

Učinak sakubitril/valsartana na sistoličku funkciju lijeve klijetke procijenjeno ehokardiografskom metodom dvodimenzionalne longitudinalne deformacije kod akutizacije kronične srčane insuficijencije

Mirić, Dino

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:243967>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

DINO MIRIĆ

**UČINAK SAKUBITRIL/VALSARTANA NA SISTOLIČKU FUNKCIJU
LIJEVE KLIJETKE PROCIJENJENO EHOKARDIOGRAFSKOM
METODOM DVODIMENZIONALNE LONGITUDINALNE
DEFORMACIJE KOD AKUTIZACIJE KRONIČNE SRČANE
INSUFICIJENCIJE**

DOKTORSKI RAD

Split, 2021.

Klinika za bolesti srca i krvnih žila

Klinički bolnički centar Split

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Mentorica: prof. dr. sc. Darija Baković Kramarić

Mojim roditeljima, jer odrastajući u naručju tih divova,

ni jedan cilj se nije činio nedohvatljiv,

ni jedan san neostvariv

U ovoj zajedničkoj utakmici veliko hvala...

...mami Nadi, mojoj najvećoj i najdužoj podršci, kojoj je moj iskreni osmijeh oduvijek bio važniji od bilo koje ocjene, uspjeha, titule

...tati Dinku, mom najboljem učitelju i motivatoru, čije su priče i zajedničke igre djetinjstva, uistinu postale moji najvažniji životni putokazi

...sestri Lini, maestru pera i riječi, koja i medicinu zna učiniti poezijom i čije sam korake, s velikim povjerenjem i malim odmakom od šest godina, uvijek vjerno slijedio

...nećacima Ninu i Nandu, najsajnijim svjetionicima svega najbitnijeg u našim životima

...prof. dr. sc. Dariji Baković Kramarić, mojoj dragoj mentorici, koja je učeći me upornosti, strpljenju i pravednosti, u meni dobila iskrenog kolegu, vjernog suborca i vječnog prijatelja

...doc. dr. sc. Ani Barać, koja je nebrojano puta dokazala kako je iskrenoj ljudskoj dobroti udaljenost od 7394 kilometra tek koračić

...prof. Vesni Čapkun i prof. dr. sc. Davoru Eteroviću, matematičkim genijalcima, koji su me naučili da su sve naše vješto posložene brojke tek ukras i okvir portreta pacijenata kojima smo pokušavali zajedno pomoći

...citirajući svoju sestru, napokon shvaćam da je najveća vrijednost ovog doktorskog rada upravo prijateljstvo svih onih koje sam na ovom putu upoznao i zauvijek upisao u životni adresar

...hvala i jednom malom snu, koji je danas postao stvarnost!!!

SADRŽAJ

1 UVOD

1.1.	Zatajivanje srca.....	1
1.1.1.	Definicija i patofiziologija.....	1
1.1.2.	Klasifikacija, epidemiologija i etiološki čimbenici.....	12
1.1.3.	Dijagnostika.....	14
1.1.4.	Liječenje.....	22
1.2.	Akutno dekompenzirano zatajivanje srca.....	34

2 CILJEVI I HIPOTEZE

2.1.	Ciljevi i hipoteze.....	44
<i>Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca</i>		
2.2.	Ciljevi i hipoteze.....	44
<i>Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije</i>		

3 METODE

3.1.	Dizajn studije i ispitanici.....	45
3.2.	Ehokardiografija i 2D-STE analiza.....	47
3.3.	Statistička analiza.....	48
<i>Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca</i>		
3.4.	Dizajn studije i ispitanici.....	50
3.5.	Ehokardiografija i 2D-STE analiza.....	51
3.6.	Statistička analiza.....	53
<i>Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije</i>		

4 REZULTATI

4.1. Rezultati.....	54
---------------------	----

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

4.2. Rezultati.....	60
---------------------	----

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

5 RASPRAVA

5.1. Rasprava.....	66
--------------------	----

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

5.2. Rasprava.....	70
--------------------	----

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

6 ZAKLJUČCI.....	75
------------------	----

7 SAŽETAK.....	76
----------------	----

8 ABSTRACT.....	78
-----------------	----

9 LITERATURA.....	80
-------------------	----

10 ŽIVOTOPIS.....	112
-------------------	-----

POPIS POKRATA

- ADHF - (*engl. Acute Decompensated Heart Failure*) - akutno dekompenzirano zatajivanje srca
- ARB - (*engl. Angiotensin Receptor Blocker*) - blokator angiotenzinskih receptora
- ARNI - (*engl. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor*) angiotenzin receptor neprilizin inhibitor
- cAMP - (*engl. cyclic Adenosine MonoPhosphate*) - ciklički adenzin monofosfat
- CMR - (*engl. Cardiac Magnetic Resonance*) - magnetska rezonanca srca
- CRP - (*engl. C-Reactive Protein*) - C-reaktivni protein
- CRT - (*engl. Cardiac Resynchronization Therapy*) - srčani resinhronizacijski uređaj
- ECMO - (*engl. Extracorporeal Membrane Oxygenation*) - vantjelesna membranska oksigenacija
- FAC - (*engl. Fractional Area Change*) frakcijska promjena površine
- GLS - (*engl. Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija
- HFmrEF - (*engl. Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction*) - zatajivanje srca s blago reduciranom ejekcijskom frakcijom
- HFpEF - (*engl. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) - zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom
- HFrEF - (*engl. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom
- ICD - (*engl. Implantable Cardioverter Debrillator*) - implantabilni kardioverter defibrilator
- ICM - (*engl. Ischemic Cardiomyopathy*) - ishemijska kardiomiopatija

- IHD - (*engl. Ischemic Heart Disease*) - ishemijska bolest srca
- LAV - (*engl. Left Atrial Volume*) - volumen lijevog atrija
- LAVI - (*engl. Left Atrial Volume Index*) - indeksirani volumen lijevog atrija
- LBDD - (*engl. Left Bundle Branch Block*) - blok lijeve grane
- LVAD - (*engl. Left Ventricular Assist Device*) - uređaj za potporu lijeve klijetke
- LVEDV - (*engl. Left Ventricular End Diastolic Volume*) - završni dijastolički volumen lijeve klijetke
- LVEF - (*engl. Left Ventricular Ejection Fraction*) – ejekcijska frakcija lijeve klijetke
- LVESV - (*engl. Left Ventricular End Systolic Volume*) - završni sistolički volumen lijeve klijetke
- LVGLS - (*engl. Left Ventricular Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija lijeve klijetke
- LVMI - (*engl. Left Ventricular Mass Index*) - indeksirana masa lijeve klijetke
- MCS - (*engl. Mechanical Circulatory Support*) - mehanička cirkulatorna potpora
- MRA - (*engl. Mineralocorticoid Receptor Antagonist*) - antagonist mineralokortikoidnih receptora
- NICM - (*engl. Non-Ischemic CardioMyopathy*) - neishemijska kardiomiopatija
- PAAT - (*engl. Pulmonary Artery Acceleration Time*) – akceleracijsko vrijeme pulmonalne arterije
- PCWP - (*engl. Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) - plućni kapilarni tlak
- PDE - (*engl. PhosphoDiEsterase*) - fosfodiesteraza

- RVEDA - (*engl. Right Ventricular End Diastolic Area*) - završna dijastolička površina desne klijetke
- RVESA - (*engl. Right Ventricular End Systolic Area*) - završna sistolička površina desne klijetke
- RVfwLS- (*engl. Right Ventricular Free Wall Longitudinal strain*) - longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke
- RVGLS - (*engl. Right Ventricular Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija desne klijetke
- SGTL2 - (*engl. Sodium-Glucose Cotransporter 2*) - natrij-glukoza kotransporter 2
- TAPSE - (*engl. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) - sistolički pomak trikuspidnog prstena
- TRJV - (*engl. Tricuspid Regurgitant Jet Velocity*) - brzina mlaza trikuspidne regurgitacije
- TNF - (*engl. Tumor Necrosis Factor*) - faktor tumorske nekroze

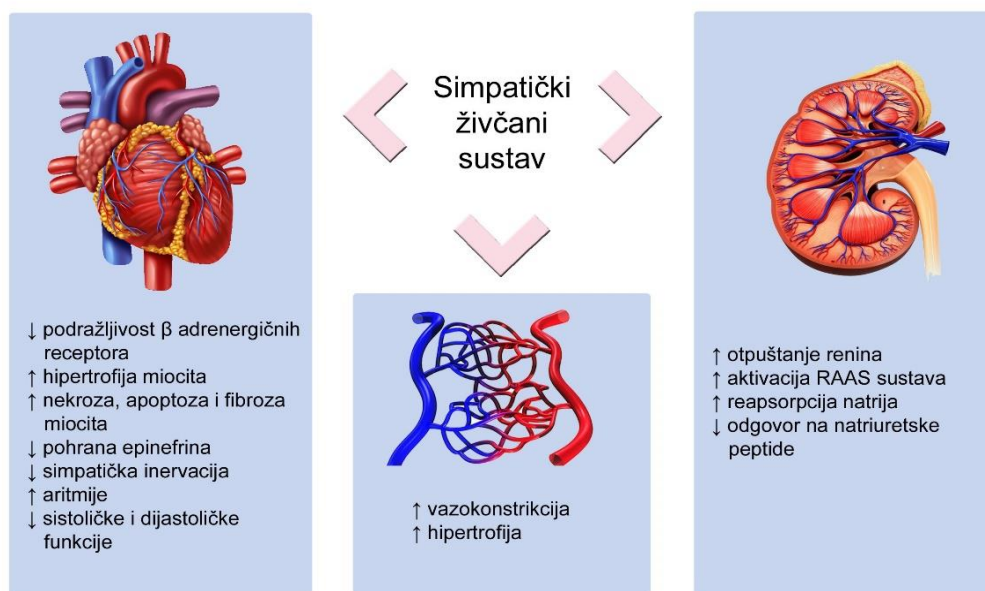
1 UVOD

1.1. Zatajivanje srca

1.1.1. Definicija i patofiziologija zatajivanja srca

Zatajivanje srca (engl. *Heart Failure, HF*) je klinički sindrom karakteriziran tipičnim simptomima (nedostatak zraka, umor) i znakovima (nabrekle vratne vene, hropci nad plućima, periferni edemi), uzrokovan strukturnim ili funkcionalnim poremećajima srca, koji rezultiraju smanjenom srčanom funkcijom i/ili radom pri povišenim intrakavitarnim tlakovima, bilo u mirovanju ili prilikom tjelesne aktivnosti (1). Navedeni patološki entitet privlači pozornost kliničke i znanstvene zajednice već desetljećima, međutim još uvijek nije jasno definiran cjelokupni patofiziološki mehanizam, koji bi u potpunosti objasnio ovaj kontinuirani proces. Inicijalno se smatralo kako je u podlozi pretjerano zadržavanje soli i vode u organizmu, kao posljedica neadekvatne bubrežne cirkulacije, u okviru kardiorrenalnog modela, dok hemodinamski ili kardiovaskularni model objašnjava HF kao rezultat smanjenje sposobnosti srca kao pumpe (2). Iako je HF najčešće progresivni i kontinuirani proces, često je prisutan inicijalni događaj, poput akutnog infarkta miokarda, hipertenzivne krize, akutnog miokarditisa, tahiaritmije ili nastaje postupno, kao u slučaju dugotrajnog volumnog (aortalna i mitralna insuficijencija) i/ili tlačnog opterećenja (neregulirana arterijska hipertenzija, aortalna stenoza). Posebnu skupinu čine genetski uvjetovane bolesti srčanog mišića (dilatativna, hipertrofijska kardiomiopatija). Unatoč smanjenoj srčanoj funkciji, bolesnici mogu dugi niz godina biti asimptomatski, zahvaljujući brojnim kompenzatornim mehanizmima, koji održavaju homeostazu i funkcionalni kapacitet (2). Jedan od najznačajnijih kompenzatornih mehanizama je svakako neurohormonalni odgovor aktivacijom simpatičkog živčanog (engl. *Sympathetic Nervous System, SNS*) te renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. *Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS*), koji nadoknađuje smanjenu srčanu funkciju mehanizmima

povećane retencije soli i vode u bubrezima, vazokonstrikcijom perifernih arteriola i povećanjem kontraktilnosti miokarda (Slika 1). Ipak, dugotrajna pojačana aktivacija neurohormonalnih mehanizama i djelovanje brojnih bioloških aktivnih molekula (noradrenalin, citokini) dovode do kaskade strukturnih i funkcionalnih promjena, označenih kao remodeliranje miokarda, procesa najodgovornijeg za daljnju progresiju HF-a (3). Aktivacija SNS-a se događa u ranoj fazi HF-a, kao odgovor na smanjenje srčanog minutnog volumena. U normalnim uvjetima, visokotlačni („high pressure“) baroreceptori u karotidnom sinusu i luku aorte te niskotlačni („low-pressure“) kardiopulmonalni mehanoreceptori preko središnjeg živčanog sustava inhibiraju SNS, dok su periferni kemoreceptori osnovni stimulatori ovog sustava. Zdrave osobe imaju nisku aktivnost SNS-a u mirovanju, međutim u bolesnika s HF-om inhibitorni signali iz baroreceptora i mehanoreceptora su sniženi, što rezultira pojačanom simpatičkom i sniženom parasimpatičkom aktivnošću te posljedično povećanim perifernim vaskularnim otporom (4).

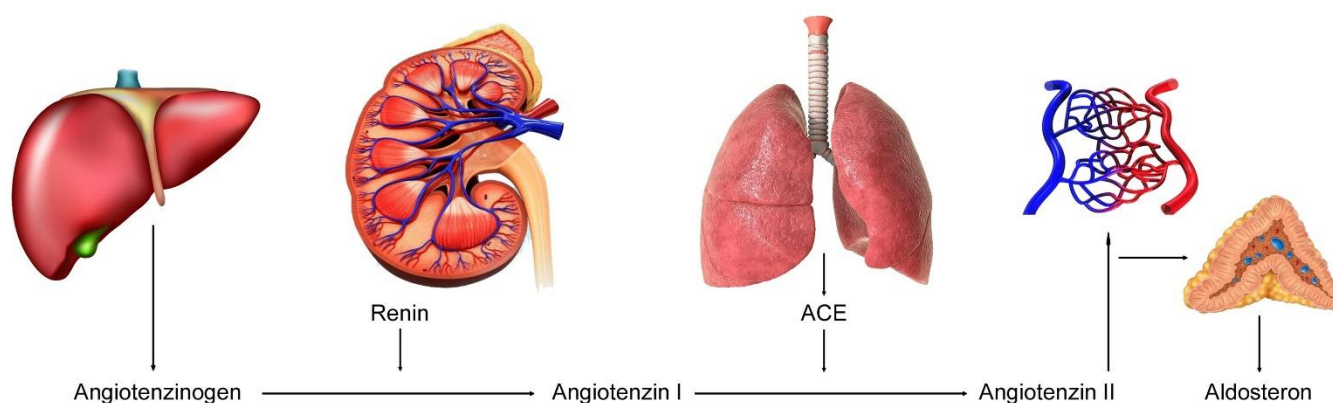


Slika 1. Učinak aktivacije simpatičkog živčanog sustava na srce, bubrege i perifernu cirkulaciju. RAAS (*engl. Renin Angiotensin Aldosterone System*) – renin angiotenzin aldosteronski sustav

Pojačana aktivnost SNS-a, preko beta-1-adrenergičnih receptora povećava srčanu frekvenciju te snagu kontrakcije miokarda, dovodeći pritom do porasta minutnog volumena. Iako noradrenalin, kao osnovni neurotransmiter SNS-a, stimulira kontrakciju i relaksaciju srca, on pojačava i energetske potrebe miokarda, što svakako može potencirati ishemiju, ukoliko je opskrba kisikom reducirana zbog prisutne koronarne bolesti.

Istraživanja su pokazala kako bolesnici s HF imaju značajno više koncentracije noradrenalina u arterijskoj i venskoj koronarnoj cirkulaciji, a otpuštanje noradrenalina u miokardu je gotovo 20 puta više, nego u onih bez HF (5). Pojačanom generaliziranom simpatičkom odgovoru pridonosi i pojačana aktivacija centralnih noradrenergičnih neurona pod utjecajem pojačane ekspresije angiotenzinskih receptora tip 1 u rostralnoj ventrolateralnoj meduli (6). Pored centralno uvjetovane simpatičke aktivnosti, na povećanu koncentraciju kateholamina u samom srcu, utječe i njegova smanjena ponovna pohrana u sinaptičkoj pukotini neurona, što dodatno desenzitizira beta adrenergične receptore (7). Osim njihove desenzitizacije, u bolesnika s HF i broj beta 1 adrenergičnih receptora je reduciran za 50%, kao posljedica pojačane ekspresije beta adrenergične receptor kinaze 1, odgovorne za njihovu internalizaciju i razgradnju (8). Prolongirano povišena razina kateholamina potiče intesticijsku fibrozu, hipertrofiju miocita, oksidativni stres i apoptozu, potencirajući tako dodatnu detorijaciju srčane funkcije u bolesnika s HF (9). Sukladno navedenom, povišena aktivnost SNS-a, osobito ona u srcu, se pokazala kao neovisni čimbenik rizika za naglu srčanu smrt u ovih bolesnika (10). U kontekstu pojačane aktivacije SNS-a, nedavno kliničko istraživanje je pokazalo kako pretjerana alfa-adrenergički posredovana periferna vazokonstrikcija utječe na smanjen dotok krvi u skeletne mišiće, značajno smanjujući kapacitet fizičke aktivnosti u bolesnika s uznapredovalim HF-om (11). Međutim, navedenom svakako doprinosi i kronotropna inkopetencija zbog postsinaptičke desenzitizacije beta adrenergičnih receptora u samom srcu (12).

S druge strane, smanjena parasimpatička aktivnost je povezana sa smanjenom produkcijom dušičnog oksida (NO), pojačanim upalnim odgovorom i pogoršanjem remodeliranja lijeve klijetke (*engl. left ventricle, LV*) (13). RAAS sustav se aktivira u kasnijim fazama HF-a. Njegova aktivacija je rezultat smanjene perfuzije bubrega, snižene koncentracije natrija u distalnom tubulu i pojačane aktivacije SNS-a. Navedeno dovodi do pojačanog otpuštanja renina iz juksta-glomerulanog aparata. Renin potiče kaskadu biokemijskih procesa, u kojoj angiotenzinogen sintetiziran u jetri, prelazi u angiotenzin I, koji nadalje pod djelovanjem angiotenzin konvertirajućeg enzima (*engl. Angiotensin Converting Enzyme, ACE*) prelazi u angiotenzin II (Slika 2).



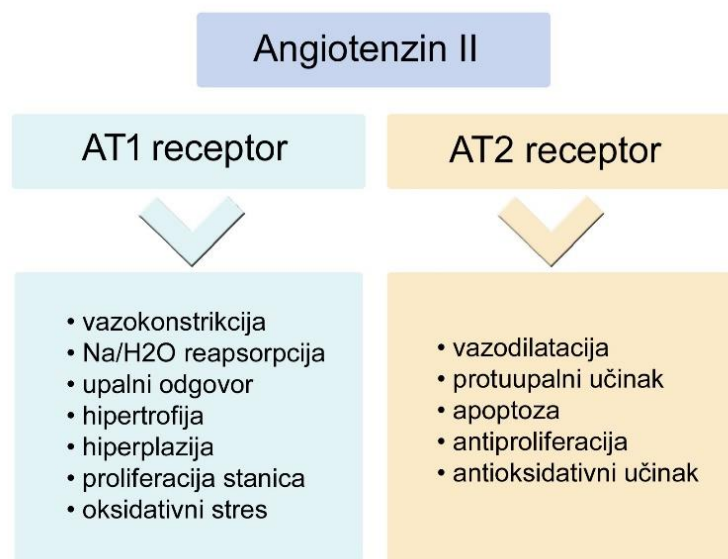
Slika 2. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav.

ACE (*engl. Angiotensin Converting Enzyme*) - angiotenzin konvertirajući enzim

Angiotenzin II može biti sintetiziran i renin-neovisnim putem enzimatskom konverzijom angiotenzinogena u angiotenzin I djelovanjem kalikreina i katepsina G (2). Nadalje, angiotenzin II može nastati lokalno u brojnim tkivima te preko svojeg autokrinog i parakrinog hormonskog djelovanja, izazivati cijeli spektar učinaka na krvožilni i bubrežni sustav (14). Rezultati studija su pokazali kako u bolesnika kronično liječenih ACE inhibitorima (ACEi) nije

zabilježena potpuna supresija nastanka angiotenzina II, što svakako potvrđuje postojanje alternativnih puteva njegove sinteze (15). In vitro istraživanja na homogenatima ljudskog srca su pokazala kako je gotovo 80% angiotenzina II bilo povezano s prisutnošću serinske proteaze iz porodice kimaza, dok je ACE put bio odgovoran za tek 11% ukupno nastalog angiotenzina II (16). Upravo su se kimaza kod ljudi i elastaza-2, detektirana u štakora, pokazale najvažnijim alternativnim putevima sinteze angiotenzina II u vaskularnom tkivu (17, 18).

Angiotenzin djeluje preko angiotenzin receptora tipa 1 (AT1R) i tipa 2 (AT2R). Dominantan u krvnim žilama je AT1R, dok je AT2R zastupljeniji u fibroblastima i intersticiju miokarda. Aktivacija AT1R uzrokuje vazokonstrikciju, proliferaciju stanica, otpuštanje aldosterona i katekolamina, dok stimulacija AT2R uzrokuje vazodilataciju, natriurezu, otpuštanje bradikinina i smanjenje proliferacije stanica (Slika 3). Iako je kratkoročni učinak angiotenzina II povoljan za homeostazu HF-a, njegovo dugotrajno djelovanje uzrokuje fibrozu srca, bubrega i ostalih organa. Slično navedenom, i aldosteron kratkoročno povoljno djeluje u HF-u poticanjem reapsorpcije natrija u zamjenu za kalij u distalnim tubulima, međutim njegovo prolongirano djelovanje potiče hipertrofiju i fibroziranje stijenki krvnih žila miokarda. Dodatno uzrokuje disfunkciju endotela, disfunkciju baroreceptora i inhibiciju pohrane noradrenalina. Volumno opterećenje, kao jedno od osnovnih obilježja uznapredovanog HF-a je stoga posljedica višestrukih mehanizama: hipoperfuzije bubrega, povećane reapsorpcije natrija i vode u nefronima, aktivacije SNS-a i RAAS sustava te smanjenog odgovora bubrega na natriuretske peptide. Uz to, simpatička renalna stimulacija oslobađa arginin vazopresin (*engl. Arginine Vasopressin, AVP*) iz stražnjeg režnja hipofize, što rezultira povećanom apsorpcijom vode u sabirnim kanalićima bubrega i dodatnim volumnim opterećenjem (3).



Slika 3. Učinak angiotenzina II ovisno o angiotenzinskim receptorima.

AT (*engl. angiotensin*) - angiotenzin

U bolesnika s HF-om je prisutna i pojačana aktivacija sustava natriuretskih peptida, kao kompenzatornog odgovora na prolongirano djelovanje vazokonstriktorskih neurohormona. U normalnim uvjetima, atrijski natriuretski peptid (*engl. Atrial Natriuretic Peptide, ANP*) i moždani natriuretski peptid (*engl. Brain Natriuretic Peptide, BNP*) se otpuštaju kao odgovor na istezanje miokarda, zbog povećanog volumnog opterećenja, a najčešće uslijed pojačanog unosa ili reapsorpcije natrija u bubrežima (19). Natriuretski peptidi smanjuju otpuštanje renina i aldosterona te pojačavaju ekskreciju vode i natrija (19). Međutim, kod uznapredovalog HF-a, ovaj odgovor je značajno reduciran, najvjerojatnije zbog smanjenog tlaka perfuzije bubrega, relativnog smanjenja aktivnih formi natriuretskih peptida, ali i smanjenja broja njihovih receptora (19). Sustav natriuretskih peptida sastoji se od pet strukturno sličnih peptida: ANP-a, BNP-a, urodilatina, C-natriuretskog peptida (*engl. C-type Natriuretic Peptide, CNP*) i D-natriuretskog peptida (*engl. D-type Natriuretic Peptide, DNP*). Dok ANP dominantno nastaje u atrijsima, BNP potječe najvećim dijelom iz ventrikula (20). Otpuštanje ANP-a se događa u

kratkotrajnim epizodama, kao posljedica naglog porasta tlaka u atrijima, dok je aktivacija BNP-a transkripcijski regulirana uslijed kroničnog porasta tlaka u atrijima i ventrikulima. Oba peptida inicijalno nastaju kao prohormoni, koji se pod utjecajem proteolitičkih enzima, korina i furina, dijele na metabolički inaktivne N-terminalne fragmente (NT-ANP i NT-BNP) i biološki aktivne peptide (ANP i BNP). Natriuretski peptidi stimuliraju nastanak cikličkog gvanozin monofosfata (*engl. cyclic Guanosine Monophosphate*, cGMP) djelovanjem preko natriuretskih peptidnih receptora. Natriuretski peptidni receptori A (NPR-A) veže ANP i BNP, dok NPR-B veže dominantno CNP. Aktivacija NPR-A i NPR-B uzrokuje natriurezu, vazodilataciju, inhibiciju renina i aldosterona te inhibiciju fibroze. Suprotno njima, NPR-C ne djeluje preko cGMP, već omogućava razlaganje natriuretskih peptida njihovom internalizacijom, a potom i lizosomanom degradacijom. Drugi način inaktivacije natriuretskih peptida je enzimatska degradacija neutralnom endopeptidazom, neprilizinom (*engl. Nephilysin*, NEP) (21).

Osim natriuretskih peptida, NEP razgrađuje angiotenzin I i II, endotelin, adrenomedulin, opioide, bradikinin i amiloid-beta peptid. Inhibicija NEP-om posredovane degradacije natriuretskih peptida stoga rezultira vazodilatacijom, natriurezom te inhibicijom hipertrofije i fibroze miokarda. Navedeno je stvorilo temelje za razvoj suvremenog liječenja HF-a lijekovima usmjerenima prema inhibiciji NEP-a (22).

U bolesnika s HF-om autonomni živčani sustav i regionalni autoregulatorni mehanizmi međudjeluju, kako bi u uvjetima smanjenog minutnog volumena, preusmjerili cirkulaciju prema mozgu i srcu, ali pritom smanjujući protok kroz kožu, skeletne mišiće, probavne organe i bubrege. Navedeno se postiže izraženom aktivacijom SNS-a te djelovanjem noradrenalina, ali i angiotenzina II, endotelina, neuropeptida Y, urotenzina, tromboksana A2 i AVP. Pojačana vazokonstrikcija perifernih arteriola olakšava održavanje arterijskog tlaka, a venokonstrikcija preko povećanog venskog priljeva poboljšava rad srca Frank Starlingovim mehanizmom. Ipak,

neurohormonalni sustav aktivira i regulatorni vazodilatacijski odgovor preko dušičnog oksida, bradikinina, adrenomedulina, apelina te vazodilatacijskih prostaglandina E2 (*engl. Prostaglandin E2*, PGE2) i prostaciklina (*engl. Prostaglandin I2*, PGI2). U uznapreovalom HF-u, vazodilatacijski mehanizmi popuštaju te dominira periferna vazokonstrikcija, kao jedno od glavnih obilježja patofiziološkog mehanizma HF-a (2).

