

# Prevalencija deficijencije željeza kao mogućeg uzroka suboptimalnog odgovora resinkronizacijskog liječenja u bolesnika sa srčanim zatajenjem

---

**Aranza, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:171:733939>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-12**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Aranza**

**PREVALENCIJA DEFICIJENCIJE ŽELJEZA KAO MOGUĆEG UZROKA  
SUBOPTIMALNOG ODGOVORA RESINKRONIZACIJSKOG LIJEČENJA U  
BOLESNIKA SA SRČANIM ZATAJENJEM**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Zrinka Jurišić, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Kronično srčano zatajenje .....   | 2  |
| 1.1.1. Definicija i klasifikacija .....  | 2  |
| 1.1.2. Epidemiologija .....  | 3  |
| 1.1.3. Etiologija .....  | 4  |
| 1.1.4. Patofiziologija .....   | 5  |
| 1.1.5. Klinička prezentacija .....   | 6  |
| 1.1.6. Dijagnoza .....   | 8  |
| 1.1.7. Liječenje .....   | 9  |
| 1.2. Kardioresinkronizacijska terapija .....                                       | 13 |
| 1.2.1. Mehanizam .....   | 13 |
| 1.2.2. Indikacije .....  | 14 |
| 1.2.3. Predskazatelji povoljnog odgovora kardioresinkronizacijskog liječenja ..... | 15 |
| 1.2.4. Sideropenija u pacijenata na kardioresinkronizacijskoj terapiji .....       | 16 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....   | 18 |
| 2.1. Specifični ciljevi .....  | 19 |
| 2.2. Hipoteze .....  | 19 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....   | 20 |
| 3.1. Ustroj istraživanja .....   | 21 |
| 3.2. Uzorak ispitanika .....   | 21 |
| 3.3. Tijek istraživanja i postupci .....   | 21 |
| 3.4. Uzorak varijabli .....  | 22 |
| 3.5. Statistička obrada podataka .....   | 23 |
| 4. REZULTATI .....   | 24 |
| 5. RASPRAVA .....  | 36 |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 42 |
| 7. LITERATURA .....  | 44 |
| 8. SAŽETAK .....   | 51 |
| 9. SUMMARY .....   | 53 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....  | 55 |

*Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Zrinki Jurišić, dr. med. na ukazanom povjerenju i svim savjetima, znanju i entuzijazmu kojeg je uložila prilikom provedbe istraživanja i pisanja ovog diplomskog rada.*

*Također, veliko hvala Ivanu Pletikosiću, dr. med. i medicinskim sestrama Mariji Livaji i Dijani Vidošević, mag. med. techn. kao i svim drugim djelatnicima Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split na uloženom vremenu i iznimnoj pomoći prilikom realizacije ovog istraživanja.*

*Najveću zahvalu dugujem obitelji i prijateljima koji su bili uz mene ovih šest godina.  
Hvala vam na podršci tijekom cijelog trajanja moga studija.*

## POPIS KRATICA

ESC – Europsko kardiološko društvo

EF – ejelekijska frakcija

LVEF – ejelekijska frakcija lijevog ventrikula

HFrEF – zatajenje srca sa sniženom ejelekijskom frakcijom

HFmrEF – zatajenje srca s blago sniženom ejelekijskom frakcijom

HFpEF – zatajenje srca s očuvanom ejelekijskom frakcijom

SMV – srčani minutni volumen

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

NYHA – engl. *New York Heart Association*

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

EKG – elektrokardiogram

NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

HFimpEF – srčano zatajenje s oporavljenom ejelekijskom frakcijom

OMT – optimalna farmakološka terapija

ACEi – inhibitori angiotenzin-konvertaze

ARNI – kombinacija antagonista angiotenzinskih receptora i inhibitora neprilizina

BB – beta blokatori

MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora

SGLT2i – inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2

ICD – implantabilni kardioverter-defibrilator

CRT – kardioresinkronizacijska terapija

VT – ventrikularna tahikardija

VF – ventrikularna fibrilacija

LBBB – blok lijeve grane

CRT-P – CRT-pacemakeri

CRT-D – CRT-defibrilatori

SR – sinus ritam

AV blok – atrioventrikularni blok

PICM – kardiomiopatija inducirana elektrostimulacijom

KBC Split – Klinički bolnički centar Split

BIS – Bolnički informacijski sustav

ITM – indeks tjelesne mase

MCV – prosječni volumen eritrocita  
MCH – prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu  
MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu  
RDW – širina distribucije volumena eritrocita  
HYPO – udio hipokromnih eritrocita  
CHr – sadržaj hemoglobina u retikulocitima  
eGFR – procjena glomerularne filtracije  
CRP – C-reaktivni protein  
UIBC – nezasićeni kapacitet vezivanja željeza  
TIBC – ukupni kapacitet vezivanja željeza  
TSAT – saturacija transferina  
IKR – interkvartilni raspon  
ANOVA – analiza varijance  
FA/UA – fibrilacija atrijske ili undulacija atrijske  
DM2 – šećerna bolest tip II  
IHD – ishemijska srčana bolest  
IDE – eritropoeza s manjkom željeza  
sTfR – solubilni transferinski receptori

## **1. UVOD**

## 1.1. Kronično srčano zatajenje

### 1.1.1. Definicija i klasifikacija

Zatajenje srca složeni je klinički sindrom koji nastaje kao posljedica strukturnog i/ili funkcionalnog poremećaja srca koji dovodi do poremećenog ventrikularnog punjenja ili srčane ejekcije (1). Insuficijentni srčani mišić tada nije sposoban uz normalne unutar-srčane tlakove i volumene izbaciti minutni volumen pod tlakom koji zadovoljava metaboličke potrebe organizma (2). Stoga se u pacijenata s manifestnom bolesti javljaju tipični simptomi poput dispneje, umora i oteknuća zglobova popraćeni znakovima zatajivanja srca poput povišenog jugularnog venskog tlaka, plućnog zastoja i perifernih edema (1).

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) i Američkog kardiološkog društva klasifikacija zatajenja srca temelji se na ehokardiografskoj procjeni veličine ejekcijske (istisne) frakcije (EF, engl. *ejection fraction*) lijevog ventrikula. Takva se podjela pokazala pogodna za diferenciranje pacijenata prema prognozi i odgovoru na terapiju (1,3). Istisna frakcija predstavlja udio udarnog volumena u teledijastoličkom volumenu lijeve klijetke i služi kao jedan od najvažnijih pokazatelja sistoličke funkcije miokarda, a fiziološki iznosi 52-72% u muškaraca i 54-74% u žena (2,4). Prema razini EF lijevog ventrikula (LVEF, engl. *left ventricular ejection fraction*), zatajenje srca dijelimo na tri glavna oblika:

- zatajenje srca sa sniženom ejekcijom (HF<sub>r</sub>EF, engl. *heart failure with reduced ejection fraction*) ako je  $EF \leq 40\%$ ,
- zatajenje srca s blago sniženom ejekcijom (HF<sub>mr</sub>EF, engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*) ako je EF 41-49%,
- zatajenje srca s očuvanom ejekcijom (HF<sub>p</sub>EF, engl. *heart failure with preserved ejection fraction*) ako je  $EF \geq 50\%$  (1,3).

Uz ovu podjelu, često korištena podjela je i na sistoličko i dijastoličko zatajenje srca. U sistoličkom zatajenju smanjenje djelotvornost srca kao pumpe, tj. smanjene kontraktilnosti miokarda, dovodi do smanjenja EF, povećanog teledijastoličkog tlaka i normalnog (ili u težem slučaju smanjenog) udarnog volumena. S druge strane, dijastoličko zatajenje karakterizirano je rigidnošću miokarda i smanjenjem luzitropnosti što uzrokuje poremećaje punjenja i povećan dijastolički tlak, ali uz očuvanu EF i udarni volumen (2). Stoga su svi pacijenti sa sistoličkim zatajenjem svrstani u skupinu pacijenata s HF<sub>r</sub>EF, a pacijenti s dijastoličkom disfunkcijom u skupinu pacijenata s HF<sub>p</sub>EF (5).



Osim po funkcionalnom statusu, zatajenje srca dijeli se i s obzirom na lokalizaciju uzroka koji je doveo do zatajenja srca na: ljevostrano, desnostrano i globalno (biventrikularno) zatajenje (6). Nadalje, prema vremenu nastanka simptoma razlikuju se kronično zatajenje srca čiji se simptomi postupno razvijaju tijekom duljeg vremenskog perioda i akutno zatajenje srca koje označava ili naglo nastalo zatajenje, odnosno prvu manifestaciju novonastalog srčanog zatajenja nakon npr. srčanog udara i poremećaja ritma, ili dekompenzaciju i naglo pogoršanje simptoma u pacijenata s već poznatim CHF (7,8).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Srčano zatajenje jedan je od najvećih javnozdravstvenih izazova u modernoj medicini, a proglašen je i globalnom pandemijom s procjenom broja oboljelih od preko 64 milijuna diljem svijeta (9). Prevalencija u ukupnoj populaciji Europe iznosi 2-3%, dok se u starijim dobnim skupinama penje preko 10% pa čak i do 20% (10). Unatoč stabilnim ili čak recentno nižim stopama incidencije, predviđa se kontinuirani rast prevalencije zatajenja srca ponajprije zbog izraženog starenja populacije te posljedično većeg udjela populacije opterećenog kardiometaboličkim komorbiditetima i pod rizikom razvoja zatajenja srca, ali i zbog sve boljeg preživljenja od infarkta miokarda i valvularnih bolesti (4). Iako je trenutno HFrEF oblik srčanog zatajenja kojeg ima oko 60% pacijenata, predviđa se kako će se opisani porast prevalencije srčanog zatajenja dogoditi najviše uslijed porasta prevalencije HFpEF (11,12).

