Keeble TR, Kirkegaard H, Lascarrou JB, Leithner C, Lesona ME, Levis A, Mion M, Moseby-Knappe M, Navarra L, Nordberg P, Pelosi P, Quayle R, Rylander C, Sandberg H, Saxena M, Schrag C, **Siranec M**, Tiziano C, Vignon P, Wendel-Garcia PD, Wise MP, Wright K, Nielsen N, Cronberg T. Effects of Hypothermia vs Normothermia on Societal Participation and Cognitive Function at 6 Months in Survivors After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Predefined Analysis of the TTM2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023 Oct 1;80(10):1070-1079. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2536. PMID: 37548968; PMCID: PMC10407762. **(IF 2023; 20.9)**

Jansa P, Ambrož D, Aschermann M, Černý V, Dytrych V, Heller S, Kunstýř J, Lindner J, Linhart A, Nižnanský M, Paďour M, Prskavec T, **Širanec M**, Edwards S, Gressin V, Kuhn M, Di Scala L. Hospitalisation Is Prognostic of Survival in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Clin Med.* 2022 Oct 20;11(20):6189. doi: 10.3390/jcm11206189. Erratum in: *J Clin Med.* 2023 Jun 09;12(12): PMID: 36294508; PMCID: PMC9605547. **(IF 2022; 3.9)**

Latal J, Pazdernik M, Holicka M, Pelouch R, Widimsky J, Pudich J, Vancata R, **Siranec M**, Blechova K, Butta T, Mikulcova M, Mikulica M, Wohlfahrt P, Hutyra M, Precek J. Cardiac device-related infective endocarditis in the Czech Republic: Prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022 May;166(2):168-172. doi: 10.5507/bp.2021.013. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33724263. **(IF 2022; 0.9)**

Jansa P, Ambrož D, Kuhn M, Dytrych V, Aschermann M, Černý V, Gressin V, Heller S, Kunstýř J, **Širanec M**, Song C, Linhart A, Lindner J, Muller A. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the Czech Republic. *Pulm Circ.* 2022 Mar 28;12(1):e12038. doi: 10.1002/pul2.12038. PMID: 35506113; PMCID: PMC9052983. **(IF 2022; 2.6)**

Pazdernik M, Holicka M, Pelouch R, Precek J, Widimsky J, Pudich J, Vancata R, **Siranec M**, Bohm A, Blechova K, Butta T, Mikulcova M, Mikulica M, Wohlfahrt P. Characteristics, management, and outcome of infective endocarditis in the Czech Republic: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(2):95-100. doi: 10.4149/BLL_2021_014. PMID: 33502876. **(IF 2021; 1.564)**

Jansa P, Heller S, Svoboda M, Paďour M, Ambrož D, Dytrych V, **Širanec M**, Kovárník T, Felšóci M, Hutyra M, Linhart A, Lindner J, Aschermann M. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Impact on Clinical and Hemodynamic Parameters, Quality of Life and Risk Profile. *J Clin Med.* 2020 Nov 9;9(11):3608. doi: 10.3390/jcm9113608. PMID: 33182415; PMCID: PMC7697583. **(IF 2020; 4.242)**

Lilja G, Nielsen N, Ullén S, Blennow Nordstrom E, Dankiewicz J, Friberg H, Heimborg K, Jakobsen JC, Levin H, Callaway C, Cariou A, Eastwood GM, Helbok R, Hovdenes J, Kirkegaard H, Leithner C, Morgan MPG, Nordberg P, Oddo M, Pelosi P, Rylander C, Saxena M, Taccone FS, **Siranec M**, Wise MP, Young PJ, Cronberg T. Protocol for outcome reporting and follow-up in the Targeted Hypothermia versus Targeted Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest trial (TTM2). *Resuscitation.* 2020 May;150:104-112. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.03.004. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205155. **(IF 2020; 5.262)**

B. Publikace bez impakt faktoru

Melenovský V, Táborský M, Linhart A, Malík J, Málek F, Pudil R, Krejčí J, **Širanec M**. Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním [Expert consensus on the importance of iron deficiency and the possibility of its correction in patients with heart failure]. Vnitr Lek. 2021 Winter;67(8):495-497. Czech. PMID: 35459371.

Širanec M, Magage S, Válek M, Marek J, Šimek J, Bělohávek J, et al. Third degree atrioventricular block as a rare complication of Graves' thyrotoxicosis. Cor Vasa. 2019;61(6):629-634. doi: 10.33678/cor.2019.040.

Spoluautor monografií

Linhart A a kol. Vyšetřovací postupy u kardiovaskulárních onemocnění.
Praha: Maxdorf, 2021, 690 stran. ISBN 978-80-7345-640-5.
Kapitola: Měření periferní saturace krve kyslíkem (str. 188-191)