Remodeliranje lijeve klijetke uključuje niz složenih bioloških, staničnih i strukturalnih promjena miokarda u bolesnika s HF-om, kao posljedica djelovanja hemodinamskih, neurohormonalnih, epigenetskih i genetskih faktora, ali i utjecaja ostalih komorbiditeta (23). Prisutnost ovog procesa, u okviru biomehaničkog modela patofiziologije HF-a je direktno povezan s budućim pogoršanjima funkcije lijeve klijetke te ukupno lošijim kardiovaskularnim ishodima ove populacije (24). Substancične promjene koje naposljetku dovode do smanjenja kontraktilne funkcije kardiomiocita uključuju smanjenu ekspresiju gena za teške alfa-miozinske lance, pojačanu ekspresiju gena za teške beta-miozinske lance, progresivni gubitak miofilamenata u kardiomiocitima, promjene u strukturi proteina citoskeleta, promjene u relaciji ekscitacija-kontrakcija i staničnom metabolizmu te desenzitizaciju beta-andrenergičnih receptora (2). Dva su osnovna obrasca hipertrofije lijeve klijetke, ovisno o vrsti hemodinamskog opterećenja. U slučaju tlačnog opterećenja, kao kod aortalne stenozе i arterijske hipertenzije, dolazi do paralelnog umnožavanja sarkomera te povećanja prosječne površine miocita, rezultirajući koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke. U suprotnom, kod mitralne insuficijencije, gdje dominira volumno opterećenje, sarkomere se umnažaju serijski te se miociti izdužuju, dovodeći do tzv. ekscentrične hipertrofije (25). U početnoj fazi hipertrofije kardiomiocita, nastupa porast broja miofibrila i mitohondrija uz povećanje njihovog volumena. Međutim, kako hipertrofija napreduje, narušava se prostorna organizacija stanice s ekstremnim uvećanjem jezgre, hiperlobuliranosti membrana i naposljetku narušenom arhitektonikom sarkomera (2).

Kako je prije navedeno, u uznapredovanom HF-u, narušena je relacija ekscitacije i kontrakcije u kardiomiocitima. U normalnim uvjetima, porast srčane frekvencije rezultira povećanim srčanim učinkom, međutim u bolesnika s HF-om, ubrzavanjem srčanog ritma njegova funkcija se pogoršava. Na molekularnoj razini, navedeni mehanizam je rezultat pojačanog gubitka Ca^{2+} preko rajonodinskih receptora u dijastoli, smanjenog povratka Ca^{2+} u sarkoplazmatski retikulum te pojačane ekspresije i funkcije $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ izmjenjivača u sarkomerama (26, 27). Brojne ostale molekularne aberacije utječu na smanjenje funkcije miokarda, ali i stvaraju patofiziološki supstrat za nastanak aritmija u uznapredovalim fazama HF-a (27). Abnormalnosti u kontraktilnim i regulatornim proteinima, proteoliza miofilamenata i promjene u proteinima citoskeleta dodatno pridonose progresivnom popuštanju srčane funkcije (28). Promjene miokarda u bolesnika s HF-om mogu se podijeliti na one koje se odnose na volumen i broj kardiomiocita, ali i na one koje zahvaćaju volumen i strukturu ekstracelularnog matriksa (*engl. Extracellular Matrix, ECM*). Progresivni pad broja miocita u ovih bolesnika je rezultat pojačanog procesa nekroze, apoptoze i autofagije (29-31).

Ekstracelularni matriks sastoji se od bazalne membrane, kolagenskih fibrila, proteoglikana i glikozaminoglikana te regulatornih matricelularnih proteina (32). Promjene ECM-a također su važna komponenta u procesu remodeliranja miokarda prilikom kojeg nastupaju značajni poremećaji u sintezi i razgradnji te međusobnom povezivanju kolagenskih fibrila, ali i gubitak kolagenskih spona između miocita (33). Srčani fibroblasti su nakon miocita najzastupljenije stanice u miokardu te čine oko 90 % ne-miocitnih stanica. Kao odgovor na mehanički stres ili neurohormonalnu stimulaciju, fibroblasti prolaze kroz fenotipsku konverziju u miofibroblaste, koji imaju izraženu sekretornu aktivnost te su odgovorni za formiranje kolagenskih vlakana, dok parakrinom aktivnošću reguliraju funkciju okolnih stanica (34, 35). Miofibroblasti migriraju u područje oštećenog tkiva te imaju ključnu ulogu u finalnom formiranju ožiljka. Pretpostavlja se da i srčane masne stanice, locirane dominantno oko krvnih žila i između

miocita, otpuštaju profibrotičke citokine i faktore rasta, što značajno participira remodeliranju miokarda i progresiji disfunkcije lijeve klijetke (34, 35).

Jedan od potencijalno važnih patofizioloških mehanizama u podlozi različitih kardiovaskularnih bolesti, a posredno i etiološki čimbenik HF-a je endotel-mezenhimalna tranzicija (*engl. endothelial to mesenchymal transition*, EndMT). EndMT predstavlja proces u kojem se u endotelnim stanicama odvijaju različite molekularne promjene, koji uzrokuju fenotipsku tranziciju endotelnih stanicama prema mezenhimalnim (miofibriblasti ili stanice glatkih mišića) (36). Ovaj proces je iznimno važan u embrionalnoj fazi razvoja, međutim u odrasloj dobi je uključen u aterogenezu, nastanak plućne hipertenzije, valvularnih bolesti i fibroelastoze (36). Nakupljanje mezenhimalnih stanica je ključno u nastanku aterosklerotskog plaka, pri čemu je aterogeneza stimulirana djelovanjem proinflamatornih faktora koje mezenhimalne stanice otpuštaju (37). EndMT važnu ulogu ima i kod valvularnih bolesti, gdje se fibroblasti transformiraju u miofibroblastima slične stanice, a potom i u osteoblaste, koje svojim metabolizmom uzrokuju kalcifikacije listića zaliska i konačno njegovu stenozu (38). Proces EndMT je najvjerojatnije zaslužan i za fibroelastozu miokarda, rijetko stanje povezano s ekstremnim fibroziranjem endokarda i posljedičnom restriktivnom patofiziologijom (39). Disfunkcija venskog grafta nakon aortokoronarnog premoštenja također može biti objašnjena ovim procesom, pri čemu zbog izloženosti venskog endotela arterijskim tlakovima dolazi do pretjerane hiperplazije glatkih mišića, a više od 50 % neointimalnih stanica je nastalo upravo EndMT-om (40). Konačno, EndMT se često smatra važnim etiološkim čimbenikom u nastanku plućne arterijske hipertenzije (41).

Pored dosad spomenutih patofizioloških mehanizama HF-a, Paulus je predložio koncept, dominantno HFpEF-a, u čijem je središtu sistemno proupalno stanje (42). Naime, komorbiditeti, poput pretilosti, šećerne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti i arterijske hipertenzije potiču sistemno proupalno stanje, koje potom uzrokuje mikrovaskularnu endotelnu

upalnu reakciju u koronarnoj cirkulaciji. Navedeno smanjuje bioraspoloživost dušičnog oksida, količinu cGMP i aktivnost protein kinaze G u kardiomiocitima (42). Zbog smanjenja hipofosforilacije titina nastupa smanjenje rastezljivosti miokarda. Navedeno, uz hipertrofiju i intersticijsku fibrozu, doprinosi povišenju tlakova punjenja lijeve klijetke, a time i progresiji HF-a (42).

Miokardijalna fibroza je jedno od glavnih histoloških obilježja uznapredovalog HF-a. Razlikujemo njena tri tipa: reaktivna, infiltrativna i nadomjesna. Reaktivnu intersticijsku fibrozu karakterizira porast kolagenskih depozita u ECM, ali bez gubitka kardiomiocita. Obilježje infiltrativne fibroze je nakupljanje glikolipida u različitim stanicama miokarda, kao na primjer kod Fabryeve bolesti, rijetke genetske bolesti obilježene disfunkcionalnim metabolizmom sfingolipida. Nadomjesna fibroza nastaje nakon ozljede i smrti stanica (primjerice infarkta miokarda) procesom mikroskopskog ožiljavanja, a u cilju očuvanja integriteta i strukture miokarda. Međutim, fibroza uzrokuje povećanje krutosti tkiva miokarda, smanjenje mogućnosti skraćivanja i relaksacije miofibrila, te naposljetku redukciju ukupnu kontraktilnosti (34). Nadalje, dilatacijom lijeve klijetke postupno se stanjuje njen zid, a istovremeno i povećava završni dijastolički volumen i tlak. Navedeno dovodi do subendokardijalne ishemije i dodatnog pogoršanja funkcije lijeve klijetke (34). Dodatna dilatacija lijeve klijetke može uzrokovati razdvajanje papilarnih mišića te funkcionalnu mitralnu insuficijenciju, potencirajući pritom već prisutno volumno opterećenje. Začarani krug hemodinamskih promjena dodatno negativno utječe na minutni volumen i potiče progresiju HF-a, čak i neovisno o neurohormonalnom statusu bolesnika.

1.1.2. Klasifikacija, epidemiologija i etiološki čimbenici zatajivanja srca

Osnovna terminologija korištena za opis i podjelu HF-a se još uvijek temelji na rezultatima mjerenja parametra ejeckijske frakcije lijeve klijetke (*engl. Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF*) te obuhvaća široki spektar bolesnika uključujući one s održanom ejeckijskom frakcijom, LVEF>50 % (*engl. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF*) do onih sa sniženom ejeckijskom frakcijom, LVEF<40 % (*engl. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFrEF*). Bolesnici čija LVEF iznosi 40-49 % nalaze se u „sivoj zoni“ (*engl. Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction, HFmrEF*) (43). Iako verifikacija HFpEF-a ponekad predstavlja značajni klinički izazov zbog održane LVEF, prisutnost kliničke simptomatologije HF-a uz značajni porast razine natriuretskih peptida te ehokardiografske abnormalnosti poput zadebljanja zida lijeve klijetke i/ili dilatacije lijevog atrija te dijasoličke disfunkcije, uvelike olakšava postavljanje ove dijagnoze. Dostupne terapijske mogućnosti su u brojnim istraživanjima pokazale povoljan učinak na ishode bolesnika s HFrEF-om, međutim to još uvijek nije slučaj za bolesnike s HFpEF-om (1). Prevalencija HF-a iznosi oko 1-2 % u razvijenim zemljama, ali se značajno povećava sa životnom dobi te ovaj patološki entitet susrećemo kod čak 12 % osoba starijih od 80 godina (44). Rizik za HF u dobi od 55 godina za muškarce iznosi oko 33 %, dok je za žene 28 % (45). U razvijenim zemljama, ishemijska bolest srca (*engl. Ischemic Heart Disease, IHD*) je najčešći etiološki čimbenik kod muškaraca i žena te je u podlozi 60-75 % slučajeva HF-a. Arterijska hipertenzija svakako pridonosi razvoju HF-a, osobito u sinergizmu s IHD. U Aziji i Africi reumatske bolesti srca još uvijek su najčešći uzročnik HF-a, osobito u mlađoj populaciji, dok u Južnoj Americi Chagasova bolest bitno pridonosi incidenciji ovog stanja (46). U preostalim 25-30 % bolesnika uzrok HF-a inicijalno nije poznat. Ovi bolesnici su definirani kao oni s dilatacijskom, idiopatskom ili neishemijskom kardiomiopatijom (*engl. Non-Ischemic Cardiomyopathy, NICM*). Mogući uzročnici su prethodna virusna infekcija, toksični učinak alkohola ili kemoterapeutika, ali i

posljedica autosomalno nasljeđenih specifičnih aberacija u genima za sintezu proteina citoskeleta i staničnih membrana. Mutacije gotovo 50 različitih gena mogu biti povezane s NICM-om, a najčešće su zahvaćeni oni za titin (TTN), lamin (LMNA) i desmin (DES) (47). Konačno, NICM može biti i udružena s mišićnim distrofijama (Duchenne, limb-girdle mišićna distrofija) (48). U cilju što bolje klasifikacije nasljednih kardiomiopatija uvedena je MOGE(S) klasifikacija, koja uključuje parametre morfofunkcionalnog statusa (*engl. Morphofunctional phenotype*, M), zahvaćenost organa (*engl. Organ involment*, O), obrazac genetskog nasljeđivanja (*engl. Genetic pattern*, G), genetski defekt ili podliježeću bolest (*engl. Etiological cause*, E) i funkcionalni status bolesti (*engl. heart failure State*, S) (49).

Iako se terapijske mogućnosti liječenja svakodnevno razvijaju, smrtnost od HFrEF-a je još uvijek visoka s medijanom preživljenja od 1,7 godina za muškarce i 3,2 godine za žene, imajući pritom nepovoljniju prognozu od brojnih zloćudnih bolesti. Stoga tek 25 % muškaraca i 38 % žena preživi 5 godina nakon postavljanja dijagnoze (50).

1.1.3. Dijagnostika zatajivanja srca

Osim anamnestičkih podataka (preboljeli infarkt miokarda, revaskularizacija, kemoterapija, dispneja, ortopneja), kliničkih znakova u fizikalnom statusu (hropci, pretibijalni edemi, šum nad projekcijama valvula, dilatacija vratnih vena) i elektrokardiografskih promjena, važnu ulogu u dijagnostičkom algoritmu HF-a ima i plazmatska koncentracija natriuretskih peptida, kao markera hemodinamskog opterećenja miokarda. Uredne vrijednosti NT-proBNP s velikom vjerojatnošću isključuju HF te usmjeravaju dijagnostičku obradu prema alternativnim dijagnozama. Gornja granica normale u kroničnom zbivanju iznosi 35 pg/ml za BNP i 125 pg/ml za NT-proBNP, dok su granice u akutnom zbivanju 100 pg/ml za BNP i 300 pg/ml za NT-proBNP. S obzirom da su pozitivne prediktivne vrijednosti za NT-proBNP relativno niske, ukoliko je zabilježen porast koncentracije natriuretskih peptida iznad navedenih razina, potrebno je nastaviti daljnju dijagnostičku obradu, najčešće transtorakalnom ehokardiografijom (1). Osim za BNP i NT-proBNP, pronađena je jaka obrnuta korelacija između preživljenja i plazmatskih koncentracija noradrenalina (NE), renina, arginin vazopresina, aldostetrona, endotelina te markera upale, tumor nekroza faktora (*engl. Tumor Necrosis Factor*, TNF), C-reaktivnog proteina (*engl. C-Reactive Protein*, CRP), galaktina-3 i pentraxina-3 (51). U posljednje vrijeme sve veću pažnju u patofiziologiji HF-a privlače još dva proteina, katestatin, supresor adrenergične aktivnosti i topljivi supresor tumorigeneze 2 (sST2), medijator upalnih signalnih puteva i patološke remodelacije miokarda. Pritom je razina katestatina najvjerojatnije pokazatelj pojačane ekscitacije SNS-a, osobito u bolesnika s ishemijskom etiologijom HF-a (52). Istraživanja su pokazala kako njihove koncentracije neovisno i pozitivno koreliraju s funkcionalnom težinom simptoma u bolesnika s akutizacijom HF-a (52).

Ehokardiografija je najdostupnija i najčešće korištena metoda u postavljanju dijagnoze HFrEF-a. U realnom vremenu nam omogućava procjenu dimenzija i volumena srčanih šupljina, potom

sistoličku i dijastoličku funkciju klijetki, debljinu zidova miokarda, funkciju zalistaka i procjenu plućne hipertenzije (53-63). Osim LVEF, značajne strukturne ehokardiografske promjene koje sugeriraju HF su dilatacija lijevog atrija (engl. *Left Atrial Volume Index*, LAVI) >34 ml/m², povećanje mase lijeve klijetke (engl. *Left Ventricular Mass Index*, LVMI) > 115 g/m² za muškarce i > 95 g/m² za žene, porast omjera vršne brzine transmitalnog utoka u ranoj dijastoli i brzine gibanja mitralnog prstena procijenjeno tkivnim doplerom $E/e' >13$, te $e' < 9$ cm/s, kao marker dijastoličke disfunkcije. Procjena brzine mlaza trikuspidne regurgitacije (engl. *Tricuspid Regurgitation Jet Velocity*, TRJV) je vrlo važan indirektni pokazatelj plućne hipertenzije, također vrlo često prisutne u ovoj populaciji bolesnika. Koristeći različite dinamičke protokole, moguće je procijeniti promjene dijastoličke funkcije (E/e'), plućne hipertenzije (TRJV) i sistoličke funkcije, udarnog i minutnog volumena za vrijeme fizičkog ili farmakološkog opterećenja (64, 65). U cilju etiološke diferencijacije koristi se i invazivno mjerenje tlakova desnostranom kateterizacijom, pri čemu povišene vrijednosti plućnog kapilarnog tlaka (engl. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*, PCWP) > 15 mmHg odražavaju povišene vrijednosti tlaka lijevog atrija, a time i završnog dijastoličkog tlaka lijeve klijetke, što je također vrlo važna informacija u postavljanju dijagnoze HF-a, kao posljedice zatajivanja lijevog srca (66). Brojne ostale dijagnostičke metode također imaju važnu ulogu u konačnom postavljanju dijagnoze HFrEF-a. Magnetska rezonancija (engl. *Cardiac Magnetic Resonance*, CMR) je metoda izbora u bolesnika s lošim eho prozorom i u onih s kompleksnim strukturalnim kongenitalnim srčanim manama, te u bolesnika sa suspektim miokarditisom, amiloidozom, sarkoidozom, Chagasovom i Fabryjevom bolesti. Ova metoda je ključna i u diferencijaciji ishemijske od neishemijske kardiomiopatije. Invazivna kardiološka obrada, odnosno selektivna koronarografija, je preporučljiva u bolesnika s HF-om i prsnom boli rezistentnom na farmakološko liječenje, kao i u onih sa zabilježenim zloćudnim aritmijama ili preživjelim

srčanim zastojem. Ovu pretragu je potrebno razmotriti i u HF bolesnika s visokom kliničkom vjerojatnosti koronarne bolesti i ishemije dokazane neinvazivnim dijagnostičkim testovima (1).

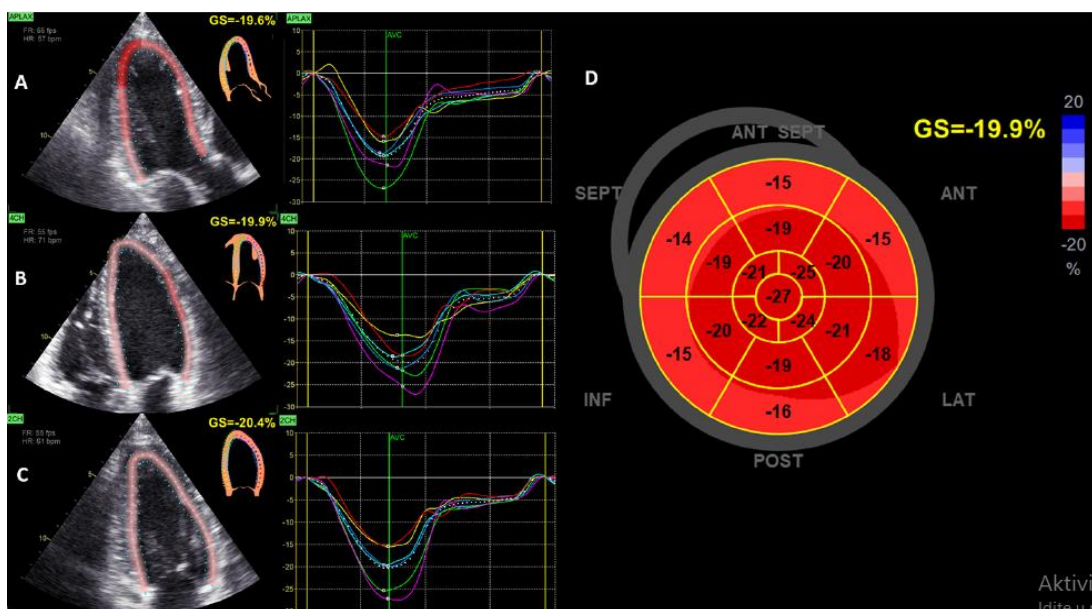
U posljednje vrijeme sve važniju ulogu u ehokardiografskoj evaluaciji srčane funkcije ima i procjena globalne i regionalne longitudinalne deformacije (engl. *Global Longitudinal Strain*, GLS). Ehokardiografska procjena sistoličke funkcije lijeve klijetke je jedno od najvažnijih, ali i najizazovnijih mjerenja u kliničkoj kardiologiji. Iako se tradicionalno ona najčešće procjenjuje mjerenjem LVEF, navedena metoda ima brojna ograničenja. S obzirom da LVEF nije direktni pokazatelj kontraktiliteta miokarda, ovaj parametar može biti prividno očuvan i u slučaju narušene intrizične sistoličke funkcije (67). Osim što bitno ovisi o iskustvu ehokardiografičara te se susreće sa značajnom varijabilnosti između ponavljanih mjerenja, uvelike ovisi i o uvjetima punjenja lijeve klijetke (engl. *load-dependent*) (69).

Procjena GLS-a primjenom *2D-speckle tracking* ehokardiografije (engl. *2D-speckle tracking echocardiography*, 2D-STE) je suvremena ehokardiografska metoda koja omogućava analizu deformacije miofibrila miokarda u tri prostorne projekcije (longitudinalna, radijalna, cirkumferentna), neovisno o kutu ultrazvučnog snopa te pritom predstavlja iznimno važnu ehokardiografsku nadopunu u procjeni kontraktilne funkcije miokarda. Miokard lijeve klijetke se sastoji od ukupno tri sloja, dva zavojita sloja miofibrila i to endokardijalnog sloja usmjerenog prema desno i epikardijalnog sloja usmjerenog prema lijevo te cirkumferentnog smještenog između njih. Kontrakcija navedenih slojeva u sistoli skraćuje miokard u longitudinalnom i cirkumferentnom sloju te zadebljava u radijalnom. Uvođenje 2D-STE nam je omogućilo precizniju procjenu sistoličke funkcije lijeve klijetke analizom deformacije ovih slojeva u pojedinim fazama srčanog ciklusa. Metoda 2D-STE se temelji na automatskom programskom praćenju akustičnih markera na 2D scenama snimljenim iz različitih projekcija kroz cijeli srčani ciklus. Izražava se kao postotak, odnosno relativna promjena duljine ili debljine miokarda pri kontrakciji u odnosu na početne vrijednosti. Longitudinalna deformacija

lijeve klijetke (*engl. Left Ventricular Global Longitudinal Strain, LVGLS*) se generira iz tri ehokardiografske projekcije (četiri šupljine, dvije šupljne i apikalne duge osi) u cilju sveobuhvatne analize lijeve klijetke, dok se podaci za izračun radijalne i obodne deformacije generiraju iz scena snimljenih u kratkim osima (69). Kod mjerenja LVGLS-a, od iznimne je važnosti dobra kvaliteta snimljenih scena i to optimalno pri frekvenciji od najmanje 50-60 slika po sekundi. Prvi korak je manualno označavanje granice endokarda lijeve klijetke, a nakon toga se područje interesa dodatno prilagodi kako bi se zahvatila cijela debljina stijenke miokarda, a da se pritom ne zahvate papilarni mišići, perikard, izgonski trakt lijeve klijetke i lijevi atrij. Potom i sam programski sustav automatski provjerava kvalitetu označavanja i praćenja segmenata kroz srčani ciklus te nam omogućava dodatne korekcije, ukoliko je to potrebno. S obzirom da LVGLS označava skraćivanje miofibrila pojedinih segmenata miokarda pri kontrakciji, njegova vrijednost je izražena kroz negativni postotak, pri čemu negativnija vrijednost označava bolju kontraktilnost (veće skraćenje). U suprotnom, smanjena kontraktilnost se očituje kroz manje negativan postotak LVGLS-a (manje skraćenje), a diskinezija, odnosno izbočenje segmenata miokarda pri kontrakciji (npr. aneurizma) se izražava kroz pozitivan postotak (izduživanje) (70).

LVGLS se izračunava temeljem uprosječivanja deformacija svih segmenata lijeve klijetke. Lijeva klijetka je najčešće podijeljena u 17 segmenata te je prikazana kao meta „*bull's eye*“, a postotak skraćenja svakog segmenta je generiran iz podataka njihovih krivulja deformacija. Meta je podijeljena na 6 različitih područja (septalni, anteroseptalni, anteriorni, lateralni, posteriorni i inferiorni), što je omogućeno snimanjem lijeve klijetke iz sve tri prije navedene projekcije. Osim radijalno, meta je podijeljena i u tri koncentrična kruga od periferije prema centru. Pri tome periferni dio označava bazalne segmente, dio u sredini središnje segmente, a najmanji krug prema središtu apikalne segmente pojedinog područja. U samom središtu nalazi se segment koji označava apeks miokarda. Osim brojčano, razina sposobnosti deformacije je

prikazana i nijansama boja, pri čemu žarko crvene nijanse označavaju zone najveće kontraktilnosti, a njenim smanjivanjem nijansa crvene boje postaje blijeđa. Izduživanje miofibrila za vrijeme kontrakcije je prikazano nijansama plave boje i to tamnijim nijansama, što je izduživanje izraženije (Slika 4). Iako u smjernicama još nisu jasno definirane normalne vrijednosti za LVGLS, temeljem istraživanja pretpostavlja se da ona iznosi -20 %, tj. skraćenje miofibrila za 20 % u odnosu na početnu duljinu. Vrijednosti LVGLS-a su među zdravim ispitanicima bile nešto niže u starijih osoba i u muškaraca (71, 72).



Slika 4. Procjena globalne longitudinalne deformacije lijeve klijetke (LVGLS) upotrebom 2D „speckle tracking“ ehokardiografije

Kod analize desne klijetke, podaci se prikupljaju iz projekcije četiri šupljine s fokusiranjem desne klijetke. Nakon istog postupka ocrtavanja endokardijalne granice i određivanja područja interesa, programski sustav automatski dijeli područje interesa na 6 segmenata, 3 koja obuhvaćaju interventrikularni septum te 3 koja se odnose na slobodni zid desne klijetke. Globalna longitudinalna deformacija desne klijetke (*engl. Right Ventricular Global*

Longitudinal Strain, RVGLS) se dobije uprosječivanjem vrijednosti svih 6 segmenata, a longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke (*engl. Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain*, RVfwLS) uprosječivanjem 3 segmenta na koje je slobodan zid podijeljen (bazalni, srednji i apikalni segment). Normalnom vrijednosti RVfwLS-a se smatra -27 % (71).