Prognoza pacijenata sa zatajenjem srca, posebice s HFrEF, uvelike se poboljšala proteklih desetljeća uvođenjem novih terapijskih mogućnosti, međutim, stope mortaliteta su i dalje vrlo visoke (1). Stope petogodišnjeg preživljenja variraju ovisno o različitim promatranim populacijama, a kreću se između 53% do čak 67%, sa značajno većim rizikom smrtnosti među pacijentima s HFrEF (13-16). Među uzrocima smrtnosti predominantni su kardiovaskularni uzroci. Međutim, njihov se udio posljednjih dvadesetak godina smanjuje ponajprije zbog smanjenja broja iznenadnih srčanih smrti u ovih pacijenata. Istovremeno dolazi do porasta udjela nekardiovaskularnih uzroka smrtnosti kao što su maligne bolesti, infekcije i respiratorne bolesti, a njihova se relativna učestalost povećava proporcionalno trajanju srčanog zatajenja (12). U Hrvatskoj je 2013. godine zatajenje srca bilo 7. najčešći razlog smrti s 1341 umrle osobe i udjelom od 2,7% u ukupnom mortalitetu (17).

Smanjena kvaliteta života u ovih pacijenata rezultat je i učestalih hospitalizacija. Pacijenti sa zatajenjem srca se nakon postavljanja dijagnoze prosječno hospitaliziraju jednom godišnje, otprilike četvrtina njih zahtijeva rehospitalizaciju unutar mjesec dana, a skoro

polovica unutar 6 mjeseci (4,18). U Hrvatskoj je 2013. godine bilo 5034 hospitalizacije zbog zatajenja srca s općom stopom od 117,5 hospitalizacija na 100 000 stanovnika (17). Kada se u obzir uzmu učestale hospitalizacije i cjelokupni proces liječenja, troškovi liječenja po pacijentu dosežu i 25 tisuća eura, što odražava i značajan ekonomski teret koji ovi pacijenti nose zdravstvenom sustavu (12).

### 1.1.3. Etiologija

Uzrok ili predispozicija razvoju srčanog zatajenja može biti svako stanje koje dovodi do promjene funkcije ili strukture srca (5). Stoga je etiologija zatajenja srca vrlo raznolika i varira među populacijama različitih zemljopisnih regija i različitih ekonomskih statusa. Međutim, na globalnoj razini samo su četiri stanja u podlozi u preko dvije trećine svih pacijenata sa zatajenjem srca: ishemijska srčana bolest, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), hipertenzivna bolest srca i reumatska bolest srca (19). U visokorazvijenim zapadnim zemljama vodeći uzroci su koronarna bolest srca i hipertenzija, a oba stanja mogu se naći kao precipitirajući čimbenici zatajenja u do 75% pacijenata (5,9). Međutim, i druge dijagnoze dolaze u obzir prilikom razmatranja etiologije srčanog zatajenja, a pacijenti mogu imati i miješanu etiologiju gdje se više uzroka međusobno ne isključuje. To dodatno otežava pronalaženje prave etiologije bolesti, a otkrivanje uzroka srčane disfunkcije obvezatno je u dijagnozi srčanog zatajenja jer specifična patologija može biti značajna i u određivanju specifičnog načina liječenja (1).

Ranije navedena stanja uglavnom uzrokuju zatajenje lijevog ventrikula, dok je zatajivanje desnog ventrikula najčešće posljedica zatajivanja lijevog ventrikula, ali i primarnih bolesti pluća (*cor pulmonale*) te rjeđe plućne embolije, infarkta desnog ventrikula, primarne plućne hipertenzije i ostalih stanja (6). Također, uzroci se razlikuju ovisno i o tipu srčanog zatajenja. Ishemijska srčana bolest učestalija je u pacijenata s HFrEF, a arterijska hipertenzija, fibrilacija atrijska, kronična bubrežna bolest i ne-kardiovaskularni komorbiditeti češće se nalaze u pacijenata s HFpEF. Pacijenti s HFmrEF prema ovim su karakteristikama sličniji su pacijentima s HFrEF jer dijele visoku prevalenciju ishemijske srčane bolesti te nižu prevalenciju fibrilacije atrijske i ne-kardiovaskularnih komorbiditeta. Preklapaju se i u demografskim karakteristikama, tj. češće se radi o muškarcima i mlađoj dobnoj skupini (20).

Drugi češći uzroci srčanog zatajenja su neishemijske dilatacijske kardiomiopatije, valvularne bolesti, metabolički poremećaji, toksična i lijekovima-inducirana oštećenja

miokarda, kronični poremećaji ritma i frekvencije te hipertrofična i restriktivna kardiomiopatija (5).

Svi dosad navedeni uzroci uglavnom uzrokuju zatajenje srca sa smanjenim srčanim minutnim volumenom (SMV), dok je zatajenje srca s visokim SMV puno rjeđe i posljedica je stanja koja smanjuju periferni vaskularni otpor poput hipertireoze, anemije i manjka vitamina B1 kada ni povećani SMV nije dostatan za zadovoljavajuću perfuziju perifernih tkiva (2).

#### 1.1.4. Patofiziologija

U srčanom zatajenju temeljni patofiziološki poremećaj nedostatnost je srca da udarni volumen povisi proporcionalno povišenju volumena i tlaka na kraju dijastole. To rezultira smanjenjem efektivnog arterijskog volumena krvi koje predstavlja glavnu hemodinamsku posljedicu srčanog zatajenja. Posljedična aktivacija brojnih unutarsrčanih i izvansrčanih kompenzacijskih mehanizama ima za cilj održati SMV i zadovoljavajuću tkivnu perfuziju (2).

Među izvansrčanim (ekstrinzičnim, neurohumoralnim) mehanizmima najvažniji su povećanje tonusa simpatikusa i aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). Povećani tonus simpatikusa odgovor je na stimulaciju karotidnih baroreceptora, a dovodi do povećane srčane kontraktilnosti i frekvencije, venokonstrukcije te vazokonstrukcije. S druge strane, povećano lučenje renina, posljedično smanjenom bubrežnom protoku i povećanom tonusu simpatikusa, dovodi do aktivacije RAAS sustava i povećane reapsorpcije natrija i vode. Svi ovi mehanizmi rezultiraju povećanjem venskog priljeva i očuvanjem prikladnog SMV (2).

Povećanje venskog priljeva uzrokuje i povećanje dijastoličkog punjenja i tlaka koji, prema Frank-Starlingovom mehanizmu, dovode do povećanja udarnog volumena što predstavlja jedan od najvažnijih unutarsrčanih kompenzacijskih mehanizama. Osim toga, srce intrinzično kompenzira tlačno opterećenje hipertrofijom, a volumno opterećenje dilatacijom miokarda čime se također, uz uvjet nenapredovanja patoloških procesa koji opterećuju srce, mogu uravnotežiti hemodinamski odnosi i održati SMV tijekom dužeg vremena (2).

Međutim, prilikom napredovanja patoloških zbivanja djelatna pričuva kompenzacijskih mehanizama neminovno se iscrpljuje, a procesi koji su dotada uspijevali održati SMV počinju preopterećivati srce. Tlačno i volumno opterećenje uzrokuju pad EF koji dovodi do pada SMV što još više potiče kompenzacijske mehanizme i dodatno povećava tlačno i volumno opterećenje uz dodatno smanjenje EF, čime se zatvara *circulus vitiosus* srčane dekompenzacije (2).

Iz ovakvih patofizioloških mehanizama dekompenzacije proizlazi i klinička slika karakterizirana sustavnim i/ili plućnim edemom s dispnejom koji su posljedica volumnog preopterećenja i pretjeranog zadržavanja soli i vode te umora, oligurije, tahikardije i slabog pulsa koji su posljedica sniženog efektivnog arterijskog volumena (2). Stoga će i terapija zatajenja srca biti usmjerena na prekidanje nesvršishodnog i pretjeranog odgovora ovih kompenzacijskih mehanizama (21).

### 1.1.5. Klinička prezentacija

Klinički znakovi i simptomi jedan su od temelja postavljanja dijagnoze srčanog zatajenja (Tablica 1). Međutim, zbog nedostatka dovoljne specifičnosti ne mogu samostalno služiti kao kriterij za postavljanje dijagnoze (1).

**Tablica 1.** Simptomi i znakovi srčanog zatajenja

| <b>Simptomi</b>  | <b>Znakovi</b>   |
|--|--|
| <u>Tipični:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dispneja i ortopneja</li> <li>- paroksizmalna noćna dispneja</li> <li>- smanjena tolerancija tjelesnog napora</li> <li>- umor, slabost, oticanje gležnjeva</li> </ul>   | <u>Više specifični:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- povišeni jugularni venski tlak</li> <li>- hepatojugularni refluks</li> <li>- 3. srčani ton (galopni ritam)</li> <li>- lateralno pomaknuti apikalni impuls</li> </ul>  |
| <u>Manje tipični:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- noćni kašalj</li> <li>- <i>wheezing</i></li> <li>- osjećaj nadutosti, gubitak apetita</li> <li>- zbunjenost, depresija</li> <li>- palpitanje</li> <li>- vrtoglavica, sinkopa</li> <li>- bendopneja</li> </ul> | <u>Manje specifični:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- porast tjelesne mase (&gt;2 kg/tjedan) ili gubitak tjelesne mase (napredno zatajenje srca), kaheksija</li> <li>- srčani šumovi, tahikardija, nepravilan puls, nizak tlak pulsa</li> <li>- periferni edemi, hepatomegalija, ascites, oligurija, hladne okrajine</li> <li>- krepitanje, pleuralni izljev, tahipneja, Cheyne-Stokesovo disanje</li> </ul> |

Prevedeno i prilagođeno prema: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.