Razlog veće osjetljivosti LVGLS-a u odnosu na LVEF pri ranoj detekciji sistoličke disfunkcije leži u arhitekturi lijeve klijetke. Naime, miofibrili subendokardijalnog sloja, koji je prvi zahvaćen ishemijom, su usmjereni dominantno longitudinalno. Međutim, ishemijom inducirano smanjenje kontraktilnosti subendokardijalnog longitudinalnog sloja, dovodi do kompenzatornog povećanja kontraktilnosti cirkumferentnog sloja. Kao rezultat navedenog, LVEF u početnim fazama može ostati održana, unatoč jasnoj disfunkciji subendokardijalnog sloja. Pritom nam upravo LVGLS daje mogućnost detekcije suptilne sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, koja u tom trenutku još nije detektabilna pomoću LVEF-a (67). Prethodna istraživanja su pokazala, kako hipertenzija, dijabetes ili prekomjerna tjelesna težina smanjuju GLS unatoč održanoj LVEF i izostanku simptoma (73-76). Štoviše, svako pogoršanje LVGLS-a za 1 % je dovodilo do porasta rizika od 12 % za kompozitni ishod infarkta miokarda, HF-a i kardiovaskularne smrti (71). Važnu ulogu LVGLS može imati i u diferencijaciji fenotipa hipertrofijske kardiomiopatije. U bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom najčešće susrećemo regionalna sniženja LVGLS-a na mjestima gdje je hipertrofija najizraženija, dok je kod amiloidoze izražen karakterističan obrazac s održanim LVGLS-om u apikalnim segmentima, dok je u srednjim i bazalnim LVGLS značajno reduciran (77, 78). U obje skupine bolesnika LVEF može biti održana, usprkos jasnim segmentalnim ispadima kontraktilnosti. Prethodne studije su pokazale kako je upravo smanjenje LVGLS-a u tih bolesnika bilo povezano s većim rizikom smrti (79, 80). Primjenom „*2D speckle tracking*“ ehokardiografije moguće je identificirati signifikatnu koronarnu leziju u bolesnika koji se prezentiraju stabilnom anginom pectoris ili infarktom miokarda bez podizanja ST spojnice (81), ali i procijeniti

veličinu samog infarkta miokarda (82). Utvrđena je i povezanost između smanjenja LVGLS-a i povećanja završnog dijastoličkog volumena, kao markera remodeliranja lijeve klijetke (83). Ovaj parametar pronalazi značajno mjesto i kod evaluacije valvularnih grešaka. Kod mitralne insuficijencije, zbog regurgitacije dijela volumena krvi u lijevi atrij za vrijeme sistole, LVEF je vrlo često precijenjena. Upravo se LVGLS pokazao kao dobar pretkazatelj dugoročne sistoličke funkcije nakon kardiokirurške intervencije kod ove valvularne greške (84). Kod teške asimptomatske aortalne stenozе, LVGLS je bio povezan sa stupnjem fibroze lijeve klijetke, razvojem simptoma i ukupnom smrtnosti bolesnika (85), ali i oporavkom nakon zamjene valvule (86).

Disfunkcija desne klijetke je važni pokazatelj loše prognoze među bolesnicima s kroničnim HFrEF-om, bilo ishemijske ili neishemijske etiologije HF-a (87, 88). Prethodne studije su istaknule RVfwLS kao superiornog prediktora neželjenih ishoda u HFrEF-u u usporedbi sa sistoličkim pomakom trikuspidnog prstena (*engl. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE*) (90). Osim u bolesnika s kroničnim HFrEF-om, RVfwLS je imao sličnu ulogu i među onima koji su hospitalizirani zbog akutnog dekompenziranog srčanog zatajivanja (*engl. Acute Decompensated Heart Failure, ADHF*) (89). Ipak, osobitosti ovog fenomena, s obzirom na etiologiju srčanog zatajivanja, još uvijek nisu u potpunosti razjašnjene.

HFrEF je najčešće kontinuirani proces koji prolazi kroz četiri stadija (A, B, C, D) progresije (48). Stadij A označava bolesnike bez strukturalnih promjena srca i simptoma, ali u visokom riziku razvoja HF-a (dijabetes i arterijska hipertenzija). Stadij B obuhvaća bolesnike koji imaju strukturne promjene, ali su još uvijek bez simptoma (preboljeli infarkt miokarda i asimptomatska disfunkcija lijeve klijetke). U stadiju C su bolesnici sa strukturnim promjenama srca i prisutnim simptomima HF-a, a D stadij označava HF refraktoran na konvencionalnu terapiju te zahtijeva liječenje naprednim metodama (transplantacija, mehanička cirkulatorna potpora) (48).

New York Heart Association (NYHA) klasifikacija dijeli bolesnike s obzirom na ozbiljnost simptoma i njihov funkcionalni kapacitet. U prvom stupnju, uobičajena tjelesna aktivnost nije ograničena simptomima HF-a. U drugom stupnju, uobičajena aktivnost uzrokuje blažu dispneju i umor, dok se u trećem stupnju simptomi nedostatka zraka pojavljuju već pri aktivnostima manjim od uobičajenih. U četvrtom stupnju, simptomi su prisutni i u mirovanju (1).

1.1.4. Liječenja zatajivanja srca

Ciljevi liječenja bolesnika s HFrEF-om su poboljšanje njihovog kliničkog statusa i funkcionalnog kapaciteta, smanjenje simptoma uz povećanje kvalitete života, prevencija rekurencije i rehospitalizacija te konačno redukcija smrtnosti, kako ukupne tako i one kardiovaskularne (1). U bolesnika kod kojih je prisutna disfunkcija lijeve klijetke, ali su još uvijek bez simptoma (NYHA I), vrlo je važno usporiti progresiju bolesti blokiranjem prenaplašenog neurohormonalnog odgovora te pritom prevenirati remodeliranje lijeve klijetke, dok je u simptomatskih bolesnika (NYHA II-IV), osim navedenog, cilj liječenja ukloniti i spriječiti ponovno nakupljanje prekomjernog viška tekućine u intravaskularnom, a posebno ekstravaskularnom prostoru (48).

Smjernice dijele dostupnu terapiju u skupine temeljem dokaza njihove djelotvornosti u velikim znanstvenim studijama. U prvoj skupini se nalaze lijekovi koji su preporučeni svim simptomatskim HFrEF bolesnicima, a uključuju ACEi, beta-blokatore i antagoniste mineralokortikoidnih receptora (*engl. Mineralocorticoid Receptor Antagonist*, MRA). Druga skupina obuhvaća lijekove koji su preporučeni samo određenim podskupinama HFrEF bolesnika, a uključuje diuretike, angiotenzin receptor neprilizin inhibitore (*engl. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor*, ARNI), inhibitore ivabradinskih receptora, blokatore angiotenzinskih receptora (*engl. Angiotensin Receptor Blockers*, ARBs) i kombinaciju hidralazina i izosorbid dinitrata. Digoksin i digitoksin, kao predstavnici srčanih glikozida se ubrajaju u skupinu lijekova za koje postoje manje jasni benefiti kod primjene u bolesnika sa simptomatskim HFrEF-om. Sljedeća skupina obuhvaća lijekove koji nemaju dokazani benefit u bolesnika sa simptomatskim HFrEF-om te stoga nije preporučljivo njihovo uvođenje. Tu se ubrajaju statini, antikoagulantni i antiagregacijski lijekovi (91-94). Međutim, ukoliko postoji indikacija za njihovu primjenu s jasno dokazanim benefitom zbog pridruženih komorbiditeta (npr. antikoagulacija kod atrijske fibrilacije i tromboembolizma, antitrombocitni lijekovi i

statini kod koronarne arterijske bolesti ili nakon perkutane koronarne intervencije), nastavljamo njihovu primjenu i u slučaju prisutnog HFrEF-a. Posljednju skupinu čine lijekovi čija primjena nije preporučena bolesnicima s asimptomatskim HFrEF-om zbog mogućeg štetnog učinka. Tu ubrajamo ne-dihidropirimidinske antagoniste kalcijevih kanala, tiazolidine, nesteroidne antireumatike i inhibitore ciklooksigenaze 2, koji dokazano povećavaju rizik pogoršanja HF-a i hospitalizacije (95-98).

ACEi inhibiraju angiotenzin konvertirajući enzim, vrlo važnu sastavnicu RAAS sustava koji omogućava konverziju angiotenzina I u angiotenzin II, a osim toga i hidralizira bradikinin. Njegovom inhibicijom smanjenju se produkcija angiotenzina II, potentnog vazokonstriktora i atenuira se njegovo dugoročno nepoželjno djelovanje. Istovremeno nastaje i porast bradikinina, peptida s vazodilatacijskim učinkom (2). U prethodnim istraživanjima je dokazano kako ACEi stabiliziraju remodeliranje lijeve klijetke, smanjuju simptome, preveniraju hospitalizacije i produžuju život te su stoga preporučeni u svih simptomatskih HFrEF bolesnika, osim ako nije kontraindicirano (48, 99, 100). Za potpuni benefit potrebno je postepeno povećavati dozu do maksimalno podnošljive tijekom 3-5 dana u cilju što izraženije inhibicije RAAS sustava. CONSENSUS studija je dokazala kako je učinak ACEi najveći upravo u onih bolesnika s najizraženijim simptomima (99). Osim u simptomatskih bolesnika, ova skupina lijekova je preporučena i kod asimptomatskih, ali s jasnom disfunkcijom lijeve klijetke u cilju prevencije razvoja simptomatskog HF-a, hospitalizacije i smrti, dokazano u SOLVD, SAVE i TRACE studijama (100-103).

Beta blokatori također smanjuju morbiditet i smrtnost u HFrEF bolesnika, neovisno o primjeni ACEi (104-106). Ipak, ne postoji dovoljno jasnih dokaza o njihovoj primjeni u ADHF bolesnika te se preporuča njihovo uvođenje tek u stabiliziranih bolesnika uz postupno povišenje do maksimalno podnošljive doze te usporedno s ACEi. Interesantno, meta-analiza nije pokazala benefit primjene beta blokatora na stopu hospitalizacije i smrtnosti od HFrEF-a u

subpopulaciji bolesnika s atrijskom fibrilacijom (107), međutim svakako su lijek izbora u onih s brzim odgovorom klijetki u cilju što efikasnije kontrole srčane frekvencije. Slično kao i ACEi i ova skupina lijekova je preporučena bolesnicima s preboljelim infarktom miokarda te asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke zbog dokazanog značajnog smanjenja smrtnosti (108-112).

Iako primjena ACEi prolazno snižava sekreciju aldosterona, u kroničnoj terapiji ACEi ubrzo dolazi do povratka njegove razine na početne vrijednosti (162), te se preporuča dodatna primjena MRA u svih bolesnika s LVEF < 35 %, koji su i dalje simptomatski unatoč primjeni diuretika, ACEi i beta blokatora (113). Lijekovi iz ove skupine antagoniziraju mineralokortikoidne receptore u distalnom nefronu te pritom inhibiraju Na^+/K^+ izmjenu. Iako imaju slabi diuretski učinak vrlo često se koriste zbog njihove sposobnosti antagoniziranja RAAS sustava. RALES i EMPHASIS-HF studija su pokazale kako primjena MRA u ovih bolesnika značajno smanjuje učestalost hospitalizacija i smrtnost, neovisno o primjeni ACEi i beta blokatora (1, 114, 232). EPHESUS studija je pokazala kako primjena MRA i u bolesnika s akutnim infarktom miokarda te popuštanjem lijeve klijetke, značajno smanjuje ukupnu smrtnost (112).

Većina kliničkih manifestacija HFrEF-a je posljedica pojačanog nakupljanja natrija i vode u organizmu, što rezultira značajnim povećanjem intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora. Iako i ACEi povećavaju izlučivanje natrija preko urina, kod najvećeg broja bolesnika nije moguće uspostaviti adekvatnu ravnotežu bez primjene diuretika. Primjena diuretika smanjuje dilataciju lijeve klijetke, smanjuje funkcionalnu mitralnu insuficijenciju i subendokardijalnu ishemiju, smanjuje jugularni venski tlak te zastoj u plućnoj i perifernoj cirkulaciji. Navedeno je ključno u redukciji simptoma i znakova HFrEF-a te poboljšanju kvalitete života i funkcionalnog kapaciteta, međutim njihov utjecaj na morbiditet i smrtnost još nije testiran u randomiziranim kontroliranim istraživanjima (115). Ipak, provedena metaanaliza je pokazala

kako je primjena diuretika Henleove petlje i tiazidskih diuretika povezana s manjim rizikom smrti i epizoda pogoršanja HF-a (115, 116). Diuretici Henleove petlje povećavaju izlučivanje natrija za 20-25 %, dok tiazidski diuretici povećavaju navedeno za tek 5-10 %. Međutim, ove dvije skupine djeluju sinergistički te se često upotrebljavaju u kombinaciji za liječenje rezistentnih edema (48). Mehanizam djelovanja diuretika Henleove petlje temelji se na njihovoj reverzibilnoj inhibiciji $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ simportera debelog uzlaznog kraka Henleove petlje, pritom povećavajući ekskreciju natrija. Istovremeno ova skupina lijekova djeluje i kao venodilatator te značajno snižava tlak desnog atrija i plućni kapilarni tlak već nekoliko minuta nakon intravenske primjene (48). Tiazidski diuretici blokiraju $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ transporter u kortikalnom dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje i distalnom zavijenom kanaliću (48). U ovoj skupini lijekova sve važniju ulogu imaju i inhibitori natrij-glukoza kontrtransportera (*engl. Sodium Glucose Cotransporter-2 inhibitors*, SGLT-2) smještenog u proksimalnom tubulu i zaduženog za reapsorpciju 90 % glukoze u bubrezima. EMPA-REG OUTCOME studija je dokazala kako primjena ovih lijekova u bolesnika s dijabetesom i verificiranom kardiovaskularnom bolešću, snižava smrtnost za 38 %, a hospitalizacije zbog HF-a za 35 % (117). Međutim, još važniji zaključak proizlazi iz EMPEROR-Reduced studije čiji rezultati pokazuju značajno smanjenje smrtnosti i hospitalizacija zbog HF-a u bolesnika sa stabilnim HFrEF-om, neovisno o šećernoj bolesti (118).

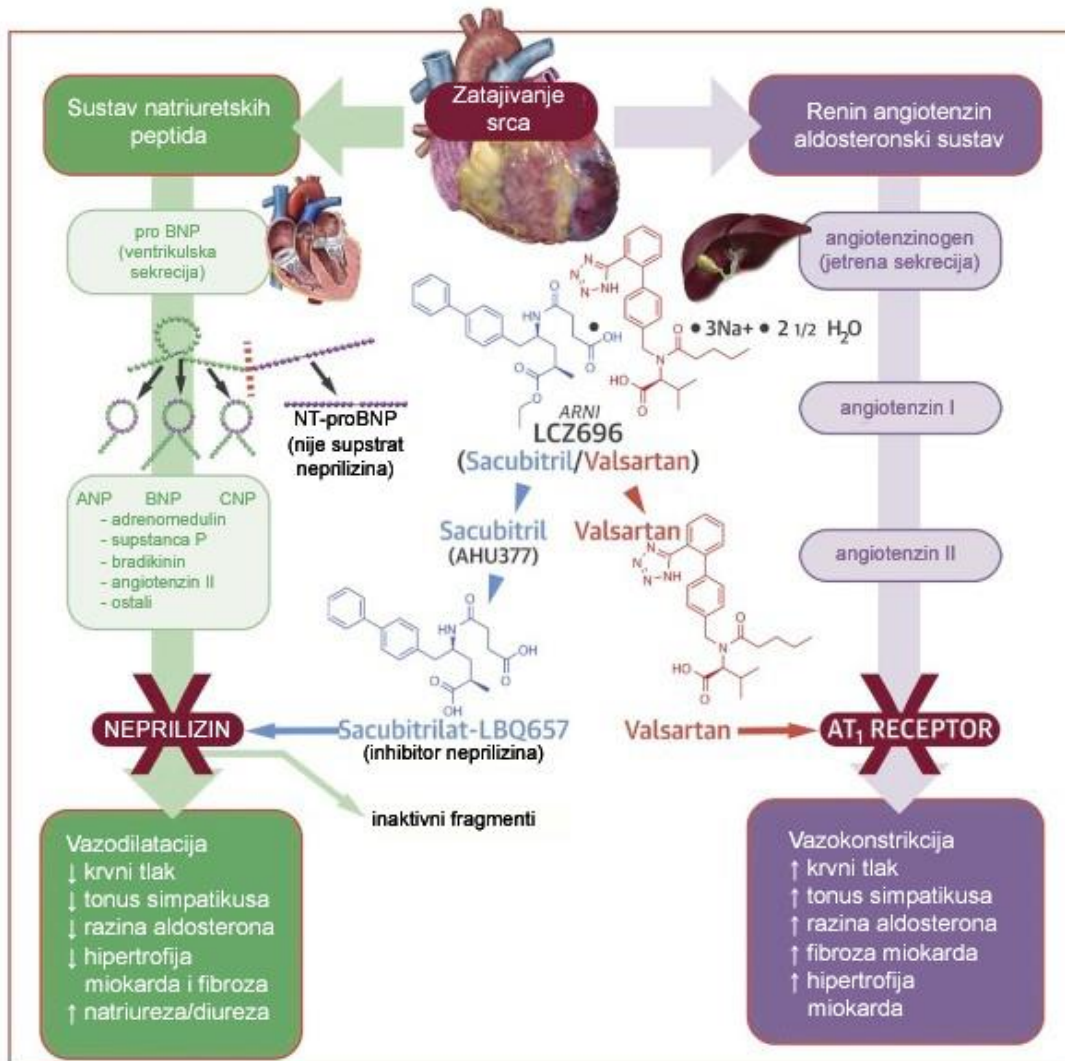
Sakubitril/valsartan je prvi lijek iz nove skupine lijekova čiji je mehanizam usmjeren na istovremeno antagoniziranje RAAS sustava i inhibiciju neutralnih endopeptidaza (Slika 5). Predstavlja molekulu koja se sastoji od valsartana, kao antagonista AT1R i sakubitrila (inhibitora NEP-a) u molarnom omjeru 1:1. NEP, membranska metalo-endopeptidaza ili neutralna endopeptidaza se nalazi u brojnim tkivima u našem organizmu, ali osobito u bubrezima, na četkastoj membrani proksimalnog tubula i glomerularnom epitelu (98). Predstavlja osnovni enzim za degradaciju brojnih vazoaktivnih peptida, uključujući

natriuretske peptide, adrenomedulin, endotelin 1, opioide i amiloid-beta. Sudjeluje u inaktivaciji nekoliko peptidnih hormona, uključujući glukagon, enkefalin, supstancu P, neurotensin, oksitocin i bradikin (119, 120). Sakubitril je prolijek koji se preko esterazom posredovane deetilacije pretvara u metabolički aktivni sakubitrilat te inhibira NEP (121). Posljedično se povećava razina cirkulirajućih natriuretskih peptida koji se vežu na natriuretske receptore te potiču stvaranja cGMP, posredno povećavajući diurezu, natriurezu, relaksaciju miokarda te smanjujući remodeliranje lijeve klijetke.

S druge strane valsartan selektivno blokira AT1R i inhibira učinak angiotenzina II, ali istovremeno blokira i angiotenzinom II uvjetovano otpuštanje aldosterona. Na taj način smanjuje vazokonstrikciju, zadržavanje natrija i vode te hipertrofiju miokarda (122, 123).

Inhibicijom AT1R zaustavlja se cijela kaskada procesa koja sudjeluje u remodeliranju miokarda (125). Sakubitril atenuira staničnu smrt kardiomiocita inhibirajući PTEN i smanjujući ekspresiju p53 supresorskog gena. Također smanjuje hipertrofiju miokarda i povećava kontraktilnost kardiomiocita aktivacijom AKT1 i AKT3, koji inače inhibiraju endotelnu sintetazu dušičnog oksida (NOS3) (125).

Iako generalno valsartan sprječava hipertrofiju miokarda, a sakubitril prevenira staničnu smrt kardiomiocita, vjerojatno tek njihovo sinergističko djelovanje aktivira specifične procese koji dovode do smanjenja remodeliranja ECM-a lijeve klijetke (124).



Slika 5. Mehanizam djelovanja sakubitril/valsartana.

(uz dopuštenje Solomon SD, et al. *J Am Coll Cardiol HF*. 2017;5(7):471-482.)

Nakon oralne primjene, sakubitril/valsartan se razlaže u tri odvojene komponente, sakubitril, sakubitrilat i valsartan, čije plazmatske koncentracije postiču najvišu razinu za 0,5, 2 i 1,5 sati. Bioraspoloživost sakubitrila nakon oralne primjene se procjenjuje na oko 60 %, a stabilne koncentracije sve tri komponente se postiču nakon 3 dana uzimanja lijeka u dvije doze dnevno (125). Sakubitril, sakubitrilat i valsartan se velikim dijelom vežu za plazmatske bjelančevine (94-97 %) te je volumen distribucije za valsartan oko 75 litara, a za sakubitril oko 103 litre (126). Otprilike 60 % sakubitrila (dominantno u obliku sakubitrilata) i 15 % valsartana se

izlučuje urinom, a ostatak preko fecesa. Vrijeme polueliminacije za sakubitril, sakubitrilat i valsartan iz plazme iznosi 1,4, 11,5 i 9,9 sati (121, 126). U bolesnika koji su prethodno liječeni ACEi ili ARB nužno je prekinuti s uzimanjem navedene terapije 36 sati prije uključivanja sakubitril/valsartana, a u cilju prevencije angioedema čiji se rizik značajno povećava kod istovremene upotrebe ova dva lijeka. Za bolesnike koji nisu liječeni ACEi ili vrlo malim dozama, početna doza je 24/26 mg dva puta na dan, koja se potom povećava na 49/51 mg dva puta na dan nakon 2-4 tjedna, a potom i na ciljnu dozu od 97/103 mg dva puta na dan ukoliko je bolesnik dobro podnosi. Među najčešćim nuspojavama je simptomatska arterijska hipotenzija te je ponekad potrebna prilagodba doze ostalih lijekova koji također snižavaju arterijski tlak. Potrebno je periodično kontrolirati parametre bubrežne funkcije i elektrolita, zbog mogućeg porasta kreatinina i hiperkalijemije, osobito u bolesnika istovremeno liječenih MRA-om.

Uvođenje sakubitril/valsartana u svakodnevnu kliničku praksu je potaknuto rezultatima PARADIGM-HF studije (22). U dosad najvećem multinacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju u bolesnika s HF-om uspoređivana je učinkovitost i sigurnost primjene sakubitril/valsartana i enalapрила. Uključeni su bolesnici s HF_{rEF}-om (NYHA II-IV) i NT-proBNP >600 pg/ml ili >400 pg/ml ukoliko su bili hospitalizirani u posljednjih 12 mjeseci zbog HF-a. Rezultati su pokazali kako je primjena sakubitril/valsartana superiorna u odnosu na enalapril u redukciji hospitalizacija zbog pogoršanja HF-a, kardiovaskularne i ukupne smrtnosti. Upotrebom sakubitril/valsartana rizik kardiovaskularne smrti je snižen za 20 %, rizik hospitalizacije zbog HF-a za 21 % te rizik smrti bilo kojeg uzroka za 16 %. U bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom bilo je nešto više onih sa simptomatskom hipotenzijom, ali to nije dovelo do veće stope odustajanja od nastavka liječenja. Učestalost oštećenja bubrežne funkcije, hiperkalijemije i suhog kašlja je također bila niža u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom u odnosu na one liječene enalaprilom (22). Temeljem navedenih

rezultata, ESC smjernice za liječenje kroničnog HFrEF-a iz 2016. godine stoga preporučaju primjenu sakubitril/valsartana u HFrEF bolesnika koji su još uvijek simptomatski unatoč adekvatnoj dozi ACEi, beta-blokatora i MRA (127). Nadalje, rezultati PROVE-HF studije su pokazali povoljan učinak sakubitril/valsartana i na parametre remodeliranja miokarda, dovodeći do značajnog povećanja LVEF-a te smanjenja završnog dijastoličkog volumena lijeve klijetke (*engl. Left Ventricular End-Diastolic Volume, LVEDV*), završnog sistoličkog volumena lijeve klijetke (*engl. Left Ventricular End-Systolic Volume, LVESV*), volumena lijevog atrija (*engl. Left Atrial Volume, LAV*) i E/e' nakon 12 mjeseci primjene u kroničnih bolesnika (128). Paralelno s reverznim remodeliranjem miokarda, a najvjerojatnije i kao posljedica navedenog, primjena sakubitril/valsartana u ovoj populaciji je bila povezana i sa značajno nižom stopom ventrikulskih aritmija te aktivacija kardioverter defibrilatora (*engl. Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD*) (129). PARAGON-HF studija je uspoređivala učinkovitost sakubitril/valsartana i valsartana u bolesnika s HFpEF-om međutim nije dokazana značajna razlika rizika kardiovaskularne smrti i hospitalizacije zbog HF-a s obzirom na liječenje (130). Međutim, PARAMOUNT studija je pokazala kako primjena sakubitril/valsartana u bolesnika s HFpEF-om uzrokuje značajnije sniženje NT-proBNP-a, redukciju veličine lijevog atrija i poboljšanje NYHA statusa u odnosu na valsartan (131). Navedene studije su određivale učinkovitost sakubitril/valsartana u odnosu na konvencionalnu terapiju u bolesnika s kroničnim HF-om, međutim recentne studije su testirale uključivanje sakubitril/valsartana i u bolesnika nakon stabilizacije akutnog dekompenziranog srčanog zatajivanja. Tako je TRANSITION studija pokazala sigurnost primjene sakubitril/valsartana u ovoj populaciji, dok je PIONEER-HF studija pokazala kako je među bolesnicima hospitaliziranim zbog ADHF-a, unutar-bolničko uključivanje terapije sakubitril/valsartanom dovelo do značajnije redukcije razine NT-proBNP-a u odnosu na enalapril. Učestalost hipotenzije, pogoršanja bubrežne funkcije, hiperkalijemije i angioedema se nije razlikovala

između dvije skupine (132, 133). Iako je po ESC smjernicama iz 2016. godine uključivanje sakubitril/valsartana bilo indicirano tek u ambulantnih HFrEF bolesnika koji još uvijek imaju simptome HF-a unatoč konvencionalnoj i optimiziranoj terapiji ACEi/ARB-om, rezultati upravo navedenih studije o sigurnosti i učinkovitosti ranog uvođenja ovog lijeka i u bolesnika s „*de novo*“ HF-om i ADHF-om su zasigurno značajno utjecali na promjenu stavova stručnjaka iz ovog područja te se u nadopuni njihovog konsenzusa iz 2021. godine preporuča primjena sakubitril/valsartana u prvoj liniji liječenja, neovisno o prethodnoj primjeni ACEi/ARB, a i recentne smjernice iz iste godine, dopuštaju navedenu strategiju liječenja (127, 128, 132).

Prednosti uvođenja sakubitril/valsartana u cilju smanjenja smrtnosti i reverznog remodeliranja miokarda su jasno dokazane u bolesnika s kroničnim HFrEF-om, međutim njegov učinak na ehokardiografske parametre, osobito one procijenjene pomoću naprednih ehokardiografskih metoda, u bolesnika s ADHF-om još uvijek nisu u potpunosti istražene, što će i biti osnovni cilj našeg istraživanja.

Ivabradin usporava srčani ritam selektivno blokirajući I_f („*funny*“) kanale koji kontroliraju spontanu dijastoličku depolarizaciju sinoatrijskog čvora. Iz navedenog se razloga primjenjuje samo u onoj podskupini bolesnika u sinusnom ritmu s frekvencijom višom od 70/min. U SHIFT studiji se pokazalo kako je primjena ivabradina u bolesnika sa simptomatskim HFrEF-om i LVEF<35 % i sinusnim ritmom, smanjila kompozitni ishod smrti i hospitalizacija od HF-a za 18 % (115).

ARB se preporučuju kao alternativa u bolesnika koji ne toleriraju ACEi. Stoga su i oni indicirani u onih sa simptomatskim i asimptomatskim HFrEF-om u cilju smanjenja incidencije HF hospitalizacije i smrtnosti (1, 114). Dok ACEi inhibiraju enzim za pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II, ARB blokiraju učinak angiotenzina II na AT1R, koji je glavni posrednik svih neželjenih učinaka angiotenzina II na remodeliranje miokarda.

Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata se zasad može razmotriti kao terapijska opcija samo u simptomatskih HFrEF bolesnika koji ne toleriraju ni ACEi ni ARB (134).

Primjena srčanih glikozida nema jasne dokazane benefite u bolesnika s HFrEF-om. Mehanizam njihovog djelovanja se temelji na inhibiciji Na^+K^+ ATPaze na membranama miocita, što rezultira povećanom intracelularnom koncentracijom kalcija i posljedično pozitivnim inotropnim učinkom. Uporaba digoksina se može razmotriti u bolesnika u sinusnom ritmu sa simptomatskim HFrEF-om u cilju redukcije rizika hospitalizacije (135). Učinak digoksina u bolesnika s HFrEF-om i atrijskom fibrilacijom još uvijek nije ispitivan u randomiziranim kontroliranim pokusima, međutim pojedine studije su pokazale potencijalno veći rizik neželjenih ishoda u ovoj populaciji (136, 137). Ipak, digoksin svakako pronalazi svoje mjesto u HFrEF bolesnika s AF-om i brzim odgovorom klijetki u cilju strategije kontrole frekvencije (137, 138).

Veliki udio bolesnika s HFrEF-om umire naglom srčanom smrću, kao posljedice aritmoloških zbivanja, uključujući zloćudne ventrikulske aritmije, bradiaritmije i asistoliju. Iako konvencionalna HFrEF terapija smanjuje stopu nagle srčane smrti među ovim bolesnicima, nema značajnog učinka u trenutku kad se aritmija uistinu i dogodi. ICD uređaji su vrlo uspješni u prevenciji bradikardije i zaustavljanju potencijalno smrtonosnih ventrikulskih aritmija. U sekundarnoj prevenciji, ugradnja ICD je indicirana u svih bolesnika koji su preživjeli srčani arrest ili hemodinamski nestabilnu ventrikulsku tahikardiju te čiji je očekivani životni vijek dulji od jedne godine, a u cilju prevencije nagle srčane smrti (139). Nadalje, dokazano je kako ICD smanjuje stopu nagle srčane smrti u HFrEF-u (140, 141). Stoga se u cilju primarne prevencije, preporuča njegova ugradnja i u svih HF bolesnika (NYHA II-III) s reduciranom ejekcijom (LVEF < 35 %), kod kojih perzistiraju simptomi unatoč 3-mjesečnoj optimalnoj medikamentoznoj terapiji i s očekivanim preživljenjem duljim od godine dana (142, 143). Navedeno se odnosi na bolesnike s ishemijskom i neishemijskom etiologijom srčanog

zatajivanja, iako je apsolutni benefit veći u onih s ishemijskom kardiomiopatijom, zbog inicijalno višeg rizika nagle srčane smrti među ovim bolesnicima (144).

U dva vrlo važna randomizirana kontrolirana istraživanja (COMPANION i CARE-HF), rezultati su pokazali kako resinhronizacijska terapija (engl. *Cardiac Resynchronization Therapy*, CRT) poboljšava simptome i kvalitetu života te smanjuje smrtnost u odnosu na smjericama vođenu medikamentoznu terapiju među dobro probranim HF kandidatima (145-147). Ugradnja CRT se preporuča u simptomatskih HF bolesnika s QRS kompleksom morfologije bloka lijeve grane (engl. *Left Bundle Branch Block*, LBBB) širine ≥ 150 ms i 130-149 ms i reduciranom e젝cijskom frakcijom ≤ 35 % unatoč primijenjenoj optimalnoj medikamentoznoj terapiji. Iako s nižom razinom dokaza o benefitima ove strategije liječenja, resinhronizacijsku terapiju je potrebno, odnosno može se razmotriti i u bolesnika s reduciranom e젝cijskom frakcijom (LVEF $\leq 35\%$) i proširenim QRS kompleksima (≥ 150 ms ili 130-149 ms ili), ako i nemaju morfologiju bloka lijeve grane (146, 148-150).

U bolesnika s akutnim ili kroničnim srčanim HF, kod kojih nije moguće postići hemodinamsku stabilnost primjenom lijekova, terapijska opcija je primjena mehaničke cirkulatorne potpore (engl. *Mechanical Circulatory Support*, MCS) u cilju rasterećenja klijetke te održavanja adekvatne centralne i periferne perfuzije (1). Kratkoročna potpora se osigurava upotrebom vantjelesne membranske oksigenacije (engl. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO), čija je primjena ograničena na nekoliko dana ili tjedana, kako bi se omogućila klinička evaluacija i razmotrile mogućnosti daljnjeg liječenja naprednim metodama dugotrajne mehaničke cirkulatorne potpore ili transplantacije srca (151). S obzirom da broj kandidata za transplantaciju srca značajno premašuje broj dostupnih transplantata, kod sve većeg broja ovih bolesnika se primjenjuje upravo dugoročna mehanička cirkulatorna potpora uređajima za potporu lijeve klijetke (engl. *Left Ventricle Assist Device*, LVAD) (152). Prognoze bolesnika liječenih ovom strategijom su sve bolje te su usporedive s ranom stopom preživljenja nakon

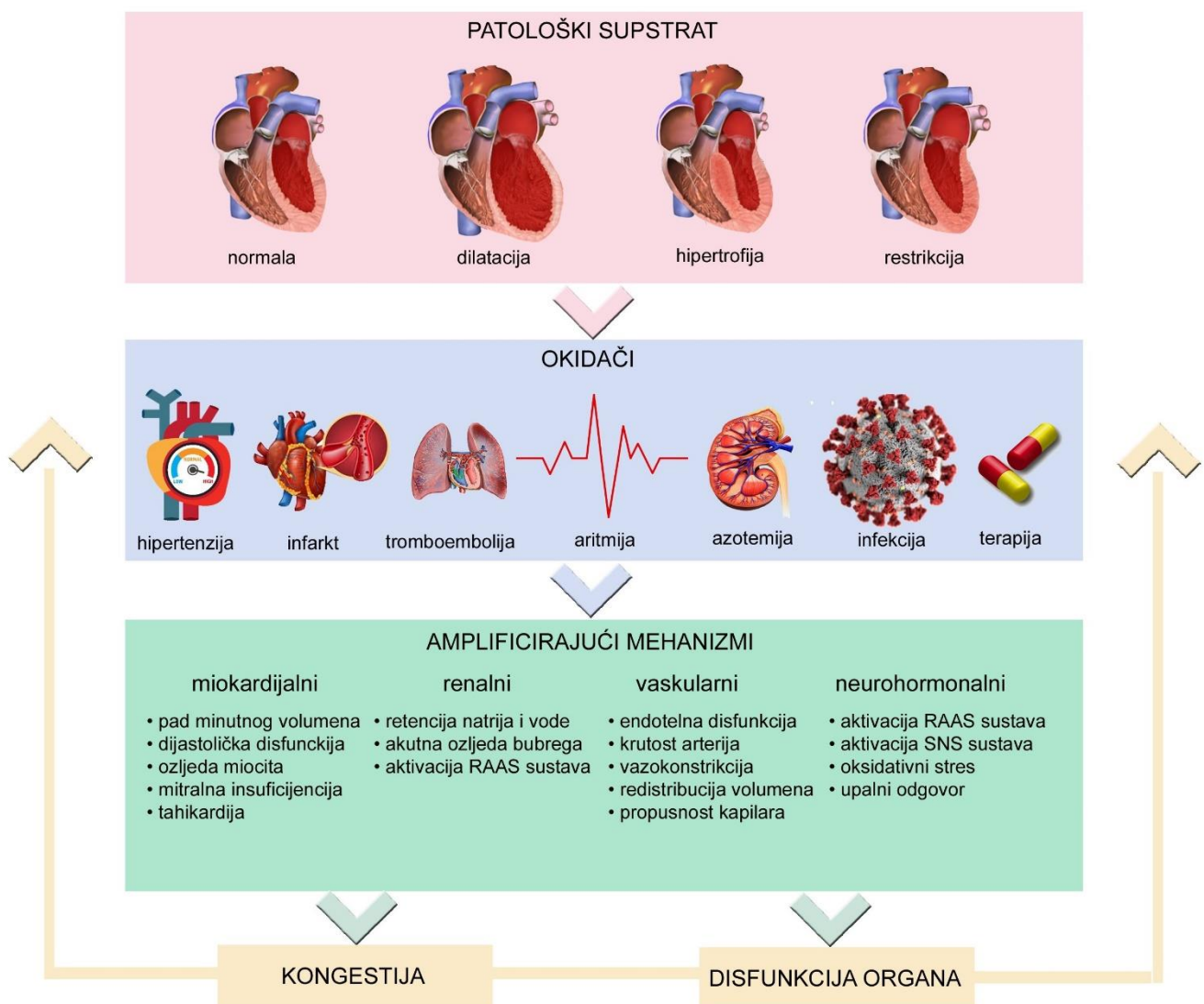
transplantacije srca (151). Mogu se primjenjivati u cilju premoštenja do oporavka miokarda („*bridge to recovery*“), potom za kondicioniranje bolesnika za transplantaciju (poboljšanje funkcije desne klijetke, smanjenje plućne hipertenzije - „*bridge to candidacy*“), premoštenje za vrijeme čekanja transplantata („*bridge to transplantation*“) ili pak kao konačna terapija („*destination therapy*“) (1). Bolesnici s teškim simptomatskim terminalnim HF unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji su pogodni za LVAD, ako imaju bar dva od sljedećih kriterija: LVEF < 25 % i vršna potrošnja kisika $VO_2 < 12$ ml/kg/min, 3 ili više hospitalizacija zbog HF-a godišnje, ovisnost o intravenskoj inotropnoj terapiji, progresivna disfunkcija bubrega i jetre zbog smanjene perfuzije te izostanak teške disfunkcije desne klijetke. Konačno, transplantacija srca je terapijsko rješenje za bolesnike s teškim simptomatskim terminalnim HF-om i bez preostalih alternativnih metoda liječenja (132, 154).

1.2. Akutno dekompenzirano zatajivanje srca

ADHF je stanje obilježeno simptomima i znakovima volumnog opterećenja i/ili smanjenje perfuzije organa u sklopu pogoršanja prethodno narušene srčane funkcije, koje zahtijeva hospitalizaciju i najčešće intravensko liječenje (155). Ono je i jedno od najčešćih razloga hospitalizacija u razvijenom svijetu među bolesnicima starijim od 65 godina (156). Još uvijek predstavlja dijagnostičko terapijski izazov zbog nejasne patofiziologije i ograničenih mogućnosti liječenja, za razliku od HFrEF-a kod kojeg smo svjedoci svakodnevnog razvoja brojnih terapijskih opcija (114). ADHF je patološki entitet povezan s visokom stopom 1-godišnje rehospitalizacije od 32 % i smrtnosti od čak 31 % (157). Čak 1 od 6 bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF-a umire tijekom 30 dana od inicijalne hospitalizacije (158, 159). Jedan od mogućih razloga rehospitalizacija i visoke smrtnosti jest i često suboptimalno hospitalno liječenje te perzistirajuća kongestija pri otpustu (160). Do ADHF-a dolazi u trenutku narušavanja homeostaze između, intravaskularne kongestije, venske i arterijske vazokonstrukcije, volumnog i tlačnog opterećenja, kontraktilnosti miokarda te neurohormonalnih kompenzatornih mehanizama, rezultirajući pritom povišenim intrakavitarnim tlakovima punjenja te pojavom simptoma HF-a. Auskultacijski nalaz inspiratornih hropčica i pleuralnih izljeva, razvoj ascitesa i perifernih edema, distenzija vratnih vena, abdominojugularnog ili hepatojugularnog refluksa, pojava trećeg srčanog tona, pogoršanje šuma mitralne ili trikuspidalne insuficijencije svakako povećava kliničku sumnju na ADHF. Oštećenje ciljnih organa je posljedica povećane venske kongestije (plućni edem, edem gastrointestinalne sluznice, hepatocelularno oštećenje, kardiorenalni sindrom) te smanjene perfuzije u sklopu sniženog srčanog minutnog volumena (161).

ADHF je složeni i heterogeni klinički sindrom u kojem se poklapaju brojni patofiziološki mehanizmi. Najčešće je rezultat interakcije podliježećeg patološkog supstrata, zatim okidača samog zbivanja i brojnih mehanizama koji potenciraju daljnji patofiziološki tijek. Podliježeći

supstrat može uključivati kronično srčano zatajivanje i remodelirani miokard, potom asimptomatska disfunkcija lijeve klijetke, primjerice nakon preboljelog infarkta miokarda ili strukturne promjene srca u sklopu hipertrofijske, dilatativne ili restriktivne kardiomiopatije. Okidač ADHF-a može biti nekontrolirana arterijska hipertenzija, akutno koronarno zbivanje, aritmije, aktivna infekcija, bubrežno zatajivanje ili pak neadekvatno uzimanje propisane terapije (Slika 6).



Slika 6. Patofiziološki mehanizam zatajivanja srca. RAAS (engl. *Renin Angiotensin Aldosterone System*) renin angiotenzin aldosteronski sustav; SNS (engl. *Sympathetic Nervous System*) simpatički živčani sustav

Konačno, mehanizmi koji amplificiraju daljnji tijek ADHF-a mogu biti prejaka neurohormonalna aktivacija, generalizirani upalni odgovor, ozljeda miokarda s njegovom progresivnom disfunkcijom, pogoršanje bubrežne funkcije i posljedična interakcija s perifernim vaskularnim odgovorom te endotelna disfunkcija (162).

Intravaskularna kongestija je jedno od osnovnih obilježja ADHF-a. Može biti posljedica progresivne akumulacije tekućine u sklopu pojačane retencije natrija i vode u bubrežima, pojačanog unosa natrija u organizam, neadekvatne terapije, redistribucije i centralizacije intravaskularnog volumena (163, 164). Neurohormonalno uvjetovana redistribucija volumena rezultira povišenim središnjim venskim tlakom, ali i hipoperfuzijom bubrega. Navedeno uzrokuje retenciju tekućine i soli što dodatno povećava intravaskularni volumen i volumno opterećenje. S obzirom na često prisutnu dijastoličku disfunkciju, volumno opterećenje povećava završni dijastolički tlak i potrošnju kisika u stijenkama miokarda. Povećanje intraventrikularnih volumena i tlakova povećava mitralnu i trikuspidalnu regurgitaciju s posljedičnim dodatnim povišenjem središnjeg venskog tlaka (165). Važno je razlikovati „kliničku“ i „hemodinamsku“ kongestiju. Hemodinamska kongestija je stanje asimptomatski povišenih intraventrikularnih dijastoličkih tlakova, dok su kod kliničke kongestije uz hemodinamske promjene prisutni i simptomi te znakovi HF-a. Upravo perzistirajuća i neprepoznata rezidualna hemodinamska kongestija je razlog čestih rehospitalizacija i povećane smrtnosti ove populacije. Upravo iz tog razloga potrebno je razviti pouzdane alate za detekciju subkliničke kongestije. Općenito se dijele u četiri skupine: klinički alati i bodovni sustavi, biokemijski markeri, slikovne metode i uređaji za hemodinamski nadzor (166). Klinički alati u kontekstu fizikalnog pregleda, najčešće omogućavaju detekciju tek uznapredovale simptomatske kongestije. Bodovni sustavi, koji kombiniraju više kliničkih pokazatelja, svakako pouzdanije procjenjuju njen stupanj (167), međutim njihova primjena je češće korištena u prognostičke svrhe, nego u samom postavljanju dijagnoze. EVEREST bodovni

sustav u obzir uzima različite stupnjeve (0-3 boda) dispneje, ortopneje, distendiranosti vratnih vena, zastoynih promjena na plućima, perifernih edema i osjećaja umora (168). Vrijednost ≥ 1 boda pri otpustu je bila povezana s 10% povećanim rizikom rehospitalizacije unutar 6 mjeseci, a ukoliko je vrijednost ≥ 3 boda, rizik ukupne smrtnosti ovih bolesnika unutar 6 mjeseci je također porastao za 10% (168). Od biokemijskih markera kongestije, najčešće su korišteni natriuretski peptidi, a među njima NT-proBNP. Međutim, u posljednje vrijeme sve važniju ulogu među biokemijskim pokazateljima kongestije nalazi karbohidrat antigen 125 (CA 125), glikoprotein sintetiziran u mezotelnim stanicama, kao odgovor na porast hidrostatskog tlaka ili djelovanja medijatora upale (169). Dosad je primjenjivan kao tumorski marker, ali recentna istraživanja su pokazala kako pozitivno korelira s kliničkim surogatima kongestije (170). Također, njegove povišene razine su bile snažno povezane s višim 1-godišnjim rizikom smrti i rehospitalizacije u bolesnika s akutizacijom kroničnog HF-a (170). Stoga, CA 125 nalazi svoju primjenu, ne samo u prognozi ove populacije, već i u njihovom monitoriranju, ali i optimizaciji liječenja. Biokemijski parametri bubrežne i jetrene funkcije, također mogu imati značajnu ulogu u vođenju bolesnika s akutizacijom HF-a. Primjerice, venska kongestija je jedan od najznačajnijih etioloških čimbenika pogoršanja bubrežne funkcije u dekompenziranih bolesnika (171). Značajno povišenje centralnog venskog tlaka često dovodi i do kongestije jetre, biokemijski izražene kroz porast bilirubina i gama-glutamil transpeptidaze (GGT) (172). Među slikovnim metodama ehokardiografija svakako predstavlja zlatni standard, međutim detekcija subkliničkog porasta intrakavitarnih tlakova često zahtijeva veliko iskustvo ehokardiografičara. U uvjetima hitne službe, korisne informacije pruža i ultrazvuk pluća, pri čemu je prisutnost i brojnost tzv. „kometa“ proporcionalna intrapulmonalnoj kongestiji, snažnom prediktoru ishoda nakon otpusta ovih bolesnika (173). Rezultati dosadašnjih studija su pokazali kako je vođenje liječenja bolesnika s HF-om hemodinamskim monitoriranjem

preko implantabilnog bežičnog sutava u plućnoj arteriji (CardioMEMS) bilo povezano s nižom stopom rehospitalizacija u ovoj populaciji (174).

Iako brojni ekstrakardijalni procesi mogu doprinijeti intravaskularnoj kongestiji i perifernoj hipoperfuziji, oštećenje srčane funkcije, bilo sistoličke ili dijastoličke, još uvijek zauzima centralnu ulogu u razumijevanju ovog složenog patofiziološkog mehanizma (162). Inotropija miokarda direktno ovisi o funkciji kontraktilnog aparata sastavljenog od mreže aktinskih i miozinskih niti (205). Klinička stanja poput ishemije, miokarditisa, valvularnih bolesti i perikardijalnih bolesti, aritmija, toksičnih učinaka kemoterapije i metaboličkih poremećaja direktno utječu na inotropiju, a potom i na sistoličku funkciju miokarda (175). Kao što je prethodno navedeno, smanjenje sistoličke funkcije i minutnog volumena, aktiviraju važne kompenzatorne mehanizme (SNS i RAAS sustavi), koji dugoročno dovode do štetnog remodeliranja miokarda. Osim sistoličke disfunkcije, vrlo važnu ulogu ima i dijastolička disfunkcija miokarda, kao posljedica smanjene pasivne rastezljivosti miokarda i/ili smanjene aktivne relaksacije. Stanja koja negativno utječu na sistoličku funkciju, oštećuju paralelno i dijastoličku funkciju miokarda. Navedeni mehanizmi povećavaju tlakove punjenja klijetki, a pritom i retrogradno plućnu i perifernu kongestiju (162).

Bubrezi imaju važnu ulogu u ADHF-u zbog direktnog učinka na intravaskularni volumen te posredovanju u neurohormonalnom odgovoru. Studije su pokazale kako je inicijalno oštećenje bubrežne funkcije pretkazatelj nepovoljnog ishoda u bolesnika s ADHF-om (176). Kardiorenalni sindrom, entitet sve češće upotrebljavan u kontekstu ADHF-a, označava progresivno pogoršanje bubrežne funkcije uzrokovano perzistentnom kongestijom i povećanim središnjim venskim tlakom, koji se prenose i na bubrežne vene te uzrokuju smanjenje glomerularne filtracije (177).

Iako je periferna vazokonstrikcija vrlo važan kompenzatorni mehanizam u redistribuciji intravaskularnog volumena pri sniženom srčanom minutom volumenu, ipak uzrokuje volumno i tlačno opterećenja srca te prethodno opisanu kaskadu hemodinamskih zbivanja, a naposljetku pogoršanje ADHF-a. Iz navedenog razloga, vazodilatatori imaju važnu ulogu u liječenju ovih bolesnika (178). Prethodne studije su pokazale značajno povišene plazmatske koncentracije noradrenalina, plazmatsku aktivnost renina, razinu aldosterona i endotelina u bolesnika s ADHF-om. Povišene koncentracije navedenih hormona su povezane s vazokonstrikcijom, retencijom soli i tekućine, što svakako pridonosi kongestiji, ishemiji miokarda i konačno pogoršanju dekompenzacije (179). Proinflamatorni citokini poput faktora tumorske nekroze (TNF) i interleukina 6 (IL-6), također povišenih u ADHF-u, smanjuju kontraktilnost miokarda, povećavaju permeabilnost kapilara i izazivaju endotelnu disfunkciju (180).

U cilju prevencije, ali i uspješnijeg liječenja ADHF-a, od iznimne je važnosti kontrola i uspješno liječenje komorbiditeta. Od svih hospitaliziranih zbog ADHF-a njih 70 % se liječi zbog arterijske hipertenzije, gotovo 60 % ima poznatu koronarnu bolest, a 30-40 % se liječi zbog atrijske fibrilacije. Otprilike 40 % su dijabetičari, 20-30 % bolesnika ima oštećenu bubrežnu funkciju, a toliko ih se liječi i zbog KOPB-a (181). Šećerna bolest je povezana s većom stopom rehospitalizacija i kardiovaskularnom smrtnosti ovih bolesnika (182). Bubrežna disfunkcija je također pokazala jaku korelaciju s lošim kliničkim ishodima ADHF bolesnika (183). Dodatno, bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom su vrlo često neadekvatno dozirani s aspekta ACEi, ARB i MRA, dok se onima s KOPB-om rjeđe propisuju beta-blokatori (184, 185). Među bolesnicima s ADHF-om, sideropenična anemija je prisutna u gotovo 50 %, dovodeći do smanjenog kapaciteta prijenosa kisika, mitohondrijalne disfunkcije, abnormalne strukture sarkomera i posljedičnog pogoršanja sistoličke funkcije lijeve klijetke (186).

Liječenje ADHF-a se temelji na optimizaciji volumnog statusa, inotropije i vaskularne rezistencije (187). Unatoč brojnim istraživanjima, osnovu farmakološke terapije stoga čine

diuretici, vazodilatatori i inotropi (188). Studija DOSE je određivala učinkovitost primjene visokih prema niskim dozama te bolusne doze prema kontinuiranoj intravenskoj primjeni diuretika te nije zabilježena značajna razlika s obzirom na simptome i bubrežnu funkciju između navedenih skupina (189). Ipak, kod ADHF-a, inicijalno se preporuča primjena furosemida u 2,5 puta većoj dozi u odnosu na onu kronične peroralne terapije, zbog nešto većeg učinka na smanjenje simptoma uz cijenu prolaznog pogoršanja bubrežne funkcije (189). Najčešće korišteni, diuretici Henleove petlje, djeluju na njen ascedentni krak inhibirajući apsorpciju natrija preko $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ kotransportera i pritom povećavajući izlučivanje vode. Međutim, kod bubrežnog zatajivanja se povećava količina endogenih aniona koji se kompetitivno vežu na istom mjestu pritom dovodeći do diuretske rezistencije (190, 191). Također, kronična primjena diuretika može uzrokovati i hipertrofiju i hiperplaziju epitelnih stanica zavijenog distalnog kanalića te pritom povećanu reapsorpciju natrija i vode. Upravo je diuretska rezistencija direktno povezana s povećanom ukupnom smrtnosti, naglom smrću i smrću zbog HF-a (192). Tiazidi su kao monoterapija manje potentni diuretici, međutim pri zajedničkoj primjeni povećavaju efikasnost diuretika Henleove petlje (193).

Osim volumnog rasterećenja, kod ADHF-a vrlo važnu ulogu ima i optimizacija vaskularnog otpora primjenom vazodilatatora. Vazodilatatori imaju dvojni učinak, venodilatacijom smanjuju volumno, a dilatacijom arteriola i tlačno opterećenje, što rezultira povećanim udarnim volumenom srca. Posebno su učinkoviti u hipertenzivnih bolesnika, međutim moraju se izbjegavati u onih sa sistoličkim tlakom < 90 mmHg te u bolesnika s teškom mitralnom i aortalnom stenozom. Rezultati ALARM-HF registra su pokazali kako su bolesnici hospitalizirani zbog ADHF-a i liječeni kombinacijom diuretika i vazodilatatora imali značajno bolje bolničko preživljenje u odnosu na one liječene samo diureticima ili inotropima (194). Međutim, recentna analiza rezultata nije pokazala benefite preživljenja nakon mjesec ili godinu dana praćenja (195). Organski nitrati su potentni venodilatatori, a u nešto većim dozama i

uzrokuju i dilataciju arteriola. Relativno su selektivni za epikardijalne koronarne arterije, što rezultira povećanjem koronarnog protoka, osobito u onih s ishemijom miokarda (162). Natrijev nitroprusid, prolijek koji se metabolizira u dušični oksid i cijanid, ima balansirani učinak na volumno i tlačno opterećenje, a karakterizira ga i vrlo kratki poluvijek, što ga čini jednostavnim za primjenu. Suprotno nitroglicerinu, nitroprusid uzrokuje dilataciju miokardijalnih krvnih žila, dovodeći do „*coronary steal*“ fenomena te se stoga ne preporuča bolesnicima s aktivnom ishemijom miokarda (162). Nesiritid je rekombinantni humani BNP, koji je identičan endogenom BNP-u te uzrokuje snažnu vazodilataciju u venskom i arterijskom sustavu. Iako su studije na malom broju ispitanika pokazale povoljan učinak na diurezu i hemodinamiku, velike studije nisu dokazale poboljšanje u kliničkim ishodima, bubrežnoj funkciji, diurezi i redukciji volumena (196). ASCEND-HF istraživanje je uspoređivalo primjenu nesiritida i placeba u bolesnika s ADHF-om te nakon 30 dana praćenja, nije bilo značajne razlike u preživljenju i rehospitalizaciji zbog HF-a (197). Serelaksin je rekombinantna varijanta humanog relaksina-2, koji ima vazodilatacijski, antifibrotički i protuupalni učinak na kardiovaskularni i renalni sustav. RELAX-AHF je pokazala obećavajući rezultate vezane uz primjenu serelaksina u bolesnika s ADHF-om pri čemu je zabilježena niža incidencija pogoršanja HF-a i nešto niža stopa kardiovaskularne smrtnosti (198). Ipak, u RELAX-AF 2 studiji, nije potvrđen povoljan učinak ovog lijeka na kardiovaskularnu smrtnost nakon 6 mjeseci praćenja (199). Međutim, u obje studije su zabilježene niže vrijednosti troponina u bolesnika liječenih sereleksinom u odnosu na placebo, upućujući na njegov kardioprotektivni učinak koji nije zabilježen kod ostalih vazodilatatora.