U pacijenata sa zatajenjem lijevog ventrikula simptomi i znakovi odraz su plućne kongestije i niskog SMV i obuhvaćaju dispneju, noćni kašalj, ortopneju, umor, lateralno pomaknuti srčani vršak, pojavu 3. i 4. srčanog tona, inspiratorne hropce, tahikardiju, cijanozu, itd. S druge strane, u pacijenata s desnostranim zatajenjem prevladavaju simptomi i znakovi

periferne kongestije kao što su tjestasti edemi stopala i gležnjeva, osjećaj nadutosti, hepatomegalija, ascites i povećanje jugularnog venskog tlaka (6). Razlike u kliničkoj prezentaciji među pacijentima s HFrEF i HFpEF uglavnom nisu značajne, iako pacijenti s HFpEF mogu imati nešto češći otok gležnjeva, dispneju prilikom opterećenja i noćni kašalj (22). Također, simptomi i znakovi koji se najčešće javljaju u ranijim fazama srčanog zatajenja (npr. dispneja i umor) uglavnom imaju nisku specifičnost, ali pojava edema gležnjeva, povišenog jugularnog venskog tlaka, krepitacija, patoloških srčanih tonova, hepatojugularnog refleksa i ascitesa zbog visoke specifičnosti nedvojbeno upućuje na dijagnozu uznapredovalog srčanog zatajenja (8).

S obzirom na težinu simptoma i podnošenje opterećenja, NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikacija dijeli pacijente u 4 funkcionalna razreda koji su se pokazali pogodnima u diferenciranju pacijenata s obzirom na metode liječenja i prognozu bolesti (Tablica 2) (1).

**Tablica 2.** NYHA klasifikacija srčanog zatajenja

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>NYHA I</b>   | Bez ograničenja tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje dispneju, umor ili palpitacije.   |
| <b>NYHA II</b>  | Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. Prilikom mirovanja nema simptoma, ali umjerena tjelesna aktivnosti dovodi do dispneje, umora ili palpitacija.           |
| <b>NYHA III</b> | Ozbiljno ograničenje tjelesne aktivnosti. Prilikom mirovanja nema simptoma, ali aktivnost manja od uobičajene dovodi do dispneje, umora ili palpitacija.       |
| <b>NYHA IV</b>  | Nemogućnost obavljanja bilo kakve tjelesne aktivnosti bez nelagode. Simptomi su prisutni u mirovanju. Pri obavljanju tjelesne aktivnosti nelagoda se pojačava. |

Prevedeno i prilagođeno prema: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.

S obzirom na visoku opterećenost komorbiditetima u ovoj populaciji, često je klinička slika pacijenata otežana dodatnim podležećim stanjima koji pridonose smanjenju kvalitete života te povećanju stope hospitalizacija i mortaliteta. Neki od čestih komorbidnih stanja su kronični koronarni sindrom, fibrilacija atrijska, valvularne bolesti, hipertenzija, dijabetes, poremećaji rada tireoidne žlijezde, kronična bubrežna bolest, anemija, poremećaji tjelesne mase, elektrolitni poremećaji, KOPB i opstruktivna apneja tijekom spavanja, hiperlipidemija i maligne bolesti (1,12).

### 1.1.6. Dijagnoza

Dijagnoza srčanog zatajenja podrazumijeva prisustvo simptoma i/ili znakova srčanog zatajenja i objektivnih dokaza srčane disfunkcije (Tablica 3) (1).

**Tablica 3.** ESC kriteriji za dijagnozu srčanog zatajenja

| Kriterij | HFrEF              | HFmrEF             | HFpEF                    |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| 1        | Simptomi ± znakovi | Simptomi ± znakovi | Simptomi ± znakovi       |
| 2        | LVEF ≤ 40%         | LVEF 41-49%        | LVEF ≥ 50%               |
| 3        | -                  | -                  | Dijastolička disfunkcija |

Prevedeno i prilagođeno prema: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.

Dakle, nakon postavljenje sumnje na zatajenje srca na temelju kliničke slike i rizičnih čimbenika, za potvrdu dijagnoze potrebne su i objektivne dijagnostičke metode kojima se isključuje druga etiologija simptoma s kojima se pacijent prezentira:

- elektrokardiogramom (EKG) se u pacijenata sa srčanim zatajenjem najčešće utvrde poremećaji kao što su fibrilacija atrijska, Q valovi, hipertrofija lijevog ventrikula i produljeni QRS kompleksi, a uredan EKG nalaz smanjuje vjerojatnost ispravne dijagnoze;
- preporučuje se mjerenje natriuretskih peptida, najčešće NT-proBNP-a (engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) čije plazmatske koncentracije manje od 125 pg/mL smanjuju vjerojatnost ispravne dijagnoze, a nalaz je potrebno pažljivo uklopiti u rezultate ostalih kliničkih pretraga jer povišene vrijednosti mogu odgovarati i drugim stanjima (npr. akutni koronarni sindrom, plućna embolija, miokarditis, anemija, aritmije...);
- ehokardiografija se preporučuje kao glavna metoda procjene srčane funkcije, a osim LVEF procjenjuju se i drugi parametri važni u procjeni srčane funkcije i utvrđivanju etiologije zatajenja kao što su veličina klijetki i pretklijetki, postojanje hipertrofije lijevog ventrikula, poremećaji rada miokarda, funkcija desnog ventrikula, valvularna funkcija, procjena tlaka u plućnoj cirkulaciji i procjena dijastoličke funkcije, a uredan nalaz smanjuje vjerojatnost ispravne dijagnoze (1).

Obzirom na visoke negativne prediktivne vrijednosti navedenih postupaka, njihovi uredni nalazi gotovo da isključuju dijagnozu srčanog zatajenja te tada treba tragati za drugom etiologijom.

Dijagnoza HFpEF najzahtjevnija je jer podrazumijeva dodatni kriterij - objektivni dokaz strukturnih ili funkcionalnih abnormalnosti koji upućuje na postojanje dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula ili na postojanje povišenih tlakova punjenja lijevog ventrikula, uključujući povišenje NT-proBNP-a. Isti kriterij koristan je i pri postavljanju dijagnoze HFmrEF jer povećava vjerojatnost ispravne dijagnoze, međutim, nije obvezatan. Treba napomenuti i da se pacijente s HFrEF koji se kasnije prezentiraju s oporavljenom EF ne ubraja u skupinu s HFpEF, već u posebnu skupinu s HFimpEF (srčano zatajenje s oporavljenom EF, eng. *heart failure with improved EF*). Suprafiziološke vrijednosti EF (npr. iznad 65-70%) također se ne smiju zanemariti prilikom dijagnoze i trebaju pobuditi sumnju na patološke procese kao što su amiloidoza i hipertrofična kardiomiopatija (1).

Osnovni nalazi kao što su ureja, kreatinin, elektroliti, kompletna krvna slika, jetreni testovi i testovi funkcije tireoidne žlijezde preporučuju se kako bi se diferenciralo srčano zatajenje od drugih stanja, a u već utvrđenoj dijagnozi mogu pomoći u određivanju sistemskih posljedica srčanog zatajenja, određivanju prognoze i odabiru potencijalne terapije. Radiografsko snimanje pluća preporučuje se kako bi se istražili drugi potencijalni uzroci dispneje (npr. KOPB, karcinom pluća) ili utvrdili dodatni znakovi srčanog zatajenja (npr. plućna kongestija s Kerleyevim B linijama i kardiomegalija). Pri utvrđivanju etiologije i procjeni srčane funkcije dodatno se mogu izvršiti i radioizotopne slikovne pretrage, magnetska rezonancija, koronarografija i dr (1,6).

Prognoza ishoda u ovih pacijenata vrlo je složena. Utvrđeni su brojni neovisni pokazatelji lošijeg ishoda i višeg mortaliteta: niža tolerancija fizičke aktivnosti, starija dob, muški spol, povišene vrijednosti ureje, kreatinina, NT-proBNP-a i srčane frekvencije, snižene vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, serumskog natrija, hemoglobina, indeksa tjelesne mase, LVEF-a, prisutnost dispneje u mirovanju i dijabetesa te izostanak dugoročne terapije (8).

### **1.1.7. Liječenje**

Farmakoterapija predstavlja osnovu liječenja u svih pacijenata sa srčanim zatajenjem i treba je primijeniti prije razmatranja ostalih metoda, a konačni su ciljevi takve terapije smanjenje mortaliteta, prevencija učestalih hospitalizacija kao posljedica srčane

dekompenzacije te poboljšanje kliničkog statusa, funkcionalnih mogućnosti i kvalitete života (1).

Optimalna farmakološka terapija (OMT, engl. *optimal medical therapy*) predstavlja kombinaciju tri skupine lijekova uključene u modulaciju RAAS sustava i simpatičkog neurohumoralnog odgovora koje bi trebali uzimati svi pacijenti s HFrEF odmah po postavljanju dijagnoze, osim ako nisu kontraindicirani: (i) inhibitori angiotenzin-konvertaze (ACEi, engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) ili kombinacija antagonista receptora tipa 1 za angiotenzin II s inhibitorom neprilizina (ARNI, engl. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*); (ii) beta-blokatori (BB); (iii) antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA, engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*). ARNI se primjenjuje umjesto ACEi kada kombinacija ACEi/BB/MRA ne uzrokuje kliničko poboljšanje, ali prema važećim smjernicama pogodan je i kao prvolinijsko liječenje umjesto ACEi u kombinaciji s BB i MRA. Uz navedene, u svih pacijenata s HFrEF korisni su i inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (SGLT2i, engl. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*) koji inhibicijom reapsorpcije glukoze i natrija u bubregu potiču glukozuriju i natriurezu. Izvorno su se pokazali korisnima u pacijenata s dijabetesom tipa II, ali je naknadno dokazana dobrobit među svim pacijentima s HFrEF neovisno imaju li dijabetes kao komorbiditet. Svi ovi lijekovi, osim SGLT2i, započinju se uzimati u nižoj dozi, a cilj je dugoročnog liječenja postupna titracija tih doza naviše dok se ne postignu ciljne doze s maksimalnim učinkom. Glavni je značaj svih ovih skupina lijekova poboljšavanje sveukupnog preživljenja, ali i umanjjenje rizika hospitalizacija, umanjjenje simptoma i poboljšanje LVEF. Zbog toga ih se naziva i *lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti* te predstavljaju temelj farmakološkog liječenja srčanog zatajenja (1,8).

Među dodatnom terapijom HFrEF, korisnim su se pokazali i diuretici Henleove petlje koji mogu umanjiti težinu simptoma kongestije i povisiti toleranciju napora, međutim, njihov učinak na smanjenje mortaliteta nije dokazan. Pacijenti uglavnom samotitriraju doze diuretika ovisno o simptomima i znakovima kongestije, a učestalost upotrebe niža je u pacijenata koji istodobno primjenjuju ARNI, MRA ili SGLT2i zbog njihovih neovisnih diuretskih svojstava. Nadalje, primjenjuju se i čisti antagonist receptora tipa 1 za angiotenzin II (ARB, engl. *angiotensin receptor blockers*), najčešće umjesto ACEi i ARNI ako je njihova upotreba ograničena zbog intolerancije (npr. kašlja, angioedema, hipotenzije) (1). Ako se ni jedan od lijekova iz skupine modulatora RAAS sustava ne može tolerirati, ne uzrokuje kliničko poboljšanje ili je kontraindiciran zbog hiperkalemije i renalne insuficijencije treba razmotriti primjenu kombinacije izosorbid-dinitrata i hidralazina (23). Digoksin se primjenjuje u pacijenata sa simptomatskim HFrEF u sinus ritmu zajedno s OMT u cilju smanjenja rizika



hospitalizacije, a može biti koristan i u pacijenata s HFrEF i fibrilacijom atrijske s brzim ventrikularnim odgovorom kada se iscrpe druge terapijske opcije. Primjenu ivabradina treba razmotriti u pacijenata s LVEF  $\leq 35\%$  i sinus ritmom frekvencije  $\geq 70/\text{min}$  koji su simptomatski unatoč maksimalno toleriranim dozama BB ili intoleranciji BB u cilju smanjenja hospitalizacija i rizika kardiovaskularne smrtnosti (1).

U pacijenata s HFmrEF primjenjuju se kombinacije ACEi ili ARNI, BB i MRA, a slično kao i u pacijenata s HFrEF moguća je primjena ARB i diuretika (1).

U pacijenata s HFpEF se niti jedna farmakoterapijska opcija osim SGLT2i nije pokazala učinkovita u značajnijem smanjenju mortaliteta i morbiditeta. Stoga u ovoj skupini pacijenata ne postoje jasne smjernice za primjenu lijekova, već bi se trebalo usmjeriti na liječenje postojećih komorbiditeta i uzroka srčanog zatajenja (1). Većina pacijenata s HFpEF uzima neke od lijekova iz skupina ACEi, ARB, BB ili MRA u cilju liječenja hipertenzije i koronarne bolesti koji su česti u ovoj populaciji, a u simptomatskoj terapiji je, slično kao i u HFrEF i HFmrEF, opravdana upotreba diuretika (1,24).

Uz navedeno specifično liječenje srčanog zatajenja potrebno je liječenje i pridruženih stanja i komorbiditeta. U pacijenata s fibrilacijom atrijske potrebna je kontrola ritma ili frekvencije uz prevenciju tromboembolijskih incidenata primjenom oralne antikoagulacijske terapije. U cilju sprječavanja napredovanja srčanog zatajenja pacijenti s koronarnim sindromom mogu zahtijevati primjenu revaskularizacijskih intervencija, a pacijenti s valvularnim bolestima zamjenu zalistaka. Potrebna je i terapija hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije, anemije i drugih komorbiditeta (1).

Od nefarmakoloških mjera najvažnije je smanjiti unos soli kako bi se umanjilo zadržavanje tekućine te redovita i umjerena tjelesna aktivnost (6). Edukacija pacijenata o vlastitom zdravlju, briga o životnim navikama, pravilna primjena farmakološke terapije, psihološka podrška i redoviti pregledi najvažnije su komponente dugoročnog liječenja srčanog zatajenja (1).

Uz navedene farmakološke i nefarmakološke metode, u određene skupine pacijenata usporedno se primjenjuju i naprednije invazivne metode liječenja koje podrazumijevaju implantaciju srčanih elektroničkih uređaja kojima je cilj resinkronizacijsko liječenje i/ili prevencija iznenadne srčane smrti. U tu se svrhu u odabраних pacijenata sa HFrEF primjenjuju implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD, engl. *implantable cardioverter-defibrillator*) i srčana resinkronizacijska terapija (CRT, engl. *cardiac resynchronization therapy*). Primjena ovih uređaja u HFmrEF i HFpEF prema važećim smjernicama nije preporučena zbog nedostatka dokaza djelotvornosti u toj skupini pacijenata (1).

ICD uređaj namijenjen je prepoznavanju i dokidanju malignih srčanih tahiaritmija, posebice ventrikularne tahikardije (VT) i ventrikularne fibrilacije (VF), a sastoji se od generatora impulsa koji se najčešće ugrađuje u potkožno tkivo lijeve pektoralne regije i kateterskih elektroda koje se venskim pristupom postavljaju unutar srčanih šupljina. Ovisno o broju i mjestu implantiranih elektroda ICD uređaje dijelimo na: (i) jednokomorne, u kojima jedna elektroda stimulira desni ventrikul ili desni atrij; (ii) dvokomorne, u kojima jedna elektroda stimulira desni atrij, a druga desni ventrikul i (iii) trokomorne u kojima postoji dodatna (treća) elektroda u lijevom ventrikulu kada se u jednom uređaju objedinjuju funkcije i ICD i CRT uređaja (kardioresinkronizacija), a odabir vrste uređaja ovisi o specifičnim potrebama pacijenta (25,26).

U pacijenata sa srčanim zatajivanjem se ICD uređaji primjenjuju u primarnoj i sekundarnoj prevenciji nagle srčane smrti nastale zbog malignih aritmija, a za razliku od samostalne primjene antiaritmjskih lijekova, pokazali su i učinak na smanjenje sveukupnog mortaliteta. Za primarnu prevenciju nagle srčane smrti i mortaliteta, indicirani su u simptomatskih pacijenata NYHA razreda II ili III kojima je LVEF  $\leq 35\%$  unatoč OMT u trajanju  $\geq 3$  mjeseca, ako se očekuje preživljenje značajno dulje od 1 godine s dobrim funkcionalnim statusom (1). ICD je indiciran neovisno o etiologiji zatajenja, ali u pacijenata s ishemijskom etiologijom trenutno postoji viša razina dokaza djelotvornosti nego u pacijenata s neishemijskom etiologijom u kojih nije dokazano značajno smanjenje mortaliteta već bi u toj skupini korist mogli imati samo pacijenti mlađi od 70 godina (1,27). Nadalje, primjena nije indicirana unutar 40 dana od infarkta miokarda niti u pacijenata NYHA razreda IV s ozbiljnim simptomima refraktornim na farmakoterapiju koji nisu kandidati za CRT, mehaničku cirkulacijsku potporu ili transplantaciju srca. U sekundarnoj prevenciji, primjena ICD uređaja indicirana je u pacijenata koji su se oporavili od ventrikularne aritmije koja je uzrokovala hemodinamsku nestabilnost i u kojih se očekuje preživljenje značajno dulje od 1 godine s dobrim funkcionalnim statusom, u odsutnosti reverzibilnih uzroka i osim ako se aritmija pojavila < 48 sati nakon infarkta miokarda (1). Uz ICD, u odabranih pacijenata primjenjuje se i CRT, a kao pogodna alternativa recentno se pokazala i elektrostimulacija Hisovog snopa (engl. *His bundle pacing*) i lijeve grane Hisovog snopa (engl. *left bundle branch pacing*) (28-30).

U naprednom srčanom zatajenju kada su prisutni ozbiljni i perzistentni simptomi (NYHA razred III i IV) uz izraženu srčanu disfunkciju unatoč primjeni OMT, treba razmotriti primjenu uređaja za kratkotrajnu ili dugoročnu mehaničku cirkulacijsku potporu te srčanu transplantaciju kao posljednju terapijsku mogućnost u pacijenata sa srčanim zatajivanjem (1).

## 1.2. Kardioresinkronizacijska terapija

### 1.2.1. Mehanizam

Sistolička funkcija u pacijenata s HFrEF i dilatacijskom kardiomiopatijom dodatno može biti narušena mehaničkom disocijacijom rada ventrikula koja se očituje izostankom usklađene i sinkronizirane kontrakcije septuma i lateralne stijenke lijevog ventrikula (intraventrikularna desinkronizacija), lijevog i desnog ventrikula (interventrikularna desinkronizacija) te atrija i ventrikula (atrioventrikularna desinkronizacija). Ovakva patološka gibljivost miokarda mehanička je manifestacija oštećenog intraventrikularnog provođenja, najčešće bloka lijeve grane (LBBB, engl. *left bundle branch block*), koji izmjenjuje vrijeme i uzorak fiziološke kontrakcije pojedinih dijelova miokarda. Dijelovi miokarda koji se odgođeno aktiviraju posljedično ventrikularnoj desinkronizaciji pokazuju povećano iskorištavanje kisika te promjene u funkciji mitohondrija, prometu kalcija i beta-adrenergičnom odgovoru. Ovakvi procesi zajedno dovode do oštećenja djelotvornost srčane kontrakcije, sistoličke funkcije i punjenja srca te su povezani s pogoršanjem simptoma, bržim napredovanjem srčanog zatajenja i povećanjem mortaliteta (5,31,32).