Inotropi povećavaju minutni volumen preko cikličkim adenzin monofosfatom (*engl. Cyclic Adenosin Monophosphate*, cAMP) posredovane inotropije i smanjuju PCWP preko vazodilatacije. Međutim, čak i njihova kratkotrajna primjena je povezana s brojnim nuspojavama, poput hipotenzije, atrijskih i ventrikulskih aritmija te povećanjem unutar

bolničke smrtnosti (200, 201). Ovo je posebno izraženo u bolesnika s koronarnom bolesti u kojih inotropi reduciraju koronarni protok i povećavaju potrebe za kisikom, povećavajući pritom ishemiju miokarda. Dobutamin je najčešće korišteni inotrop, iako je dokazano kako povećava smrtnost ubrzavajući srčanu frekvenciju, potencirajući atrijske i ventrikulske aritmije te ishemiju miokarda, ali potencijalno uzrokujući i nekrozu kardiomiocita direktnim toksičnim učinkom ili indukcijom apoptoze (202). Posjeduje kompleksne učinke, s obzirom da djeluje kao agonist beta-1 i beta-2 adrenergičnih receptora s varijabilnim učinkom na alfa adrenergične receptore. Stimulacijom beta adrenergičnih receptora pozitivno utječe na inotropiju i kronotropiju preko povišenja razine intracelularnog cAMP i kalcija te aktivacijom o naponu ovisnih kalcijevih kanala. U visokim dozama uzrokuje vazokonstrikciju i povišeni tlak u desnom atriju (162). Međutim, u niskim dozama, preko beta-2 receptora reducira sistemnu vaskularnu rezistenciju te posredno povećava minuti volumen, ali i povećava protok kroz bubrege preko vazodilatacije aferentnih i eferentnih arteriola (203). Navedene osobine ga čine preferiranim inotropom u bolesnika s izraženom hipotenzijom i renalnom disfunkcijom (162). Dopamin je pak agonist adrenergičnih i dopaminergičnih receptora te inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. U malim dozama uzrokuje vazodilataciju renalnih, splanhičnih i cerebralnih arterija. U visokim dozama uzrokuje perifernu i pulmonalnu vazokonstrikciju. Povećanje bubrežne perfuzije je stoga multifaktorijalno te uključuje povećan dotok krvi uslijed porasta minutnog volumena zbog prije spomenutog pozitivnog inotropnog i kronotropnog učinka dobutamina i dopamina preko beta adrenergičnih receptora, ali je i posljedica lokalne vazodilatacije njihovih djelovanja u samoj renalnoj vaskulaturi (203). Iako neki inotropi i vazodilatatori povećavaju minutni volumen srca, ne utječu značajnije na povećanje protoka u bubrezima. Suprotno tome, relativni učinak dopamina na povećanje protoka u bubrezima je izraženiji, nego njegov učinak na minutni volumen srca. (162 i 203).

cAMP je molekula koja povećava inotropiju, koronotropiju i lutzotropiju kardiomiocita te uzrokuje relaksaciju vaskularnih glatkih mišića (162). Fosfodiesteraza (PDE) IIIa, s druge strane, prekida signalni put cAMP degradirajući ga u AMP. Stoga, inhibitori PDE IIIa, povećavajući koncentraciju cAMP, imaju povoljan kardiovaskularni učinak. Osobito su primjenjivi u bolesnika liječenih beta-blokatorima jer je mehanizam djelovanja inhibitora PDE IIIa neovisan o beta adrenergičnim receptorima stoga imaju prednost u odnosu na beta agoniste (dobutamin). Ipak, milrinon kao najčešći korišteni inhibitor PDE IIIa je u post-hoc analizi OPTIME-HF studije bio povezan s povećanom smrtnosti HF bolesnika ishemijske etiologije (200).

Levosimendan inhibira PDE III, ali i istovremeno povećava osjetljivost troponina C na kalcij što uzrokuje povećanje kontraktilnosti kardiomiocita (204, 205). Osim navedenog, uzrokuje perifernu vazodilataciju preko aktivacije $K_{ATP_{\alpha 2}}$ kanala. Rezultati REVIVE I i II studija su pokazali kako njegova primjena smanjuje simptome srčanog zatajivanja, ali povećava učestalost hipotenzije, atrijskih i ventrikularnih aritmija te smrtnosti u ovoj populaciji (206). Osobito je koristan ukoliko je hipoperfuzija posljedica izraženog učinka beta-blokatora (207).

Vazopresori poput noradrenalina ili dopamina u visokim dozama uzrokuju izraženu perifernu vazokonstrikciju te se primjenjuju u bolesnika s izraženom hipotenzijom. Usporedbom između noradrenalina i dopamina u liječenju bolesnika u šoku (SOAP II studija), noradrenalin je bio povezan s višom stopom preživljenja (208).

U bolesnika s izraženim volumnim opterećenjem i rezistentnom hiponatrijemijom indicirana je primjena antagonista vazopresina (tolvaptan), koji blokira djelovanje AVP-a na V2 receptore u bubrežnim tubulima i na taj način povećava izlučivanje vode (209).

2 CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi i hipoteze

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

Cilj istraživanja je bio usporediti učinak sakubitril/valsartana i ACEi/ARB na sistoličku funkciju, parametre remodeliranja i dijastoličku funkciju lijeve klijetke u hemodinamski stabiliziranih bolesnika s ADHF-om kroz ispitivano trajanje liječenja od 3 mjeseca. Dodatni cilj istraživanja je bio utvrditi učinak sakubitril/valsartana na ispitivane ehokardiografske parametre, ovisno o ishemijskoj ili neishemijskoj etiologiji HF-a.

Pritom je hipoteza bila kako će primjena sakubitril/valsartana u navedenoj populaciji značajno poboljšati ispitivane parametare, ponajprije LVGLS-a i LVEF-a, u odnosu na bolesnike liječene ACEi/ARB-om uz pretpostavku kako će navedeni učinak biti izraženiji u onih s neishemijskom etiologijom HF-a.

2.2. Ciljevi i hipoteze

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Cilj istraživanja je bio utvrditi razlike ehokardiografskih parametara zatajivanja desne klijetke, osobito RVfwLS-a, između bolesnika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom ADHF-a. Hipoteza je bila kako će disfunkcija desne klijetke biti izraženija u bolesnika s neishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja.

3 METODE

3.1. Dizajn studije i ispitanici

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

Proveli smo prospektivno i otvoreno istraživanje, koje je uključivalo muškarce i žene starije od 18 godina hospitalizirane u tercijarnom zdravstvenom centru pod primarnom dijagnozom ADHF-a. Kriteriji uključanja su bili prethodno potvrđeni HF s poznatom disfunkcijom LV i $LVEF \leq 40\%$ te plazmatskom koncentracijom NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml pri trenutnoj hospitalizaciji. Kriteriji isključenja su bili hipotenzija s vrijednostima sistoličkog tlaka nižim od 100 mmHg, snižena glomerularna filtracija (eGFR) < 20 ml/min/1.73 m², teška disfunkcija jetre (evidentirano kao povišena razina bilirubina > 3 mg/dl, AST/ALT $> 2x$ gornje granice normale, Child-Pugh B i C, bilijarna ciroza), povišene razine kalija u krvi > 5.5 mmol/l, preboljeli infarkt miokarda unutar posljednja 3 mjeseca, aktivna infekcija ili karcinom, anamnestički podaci o prethodnom angioedemu, trudnoća, dojenje, preosjetljivost na ACEi i/ili ARB, teška plućna hipertenzija i teška valvularna bolest.

U studiju su uključeni uzastopni bolesnici hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Split pod primarnom dijagnozom ADHF-a u periodu od studenog 2017. do veljače 2019. godine. Bolesnici su pridruženi sakubitril/valsartan (S/V) ili komparativnoj (ACEi/ARB) skupini temeljeno na HF terapiji započetoj za vrijeme hospitalizacije, ovisno o preferencijama ordinirajućeg liječnika. U svih bolesnika je uključena i ostala, po smjernicama vođena terapija za liječenje HF-a, dominantno diuretici i beta-blokatori.

Terapija sakubitril/valsartanom je uključena u hospitaliziranih bolesnika nakon hemodinamske stabilizacije, što je podrazumijevalo stabilnost sistoličkog tlaka iznad 100 mmHg, bez potrebe

za povišenjem intravenske doze diuretika, vazodilatatora ili inotropa kroz posljednjih 6 sati. Početna doza sakubitril/valsartana (24/26 mg dva puta dnevno) je povećana na dozu 49/51 mg dva puta dnevno ili 97/103 mg dva puta dnevno nakon 2 do 4 tjedna od uključivanja, ukoliko nije bilo neželjenih nuspojava (simptomatska hipotenzija, hiperkalijemija, kašalj, vrtoglavica, bubrežno zatajivanje). Bolesnici su nastavili primati ostalu smjernicama preporučenu terapiju za zatajivanje srca (diuretici, beta-blokatori, vazodilatatori, MRA) i terapiju za ostale komorbiditete (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, hipotireoza, ishemijska bolest srca, kronična opstruktivna plućna bolest). Bolesnici u ACEi/ARB skupini su također liječeni smjernicama vođenom terapijom, osim što nisu primali sakubitril/valsartan. Nakon hemodinamske stabilizacije, optimalna medikamentozna terapija (uključujući ACEi/ARB) je nastavljena te je povišena do maksimalne podnošljive doze.

Svi bolesnici su podvrgnuti standardnom fizikalnom pregledu, snimanju 12-kanalnog elektrokardiograma (EKG), transtorakalnoj ehokardiografiji uključujući LVEDV i LVESV LV, LVEF, E/e' omjer, LAV i LVGLS. Navedeni parametri su ehokardiografski prikupljeni bazalno, nakon hemodinamske stabilizacije i prije uključivanja ispitivane terapije. Nakon otpusta, bolesnici su nastavili s preporučenim liječenjem, a kontrolna mjerenja su urađena ambulantno 3 mjeseca nakon uključivanja ispitivane terapije.

Sve procedure su obavljene u skladu s etičkim standardima nadležnih ustanova i Helsinškom deklaracijom. Prije uključivanja u istraživanje svi bolesnici su dali informirani pristanak.

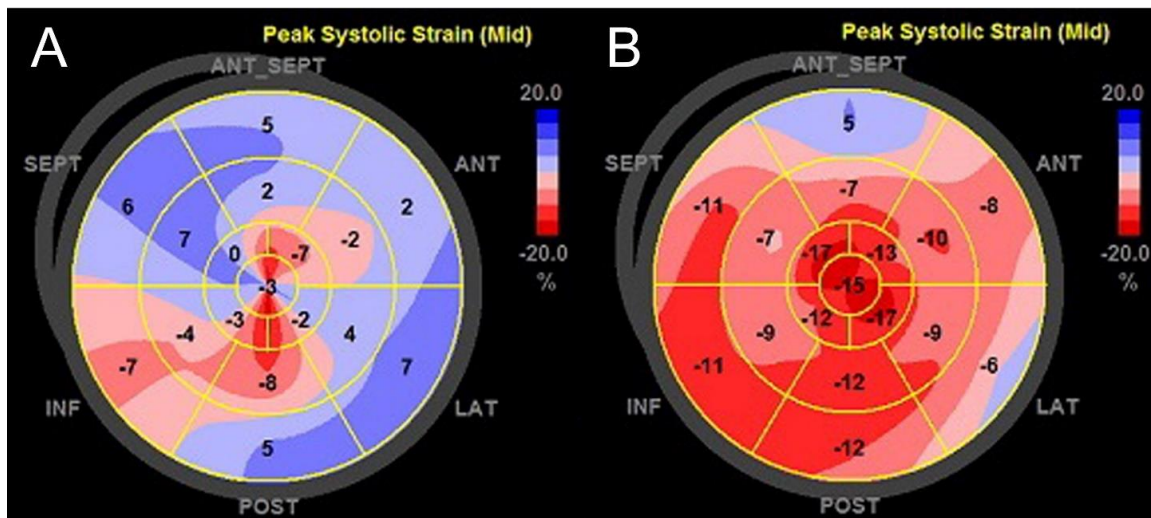
3.2. Ehokardiografija i 2D-STE analiza

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

Ehokardiografski pregled je prospektivno obavljen koristeći komercijalno dostupan sustav (Vivid 9, GE Medical System, Milwaukee, USA). Svi prikupljeni podaci su digitalno pohranjeni i analizirani pomoću Echo Pac radne stanice (GE Medical Systems, ECHOPAC PC, version 112). Pregled je obavljen u bolesnika u mirovanju i lijevom lateralnom dekubitalnom položaju. Samo jedan kardiolog s višegodišnjim iskustvom u 2D-STE ehokardiografiji je obavio sva ehokardiografska mjerenja i analize te je pritom bio zaslijepljen za sve anamnestičke i kliničke informacije o bolesniku. Metoda po Simpsonu je korištena pri izračunu ESV, EDV, LAV i LVEF, a u skladu s preporukama Američkog društva za ehokardiografiju i Europskog udruženja za kardiovaskularne slikovne metode (72).

Korišten je 17-dijelni model lijeve klijetke za kvantitativnu *speckle-tracking* analizu (Slika 7). Scene su snimane iz tri projekcije, četiri šupljine, dvije šupljine i apikalne duge osi s brzinom od 50-60 slika u sekundi. Vrijednost LVGLS-a je generirana uprosječivanjem svih 17 pojedinačnih vrijednosti segmentalnih deformacija (72). Temeljem prethodno objavljenih podataka za korišteni programski sustav, vrijednost LVGLS-a -19,7 % je smatrana normalom (73).

Primarni ishod je bila promjena LVGLS-a nakon tri mjeseca liječenja u odnosu na bazalne vrijednosti zabilježene prije uvođenja ispitivanog lijeka. Sekundarni ishodi su bile promjene u LVEF-u, LAV-u, LVEDV-u, LVESV-u i E/e'.



Slika 7. Učinak 3-mjesečne primjene sakubitril/valsartana na globalnu longitudinalnu deformaciju lijeve klijetke (LVGLS) u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca (ADHF)

3.3. Statistička analiza

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

Promjena LVGLS-a od 1,5 postotna boda je smatrana značajnom (242). Veličina uzorka je određena temeljem željene 90 % snage za detekciju statistički značajne (pri razini $P=0,05$ za pogrešku tipa 1) promjene LVGLS-a od 1,5 postotna boda između bazalnih vrijednosti i vrijednosti kontrolnog mjerenja nakon tri mjeseca liječenja sakubitril/valsartanom ili ACEi/ARB, uz pretpostavljenu veličinu učinka od 1.

Za obje skupine (sakubitril/valsartan i komparativna skupina), učinak terapije je definiran kao razlika u parametrima funkcije LV (LVGLS, EF, EDV, ESV, LAV, i E/e') između mjerenja nakon 3 mjeseca primjenjivane terapije i bazalnih mjerenja. Srednje vrijednosti ovih razlika su uspoređivane između dvije skupine, ali i između bolesnika s neishemijskom i ishemijskom

etiologijom HF-a u sakubitril/valsartan i ACEi/ARB skupini, koristeći t-test. Nadalje, ANCOVA je korištena zbog kontrole varijabli koje bi mogle zbunjivati navedene usporedbe (npr. bazalne vrijednosti uspoređivanog parametra ili drugog parametra koji se očito razlikovao između uspoređivanih grupa). Kako bi se rangirali učinci terapije na različite parametre funkcije LV, veličina učinka je definirana kao srednja vrijednost razlike ispitivanog parametra (vrijednost nakon 3 mjeseca liječenja umanjena za bazalnu vrijednost) normalizirana na njenu standardnu devijaciju (kao mjera heterogenosti učinka). Povezanost između različitih mjera funkcije LV je kvantificirana koeficijentom linearne korelacije (R). S obzirom da su usporedbe planirane unaprijed, s LVGLS-om kao primarnim ishodom, granična statistička značajnost (0.95) nije korigirana za višestruke usporedbe. Za statističku obradu je korišten MedCalc *Statistical Software* verzija 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgija; <http://www.medcalc.org>; 2017).

3.4. Dizajn studije i ispitanici

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Proveli smo prospektivnu, jednocentričnu opservacijsku studiju koja je uključivala muškarce i žene starije od 18 godina hospitalizirane u tercijarnom zdravstvenom centru pod primarnom dijagnozom ADHF-a. Bolesnici su mogli biti uključeni u istraživanje ukoliko su imali prethodno poznatu ishemijsku kardiomiopatiju (engl. *Ischemic Cardiomyopathy*, ICM) ili NICM i LVEF <40 % te ukoliko su bili u funkcionalnom statusu NYHA III-IV (engl. *New York Heart Association*). Dijagnozu ADHF-a potvrdio je kardiolog subspecijaliziran za HF, a u skladu s kriterijima važećih ESC smjernica za dijagnosticiranje i liječenje akutnog i srčanog zatajivanja (1). Svim bolesnicima je pri hospitalizaciji određena razina N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) te su njegove razine korištene pri probiru bolesnika (1, 210) NT-proBNP <300 pg/ml („*HF rule out*“) je definiran kao kriterij isključenja, dok je dobno prilagođena povišena, u smjernicama definirana razina NT-proBNP („*HF rule-in*“) bila kriterij uključivanja. Prije uključivanja u studiju, svi bolesnici su morali biti hemodinamski stabilizirani, što je bilo definirano stabilnim vrijednostima sistoličkog tlaka iznad 100 mmHg, bez potrebe za povišenjem doze intravenskih diuretika, vazodilatatora ili upotrebe inotropa tijekom posljednjih 6 sati. Ishemijska etiologija je definirana kao disfunkcija lijeve klijetke uz prethodno preboljeli infarkt miokarda, prethodnu perkutanu koronarnu intervenciju, aortokoronarno premoštenje ili poznatu značajnu koronarnu bolest (stenoza > 70 % lumena u proksimalnom ili srednjem segmentu najmanje jedne velike epikardijalne koronarne arterije) zabilježeno na MSCT ili selektivnoj koronarografiji. Svi ostali bolesnici su uključeni u NICM skupinu. Bolesnici su isključeni iz istraživanja ukoliko su imali značajnu valvularnu bolest ili prethodno zamijenjeni neki od srčanih zalistaka, neprepoznatu kongenitalnu srčanu grešku u odrasloj dobi, prisutnost intrakavitarnog tromba ili vegetacije,

akutni koronarni sindrom unutar posljednja 3 mjeseca, perkutanu ili kardiokiruršku revaskularizaciju unutar posljednja 3 mjeseca, multiogransko zatajenje (teška opstruktivna plućna bolest, zatajenje jetre ili bubrega), miokarditis unutra posljednjih 6 mjeseci. Bolesnici s poznatim ili novootkrivenim blokom lijeve grane ili ugrađenim trajnim elektrostimulatorom srca su isključeni kako bi se izbjegao utjecaj disinhronije kontraktiliteta na rezultate ehokardiografske analize. Svi bolesnici su podvrgnuti standardnom fizikalnom pregledu, snimanju 12-kanalnog elektrokardiograma (EKG), osnovnoj laboratorijskoj analizi, transtorakalnoj ehokardiografiji uključujući LVEDV, LVESV, LVEF i LVGLS u cilju procjene funkcije lijeve klijetke. Dijastolička funkcija lijeve klijetke je procijenjena pomoću E/e' omjera. U bolesnika sa sinusnim ritmom, određivan je i E/A omjer (omjer vršne brzine transmitalnog utoka u ranoj dijastoli i vršne brzine protoka u kasnoj dijastoli uzrokovane kontrakcijom atriya). Funkcija desne klijetke je procjenjivana koristeći frakcijsku promjenu površine (*engl. Fractional Area Change, FAC*), TAPSE, RVGLS i RVfwLS.

Sve procedure koje su obavljene u skladu su s etičkim standardima nadležnih ustanova i Helsinškom deklaracijom. Prije uključanja u istraživanje svi bolesnici su dali informirani pristanak.

3.5. Ehokardiografija i 2D-STE analiza

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Ehokardiografski pregled je prospektivno obavljen koristeći komercijalno dostupan sustav (Vivid 9, GE Medical System, Milwaukee, USA). Svi prikupljeni podaci su digitalno pohranjeni i analizirani pomoću Echo Pac radne stanice (GE Medical Systems, ECHOPAC PC, version 112). Pregled je obavljen u bolesnika u mirovanju i lijevom lateralnom dekubitalnom

položaju. Samo jedan kardiolog s višegodišnjim iskustvom u 2D-STE ehokardiografiji je obavio sva ehokardiografska mjerenja i analize te je pritom bio zaslijepljen za sve anamnestičke i kliničke informacije o bolesniku. Metoda po Simpsonu je korištena pri izračunu LVESV-a, LVEDV-a, LAV-a i LVEF-a. FAC je generiran iz rezultata mjerenja završne dijastoličke površine desne klijetke (engl. *Right Ventricular End-Diastolic Area*, RVEDA) i završne sistoličke površine desne klijetke (engl. *Right Ventricular End-Systolic Area*, RVESA), a koristeći formulu $((RVEDA-RVESA) / RVEDA) \times 100$. TAPSE je izmjeren kao sistolički pomak lateralnog dijela trikuspidnog anulusa za vrijeme sistole, zabilježeno u M-modu. TRJV određen kontinuiranim doplerom i procjena akceleracijskog vremena preko pulmonalnog zaliska (engl. *Pulmonary Artery Acceleration time*, PAAT) upotrebom pulsnog doplera, korišteni su za indirektnu procjenu plućne hipertenzije. Ehokardiografska mjerenja su obavljena u skladu s preporukama Američkog društva za ehokardiografiju i Europskog društva za kardiovaskularne slikovne metode (72).

Kako bi se provela 2D-STE analiza, a u cilju određivanja LVGLS-a, snimljene su dvodimenzionalne scene u sivoj skali iz tri projekcije (4 šupljine, 2 šupljine i apikalna duga os) pri brzini od 50-60 scena po sekundi. Nakon označavanja regije interesa i jasnog ocrtavanja endokardijalne granice, LVGLS je generiran uprosječivanjem longitudinalnih deformacija svih segmenata iz 17-segmentalnog modela lijeve klijetke. Vrijednost LVGLS-a od -19,7 % je smatrana normalnom na temelju prethodno objavljenih podataka za korišteni softwareski sustav (73).

Analiza longitudinalne deformacije desne klijetke je obavljena na temelju podataka snimljenih iz samo jedne projekcije, apikalne 4-šupljine s fokusom na desnoj klijetci. Nakon preciznog ocrtavanja endokardijalne granice, određeno je područje interesa i prilagođeno kako bi obuhvatilo debljinu zida desne klijetke. Potom programski sustav prati pokrete miokarda kroz snimljene scene, od trenutka zatvaranja trikuspidnog zaliska do kraja sistole, definirano

zatvaranjem pulmonalnog zaliska. Područja slobodnog zida desne klijetke i interventrikularnog septuma su automatski podijeljena u tri segmenta (bazalni, srednji i apikalni). RVGLS je izračunat uprosječenjem svih šest segmenata, dok je RVfwLS izračunat kao prosjek longitudinalnih deformacija tri segmenta slobodnog zida desne klijetke. Vrijednost RVfwLS-a od -27 % je smatrana normalnom temeljem prethodno objavljenih podataka za korišteni programski sustav GE Medical System (89, 211).

3.6. Statistička analiza

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Za analizu statističkih podataka je korišten komercijalno dostupan program MedCalc Statistical Software verzija 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgija; <http://www.medcalc.org>;2017). Kategorijske varijable su prikazane kao učestalosti (%). Normalitet kontinuiranih varijabli je testiran Shapiro-Wilkovim testom. Normalno distribuirane varijable su prikazane aritmetičkom sredinom i njenom standardnom devijacijom, dok su za obradu podataka korišteni t-test i ANOVA. Varijable s nenormalnom distribucijom prikazane su medijanima te odgovarajućim rasponima (min-max) i interkvartilnim rasponima (q1-q3). Pritom su za statističku obradu korišteni Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test.

Veličina uzorka je određena na temelju željene snage od 90 % za detekciju značajne (pri razini $P=0.05$ za pogrešku tipa 1) razlike u RVfwLS-u, temeljno za rezultatima prethodno provedene pilot studije na 30 ispitanika (15 u svakoj ispitivanoj skupini). Analiza je pokazala kako je potrebno najmanje 36 ispitanika u svakoj skupini (ICM i NICM). Odlučeno je dodatno povećati uzorak zbog mogućih gubitaka za vrijeme praćenja. Razina statističke značajnosti za sve testove je postavljena na $P < 0,05$.