Cilj kardioresinkronizacijske terapije ponovno je uspostavljanje usklađene i svrsishodne kontrakcije svih dijelova miokarda tijekom cijelog srčanog ciklusa. U tu se svrhu primjenjuju CRT uređaji koji se postavljaju slično kao obični ICD uređaji i elektrostimulatori, ali uz razliku postojanja triju elektroda koje vrše stimulaciju triju srčanih šupljina (biventrikularna, trokomorna elektrostimulacija). Elektrode se postavljaju u aurikulu desnog atrija i vršak desnog ventrikula, a dodatna treća elektroda se kroz koronarni sinus i njegove ogranke ugrađuje epikardijalno na lateralnu stijenku lijevog ventrikula što omogućuje elektrostimulaciju u sve tri komore i postizanje intraventrikularne, interventrikularne i atrioventrikularne sinkronizacije kontrakcije. Ovisno o postojanju funkcije kardioverzije i defibrilacije, CRT uređaje dijelimo na CRT-P uređaje (engl. *CRT-pacemakers*) koji isključivo imaju funkciju resinkronizacijske elektrostimulacije i CRT-D uređaje (engl. *CRT-defibrilators*) koje združuju funkciju ICD-a i resinkronizacijske elektrostimulacije (5,26).

Remodeliranje miokarda, posebice dilatacija lijevog ventrikula, završni je stadij napredovanja sistoličkog zatajenja koji nagoviješta lošu prognozu, a obratno remodeliranje (engl. *reverse remodeling*) u kojem se taj proces pokušava zaustaviti ili čak obrnuti važan je cilj svih terapijskih pristupa u srčanom zatajenju. Kardioresinkronizacijska terapija pokazala je povezanost s procesom obratnog remodeliranja s pozitivnim i značajnim napretkom u završnom

sistoličkom i dijastoličkom volumenu lijeve klijetke, LVEF-u, vremenu punjenja lijevog ventrikula i drugim parametrima (33). Resinkronizacijski uređaj se stoga pokazao djelotvoran u značajnom poboljšavanju srčane funkcije, kliničke slike, tolerancije fizičke aktivnosti, kvalitete života i smanjenju ukupnog mortaliteta i morbiditeta te je zbog toga danas neizostavan dio liječenja srčanog zatajenja u pacijenata koji za to imaju indikaciju (1,33).

### 1.2.2. Indikacije

Navedeni benefiti kardioresinkronizacijske terapije vidljivi su samo u pažljivo odabranih pacijenata u kojih postoji sumnja na ventrikularnu desinkronizaciju. Takvi se pacijenti klinički prepoznaju po produljenom i morfološki izmijenjenom QRS kompleksu u EKG zapisu koji je glavni kriterij odabira kandidata za CRT. Stoga se primjena CRT uređaja:

- preporučuje simptomatskim pacijentima u sinus ritmu (SR) s  $LVEF \leq 35\%$ , širinom  $QRS \geq 150$  ms i LBBB morfologijom QRS kompleksa, unatoč primjeni OMT
- treba razmotriti u simptomatskih pacijenata u SR s  $LVEF \leq 35\%$ , širinom QRS 130-149 ms i LBBB morfologijom QRS kompleksa, unatoč primjeni OMT
- treba razmotriti u simptomatskih pacijenata u SR s  $LVEF \leq 35\%$ , širinom  $QRS \geq 150$  ms i ne-LBBB morfologijom QRS kompleksa, unatoč primjeni OMT
- može razmotriti u simptomatskih pacijenata u SR s  $LVEF \leq 35\%$ , širinom QRS 130-149 i ne-LBBB morfologijom QRS kompleksa, unatoč primjeni OMT.

U pacijenata s LBBB i širinom  $QRS < 130$  ms, neovisno o ehokardiografskim parametrima disinkronije, primjena CRT kontraindicirana je zbog mogućih negativnih učinaka, a u pacijenta s blokom desne grane nije dokazan benefit pri pokušaju resinkronizacijskog liječenja (1,34).

U slučaju permanentne fibrilacije atriya, CRT treba razmotriti u pacijenata s NYHA razredom III-IV i  $LVEF \leq 35\%$  unatoč OMT, ako uz fibrilaciju atriya imaju intrinzičnu širinu  $QRS \geq 130$  ms uz obveznu strategiju očuvanja visokog udjela biventrikularne stimulacije. Ako je udio biventrikularne stimulacije  $< 90-95\%$  treba razmotriti opciju kontrole frekvencije ventrikula ablacijom AV čvora. CRT se također preporučuje svim pacijentima s HF<sub>r</sub>EF (a treba ga razmotriti i u pacijenata s HF<sub>m</sub>rEF umjesto elektrostimulatora) koji su uz simptomatsku fibrilaciju atriya s nekontroliranom srčanom frekvencijom kandidati za ablaciju AV čvora, neovisno o širini QRS kompleksa (34).

Nadalje, u stanjima snižene LVEF, apikalna elektrostimulacija desnog ventrikula mijenja obrazac ventrikularne aktivacije i kontrakcije što može uzrokovati elektrostimulacijom

induciranu kardiomiopatiju (PICM, engl.  *pacing-induced cardiomyopathy*) i dodatno pogoršati srčanu desinkronizaciju (1,35). Stoga je CRT indiciran pacijentima s HFrEF neovisno o NYHA statusu i širini QRS koji imaju indikaciju za ventrikularnu stimulaciju za atrioventrikularni blok (AV blok) visokog stupnja. Također, kandidati su i svi pacijenti s LVEF  $\leq 35\%$  koji već imaju elektrostimulator ili ICD uređaj i naknadno razviju pogoršanje srčanog zatajenja unatoč OMT, a koji imaju značajno visok udio ventrikularne stimulacije (1).

Odabir vrste samog CRT uređaja (CRT-P ili CRT-D) ovisi o karakteristikama pojedinog pacijenta, ali u pacijenata u sinus ritmu koji imaju indikacije za ICD, a uz to prisutnu LBBB morfologiju QRS kompleksa i širinu QRS  $> 130$  ms treba prije razmotriti primjenu CRT-D uređaja. Međutim, trenutačno nema dokaza da je CRT-P inferioran CRT-D uređaju u smanjenju ukupnog mortaliteta i morbiditeta (1).

### **1.2.3. Predskazatelji povoljnog odgovora kardioresinkronizacijskog liječenja**

Širina QRS kompleksa najvažniji je predskazatelj povoljnog terapijskog odgovora na resinkronizacijsko liječenje. Međutim, morfologija QRS kompleksa je također povezana s povoljnim odgovorom na terapiju, a pacijenti s tipičnim LBBB pokazuju veću vjerojatnost povoljnijih ishoda, iako pivotalne studije nisu jasno definirale morfologiju LBBB (1,34).

Pacijenti s ishemijskom etiologijom srčanog zatajenja također su podložniji slabijem napretku funkcije lijevog ventrikula, najviše zbog ožiljnog tkiva u miokardu koje ima manju vjerojatnost povoljne remodelacije. Međutim, ne postoje dokazi da takvi pacijenti imaju lošiju korist od CRT uređaja te bi prilikom postavljanja uređaja u tih pacijenata trebalo izbjeći implantaciju elektroda na ožiljno promijenjeni miokard (1).

Jedna od važnih odrednica uspjeha CRT-a je i učinkovitost postizanja biventrikularne elektrostimulacije, tj. sinkronizacije rada lijevog i desnog ventrikula. Opservacijske studije pokazale su pogoršanje prognoze u pacijenata s udjelom biventrikularne stimulacije manjim od 98%. Ovo predstavlja poseban problem u pacijenata s fibrilacijom atriya obzirom da je u tom stanju dodatno smanjena učinkovitost biventrikularne stimulacije koja se rijetko može postići bez ablacije AV čvora (1,34).

U odnosu na muškarce, žene pokazuju veću vjerojatnost povoljnog odgovora na terapiju što se vjerojatno može pripisati manjoj veličini lijevog ventrikula i razlikama u etiologiji zatajenja. Primjenu CRT uređaja ne treba razmatrati u asimptomatskih pacijenata ni pacijenata NYHA razreda IV završnog stadija zatajenja srca koji su na terapiji inotropnim lijekovima (36).

Također, u dobro odabranih kandidata, razlozi suboptimalnog odgovora na terapiju mogu biti i loše postavljena ili dislocirana elektroda i odsutnost ventrikularne desinkronizacije (33).

Za uspjeh CRT, osim postizanja što boljih implantacijskih parametara, potrebno je liječenje i drugih pridruženih stanja kao što su aritmije, ishemija miokarda, plućna hipertenzija i disfunkcija desnog ventrikula, tiroidna disfunkcija i valvularne bolesti srca, posebice mitralna regurgitacija. Među važnim predskazateljima povoljnog odgovora na kardioresinkronizaciju svakako su i anemija i deficijencija željeza (32,36).

Sva ova stanja mogu utjecati na izostanak odgovora na kardioresinkronizacijsko liječenje ili neuspjeh same terapije u određene skupine pacijenata (tzv. pacijenti bez odgovora na terapiju, eng. *non-responders*). Ako se utvrdi da pacijent ima suboptimalni odgovor na CRT, potrebno je uložiti napore kako bi se otkrili i liječili ovi reverzibilni uzroci (32,36).

#### **1.2.4. Sideropenija u pacijenata na kardioresinkronizacijskoj terapiji**

Deficijencija željeza (sideropenija) česta je pojava u pacijenata s kroničnim srčanim zatajenjem s prevalencijom do oko 55%. Točan uzrok nastanka sideropenije u ovoj populaciji nije poznat, ali vjerojatno je povezan s povećanim gubitkom, smanjenim unosom i apsorpcijom (npr. malnutricija, crijevna kongestija) i/ili oštećenim metabolizmom željeza uzrokovanim kroničnom upalnom aktivacijom u sklopu srčanog zatajivanja. U pacijenata sa srčanim zatajenjem, sideropenija se definira kao razina serumskog feritina niža od 100 ng/mL ili razina serumskog feritina 100-300 ng/mL uz saturaciju transferina nižu od 20% (1).

U pacijenata s CRT uređajem pojavnost sideropenije slična je kao i u ukupnoj populaciji pacijenata sa srčanim zatajenjem i iznosi oko 56% (37). Patološki učinak sideropenije vidljiv je pri promatranju energijskog metabolizma miokarda u kojem željezo ima važnu fiziološku ulogu i služi kao kofaktor antioksidativnim enzimima, enzimima oksidativne fosforilacije i drugim enzimima energijskog metabolizma. Izražaj i aktivacija tih enzima povećava se kao dio standardnog terapijskog učinka CRT što dovodi do pokretanja procesa obrnute remodelacije miokarda i pozitivnih učinaka CRT na kliničku sliku. Deficijencija željeza kao kofaktora ograničava takvu enzimsku aktivnost, a posljedični poremećaj staničnog energijskog metabolizma usporava procese obrnute remodelacije, ograničava poboljšavanje funkcionalnog statusa i LVEF te usporava druge pozitivne procese inače potaknute s CRT. Posljedice sideropenije i poremećenog energijskog metabolizma vidljive su i u narušenom tzv. „pozitivnom odnosu srčane sile i frekvencije“ (Treppeov ili Bowditchev fenomen, engl. *positive force-frequency relationship*). U fiziološkim uvjetima pri višim srčanim frekvencijama dolazi

do neproporcionalno visokog autoregulacijskog povećanja srčane kontraktilnosti i posljedičnog povećanja SMV. U stanjima poremećenog energijskog metabolizma, miokard ne može osigurati dovoljnu količinu energije kako bi se takav odnos očuvao pa se u ovih pacijenata nalazi smanjena kontraktilna pričuva te nemogućnost odgovarajućeg povećanje snage srčane kontrakcije i SMV pri višim srčanim frekvencijama, najčešće prilikom tjelesne aktivnosti (37,38).

Neovisno o progresiji i nastanku sideropenične anemije i vrijednostima hemoglobina, sideropenija je povezana s reduciranim funkcionalnim statusom, lošom tolerancijom tjelesne aktivnosti, povećanim rizikom za hospitalizacije i kardiovaskularnim mortalitetom (37). Oralna suplementacija željezom nije preporučena kao terapijska opcija jer nije pokazala djelotvornost u poboljšanju bilo kojeg od ovih ishoda. U simptomatskih pacijenata s niskom LVEF stoga treba razmotriti provođenje intravenske terapije željezo-karboksimaltozom koja je pokazala djelotvornost u ublažavanju simptoma, poboljšanju tolerancije tjelesne aktivnosti i opće kvalitete života te smanjenju rizika hospitalizacija (1).

Zbog svega ranije navedenog, rano prepoznavanje sideropenije od velikog je značaja u slijedu dijagnostičko-terapijskih postupaka u svih pacijenata sa srčanim zatajenjem, a određivanje razine željeza i drugih parametara metabolizma željeza treba rutinski provoditi i u novodijagnosticiranih pacijenata. Utvrđivanje sideropenije, neovisno o vrijednostima hemoglobina, treba potaknuti provođenje prikladnih mjera kako bi se otkrio podležeći uzrok, a započinjanje pravovremenog liječenja ključno je kako bi se spriječili negativni utjecaji manjka željeza na metabolizam miokarda i potencijalno povratila sposobnost obrnute remodelacije miokarda kao temelja za kontinuirani oporavak kardioresinkronizacijom liječenih pacijenata.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Glavni cilj rada utvrditi je prevalenciju deficijencije željeza u pacijenata sa srčanim zatajenjem i primijenjenom resinkronizacijskom terapijom (CRT).

## **2.1. Specifični ciljevi**

1. Utvrditi temeljne demografske, anamnestičke, kliničke i laboratorijske karakteristike svih pacijenata sa srčanim zatajenjem na kardioresinkronizacijskoj terapiji.

2. Definirati i odrediti podskupinu pacijenata s deficijencijom željeza i utvrditi opću stopu prevalencije deficijencije željeza među svim pacijentima s CRT.

3. Usporediti temeljne demografske, anamnestičke, kliničke i laboratorijske pokazatelje između pacijenata s deficijencijom željeza i bez deficijencije željeza.

4. Utvrditi utjecaj i povezanost deficijencije željeza s kliničkom prezentacijom i laboratorijskim pokazateljima.

## **2.2. Hipoteze**

Temeljem utvrđenih ciljeva i pregledane literature definirane su sljedeće hipoteze:

H<sub>1</sub>: Pacijenti sa sideropenijom ne razlikuju se značajno od pacijenata bez sideropenije u općim demografskim i antropometrijskim pokazateljima.

H<sub>2</sub>: Pacijenti sa sideropenijom imaju značajno lošiju kliničku prezentaciju u usporedbi s pacijentima bez sideropenije.

H<sub>3</sub>: Pacijenti sa sideropenijom ne razlikuju se u zastupljenosti većine specifičnih komorbiditeta i specifičnih farmakoterapijskih opcija u liječenju.

H<sub>4</sub>: Pacijenti sa sideropenijom imaju značajno lošije laboratorijske nalaze crvene krvne slike i lošije pokazatelje metabolizma željeza.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovo presječno kliničko istraživanje provedeno je na Zavodu za aritmije Klinike za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split). U istraživanje je uključen 121 pacijent sa srčanim zatajenjem i implantiranim srčanim elektroničkim uređajem u svrhu kardioresinkronizacijske terapije (CRT) koji je dao svoj pristanak za sudjelovanje. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je provođenje ovog istraživanja (Klasa: 500-03/23-01/31; Ur. broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02).

### **3.2. Uzorak ispitanika**

U istraživanje su uključeni svi pacijenti s dijagnozom srčanog zatajenja koji se prate u ambulanti za kontrolu elektrostimulatora Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC Splita nakon ugradnje CRT uređaja. Uvidom u arhivu Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split i elektronske zapise Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC-a Split definirana je početna ciljna skupina od 138 pacijenata koji zadovoljavaju kriterij uključenja te su izdvojeni njihovi kontaktni podaci.

Nakon obavljenih telefonskih razgovora sa svim pacijentima u kojima su bili informirani o cilju, rizicima i benefitima sudjelovanja, iz istraživanja je isključeno 14 ispitanika. Dvoje ispitanika odmah je odbilo sudjelovanje. Desetero ispitanika bilo je zainteresirano, ali zbog udaljenosti od KBC-a Split nisu mogli sudjelovati u periodu provođenja studije. Dvoje ispitanika naknadno je isključeno iz istraživanja zbog nevažećeg dopunskog osiguranja i potrebe plaćanja laboratorijske dijagnostike. Uz ovih 14 ispitanika, u daljnjem tijeku istraživanja isključeno je dodatnih troje ispitanika koji su prihvatili sudjelovanje, ali nisu pristupili istraživanju u tri uzastopna zakazana termina. Isključenjem ovih 17 ispitanika definiran je završni uzorak od 121 pacijenta koji su analizirani u ovom istraživanju.

### **3.3. Tijek istraživanja i postupci**

Pacijentima koji su prihvatili sudjelovanje telefonski su zakazani pregledi koji su od ožujka do svibnja 2023. provedeni u ambulanti za kontrolu elektrostimulatora Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split. Po dolasku su pacijenti ponovno informirani o ciljevima studije nakon čega su potpisali Informirani pristanak o sudjelovanju.

Pacijenti su potom dali iscrpne demografske te anamnestičke podatke o trenutnoj bolesti i simptomima, trenutnim terapijskim mjerama, povijesti bolesti, prethodnim hospitalizacijama i antropometrijskim parametrima. Navedene informacije naknadno su nadopunjene i provjerene uvidom u arhivu i BIS. Potom je pacijentima izmjeren sistolički i dijastolički arterijski krvni tlak upotrebom oscilometrijske metode. Temeljni srčani ritam određen je ehokardiografskim zapisom i/ili interogacijom CRT uređaja. Na koncu je pacijentima izvađena krv punkcijom perifernih vena, a uzorci su analizirani u Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split.

### **3.4. Uzorak varijabli**

Od demografskih i antropometrijskih varijabli prikupljeni su podaci o dobi, spolu, tjelesnoj visini i tjelesnoj masi pacijenata. Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je kao količnik tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine. Nadalje, iz anamneze su izdvojeni podaci o vrsti i datumu ugradnje CRT uređaja te o datumu reimplantacije uređaja ako je ista bila provedena. Iz povijesti bolesti zabilježeno je prisustvo svih komorbiditeta i hospitalizacija u sklopu dekompenzacije srčanog zatajenja. Od komorbiditeta su u ovom istraživanju analizirana sljedeća specifična stanja: arterijska hipertenzija, šećerna bolest tip II, moždani udar, valvularne bolesti, ishemijska srčana bolest, onkološke bolesti, KOPB, hipotireoza i kronično bubrežno zatajenje. Za potrebe ovog istraživanja pozitivna anamneza ishemijske srčane bolesti definirana je kao prisustvo bilo kojeg oblika kronične koronarne bolesti, preboljelog akutnog koronarnog sindroma, potpornica nakon perkutane koronarne intervencije ili premosnica nakon kirurške revaskularizacije koronarnog krvotoka. Uz navedena stanja određeno je i je li pacijent aktivni pušač.

Od kliničkih pokazatelja prikupljeni su podaci o sistoličkom i dijastoličkom arterijskom tlaku, temeljnom ritmu te trenutnim simptomima i toleranciji tjelesnog napora. Na temelju tih podataka pacijenti su svrstani u jedan od četiri NYHA razreda. Nadalje, uzeti su iscrpni podaci o trenutnom farmakoterapijskom liječenju, a lijekovi su zatim podijeljeni u skupine: beta blokatori, ARNi, ACEi, ARB, MRA, SGLT2i, diuretici, statini, antiagregacijska i antikoagulantna terapija.