4 REZULTATI

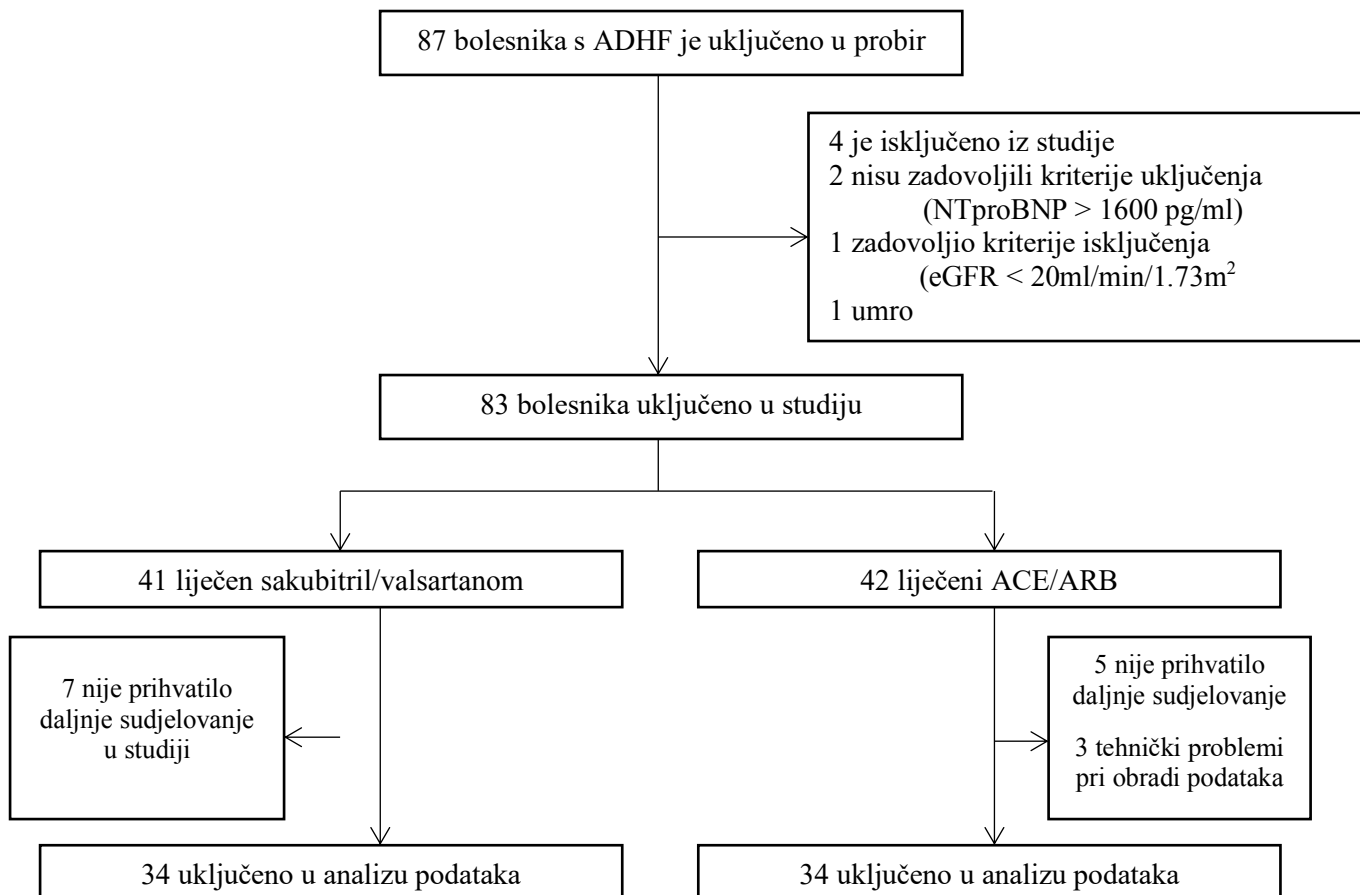
4.1. Rezultati

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

Od ukupno 83 uzastopna bolesnika hospitalizirana pod dijagnozom ADHF-a, koji su zadovoljili kriterije uključenja, njih 41 je liječeno sakubitril/valsartanom, a njih 42 ACEi/ARB. U S/V skupini, 34 (83 %) je pristalo sudjelovati, dok je isto uradilo njih 37 (88 %) u ACEi/ARB skupini (Slika 8). Kod 3 bolesnika liječena s ACEi/ARB odgovarajuća ehokardiografska analiza nije bila moguća, rezultirajući s ukupnim brojem od 34 bolesnika u ovoj skupini. Bazalne demografske i kliničke osobitosti svih bolesnika su prikazane u Tablici 1. Bolesnici su većinom bili muškarci (82 % u S/V skupini i 71 % u ACEi/ARB skupini) sa sličnom zastupljenosti ishemijske i neishemijske etiologije srčanog zatajivanje u obje ispitivane skupine. Bazalna hemodinamska mjerenja i ehokardiografski parametri, uključujući LVEF, LVGLS, LAV se nisu međusobno značajno razlikovali između bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom i onih liječenih ACEi/ARB-om. Pojedinačne uparene vrijednosti (bazalno i nakon tri mjeseca praćenja) za LVEF i LVGLS su prikazane na Slici 3. U bolesnika koji su liječeni sakubitril/valsartanom, većina pojedinačnih podataka za LVEF i LVGLS je vidljiva iznad linije identiteta, upućujući na značajno poboljšanje LVEF-a (srednji porast s 27 % na 35 %, $P < 0,001$) i LVGLS-a (srednji porast s -6,6 % na -9,4 %, $P < 0,001$). Suprotno tome, u ACEi/ARB skupini, vrijednosti se nakupljaju oko linije identiteta ukazujući na izostanak značajne promjene u LVEF-u (srednja vrijednost 29,2 % bazalno i 28 % nakon perioda praćenja, $P = 0,64$) i LVGLS-u (-6,6 % bazalno prema -6,68 % nakon 3 mjeseca, $P = 0,89$) (Slika 9). U S/V skupini, učinak liječenja je bio izraženiji među bolesnicima s neishemijskom u odnosu na ishemijsku kardiomiopatiju. U Tablici 2 su detaljno prikazane

promjene vrijednosti ehokardiografskih parametara kroz ispitivano razdoblje. U S/V skupini LVEF je prosječno porastao za 7,5 postotnih bodova, dok u ACEi/ARB skupini nije zamijećena značajna promjena. Porast LVEF-a je bio dominantno posljedica relativno većeg smanjenja LVESV-a u odnosu na LVEDV. Slično navedenom, zabilježeno je relativno poboljšanje LVGLS-a za 42 % u S/V skupini u usporedbi s poboljšanjem od tek 1 % u skupini liječenoj s ACEi/ARB. U 23/34 (68 %) bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, zabilježen je porast LVGLS-a za više od 1,5 postotna boda, koji se ujedno smatrao i klinički značajnim poboljšanjem. Porast LVGLS-a je korelirao s porastom LVEF-a ($R = 0,67$; $P = 6 \times 10^{-5}$). Za LVEF i LVGLS, veličina učinka je bila oko 1. Bolesnici liječeni sakubitril/valsartanom su imali poboljšanje i u dijastoličkoj funkciji LV, evidentirano kroz smanjenje LAV i E/e'.

Potom su uspoređivane promjene parametara funkcije LV unutar S/V i ACEi/ARB skupine s obzirom na etiologiju kardiomiopatije. U bolesnika s neishemijskom kardiomiopatijom liječenih sakubitril/valsartanom, porast u srednjoj vrijednosti LVEF-a (23,8 % prema 34,7 %) i LVGLS-a (-6,5 % prema -10,2 %) je bio značajno viši nego u onih s ishemijskom kardiomiopatijom, također liječenih sakubitril/valsartanom (29,9 % prema 34,5 %) za LVEF i (-6,8 % prema -8,8 %) za LVGLS. Primjena ANCOVA producirala je zanemarive razlike u odnosu na t-test.

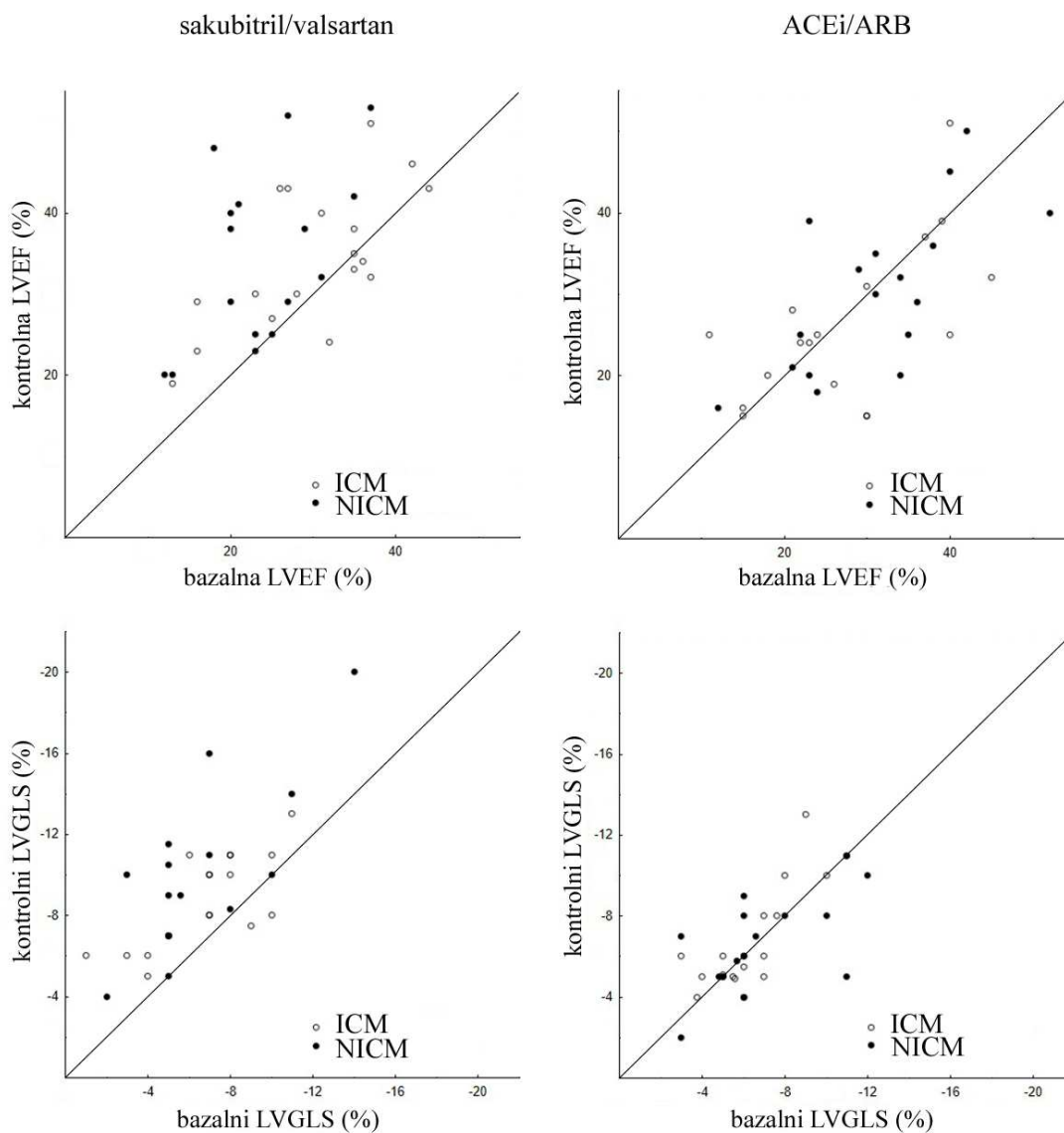


Slika 8. Hodogram istraživanja

Tablica 1. Bazalne demografske i kliničke osobitosti bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca i reduciranom ejekcijskom frakcijom liječenih sa sakubitril/valsartanom (S/V) ili terapijom baziranoj na inhibiciji angiotenzina (ACEi/ARB)

Demografske osobitosti	S/V	ACEi/ARB	P*
	N=34 n (% N) or medijan (raspon)	N=34 n (% N) or medijan (raspon)	
Dob; medijan (raspon)	64 (32-90)	65 (32-90)	0,883
Muškarci	28 (82,4)	24 (70,6)	0,144
Neishemijska kardiomiopatija	16 (47,0)	17 (50,0)	0,808
Šećerna bolest	9 (26,5)	9 (26,5)	1,000
Arterijska hipertenzija	20 (58,8)	22 (64,7)	0,621
Hiperlipidemija	10 (29,4)	12 (35,3)	0,602
Aktivni pušač	7 (20,6)	7 (20,6)	1,000
Prethodni IM	17 (50,0)	11 (32,4)	0,220
Prethodni PCI	9 (26,5)	5 (14,7)	0,230
Prethodni CABG	5 (14,7)	7 (20,6)	0,525
Sinusni ritam	22 (64,7)	22 (64,7)	1,000
Atrijska fibrilacija	12 (35,3)	12 (35,3)	1,000
BMI (kg/m ²) medijan (raspon)	26.5 (17-41)	26 (16-40)	0,800
Prethodna terapija			
ACE inhibitor ili ARB	17 (50,0)	17 (50,0)	1,000
Beta-blokator	27 (79,4)	24 (70,6)	0,401
MRA	11 (32,4)	7 (20,6)	0,271
Diuretici	21 (61,8)	23 (67,6)	0,612
Nitрати	2 (5,9)	0 (0)	0,151
Digoxin	1 (2,9)	1 (2,9)	1,000
Klinički i echo parametri	aritmetička sredina±SD	aritmetička sredina ±SD	
sistolički tlak (mmHg)	120,7±19	126,5±22,3	0,262
dijastolički tlak (mmHg)	76,8±10,2	78,2±11,7	0,594
puls (bpm)	91,3±24,1	88,1±24,1	0,600
LVEF (%)	27±8,5	29,2±9,9	0,333
LVEDV (ml)	180,2±52,4	166,5±47,2	0,261
LVESV (ml)	132,6±44,3	116,2±38,6	0,112
LVGLS (%)	-6,6±2,9	-6,6±2,4	0,988
LAV (ml)	104,8±53,8	92,9±37,1	0,300
E/e'	16,6±6,9	18,8±6,9	0,233
NT-proBNP (pg/ml)	6854±4901	7091±3453	0,912
hemoglobin (g/L)	138,1±15,6	135,4±15,9	0,485
kreatinin (μmol/L)	108,3±27,9	120,8±80,3	0,393

LVEF=(*engl. Left Ventricular Ejection Fraction*) - ejekcijska frakcija lijeve klijetke; LVEDV=(*engl. Left Ventricular End Diastolic Volume*) - završni dijastolički volumen lijeve klijetke; LVESV=(*engl. Left Ventricular End Systolic Volume*) - završni sistolički volumen lijeve klijetke; LVGLS=(*engl. Left Ventricular Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija lijeve klijetke; LAV=(*engl. Left Atrial Volume*) - volumen lijevog atrija; E/E' = omjer vršne brzine transmitalnog utoka u ranoj dijastoli i brzine gibanja mitralnog prstena. Kontinuirane varijable normalne distribucije su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD), u suprotnom su prikazane kao medijani s rasponima. Kategorijske varijable su prikazane kao %. *P vrijednosti su izračunate koristeći t-test za numeričke varijable i hi-kvadrat test za usporedbu kategorijskih varijabli.



Slika 9. Pojedinačne vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke i globalne longitudinalne deformacije lijeve klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim srčanim zatajivanjem prije i nakon liječenja sakubitril/valsartanom ili inhibicijom angiotenzina s obzirom na etiologiju kardiomiopatije. LVEF=(*engl. Left Ventricular Ejection Fraction*) - ejekcijska frakcija lijeve klijetke; LVGLS=(*engl. Left Ventricular Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija lijeve klijetke; ICM=(*engl. ischemic cardiomyopathy*) ishemijska kardiomiopatija; NICM=(*engl. non-ischemic cardiomyopathy*) neishemijska kardiomiopatija; ACEi (*engl. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*) - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB (*engl. Angiotensin Receptor Blockers*) - blokatori angiotenzinskih receptora

Tablica 2. Promjene u ehokardiografskim parametrima nakon 3 mjeseca liječenja sakubitril/valsartanom ili terapijom baziranoj na inhibiciji angiotenzina (ACEi/ARB) u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

	S/V skupina			ACEi/ARB skupina			P*		
	ukupno ¹ (N=34)	kardiomiopatija		ukupno ⁴ (N=34)	kardiomiopatija		1 vs. 4	2 vs. 3	5 vs. 6
		neishemijska ² (N=16)	ishemijska ³ (N=18)		neishemijska ⁵ (N=17)	ishemijska ⁶ (N=17)			
Δ LVGLS (%)	-2,76±2,42 (1,42)	-3,65±2,72 (1,56)	-1,97±1,86 (1,30)	-0,08±1,91 (1,01)	0,19±2,20 (0,97)	-0,35±1,58 (1,05)	5x10⁻⁶	0,049	0,41
Δ LVEF (%)	7,53±8,82 (1,28)	10,87±9,47 (1,46)	4,56±7,20 (1,15)	-1,12±8,12 (0,96)	-0,76±7,64 (0,98)	-1,47±8,78 (0,95)	8x10⁻⁵	0,035	0,80
Δ LVEDV (%)	-9,74±31,87 (0,94)	-9,78±24,62 (0,94)	-9,71±37,57 (0,95)	3,44±33,52 (1,02)	5,17±36,82 (1,03)	1,70±30,90 (1,01)	0,11	0,99	0,77
Δ LVESV (%)	-19,68±25,90 (0,84)	-23,21±21,93 (0,80)	-16,76±29,10 (0,88)	6,65±29,91 (1,06)	6,35±32,24 (1,06)	6,94±28,38 (1,05)	4x10⁻⁴	0,50	0,96
Δ LAV (%)	-15,53±31,55 (0,84)	-30,36±33,01 (0,75)	-2,56±24,40 (0,98)	0,12±17,78 (0,99)	-6,06±15 (0,93)	5,94±18,63 (1,08)	0,017	0,013	0,051
Δ E/e'	-2,48±3,93 (0,80)	-2,48±3,76 (0,82)	-2,48±4,18 (0,78)	-1,57±8,51 (0,99)	0,05±7,60 (1,07)	-2,82±9,24 (0,94)	0,60	0,99	0,44

LVGLS=(*engl. Left Ventricular Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija lijeve klijetke; LVEF=(*engl. Left Ventricular Ejection Fraction*) - ejectiveska frakcija lijeve klijetke; LVEDV=(*engl. Left Ventricular End Diastolic Volume*) - završni dijastolički volumen lijeve klijetke; LVESV=(*engl. Left Ventricular End Systolic Volume*) - završni sistolički volumen lijeve klijetke; LAV=(*engl. Left Atrial Volume*) - volumen lijevog atrija; E/e' = omjer vršne brzine transmitalnog utoka u ranoj dijastoli i brzine gibanja mitralnog prstena. Promjene su izražene za svaki pojedini ehokardiografski parameter kao vrijednost zabilježena nakon 3 mjeseca liječenja umanjena za početnu vrijednost (aritmetička sredina ± standardna devijacija) te kao omjer vrijednosti nakon 3 mjeseca liječenja i bazalne vrijednosti (geometrijska sredina; vrijednosti u zagradama)

*P vrijednosti su izračunate koristeći t-test

4.2. Rezultati

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Od ukupno 97 uzastopnih bolesnika hospitaliziranih pod dijagnozom ADHF-a, a koji su zadovoljili definirane kriterije uključenja, njih 51 je imalo ICM, a 46 NICM. U ICM skupini, njih 48 (94.1 %) je pristalo sudjelovati, što je bio slučaj i kod 43 (93,4 %) bolesnika u NICM skupini. Četiri (8,3 %) bolesnika u ICM skupini i 3 (7 %) u NICM skupini su isključena zbog lošeg ehokardiografskog prozora, što je onemogućilo adekvatnu naknadnu analizu podataka. U konačnu obradu podataka je stoga uključeno 44 u ICM i 40 bolesnika u NICM skupini. Bazalne demografske i kliničke karakteristike su prikazane u Tablici 3.

U ICM skupini bilo je više muškaraca (81,8 % prema 57,5 %, $P = 0,0149$), bolesnici su bili nešto starije dobi (69,5 prema 67 godina, $P = 0,028$) te je bila veća incidencija hiperlipidemija (25 % prema 5 %, $P = 0,011$) i aktivnih pušača (38,6 % prema 17,5%, $P = 0,032$) u odnosu na bolesnike u NICM skupini. Prevalencija šećerne bolesti i arterijske hipertenzije se nije bitno razlikovala između dvije skupine. Anamneza prethodnog infarkta miokarda, perkutane koronarne intervencije i aortokoronarnog premoštenja je očekivano bila češća u ICM skupini. U NICM skupini više je bolesnika imalo atrijsku fibrilaciju (45 % prema 20,4 %, $P = 0,016$) te ih se više prezentiralo s NYHA IV funkcionalnim statusom pri prijemu u odnosu na one u ICM skupini (57,5 % prema 31,8 %, $P = 0,018$). Nije bilo značajne razlike s obzirom na prethodnu HF terapiju među skupinama. Međutim, u NICM skupini više je bolesnika uzimalo antikoagulantnu terapiju (45 % prema 18.8 %, $P = 0,008$), dominantno zbog većeg udjela onih s atrijskom fibrilacijom, dok je u ICM skupini više njih uzimalo acetilsalicilnu kiselinu (61,4 % prema 7,5 %, $p < 0,001$). Obje

skupine su imale slične vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te razinu NT-proBNP-a u trenutku hospitalizacije.

Nije bilo statistički značajne razlike u ehokardiografskim parametrima sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke (LVEDV, LVESV, LVEF, LVGLS i E/e', E/A) među skupinama (Tablica 4).

Standardni ehokardiografski parametri sistoličke funkcije desne klijetke (TAPSE i FAC) se također nisu značajno razlikovali među skupinama. Međutim, 2D-STE analiza desne klijetke je pokazala značajno niže vrijednosti RvfwLS-a u bolesnika s NICM u usporedbi s bolesnicima s ICM (-13 % prema -17 %, $P = 0,006$). Navedena razlika nije zamijećena među skupinama s obzirom na RVGLS. Apsolutne vrijednosti RVGLS su bile značajno niže u odnosu na RvfwLS u obje skupine (u NICM skupini -10,9 % prema -13 %, $P < 0,001$, u ICM skupini -11,6 % prema -17 %, $P < 0,001$). Nije bilo statistički značajne razlike među parametrima indirektna procjene plućne hipertenzije (TRJV i PAAT) između ICM i NICM bolesnika.

Kad su bolesnici stratificirani prema NYHA statusu (III ili IV), zamijećena je značajna razlika u RvfwLS-u između grupa ($\text{Chi-kvadrat} = 8,3$; $P = 0,04$). RvfwLS u bolesnika s NICM i NYHA IV statusom je bio za 3,75 postotnih bodova niži u odnosu na one s ICM i NYHA IV (-13,75 % prema -17 %; 95 % CI: -6,4 do -0,59). Nadalje, NICM bolesnici s NYHA III statusom su imali za 4 % lošiji RvfwLS u odnosu na bolesnike s ICM-om i NYHA III statusom (-13 % prema -17 %; 95 % CI: -8,5 do -0,5) (Slika 10).

Segmentalna analiza slobodnog zida desne klijetke je pokazala kako su bolesnici u NICM skupini imali značajno nižu longitudinalnu deformaciju u odnosu na one u ICM skupini u bazalnim (-12 % prema -18 %, $P = 0,007$) i srednjim segmentima (-13 % prema -17,5 %, $P = 0,007$). Vrijednosti

segmentalne longitudinalne deformacije apikalnih segmenata se nisu razlikovale među skupinama. Također nije pronađena značajna razlika među segmentima (bazalni, srednji, apikalni) unutar svake pojedine skupine (Tablica 5).

Tablica 3. Bazalne osobitosti bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Demografske osobitosti	ishemijska	neishemijska	P*
	N=44 n (% N) or medijan (raspon)	N=40 n (% N) or medijan (raspon)	
Dob; medijan (raspon)	69,5 (45-94)	67 (32-89)	0,028
Muškarci	36 (81,8)	23 (57,5)	0,0149
Šećerna bolest	16 (36,4)	8 (20)	0,097
Arterijska hipertenzija	31 (70,5)	23 (57,5)	0,215
Hiperlipidemija	11 (25)	2 (5)	0,011
Aktivni pušač	17 (38,6)	7 (17,5)	0,032
Prethodni MI	26 (59)	0 (0)	<0,001
Prethodni PCI	24 (54,6)	0 (0)	<0,001
Prethodni CABG	16 (36,4)	0 (0)	<0,001
Atrijska fibrilacija	9 (20,4)	18 (45)	0,016
NYHA IV status	14 (31,8)	23 (57,5)	0,018
Prethodna medikamentozna terapija			
ACE inhibitor ili ARB	33 (75)	23 (57,5)	0,089
Beta-blokator	36 (81,8)	27 (67,5)	0,130
CCB	3 (6,8)	3 (7,5)	0,904
MRA	9 (20,5)	8 (20)	0,959
Diuretici	29 (65,9)	26 (65)	0,930
Digoxin	2 (4,6)	2 (5)	0,922
ASA	27 (61,4)	3 (7,5)	<0,001
Antikoagulacija	8 (18,8)	18 (45)	0,008
Clinical parameters	aritmetička sredina±SD/ medijan (raspon)	aritmetička sredina±SD/ medijan (raspon)	
Sistolički tlak (mmHg)	128,3±21,5	119,9±19,9	0,090
Dijastolički tlak (mmHg)	76,4±10,8	76,6±9,2	0,551
Puls (bpm)	83,8±14,2	96,1±29,6	0,018
NT-proBNP (pg/ml)	4723 (479-50556)	5152 (413-34335)	0,753
hs-TnI (ng/ml)	35 (5-4834)	37,4 (6-330)	0,685
Hemoglobin (g/L)	133,7±17,8	139,4±17,7	0,149
Kreatinin (μmol/L)	96,5 (42-400)	92,5 (58-170)	0,491

Kontinuirane varijable s normalnom distribucijom su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD), u suprotnom su prikazane kao medijani s rasponima. Kategorijske varijable su prikazane kao %.