Laboratorijske pretraga u ovom istraživanju obuhvaćale su kompletnu krvnu sliku, parametre metabolizma i pohrane željeza te druge opće parametre važne za procjenu stanja ovih pacijenata. Završni panel uključuje sljedeće parametre: leukocite, eritrocite, hemoglobin, hematokrit, prosječni volumen eritrocita (MCV), prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu

(MCH), prosječnu koncentraciju hemoglobina u eritrocitu (MCHC), širinu distribucije volumena eritrocita (RDW), trombocite, udio hipokromnih eritrocita, retikulocite, sadržaj hemoglobina u retikulocitima (CHr), ureju, kreatinin, procjenu glomerularne filtracije (eGFR), C-reaktivni protein (CRP), feritin, NT-proBNP, serumsko željezo, nezasićeni kapacitet vezivanja željeza (UIBC), ukupni kapacitet vezivanja željeza (TIBC) i saturaciju transferina (TSAT). Također, utvrđeni su i mogući poremećaji morfologije eritrocita: mikrocitoza, makrocitoza, hipokromija i anizokromija.

Deficijencija željeza (sideropenija) definirana je kao razina serumskog feritina niža od 100 ng/mL (apsolutna sideropenija) ili razina serumskog feritina 100-300 ng/mL uz saturaciju transferina nižu od 20% (funkcionalna sideropenija). Anemija je u žena definirana kao razina hemoglobina ispod 12 g/dL, a u muškaraca ispod 13 g/dL (1).

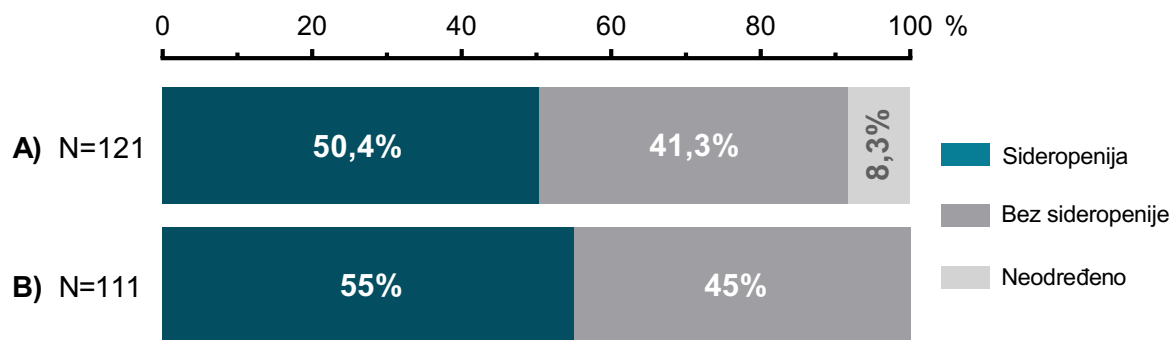
### **3.5. Statistička obrada podataka**

Sve kvantitativne kontinuirane varijable prikazane su kao medijan s pridruženim interkvartilnim rasponom (IKR), a kategorijske varijable kao apsolutne frekvencije s pridruženim postotkom. Pravilnost distribucije kontinuiranih varijabli procijenjena je korištenjem Shapiro-Wilk testa. Sve varijable koje su pratile normalnu raspodjelu uspoređivane su Studentovim t-testom ili jednosmjernom analizom varijance (ANOVA) s *post hoc* Tukey HSD testom. Varijable koje su značajno odstupale od normalne raspodjele uspoređivane su Mann-Whitneyjevim testom ili Kruskal-Wallis ANOVA testom s *post hoc* Dunnovim testom višestrukih usporedbi. Razlike među kategorijskim varijablama određene su  $\chi^2$  (hi-kvadrat) testom i Fisherovim testom pri niskim frekvencijama. Korelacije među varijablama utvrđene su Spearmanovim koeficijentom korelacije. Sve statističke značajnosti tumačene su na razini 0,05. Podaci su analizirani korištenjem statističkog programskog paketa IBM SPSS Statistics, v20 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Za grafičku analizu i vizualizaciju korišten je programski paket GraphPad Prism v8.4.2 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

## **4. REZULTATI**

U ovom istraživanju prikupljeni su podaci o 121 pacijentu s dijagnozom srčanog zatajenja na kardioresinkronizacijskom liječenju u KBC Split. Većina ispitanika muškog je spola (66,9%), prosječne dobi 72 (IKR: 67-77) godine. Pacijenti većinom imaju ugrađen CRT-D uređaj (53,7%), a prosječno trajanje kardioresinkronizacijskog liječenja je 3 (IKR: 1-6) godine.

U svrhu određivanja prevalencije sideropenije kao glavnog ishoda ovog istraživanja, pacijenti su podijeljeni u tri skupine: pacijente s dokazanom sideropenijom (N=61; 50,4%), pacijente bez dokazane sideropenije (N=50; 41,3%) i pacijente čiji se status željeza nije mogao odrediti zbog nedostatka laboratorijskih vrijednosti feritina i/ili saturacije transferina (N=10; 8,3%) (Slika 1A). Ukupna prevalencija sideropenije definirana je stoga kao udio pacijenata s dokazanom sideropenijom među svim pacijentima s utvrđenim statusom željeza (N=111), a iznosila je 55% (Slika 1B). Među pacijentima sa sideropenijom, 54 (88,5%) ima apsolutnu, a samo 7 (11,5%) funkcionalnu sideropeniju.



**Slika 1.** Prevalencija sideropenije u ukupnom uzorku (A) i u poduzorku s isključenom skupinom pacijenata bez jasno definiranog statusa željeza (B).

Stoga se daljnji rezultati uglavnom oslanjaju na usporedno prikazivanje razlika između pacijenata sa sideropenijom i pacijenata bez sideropenije na definiranom poduzorak od N=111 pacijenata s utvrđenim statusom željeza (Slika 1B). Nakon utvrđivanja prevalencije prvi cilj bio je prikazati temeljne demografske i kliničke karakteristike u cijelom uzorku te ih potom usporediti između pacijenata bez sideropenije i pacijenata sa sideropenijom (Tablica 1).

**Tablica 4.** Usporedba temeljnih demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata

|                                       |                    | <b>Svi<br/>(N=121)</b>     | <b>Bez sideropenije<br/>(N=50)</b> | <b>Sa sideropenijom<br/>(N=61)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
|                                       |                    | Medijan (IKR)<br>ili N (%) | Medijan (IKR)<br>ili N (%)         | Medijan (IKR)<br>ili N (%)         |          |
| Dob (godine)                          |                    | 72 (67 - 77)               | 72 (66 - 76)                       | 72 (69 - 78)                       | 0,207*   |
| Spol                                  | Muškarci           | 81 (66,9%)                 | 37 (74%)                           | 37 (60,7%)                         | 0,138†   |
|                                       | Žene               | 40 (33,1%)                 | 13 (26%)                           | 24 (39,3%)                         |          |
| Visina (cm)                           |                    | 176 (170 - 184)            | 178 (172 - 185)                    | 175 (168 - 180)                    | 0,028‡   |
| Masa (kg)                             |                    | 82 (73 - 95)               | 85,5 (75 - 100)                    | 80 (73 - 93)                       | 0,100*   |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> |                    | 26,6 (24,0 - 29,8)         | 26,5 (24,2 - 30,6)                 | 26,7 (23,9 - 29,3)                 | 0,727*   |
| Aktivno pušenje                       | Ne                 | 99 (82,5%)                 | 39 (78%)                           | 53 (88,3%)                         | 0,145†   |
|                                       | Da                 | 21 (17,5%)                 | 11 (22%)                           | 7 (11,7%)                          |          |
| Trajanje liječenja (godine)           |                    | 3 (1 - 6)                  | 4 (2 - 6)                          | 2 (1 - 5)                          | 0,083*   |
| Vrsta uređaja                         | CRT-P <sup>b</sup> | 56 (46,3%)                 | 21 (42%)                           | 31 (50,8%)                         | 0,354†   |
|                                       | CRT-D <sup>c</sup> | 65 (53,7%)                 | 29 (58%)                           | 30 (49,2%)                         |          |
| Reimplantacija uređaja                | Ne                 | 95 (78,5%)                 | 38 (76%)                           | 48 (78,7%)                         | 0,736†   |
|                                       | Da                 | 26 (21,5%)                 | 12 (24%)                           | 13 (21,3%)                         |          |
| Temeljni ritam                        | Sinus ritam        | 85 (70,2%)                 | 36 (72%)                           | 44 (72,1%)                         | 0,988†   |
|                                       | FA/UA <sup>d</sup> | 36 (29,8%)                 | 14 (28%)                           | 17 (27,9%)                         |          |
| Prethodne hospitalizacije             | Ne                 | 99 (81,8%)                 | 42 (84%)                           | 50 (82%)                           | 0,777†   |
|                                       | Da                 | 22 (18,2%)                 | 8 (16%)                            | 11 (18%)                           |          |
| Krvni tlak (mmHg)                     | Sistolički         | 120 (110 - 130)            | 120 (110 - 130)                    | 120 (110 - 135)                    | 0,541*   |
|                                       | Dijastolički       | 70 (60 - 80)               | 70 (60 - 80)                       | 70 (60 - 80)                       | 0,618*   |