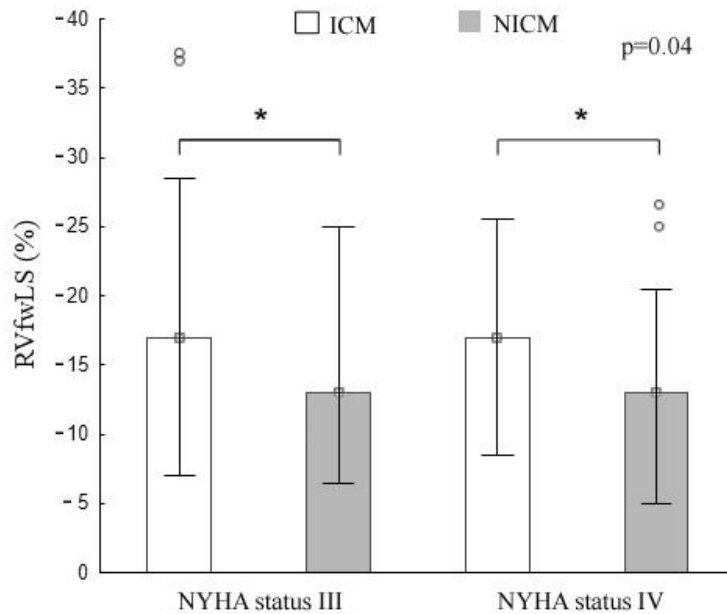
*P vrijednosti su izračunate koristeći t-test za numeričke varijable, dok je hi-kvadrat test korišten za usporedbu kategorijskih varijabli. MI=(*engl. myocardial infarction*) - infarkt miokarda; PCI=(*engl. percutaneous coronary intervention*) - perkutana koronarna intervencija; CABG=(*engl. coronary artery bypass graft surgery*) - aortokoronarno premoštenje; ACE=(*engl. angiotensin converting enzyme*) - angiotenzin konvertirajući enzim, ARB=(*engl. angiotensin receptor blocker*) - blokator angiotenzinskih receptora; CCB=(*engl. calcium channel blocker*) - blokator kalcijevih kanala; MRA=(*engl. mineralocorticoid receptor antagonist*) - antagonist mineralokortikoidnih receptora; ASA=(*engl. acetylsalicylic acid*) - acetilsalicilna kiselina; NT-proBNP=N-terminalni prohormon natriuretskog peptida, hs-TNI=(*engl. high sensitive troponin I*) visoko osjetljivi troponin I

Tablica 4. Ehokardiografski parametri u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Parametri	Kardiomiopatija		P*
	ishemijska (N=44)	neishemijska (N=40)	
	medijan (q1-q3; min-max)		
LVEF (%)	28,5 (23 do 37,5; 11 do 46)	26 (21,5 do 32,5; 11 do 46)	0,157
LVGLS (%)	-7 (-9 do -5; -12 do -1)	-5,5 (-7 do -4; -13 do -2)	0,092
LVESV (ml)	116 (86 do 159; 44 do 261)	124,5 (85 do 157,5; 46 do 262)	0,960
LVEDV (ml)	170 (125 do 207; 67 do 325)	162 (120 do 194; 77 do 359)	0,489
E/e' omjer	13 (11 do 19,4; 6,3 do 31)	15 (11,6 do 19,8; 7,37 do 32,6)	0,236
E/A omjer	1,1 (0,7 do 1,9; 0,4 do 3,9)	1,7 (1,1 do 2,4; 0,5 do 3,6)	0,141
RVEDA (cm ²)	16,5 (13 do 22; 8 do 35,4)	18 (15,5 do 23; 7,6 do 36)	0,263
RVESA (cm ²)	11,8 (8,4 do 15,9; 4,5 do 24,2)	12,5 (11 do 18,9; 4,5 do 28,7)	0,228
RVFAC (%)	30,5 (22 do 38; 13 do 47)	30 (19 do 35; 8 do 52)	0,233
RVGLS (%)	-11,6 (-15,7 do -7,6; -25 do -3,1)	-10,9 (-12,4 do -7; -20,6 do -3,2)	0,276
RVfwLS (%)	-17 (-22 do -12,5; -37,5 do -7)	-13 (-16 do -10; -27 do -5)	0,006
TAPSE (ml)	16 (14 do 18; 10 do 34)	15 (13 do 18; 8 do 24)	0,363
TRJV (m/s)	3,3 (3 do 3,6; 2 do 4)	2,9 (2,5 do 3,4; 1,7 do 3,8)	0,087
PATT (ms)	118 (100 do 140; 52 do 163)	111 (86 do 125; 51 do 159)	0,200

LVGLS=(*engl. Left Ventricular Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija lijeve klijetke; LVEF=(*engl. Left Ventricular Ejection Fraction*) - ejectionijska frakcija lijeve klijetke; LVEDV=(*engl. Left Ventricular End Diastolic Volume*) - završni dijastolički volumen lijeve klijetke; LVESV=(*engl. Left Ventricular End Systolic Volume*) - završni sistolički volumen lijeve klijetke; LAV=(*engl. Left Atrial Volume*) - volumen lijevog atrija; E/e' = omjer vršne brzine transmitalnog utoka u ranoj dijastoli i vršne brzine protoka u kasnoj dijastoli uzrokovane kontrakcijom atrija; RVEDA=(*engl. Right Ventricular End Diastolic Area*) - završna dijastolička površina desne klijetke; RVESA=(*engl. Right Ventricular End Systolic Area*) - završna sistolička površina desne; RVGLS=(*engl. Right Ventricular Global Longitudinal Strain*) - globalna longitudinalna deformacija desne klijetke; RVfwLS=(*engl. Right Ventricular Free Wall Longitudinal strain*) - longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke; TAPSE=(*engl. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) - sistolički pomak trikuspidnog prstena; TRJV=(*engl. Tricuspid Regurgitant Jet Velocity*) - brzina mlaza trikuspidne regurgitacije; PAAT=(*engl. Pulmonary Artery Acceleration Time*) - akceleracijsko vrijeme pulmonalne arterije

*P vrijednosti su izračunate koristeći Mann-Whitney U test



Slika 10. Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke (RVfwLS) u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca (ADHF) ovisno o etiologiji zatajivanja srca i funkcionalnom statusu. ICM=(*engl. ischemic cardiomyopathy*) ishemijska kardiomiopatija; NICM=(*engl. non-ischemic cardiomyopathy*) neishemijska kardiomiopatija; NYHA=(*engl. New York Heart Association*) NYHA funkcionalni status; RVfwLS=(*engl. Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain*) longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke

Tablica 5. Segmentalna longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

		Kardiomiopatija		P*
		ishemijska (N=44)	Neishemijska (N=40)	
		medijan (q1-q3; min-max)		
RVfwLS	segment			
	bazalni (%)	-18 (-23 do -12; -39 do -3)	-12 (-17 do -10; -26 do -4)	0,007
	srednji (%)	-17,5 (-22 do -13; -37 do -7,3)	-13 (-16 do -10; -29 do -6)	0,007
	apikalni (%)	-14,5 (20 do -9; -35 do -6)	-14 (-18 do -10; -32 do -6)	0,701
	P**	0,206	0,799	

RVfwLS=(*engl. Right Ventricular Free Wall Longitudinal strain*) - longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke

*P su izračunate koristeći Mann-Whitney U test

**P su izračunate koristeći Kruskal-Wallis test

5 RASPRAVA

5.1. Rasprava

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

U našem prospektivnom istraživanju, liječenje sakubitril/valsartanom tijekom 3 mjeseca je dovelo do značajnog poboljšanja ehokardiografskih parametara sistoličke (LVEF, LVGLS) i dijasoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF-a. Suprotno tome, u kontrolnoj skupini 3-mjesečna primjena ACEi/ARB nije značajno poboljšala srčanu funkciju.

Stoga, rezultati našeg istraživanja pružaju nove informacije o učinku sakubitril/valsartana na funkciju LV u HFrEF bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog pogoršanja postojeće kardiomiopatije, što je svakako u dosadašnjoj literaturi bilo nedovoljno istraženo. Nedavne opservacijske studije, najčešće provedene bez kontrolne skupine, su pokazale različite stupnjeve poboljšanja LVEF-a u kroničnih i stabilnih HFrEF bolesnika (212-214). Almufleh i sur. su istraživali 48 bolesnika s kroničnim HFrEF-om te pronašli apsolutni porast LVEF-a od 5 % te poboljšanje parametara remodeliranja lijeve klijetke 3 mjeseca nakon zamjene standardne ACEi/ARB terapije sakubitril/valsartanom. U prospektivnoj opservacijskoj studiji na 230 bolesnika s HFrEF-om liječenih sakubitril/valsartanom kroz 10 mjeseci, zabilježen je porast LVEF-a za 3 % u odnosu na bazalne vrijednosti. Parisi i sur. su objavili 5 %-tno poboljšanje LVEF-a u 14 ADHF bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, ali bez usporedbe s kontrolnom skupinom. U našem istraživanju 68 % ispitanika je imalo prosječno poboljšanje LVEF-a za 7,5 % u odnosu na bazalne vrijednosti, dok isto nije zabilježeno u skupini liječenoj ACEi/ARB-om. Navedeni rezultati se slažu s onima iz PIONEER-HF studije, koja je pokazala značajnu redukciju

razine NT-proBNP-a u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom (132, 215, 216), pritom sugerirajući kako njegova rana primjena u ADHF bolesnika može poboljšati ishode potencirajući reverziju remodeliranja i opterećenja miokarda. Neovisna povezanost poboljšanja funkcije lijeve klijetke i mortaliteta u bolesnika s HFrEF-om dokazana je u velikoj meta-analizi Kramera i sur. svakako ide u prilog navedenoj tvrdnji (216). U našem istraživanju, poboljšanje LVEF-a je bilo povezano sa značajnim smanjenjem ESV-a i graničnim smanjenjem EDV-a. Također ja zamijećeno i značajno smanjenje LAV-a.

Najvažniji novitet, koji pruža naše istraživanje, je kako primjena sakubitril/valsartana uzrokuje značajno poboljšanje LVGLS-a u bolesnika s ADHF-om. Statistički značajno i klinički relevantno poboljšanje je zabilježeno u većine bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, ali ne i u onih u ACEi/ARB skupini. Nekoliko studija je pokazalo poboljšanje LVGLS-a u bolesnika s kroničnim i stabilnim HFrEF-om, nakon uvođenja sakubitril/valsartana. De Vecchis i sur. su u retrospektivnoj studiji pokazali kako je primjena sakubitril/valsartana dovela do poboljšanja LVGLS-a za 8 % (217), dok su Abraham i Srinivas (218) primijetili poboljšanje LVGLS-a, ali ne i LVEF-a nakon 4-tjedne primjene ovog lijeka u 27 bolesnika s kroničnim HFrEF-om. Suprotno našim rezultatima, nedavno objavljena EVALUATE-HF studija nije pokazala značajne razlike u parametrima kontraktilnosti lijeve klijetke (LVEF i LVGLS) u HFrEF bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom ili enalaprilom (219). Pretpostavljamo da navedene nepodudarnosti u rezultatima mogu biti dijelom posljedica različitih ispitivanih populacija (akutni prema kronični), ali i različitih patofizioloških mehanizama u ADHF-u ili kroničnom HFrEF-u. Dok je EVALUTE-HF uključivala stabilne bolesnike s kroničnim HF-om, od kojih je 81 % njih liječeno ACEi/ARB, populacija našeg istraživanja se sastojala od bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog pogoršanja postojećeg srčanog zatajivanja, od kojih je samo 50 % prethodno liječeno ACEi/ARB-om. Stoga

je populacija u našem istraživanju sličnija onoj analiziranoj u PIONEER-HF studiji (132), koja je demonstrirala značajnije sniženje razine NT-proBNP-a u hospitaliziranih zbog ADHF-a i liječenih sakubitril/valsartanom u odnosu na one koji su liječeni enalaprilom.

U prethodnim studijama LVGLS je dokazan kao dobar prediktor mortaliteta u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem, neovisno o ostalim ehokardiografskim parametrima (243). LVGLS je bio superioran u predikciji neželjenih ishoda u odnosu na LVEF i u bolesnika s akutnim srčanim zatajivanjem pri čemu je poboljšanje LVGLS-a za svakih 1 % bilo povezano sa 5 %-tnim smanjenjem rizika od smrti (220). Među našim bolesnicima, poboljšanje LVGLS-a je pozitivno koreliralo s porastom LVEF-a. Naše istraživanje je bilo fokusirano na promjene LVGLS te nije bilo dovoljno snažno za analizu podgrupa, međutim primijetili smo trend povoljnijeg odgovora na liječenje sakubitril valsartanom u bolesnika s NICM za LVEF, LVGLS i LAV. Rezultati bi se mogli protumačiti većom zastupljenošću fibroznog ožiljnog tkiva, koje potencijalno ograničava povoljan odgovor na primijenjenu terapiju u ICM, ali navedeno svakako treba interpretirati s oprezom. Prilagođena analiza PARADIGM-HF istraživanja, na primjer, nije pokazala razlike u učinku sakubitril/valsartana na ishode (kompozitni ishod kardiovaskularne smrtnosti i/ili hospitalizacije zbog HF-a i ukupne smrtnosti) između bolesnika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom (221). U našem istraživanju bazalne vrijednosti ehokardiografskih i laboratorijskih parametara su bile slične, međutim bolesnici s ICM-om su bili očekivano nešto stariji. Zbog relativno malog uzorka, nismo bili u mogućnosti provesti statističku analizu s obzirom na dobne podskupine. Stoga su nužna buduća istraživanja s većim brojem ispitanika zbog ispitivanje moguće dobne ovisnosti učinka sakubitril/valsartana, ali i potvrde dobivenih rezultata u ovoj studiji, osobito razlika u bolesnika s ICM-om i NICM-om.

Molekularni mehanizam djelovanja sakubitril/valsartana u HF-u još nije u potpunosti analiziran. Njegov povoljan učinak na udarni volumen LV, longitudinalnu deformaciju i LVEF mogu biti dijelom posljedica njegovih povoljnih hemodinamskih učinaka i smanjenja srčanog preopterećenja (222). Prethodna istraživanja sugeriraju kako inhibicija NEP-a može također imati izravniju ulogu u remodeliranju miokarda modulirajući direktne učinke endogenih vazoaktivnih peptida na miokard (223).

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prvo, zbog relativno malog broja ispitanika, ograničene su mogućnosti višestrukih statističkih analiza, kao i analiza podskupina. Drugo, s obzirom da je istraživanje provedeno u samo jednom centru te s obzirom na izraženu zastupljenost muške populacije, ograničena je mogućnost poopćavanja na cijelu populaciju. Treće, praćenje bolesnika je bilo ograničeno na samo 3 mjeseca. Konačno, razine NT-proBNP-a nisu bile dostupne za vrijeme praćenja bolesnika, što nam je onemogućilo analizu povezanosti natriuretskih peptida i remodeliranja LV, što je svakako nužno ispitati u budućim istraživanjima.

Zaključno, u bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF-a, primjena sakubitril/valsartana tijekom 3 mjeseca je rezultirala u značajnom poboljšanju LVGLS i LVEF što nije bilo prisutno u onih liječenih s konvencionalnom terapijom baziranom na mehanizmu inhibicije angiotenzina. Navedeni učinak je bio izraženiji u onih s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca.

5.2. Rasprava

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

U našem prospektivnom istraživanju među bolesnicima hospitaliziranim zbog ADHF-a, oni s neishemijskom etiologijom HF-a su imali značajno lošiju funkciju desne klijetke, izraženu preko RVfwLS-a, u odnosu na bolesnike s ICM-om. Suprotno tome, nije bilo značajnih razlika u ehokardiografskim parametrima funkcije lijeve klijetke između dvije ispitivane skupine.

U bolesnika s HFrEF-om konkomitantna disfunkcija desne klijetke je vrlo česta te značajno pridonosi simptomatologiji i prognozi ove populacije. Prepoznata je kao neovisni pretkazatelj neželjenih ishoda u bolesnika s lijevostranim HF-om (224). Međutim, dostupna literatura pruža podijeljene zaključke o stupnju uznapređovalosti zatajenja desne klijetke ovisno o etiologiji HF-a (ishemijska prema neishemijskoj). Ozdamar i sur. su analizirali 44 bolesnika s kroničnim HFrEF-om ishemijske i neishemijske etiologije te ustanovili izraženiju disfunkciju desne klijetke u bolesnika s ICM-om, izraženo kroz značajnije sniženi TAPSE (225). Suprotno tome, Shalla i sur., su demonstrirali kako je funkcija desne klijetke, mjereno magnetskom rezonancijom (MRI) i izraženo kroz RVEF, lošija u bolesnika s NICM-om (226), dok Wasemiller i sur. nisu pronašli značaje razlike u funkciji desne klijetke među bolesnicima s ICM-om i NICM-om (227). Ehokardiografska evaluacija desne klijetke često je veliki dijagnostički izazov zbog njene morfologije, trabekuliranog i tankog slobodnog zida, kompleksnog oblika i anteriornog smještaja u prsnom košu (228, 229) Uz standardne ehokardiografske parametre, FAC i TAPSE, analiza RVfwLS-a je sve češće u fokusu interesa, kao vrlo važan pokazatelj funkcije desne klijetke. U nedavnoj studiji koju su objavili Focardy i sur. TAPSE, FAC i RvfwLS su neovisno pretkazali RVEF <45 % određenu pomoću MRI, ali je RVfwLS pokazao najveću dijagnostičku preciznost

(površina ispod krivulje 0,92) te dobru osjetljivost i specifičnost od 96 % i 93 % (220, 230). U istraživanju nad 200 bolesnika autora Carluccio i sur., RVfwLS je bio superioran u odnosu na TAPSE u ranom otkrivanju disfunkcije desne klijetke te je pokazao dobru prediktivnu vrijednost čak i među bolesnicima s urednim vrijednostima TAPSE (90). Također, RVfwLS je bio superioran RVGLS-u kao pretkazatelj neželjenih ishoda u bolesnika s kroničnim HFrEF-om (231). Jedno od mogućih objašnjenja veće osjetljivosti RVfwLS-a u detekciji disfunkcije desne klijetke jest činjenica što RvfwLS mjeri funkciju cijelog slobodnog zida desne klijetke, dok TAPSE određuje longitudinalnu kontrakciju tek bazalnog segmenta. Nadalje, mjerenje TAPSE značajno ovisi i o kutu između doplerskog snopa te položaja trikuspidalnog anulusa, što svakako bitno utječe na pouzdanost ove metode. S druge strane, RVfwLS ima mogućnost detekcije segmentalne deformacije i pasivnog kretanja disfunkcionalnog miokarda, smanjujući tako utjecaj gibanja cijelog srca na rezultate mjerenja (69). Konačno, Hamada-Harimura i sur. su identificirali RVfwLS kao neovisni pretkazatelj neželjenih kardioloških ishoda u bolesnika s ADHF-om i nakon prilagodbe ostalih standardnih ehokardiografskih parametara, uključujući i LVEF (89).

Patofiziologija disfunkcije desne klijetke u bolesnika s kardiomiopatijom još nije u potpunosti razjašnjena. Neki od mogućih mehanizama uključuju plućnu hipertenziju i povećanje naknadnog opterećenja desne klijetke, ventrikularnu međuovisnost zbog disfunkcije septuma, neurohormonalnu neravnotežu, ali i intrizično oštećenje miokarda, posebno ishemijom, bilo zbog koronarne bolesti u ICM bolesnika ili smanjenog tlaka koronarne perfuzije u NICM (232). U našem istraživanju, TRJV je bio povišen u obje grupe, ali nije bilo značajne razlike u TRJV-u ni PAAT-u između grupa, što upućuje da plućna hipertenzija vjerojatno nije bila razlogom razlike u RVfwLS-u između ispitivanih skupina. Također nije zamijećena razlika u razinama cirkulirajućih markera ozljede kardiomiocita (visoko senzitivni troponin I) ni markera ventrikularnog

opterećenja (NT-proBNP) između dvije skupine, sugerirajući kako razina srčane dekompenzacije nije bila podliježeći mehanizam opserviranih razlika u disfunkciji desne klijetke.

Disfunkcija desne klijetke je češća u bolesnika s NICM-om te jedna od osobitosti ove dijagnoze (233). Navedena tvrdnja ide u prilog i rezultatima našeg istraživanja, koja može biti objašnjena činjenicom da u bolesnika s NICM-om miopatski proces zahvaća obje klijetke. Razlike u RVfwLS-u s obzirom na etiologiju srčanog zatajivanja mogu biti objašnjene i histološkim promjenama miokarda. U prethodnim istraživanjima objavljeno je kako je RVfwLS najprecizniji funkcionalni pokazatelj fibroze desne klijetke u bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem i razvijenom plućnom hipertenzijom (234). Upravo je razvoj intersticijske i perivaskularne fibroze jedna od tipičnih histoloških promjena zabilježenih kod dilatativne kardiomiopatije (235), što pokazuju i podaci iz dostupne literature u kojima je navedeno kako je zastupljenost kolagena veća u bolesnika s NICM-om u odnosu na one s ICM-om (236). Štoviše, u bolesnika s NICM-om nastanak fibroze je kontinuirani proces, za razliku u onih s ICM-om kod kojih fibrozne promjene miokarda prestaju kad je postignut određeni stupanj. Također, kod ICM-a fibroza je najčešće lokalizirana u zoni aterosklerotske lezije, dovodeći do smanjene kontraktilnosti u ishemijskoj regiji i kompenzatornog hiperkontraktiliteta nezahvaćene zone (237).

Iako nisu zamijećene razlike u RVGLS-u između dvije skupine u našoj studiji, RVGLS je u svakoj od njih bio značajno niži od RVfwLS-a. Slični rezultati su objavljeni i među bolesnicima s HFrEF-om (231). Navedeno može biti objašnjeno smanjenom kontraktilnom funkcijom septuma u oba patofiziološka mehanizma, NICM i ICM, pridonoseći stupnju disfunkcije lijeve i desne klijetke.

U našem istraživanju, više bolesnika iz NICM skupine se prezentiralo NYHA IV funkcionalnim statusom u usporedbi s onima iz ICM skupine. Nakon stratifikacije bolesnika temeljem etiologije i NYHA statusa, NICM bolesnici su imali značajno lošiji RVfwLS u odnosu na ICM bolesnike

istog funkcionalnog statusa, sugerirajući kako disfunkcija desne klijetke ima značajnu ulogu u funkcionalnom statusu i simptomatologiji bolesnika s ADHF-om. Slično s našim rezultatima, Elming i sur. su objavili kako bolesnici s disfunkcijom desne klijetke imaju izraženije simptome i viši NYHA status u usporedbi s onima bez desnostranog srčanog zatajivanja (238). Iacoviello i sur. su također pronašli značajnu korelaciju između RVfwLS-a i NYHA statusa u bolesnika s kroničnim HFrEF-om (239).

Vrlo važno, detektirane razlike u funkciji desne klijetke nisu bile popraćene razlikama u sistoličkoj funkciji lijeve klijetke između bolesnika s NICM-om i ICM-om prezentiranih s ADHF-om. Naši rezultati se podudaraju s rezultatima MRI istraživanja Schalle i sur., koji su također objavili izraženiju disfunkciju desne klijetke u NICM bolesnika (226) uz slično smanjenu funkciju lijeve klijetke u odnosu na ICM skupinu.

Segmentalna analiza slobodnog zida desne klijetke pokazala je značajno niže vrijednosti longitudinalne deformacije u bazalnim i srednjim segmentima u bolesnika s NICM-om, ali razlika nije primijećena u apikalnim segmentima između analiziranih skupina. Moguće objašnjene jest u njihovoj blizini apikalnim segmentima lijeve klijetke, među kojima nije bilo razlike u longitudinalnoj deformaciji u odnosu na etiologiju.

Kad su međusobno uspoređeni segmenti slobodnog zida desne klijetke (bazalni, srednji, apikalni) unutar svake pojedinačne grupe, nije utvrđena značajna razlika. Iako su Zuo i sur. pronašli održanu longitudinalnu deformaciju apikalnog segmenta lijeve klijetke tzv. „*apical sparing*“, inače tipičnu za srčanu amiloidozu, i u bolesnika s HFrEF-om neishemijske etiologije, navedeni obrazac nismo pronašli pri analizi desne klijetke (78, 240, 244). Stoga, buduća istraživanja su potrebna kako bi se utvrdilo eventualno postojanje navedenog obrasca i u funkciji desne klijetke kod navedenih populacija.

Naše istraživanje je ograničeno relativno malim brojem ispitanika, što nas je možda spriječilo u otkrivanju razlika u ostalim ehokardiografskim parametrima. Koristili smo 2D-STE, čija je prognostička uloga u bolesnika s HFrEF-om jasno dokazana, međutim 3D-STE bi svakako omogućio precizniju procjenu funkcije desne klijetke. U skupini bolesnika s ICM-om, muškarci su bilo značajno zastupljeniji, što svakako otežava generaliziranje rezultata na cijelu populaciju. Konačno, zbog relativno malog uzorka i ograničenja statističke analize, nismo bili u mogućnosti stratificirati bolesnike u ICM skupini s obzirom na lokalizaciju koronarne bolesti i metode revaskularizacije.

U zaključku, naše istraživanje je pokazalo kako među bolesnicima hospitaliziranim zbog ADHF-a, oni s neishemijskom etiologijom imaju lošiju funkciju desne klijetke, evaluirano pomoću RVfwLS-a, od onih s ICM-om unatoč sličnoj funkciji lijeve klijetke. Kad su uspoređivani bolesnici s jednakim NYHA statusima, niže vrijednosti RVfwLS su bile prisutne u bolesnika s NICM-om. Naši rezultati pokazuju kako RVfwLS može identificirati prisutnost rane disfunkcije desne klijetke u bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF-a. Buduće studije će biti potrebne kako bi se potvrdili naši rezultati na većem broju ispitanika te kako bi se potvrdila uloga RVfwLS-a u stratificiranju rizika i vođenju terapije u ADHF bolesnika.

6 ZAKLJUČCI

Istraživanje: Učinak sakubitril/valsartana na funkciju lijeve klijetke nakon tri mjeseca liječenja bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca

U bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF-a, primjena sakubitril/valsartana tijekom tri mjeseca je rezultirala u značajnom poboljšanju LVGLS i LVEF što nije bilo prisutno u onih liječenih s konvencionalnom terapijom baziranom na mehanizmu inhibicije angiotenzina. Navedeni učinak je bio izraženiji u onih s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca

Istraživanje: Longitudinalna deformacija slobodnog zida desne klijetke u bolesnika s akutnim dekompenziranim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije

Među bolesnicima hospitaliziranim zbog ADHF-a, oni s neishemijskom etiologijom imaju lošiju funkciju desne klijetke, evaluirano pomoću RVfwLS-a, od onih s ICM-om unatoč sličnoj funkciji lijeve klijetke. Među bolesnicima s jednakim NYHA statusima, niže vrijednosti RVfwLS su bile prisutne u bolesnika s NICM-om.

7 SAŽETAK

Učinak sakubitril/valsartana na sistoličku funkciju lijeve klijetke procijenjeno ehokardiografskom metodom dvodimenzionalne longitudinalne deformacije kod akutizacije kronične srčane insuficijencije

Uvod Podaci o učinku sakubitril/valsartana na ehokardiografske parametre u bolesnika s akutnim dekompenziranim srčanim zatajivanjem (ADHF) su još uvijek manjkavi u dostupnoj literaturi. Disfunkcija desne klijetke (RV) je pretkazatelj neželjnih ishoda u bolesnika sa zatajivanjem srca i reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF), međutim razlike u ehokardiografskim parametrima funkcije (RV u ADHF bolesnika s ishemijskom (ICM) i neishemijskom (NICM) kardiomiopatijom su još uvijek nedovoljno istražene.

Metode U prvom istraživanju smo prospektivno uključili 68 uzastopnih bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF-a, koji su liječeni sakubitril/valsartanom (N=34, S/V grupa) ili terapijom baziranoj na inhibiciji angiotenzina (N=34, ACEi/ARB grupa). Dvodimenzionalna *speckle-tracking* ehokardiografska (2D-STE) analiza je urađena pri uključivanju u istraživanje i nakon 3 mjeseca liječenja. Promjene u parametrima 2D-STE, uključujući globalnu longitudinalnu deformaciju lijeve klijetke (LVGLS), su uspoređivane među grupama *t*-testom i ANCOVA-om. U drugom istraživanju smo, uz ehokardiografske parametre funkcije lijeve klijetke, istraživali i osobitosti funkcije desne klijetke, uključujući longitudinalnu deformaciju slobodnog zida desne klijetke (RVfwLS), u bolesnika s ADHF, ali s obzirom na etiologiju srčanog zatajivanja. Ukupno 84 uzastopno hospitalizirana bolesnika s ADHF-om i funkcionalnim statusom NYHA III-IV su prospektivno uključivani u istraživanje ukoliko su imali LVEF<40 % i poznatu ICM ili NICM.

Rezultati U prvom istraživanju nije bilo značajnih razlika u bazalnim demografskim, kliničkim i ehokardiografskim osobitostima među bolesnicima liječenima sakubitri/valsartanom ili ACEi/ARB-om. Nakon 3 mjeseca liječenja zabilježeno je značajno poboljšanje LVEF-a i LVGLS-a u S/V grupi (prosječni porast LVEF od 27 % na 34,5 % i LVGLS od -6,6 % na -9,4 %), ali ne i u ACEi/ARB grupi. Učinak je bio izraženiji u onih s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca. U drugom istraživanju, od ukupno 84 bolesnika, 44 je imalo ICM, a 40 NICM. Nije bilo značajnih razlika među grupama s obzirom na vrijednosti arterijskog tlaka, NT-proBNP-a i ehokardiografskih parametara funkcije LV, uključujući i LVGLS. Apsolutne vrijednosti RVGLS-a su bile niže od vrijednosti RVfwLS-a u obje grupe. Bolesnici s NICM-om su imali značajno niži RVfwLS, ali ne i RVGLS, u usporedbi s ICM bolesnicima (-13 % prema -17 %, $P=0,006$). Slične razlike u RVfwLS su zamijećene i u bolesnika s NYHA III (NICM vs ICM: -13 % prema -17 %, 95 % CI: -8,5 do -0,5) te onih s NYHA IV funkcionalnim statusom (NICM vs ICM: -13,8 % prema -17 %, 95 % CI: -6,4 do -0,59).

Zaključci U bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF-a, primjena sakubitri/valsartana tijekom tri mjeseca je rezultirala u značajnom poboljšanju LVGLS i LVEF što nije bilo prisutno u onih liječenih s konvencionalnom terapijom baziranoj na mehanizmu inhibicije angiotenzina. Navedeni učinak je bio izraženiji u onih s neishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja. Među bolesnicima hospitaliziranim zbog ADHF-a, oni s neishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja imaju izraženiju disfunkciju RV procijenjenu preko RVfwLS u odnosu na one s ishemijskom kardiomiopatijom, unatoč sličnoj razini oštećenja funkcije LV i istom funkcionalnom statusu.

8 ABSTRACT

Effect of sacubitril/valsartan on left ventricular systolic function assessed by two-dimensional longitudinal strain in patients with acute decompensated heart failure

Introduction There is limited data on the effect of sacubitril-valsartan on the echocardiographic parameters in acute decompensated heart failure (ADHF). Right ventricular (RV) dysfunction is a predictor of adverse outcomes among patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) however, differences in RV parameters in HFrEF patients with ischemic (ICM) and non-ischemic cardiomyopathies (NICM) are not well understood.

Methods In our first study, we prospectively enrolled 68 consecutive patients with ADHF who received sacubitril-valsartan (N=34, S/V group) or angiotensin inhibition-based therapy (N=34, ACEi/ARB group). 2-D echocardiography with speckle tracking (2D-STE) was performed at baseline and after 3 months of treatment. Change in left ventricular global longitudinal strain (LVGLS) was the primary outcome and groups were compared by t-test and ANCOVA. In our second study, we investigated echocardiographic characteristics, including RV strain, in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) and compared patients with ischemic and non-ischemic etiology. Consecutive patients who presented with ADHF and NYHA class III-IV were prospectively enrolled if they had LVEF <40 % and history of ICM or NICM. All patients underwent clinical exam, laboratory evaluation and 2-D echocardiographic assessment of the left ventricular (LV) and RV function, LV and RV global longitudinal strain (LVGLS, RVGLS), and RV free wall strain (RVfwLS).

Results In our first study, baseline characteristics were similar between the groups. Following 3 months of treatment, LVGLS and LVEF significantly improved in the S/V group (mean LVEF

from 27 % to 34.5 % and LVGLS from -6.6 % to -9.4 %) but not in ACEi/ARB group. In the second study, of 84 patients, 44 had ICM and 40 NICM. The groups had similar blood pressure, NT-proBNP, and echocardiographic parameters of LV function including LVGLS. Absolute RVGLS values were lower than RVfwLS values in both groups. Patients with NICM had significantly lower RVfwLS, but not RVGLS, compared to patients with ICM (-13 % to -17 %, P=0.006). Similar differences in RVfwLS were seen in patients in NYHA class III (NICM vs ICM: -13 % and -17 %, respectively, 95 % CI: -8.5 to -0.5) and NYHA class IV (NICM vs ICM: -13.8 % and -17 %, respectively, 95 % CI: -6.4 to -0.59).

Conclusions In patients with ADHF 3-months treatment with sacubitril-valsartan, compared to guideline directed medical therapy without sacubitril, improves LVGLS and LVEF. The improvement in LVGLS and LVEF was more prominent in patients with non-ischemic cardiomyopathy. Among patients hospitalized with ADHF, patients with nonischemic etiology compared with the patients with ICM, have more severe RV dysfunction measured by RVfwLS, despite similar extent of LV impairment and the same functional limitation class.

9 LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AV, Anker SD, i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
2. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of heart failure. U: Zipes DP, Libby P, urednici. *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine.* Jedanaesto izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2019. str. 442-61.
3. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-8.
4. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):375-85.
5. Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, Roizen M, Atherton B, Parmley WW, Chatterjee K. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol.* 1984;54:783-6.
6. Gao L, Wang WZ, Wang W, Zucker IH. Imbalance of angiotensin type 1 receptor and angiotensin II type 2 receptor in the rostral ventrolateral medulla: potential mechanism for sympathetic overactivity in heart failure. *Hypertension.* 2008;52:708-14.

7. Ramchandra R, Hood SG, Xing D, Lambert GW, May CN. Mechanisms underlying the increased cardiac norepinephrine spillover in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315:340-7.
8. Freedman NJ, Lefkowitz RJ. Anti-beta(1)-adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J Clin Invest.* 2004;113:1379-82.
9. Bonnefont-Rousselot D, Mahmoudi A, Mougenot N, i sur. Catecholamine effects on cardiac remodelling, oxidative stress and fibrosis in experimental heart failure. *Redox Rep.* 2002;7:145-51.
10. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:1136-43.
11. Barrett-O'Keefe Z, Lee JF, Ives SJ, i sur. α -Adrenergic receptor regulation of skeletal muscle blood flow during exercise in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019;316:512-24.
12. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, i sur. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation.* 1989;80:314-23.
13. Byku M, Mann DL. Neuromodulation of the failing heart: Lost in translation?. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(3):95-106.
14. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med.* 2008;86:615-21.

15. Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, i sur. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101:844-6.
16. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem*. 1990;265:22348-57.
17. Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, i sur. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation*. 2001; 104:750-2.
18. Santos CF, Caprio MA, Oliveira EB, Salgado MC, Schippers DN, Munzenmaier DH, et al. Functional role, cellular source, and tissue distribution of rat elastase-2, an angiotensin I-forming enzyme. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285:775-83.
19. Korinek J, Boerrigter G, Mohammed SF, Burnett JC Jr. Insights into natriuretic peptides in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep*. 2008;5(2):97-104.
20. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(7):419-25.
21. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci*. 2016;130(2):57-77.
22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, i sur. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
23. Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, i sur. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts. *Circulation*. 2011;124(22):2411-22.

24. Mann DL. The evolution of modern theory and therapy for heart failure. *Prog Ped Cardiol*. 2014;37:9-12.
25. Toischer K, Rokita AG, Unsold B, i sur. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation*. 2010;122(10):993-1003.
26. Seidler T, Teucher N, Hellenkamp K, i sur. Limitation of FKBP12.6-directed treatment strategies for maladaptive cardiac remodeling in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(1):33-42.
27. Lehnart SE, Maier LS, Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart. *Heart Fail Rev*. 2009;14(4):213-24.
28. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2013;23(5):165-71.
29. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(7):1552-62.
30. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:19-44.
31. Ma X, Liu H, SR Foyil, i sur. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury. *Circulation*. 2012;125(25):3170-81.
32. Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, i sur. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):43-9.
33. Brower GL, Gardner JD, Forman MF, i sur. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:604-10.

34. Kanisicak O, Khalil H, Ivey MJ, et al. Genetic lineage tracing defines myofibroblast origin and function in the injured heart. *Nat Commun.* 2016;7:12260.
35. Kakkar R, Lee RT. Intramyocardial fibroblast myocyte communication. *Circ Res.* 2010;106(1):47-57.
36. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, et al. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):190-209.
37. Moonen JR, Lee ES, Schmidt M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to fibro-proliferative vascular disease and is modulated by fluid shear stress. *Cardiovasc Res.* 2015;108:377-86.
38. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation.* 2001;104:2525–32.
39. Friehs I, Illigens B, Melnychenko I, Zhong-Hu T, Zeisberg E, Del Nido PJ. An animal model of endocardial fibroelastosis. *J Surg Res.* 2013;182:94–100.
40. Cooley BC, Nevado J, Mellad J, et al. TGF-beta signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling. *Sci Transl Med.* 2014;6:227-34.
41. Ranchoux B, Antigny F, Rucker-Martin C, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. *Circulation* 2015;131:1006–18.
42. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71.

43. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, i sur. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2:97-112.
44. National center for health statistics. (2019.) National health and nutrition examination survey (NHANES) public use data files. Centers for disease control and prevention website [Internet]. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2019 [citirano 1. travnja 2019.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>. Accessed 1 April 2019.
45. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25:1614-19.
46. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-56.
47. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, i sur. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733–79.
48. Mann DL. Management of heart failure patients with reduced ejection fraction. U: Zipes DP, Libby P, urednici. *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine.* Jedanaesto izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2019. str. 490-522.
49. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, i sur. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:304-18.
50. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, i sur. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute

and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-847.

51. Von HS, Anker MS, Jankowska EA, i sur. Anemia in chronic heart failure: can we treat? What to treat?. *Heart Fail Rev.* 2012;17:203-10.

52. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supe Domic D, D'Amario D, Bozic J. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med.* 2019;8(8):1132.

53. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, i sur. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:2539-50.

54. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:429–39.

55. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12:857-64.

56. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:381-96.

57. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, i sur. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4: 220-227.
58. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, i sur. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1031-41.
59. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, i sur. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:147-53.
60. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16: 233-70.
61. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, i sur. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J*. 2014;35:3417-25.
62. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, i sur. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1-11.
63. Ewald B, Ewald D, Thakkestian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*. 2008;38:101-13.
64. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the

EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1345-61.

65. Donal E, Lund LH, Oger E, i sur. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:106-13.

66. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:588-95.

67. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, i sur. Geometry as a Confounder when assessing ventricular systolic function: comparison between ejection fraction and strain. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:942-54.

68. Barbier P, Mirea O, Cefalù C, i sur. Reliability and feasibility of longitudinal AFI global and segmental strain compared with 2D left ventricular volumes and ejection fraction: intra- and inter-operator, test-retest, and inter-cycle reproducibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:642-52.

69. Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by Speckle-Tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1043-56.

70. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, i sur. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1-11.

71. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, i sur. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population. *Circulation.* 2017;10.

72. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
73. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, i sur. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:185-91
74. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, i sur. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2015;101:1061-6.
75. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, i sur. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;104:1398-401.
76. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, i sur. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004;110:3081-7.
77. Haland TF, Saberniak J, Leren IS, i sur. Echocardiographic comparison between left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2017;228:900-5.
78. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, i sur. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98:1442-8.
79. Tower-Rader A, Mohananey D, To A, i sur. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review of existing literature. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:1930-42.

80. Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, i sur. Prognosis of Light Chain Amyloidosis With Preserved LVEF: Added Value of 2D Speckle-Tracking Echocardiography to the Current Prognostic Staging System. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:398-407
81. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, i sur. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:58-65.
82. Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, i sur. Left ventricle longitudinal deformation assessment by mitral annulus displacement or global longitudinal strain in chronic ischemic heart disease: are they interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:823-30.
83. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, i sur. Prediction of left ventricular remodeling after a myocardial infarction: role of myocardial deformation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0168349.
84. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, i sur. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:69-76.
85. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, i sur. Association of left ventricular global longitudinal strain with asymptomatic severe aortic stenosis: natural course and prognostic value. *JAMA Cardiol*. 2018;3:839-47.
86. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, i sur. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:577-84.

87. Chio S, Guazzi, Klersy C, i sur. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 873-79.
88. Dini FL, Carluccio E, Simionius A, i sur. Right ventricular recovery during follow-up is associated with improved survival in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016; 18: 1462-71.
89. Hamada-Harimura Y, Seo Y, Ishizu T, i sur. Incremental prognostic value of right ventricular strain in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018; 11: e007249.
90. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, i sur. Prognostic value of right ventricular dysfunction in heart failure with reduced ejection fraction. Superiority of longitudinal strain over tricuspid annular plane systolic excursion. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018; 11: e006894
91. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, i sur. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-1818.
92. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, i sur. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
93. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, i sur. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med.* 2012; 366:1859-69.

94. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, i sur. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:681-95.
95. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:115-28.
96. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, i sur. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet.* 2004;363:1751-56.
97. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcí'a Rodrí'guez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart.* 2006;92:1610-15.
98. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation.* 1991;83:52-60.
99. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.

100. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91.
101. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
102. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-6.
103. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet.* 2003;361:1843-48.
104. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000;283:1295-1302.
105. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-58.
106. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353:2001-7.

107. Kotecha D, Holmes J, Krum H, i sur. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014; 384:2235-43.
108. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361:1843-48.
109. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye' LA, i sur. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
110. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357:1385-90.
111. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, i sur. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 2014;35:2295-302.
112. Pitt B, RemmeW, Zannad F, i sur. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348: 1309-21.
113. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, i sur. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016.

114. Yancy CW, Jessup B, Bozkurt B, i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327
115. Faris RF, Flather M, Purcell H, i sur. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2) CD003838
116. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:149-58.
117. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, i sur. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
118. Packer M, Anker SD, Butler J, i sur. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
119. Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102:1342-47.
120. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2015;35:823-37.
121. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO (sacubitril and valsartan). Highlights of prescribing information. (cited 01 April 2017)
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.

122. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, i sur. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):71-8.
123. Wang BH, von Lueder TG, Kompa AR, i sur. Combined angiotensin receptor blockade and neprilysin inhibition attenuates angiotensin-II mediated renal cellular collagen synthesis. *Int J Cardiol.* 2015;186:104-5.
124. Iborra-Egea O, Galvez-Monton C, Roura S, i sur. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Systems Biology and Applications* 3 (2017): n. pag.
125. Dargad RR, Prajapati MR, Dargad RR, Perekh JD. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Indian Heart J.* 2018;70(1):102-10.
126. Fala L. Entresto (sacubitril/valsartan): first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for patients with heart failure. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(6):330-4.
127. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, i sur. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 16;77(6):772-810.
128. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, i sur. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1085-95.

129. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, i sur. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1074–82.
130. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, i sur. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1609-20.
131. Solomon SD, Zile M, Pieske B, i sur. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9851):1387-95.
132. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, i sur. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48.
133. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, i sur. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998-1007.
134. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, i sur. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1986; 314:1547-52.
135. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525–33.
136. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, i sur. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901-6.

137. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36:1831-8.
138. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, i sur. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-73.
139. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-83.
140. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, i sur. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-8.
141. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;110:607-13.
142. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, i sur. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
143. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004;292:2874-9.
144. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients

with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010;12:1564-70.

145. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, i sur. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34:3547-56.

146. Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*. 2009;157:457-66.

147. Sohaib SMMA, Finegold JA, Nijjer SS, i sur. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail*. 2015;3:327-36.

148. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, i sur. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873-80.

149. Linde C, Gold MR, Abraham WT, i sur. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J*. 2013;34:2592-99.

150. Woods B, Hawkins N, Mealing S, i sur. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101:1800-6.

151. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, i sur. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:486-92.

152. Rahmel A, ed. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2013. Leiden, The Netherlands: CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, 2013.
153. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, i sur. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*. 2011;97:1520-7.
154. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, i sur. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
155. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, i sur. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112:3958-68.
156. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, i sur. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e60.
157. Caughey MC, Sueta CA, Stearns SC, i sur. Recurrent acute decompensated heart failure admissions for patients with reduced versus preserved ejection fraction (from the Atherosclerosis Risk in Communities studies). *Am J Cardiol*. 2018; 122(1):108-114.
158. Parenica J, Spinar J, Vitovec J, i sur. Longterm survival following acute heart failure: the Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med*. 2013;24:151–160.
159. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, i sur. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h411.
160. Chapman B, DeVore AD, Mentz RJ, Metra M. Clinical profiles in acute heart failure: an urgent need for a new approach. *ESC Heart Fail*. 2019;6:464–474.

161. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: impact on the Lung and kidney. *Circulation*. 2020;142:998–1012.
162. Felker GM, Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure. U: Zipes DP, Libby P, urednici. *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Jedanaesto izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2019. str. 462-89.
163. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of volume redistribution in the congestion of heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006817.
164. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:16.
165. Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2012;17:161-75.
166. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, Kenizou D, Maillier B, Nazeyrollas P, Roul G, Fillieux L, Abraham WT, Januzzi J Jr, Sebbag L, Zannad F, Mebazaa A, Rossignol P; INI-CRCT, Great Network, and the EF-HF Group. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail*. 2018;6(4):273-285.
167. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884-8.
168. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34:835-43.

169. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, i sur. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail.* 2020;8(5):386-397.
170. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc).* 2019;152:266–73.
171. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589-96.
172. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J.* 2008;72:364-9.
173. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1172-81.
174. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658-66.
175. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011991.
176. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015;36:1437-44.
177. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, i sur. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589-96.

178. Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, i sur. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1455-69.
179. Milo-Cotter O, Cotter-Davison B, Lombardi C, i sur. Neurohormonal activation in acute heart failure: results from VERITAS. *Cardiology.* 2011;119:96-105.
180. Bozkurt B, Mann DL, Deswal A: Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15:331-41.
181. Farmakis D, Parissis J, Papingiotis G, Filippatos G. *Acute Heart Failure. Vol 1.* Oxford University Press; 2018.
182. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, i sur. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:194–202.
183. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004;109:1004-9.
184. Blair JE, Pang PS, Schrier RW, i sur. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2563-72.
185. Mentz RJ, Fiuzat M, Kraft M, Lindenfeld J, O'Connor CM. Bronchodilators in heart failure patients with COPD: is it time for a clinical trial? *J Card Fail.* 2012;18:413-22.
186. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, i sur. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:522-30.

187. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and therapeutic approaches to acute decompensated heart failure. *Circulation Research*. 2021;128:1468-86.
188. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation*. 2009;120(9):802-9.
189. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797–805.
190. Slessarev M, Salerno F, Ball IM, McIntyre CW. Continuous renal replacement therapy is associated with acute cardiac stunning in critically ill patients. *Hemodial Int*. 2019;23:325-32.
191. De Bruyne LKM. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J*. 2003;79:268-71.
192. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002;144:31-8.
193. Casu G, Merella P. Diuretic therapy in heart failure - current approaches. *Eur Cardiol*. 2015;10:42-7.
194. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:501-11.
195. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal definition of myocardial infarction global task force: heart failure section. *Eur Heart J*. 2012;33:2265-71.

196. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, i sur. Low-dose dopamine or lowdose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533-43.
197. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, i sur. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016;20:208.
198. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, i sur. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:29-39.
199. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, i sur. Effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *N Engl J Med*. 2019;381:716-26.
200. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, i sur. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:997-1003.
201. Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. *Eur Heart J*. 2011;32:1838-45.
202. Follath F, Cleland JG, Just H, i sur. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360:196-202.

203. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, i sur. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail.* 2010;16:922-30.
204. Harjola VP, Giannakoulas G, von Lewinski D, i sur. Use of levosimendan in acute heart failure. *Eur Hear J Suppl.* 2018;20:2–10.
205. Psotka MA, Gottlieb SS, Francis GS, i sur. Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2345-53.
206. Packer M, Colucci W, Fisher L, i sur. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1:103-111.
207. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, i sur. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:304-11.
208. De Backer D, Biston P, Devriendt J, i sur. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-89.
209. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, i sur. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA.* 2007;297:1332-43.
210. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, i sur. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31.

211. Forsha D, Risum N, Kropf PA, I sur. Right Ventricular Mechanics using a Novel Comprehensive Three-View Echocardiographic Strain Analysis in a Normal Population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(4):413-22.
212. Almufleh A, Marbach J, Chih S, i sur. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis.* 2017;7(6):108-13.
213. Romano G, Vitale G, Ajello L, i sur. The effects of sacubitril/valsartan on clinical, biochemical and echocardiographic parameters in patients with heart failure with reduced ejection fraction: „The hemodynamic recovery“. *J Clin Med.* 2019;8:2165-73.
214. Parisi C, De Giusti M, Castello L, Dito E, Proietti F, Tomai F. Sacubitril/valsartan: preliminary experience in post acute stabilized patients with reduced ejection fraction heart failure. *Curr Med Res Opin.* 2019;35:17-20.
215. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, i sur. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(12):1351-59.
216. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, i sur. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:392-406.
217. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Sacubitril/Valsartan Therapy for 14 Months Induces a Marked Improvement of Global Longitudinal Strain in Patients With Chronic Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Res.* 2019;10:293-302.

218. Abraham AK, Srinivas T. New therapeutic regimen in heart failure: a post-marketing study employing speckle tracking echocardiography. *Kerala Heart Journal*. 2017;7(1):2.
219. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(11):1-10.
220. Park JH, Negishi K, Kwon DH, et al. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014; 22: 113.
221. Balmforth C, Simpson J, Shen L, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6):457-65.
222. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini FL, Perlini S, Senni M. Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):710-17.
223. Riddell E, Vader JM. Potential Expanded Indications for Neprilysin Inhibitors. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;14(2):134-45.
224. Chio S, Guazzi, Klersy C, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:873-9.
225. Ozdamar U, Bilen E, Akdi A, et al. Assessment of right ventricular function by echocardiography in patients with ischemic cardiomyopathy and non-ischemic cardiomyopathy. *J Indian Coll Cardiol*. 2018;8:178-82.

226. Schalla S, Jaarsma C, Bekkers SC, I sur. Right ventricular function in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease: assessment with non-invasive imaging. *Neth Heart J* 2015;23:232-40.
227. Wasemiller S, Earle T, Kashner M, I sur. Right ventricular ejection fraction in ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;117(2):278-81.
228. Valsangiacomo Buechel ER, Mertens LL. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *Eur Heart J.* 2012;33(8):949-60.
229. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, i sur. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1313-33.
230. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, i sur. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2014;16(1):47-52.
231. Carluccio E, Baigoli P, Luciello R, i sur. Superior prognostic value of right ventricular free wall strain compared to global longitudinal strain in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32:836-44.
232. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, i sur. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance and management of right ventricular failure. *Circulation.* 2008;117:1717-31.
233. La Vecchia L, Zanolla L, Varotto L, i sur. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2001;142:181-9.

234. Lee K, Kwon O, Lee EJ, i sur. Prognostic value of echocardiographic parameters for right ventricular function in patients with acute non-massive pulmonary embolism. *Heart Vessels*. 2019;34(7):1187-95.
235. Sanderson JE, Olsen EG, Gatei D. Dilated cardiomyopathy and myocarditis in Kenya: an endomyocardial biopsy study. *Int J Cardiol*. 1993;41(2):157-63.
236. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol*. 2014;6(6):478-94.
237. Rechavia E, de Silva R, Nihoyannopoulos P, i sur. Hyperdynamic performance of remote myocardium in acute infarction. Correlation between regional contractile function and myocardial perfusion. *Eur Heart J*. 1995;16:1845-50.
238. Bayer Elming M, Hammer-Hansen S, Voges I, i sur. Right Ventricular Dysfunction and the Effect of Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(3):e007022.
239. Iacoveillo M, Citarelli G, Antoncecchi V, i sur. Right ventricular longitudinal strain measures independently predict chronic heart failure mortality. *Echocardiography*. 2016;33(7): 992-1000.
240. Zuo H, Zhang Y, Ma F, i sur. Myocardial deformation pattern between ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy: the diagnostic value of longitudinal strains. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(2):233-43.
241. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, i sur. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.

242. Natali A, Nesti L, Fabiani I, i sur. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanics involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trail. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):130.
243. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, i sur. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):249-56.
244. Gil J, Abreu L, Antunes H, i sur. Apical sparing of longitudinal strain in speckle-tracking echocardiography : A sensitive and specific finding in cardiac amyloidosis. *Neth Heart J*. 2018;26(12):635.

10 ŽIVOTOPIS

OSOBNJE INFORMACIJE

Prezime i ime: Dino Mirić

Datum rođenja: 25. travnja 1988. godine u Splitu

Adresa stanovanja: Poljana stare gimnazije 1, Split

e-mail adresa: dino.miric@gmail.com

OBRAZOVANJE

1995.-2003. Osnovna škola „Dobri“, Split

2003.-2007. IV. Opća gimnazija „Marko Marulić“, Split

2007.-2013. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2014.- danas Doktorski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima“
Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

Zaposlenje

2015.-2021. specijalizacija iz kardiologije, Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Klinički bolnički centar Split

2021.-danas specijalist kardiolog na Klinici za bolesti srca i krvnih žila
Klinički bolnički centar Split

Prethodna zaposlenja

2014.-2015. liječnik pri Zavodu za hitnu medicinu

Organizacija: Zavod za hitnu medicinu splitsko-dalmatinske županije

STIPENDIJE I NAGRADE

2007. 1. mjesto na prijemnom ispitu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

2010./2011. Dekanova nagrada za izvrsnost pri studiranju

2010./2011. Rektorova nagrada za izvrsnost pri studiranju

2017. Najbolji predavač na skupu „Biram zdravlje-Tuhelj“

2021. Najbolji predavač na Bayer Mentorship academy 2020./2021.

2021. 1. mjesto na natjecanju mladih intervencijskih kardiologa, Zagreb 2021.

NASTAVNE AKTIVNOSTI

- 2011-2013. demonstrator na *Katedri za kliničke vještine I i II*
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
2021. Predavač na izbornom predmetu „*Intervencijske metode u kardiologiji*“
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

OSTALO

- 2007.-2011. studentski predstavnik na Fakultetskom Vijeću Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
- 2008.-2010. član Odbora za unapređenje kvalitete Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
- 2009.-2011. zamjenik predsjednika Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
2013. član Povjerenstva za prigovore Sveučilišta u Splitu
- 2019.-2021. predstavnik specijalizanata Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC Split
- 2019.- član Zdravstvene komisije HNK Hajduk

PUBLIKACIJE

1. Novak K, Mirić D, Jurin A, Vukojević K, Aljinović J, Čarić A, Marinović Guić M, Poljičanin A, Košta V, Rako D, Marušić A, Marušić M, Puljak L. Awareness and Use of Evidence-based Medicine Databases and Cochrane Library Among Physicians in Croatia. *Croat Med J.* 2010;51(2):157-164.
2. Mirić D, Novak K, Kovacević LM, Zanchi J. In-hospital mortality of patients with acute myocardial infarction before and after introduction of PCI in Split University Hospital Center, Croatia. *Coll Antropol.* 2013;37(1):207-12.

3. Mirić Kovačević L, Puizina-Ivić N, Ljutić D, Brakus SM, Govorko DK, Jeličić I, Mirić D, Rešić J, Saraga-Babić M. Differences in epidermal thickness and expression of apoptosis regulatory proteins in the skin of patients with chronic renal failure and pruritus. *Acta Histochem.* 2013;115(2):144-50.
4. Giunio L, Bradarić A, Zanchi J, Lozo M, Mirić D. Transradial percutaneous coronary intervention for the treatment of left main coronary bifurcation lesion using one dedicated sirolimus eluting bifurcation stent in 90-year-old patient. *Cardiol Croat.* 2016;11(10-11):472.
5. Giunio L, Bradarić A, Zanchi J, Lozo M, Mirić D, Giunio L. Who gets left main stent in a hospital that routinely treats left main disease with coronary artery bypass graft surgery? *Cardiol Croat.* 2018;13(1-2):39.
6. Mirić D, Glavaš D, Juretić Kuščić Lj, Baković Kramarić D, Lukin A, Klančnik M, Grgec M, Ivanišević P. Thyrotoxicosis as the cause of acute recurrent perimyocarditis. *Endocr Oncol Metab.* 2018;4(2).
7. Mirić D, Baković Kramarić, Bulat C, Bukarica K, Tičinović Kurir T, Giunio L. Cardiac papillary fibroelastoma and kidney infarction. *Chirurg.* 2020;33(1):45-47.
8. Mirić D, Baković D, Eterović D, Sorić T, Čapkun V, Vuković I, Duplančić D, Barac A. Left-Ventricular Function After 3 Months of Sacubitril-Valsartan in Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(2):290-8.
9. Borovac JA, Orsolich A, Miric D, Glavas D. The use of Smith-modified Sgarbossa criteria to diagnose an extensive anterior acute myocardial infarction in a patient presenting with a left bundle branch block. *J Electrocardiol.* 2020;64:80-4.

10. Miric D, Barac A, Capkun V, Bakovic D. Right ventricular free wall strain in acutely decompensated heart failure patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2021. doi.org/10.1111/echo.15205