IKR – interkvartilni raspon, \* Mann-Whitney U test, †  $\chi^2$  test, ‡ t-test

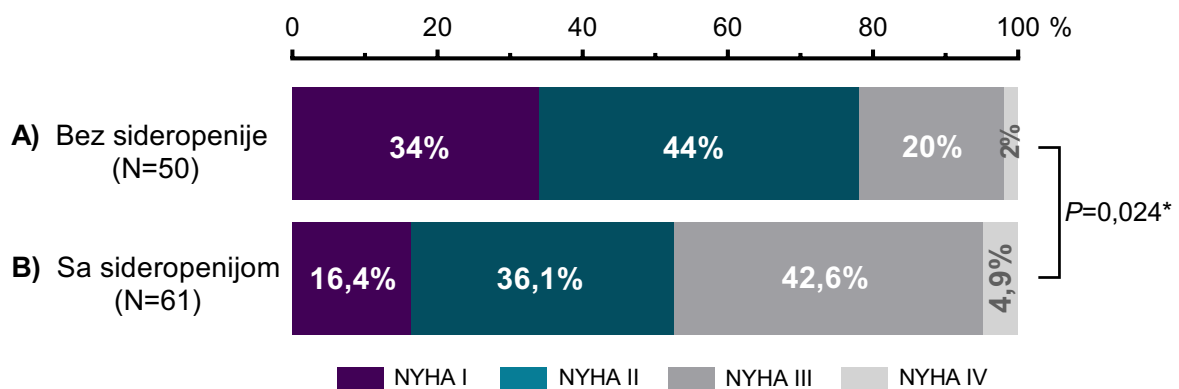
<sup>a</sup> indeks tjelesne mase, <sup>b</sup> CRT-pacemaker, <sup>c</sup> CRT-defibrilator, <sup>d</sup> fibrilacija atriya ili undulacija atriya

Medijan dobi u obje skupine bio je isti (72 godine;  $P=0,207$ ) i odgovara medijanu dobi ukupnog uzorka. Također, nisu utvrđene statistički značajne razlike u zastupljenosti muškaraca i žena među skupinama ( $P=0,138$ ). Među antropometrijskim parametrima, visina se pokazala značajno veća u pacijenata bez sideropenije ( $P=0,028$ ), a masa ( $P=0,010$ ) i ITM ( $P=0,727$ ) se nisu značajno razlikovali među skupinama. Aktivno pušenje prisutno je u 17,5% pacijenata bez razlika među skupinama ( $P=0,145$ ). Pacijenti bez sideropenije u prosjeku se liječe 2 godine duže, a razlika među skupinama na granici je statističke značajnosti ( $P=0,083$ ). Nadalje, u pacijenata s utvrđenom sideropenijom češće je bio implantiran CRT-P (50,8%), a CRT-D u pacijenata bez sideropenije (58%) ( $P=0,354$ ). Učestalost reimplantacije uređaja u cjelokupnom uzorku je 21,5% bez značajnih razlika među skupinama ( $P=0,736$ ). U većine je pacijenta bio prisutan sinusni ritam (70,2%) i pacijenti većinom nisu zahtijevali hospitalizaciju nakon implantacije CRT uređaja (81,8%). Ni za osnovni ritam ( $P=0,998$ ) ni za učestalost prethodnih

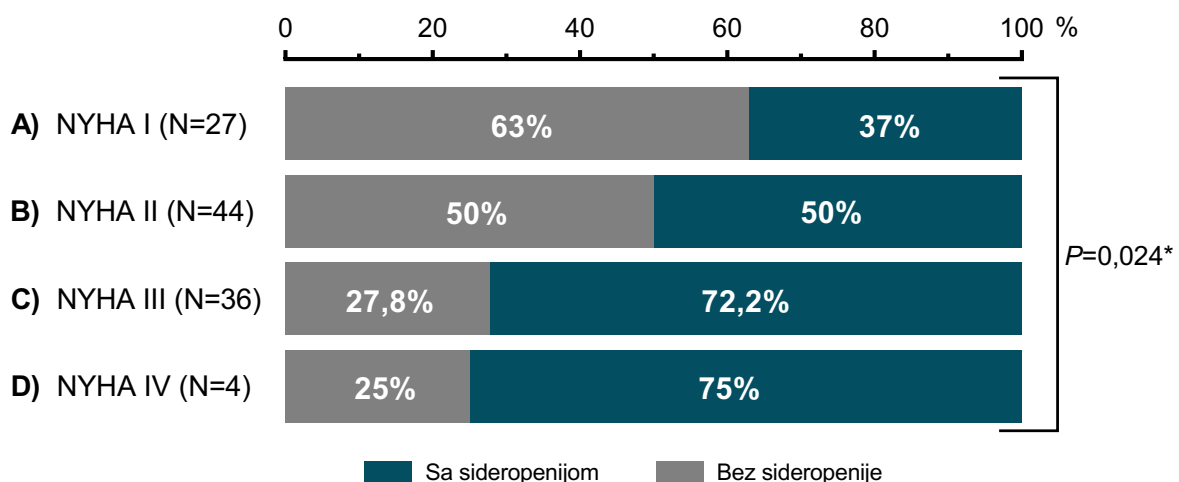


hospitalizacija ( $P=0,777$ ) nisu utvrđene značajne razlike među pacijentima s i bez sideropenije. Medijan sistoličkog krvnog tlaka u ukupnom uzorku iznosio je 120 (IKR: 110-130) mmHg, a dijastoličkog 70 (IKR: 60-80) mmHg te je bio gotovo identičan u obje ispitivane skupine ( $P=0,541$  za sistolički i  $P=0,618$  za dijastolički tlak).

Zatim je u cjelokupnom uzorku utvrđena zastupljenost pacijenata u različitim NYHA razredima kao glavnog pokazatelja kliničkog stanja u ovom istraživanju. Najzastupljeniji su pacijenti NYHA razreda II (N= 45; 37,8%), zatim NYHA III (N=41; 34,5%), NYHA I (N=28; 23,5%) te najrjeđe NYHA IV razreda (N=5; 4,2%). Potom je analizirana zastupljenost različitih NYHA razreda među pacijenata sa sideropenijom i bez sideropenije kako bi se utvrdila razlika u njihovoj kliničkoj slici, a prezentirane razlike bile su značajne na razini  $P=0,024$  (Slika 2, Slika 3).



**Slika 2.** Razlike u distribuciji pacijenata u NYHA razrede ovisno o statusu sideropenije. \* Fisherov test.

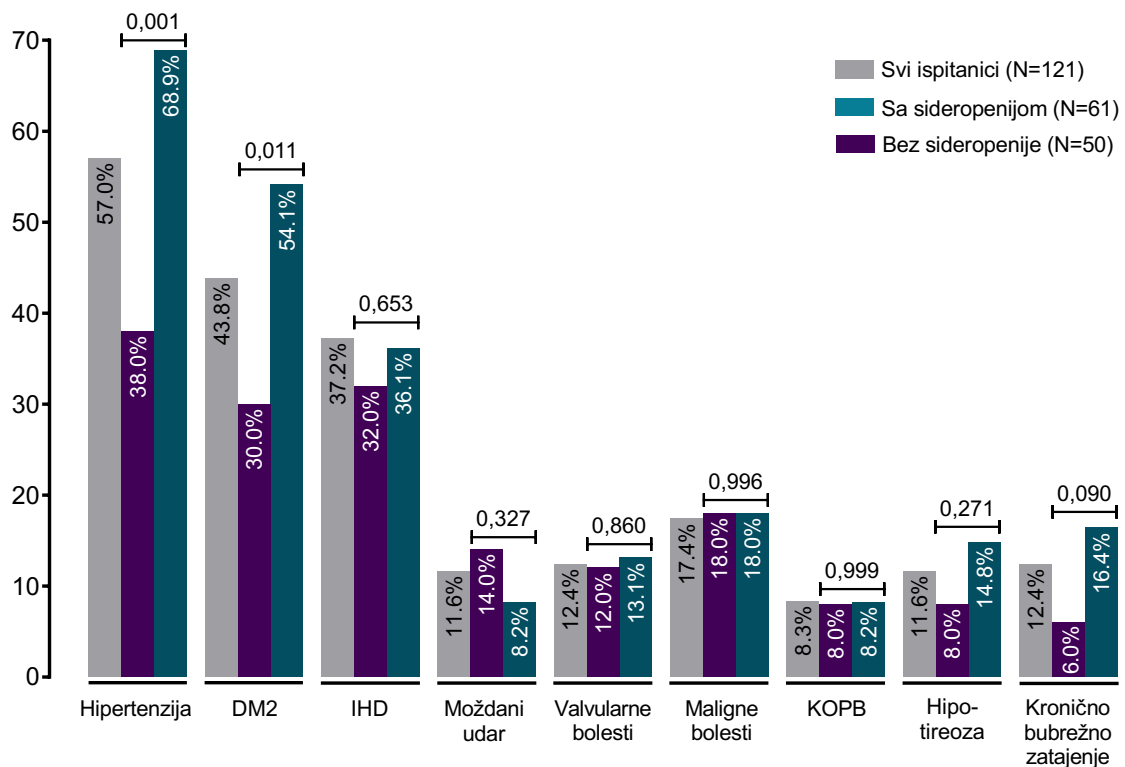


**Slika 3.** Razlike u prevalenciji sideropenije ovisno o NYHA razredu. \* Fisherov test.

Pacijenti bez sideropenije najčešće pripadaju NYHA razredima II (44%) i I (34%), a pacijenti sa sideropenijom najčešće su NYHA razreda III (42,6%) i II (36,1%). Također, razredi II i I rjeđe su zastupljeni u pacijenata sa sideropenijom nego u onih bez sideropenije. NYHA

razred IV rijetko je prisutan, no češći u skupini pacijenata sa sideropenijom (Slika 2). Slika 3 prikazuje iste podatke, ali je grafički vidljivo postupno povećanje prevalencije sideropenije u sve višim NYHA razredima. Među pacijentima NYHA razreda I najniža je prevalencija sideropenije (37%), u razredu II prevalencija je 50%, a u razredima III (72,7%) i IV (75%) zastupljenost pacijenata sa sideropenijom postaje dominantna (Slika 3).

Zatim su u cjelokupnom uzorku i među skupinama ispitane razlike u zastupljenosti komorbiditeta kao važne karakteristike kliničke prezentacije i općeg stanja zdravlja (Slika 4).

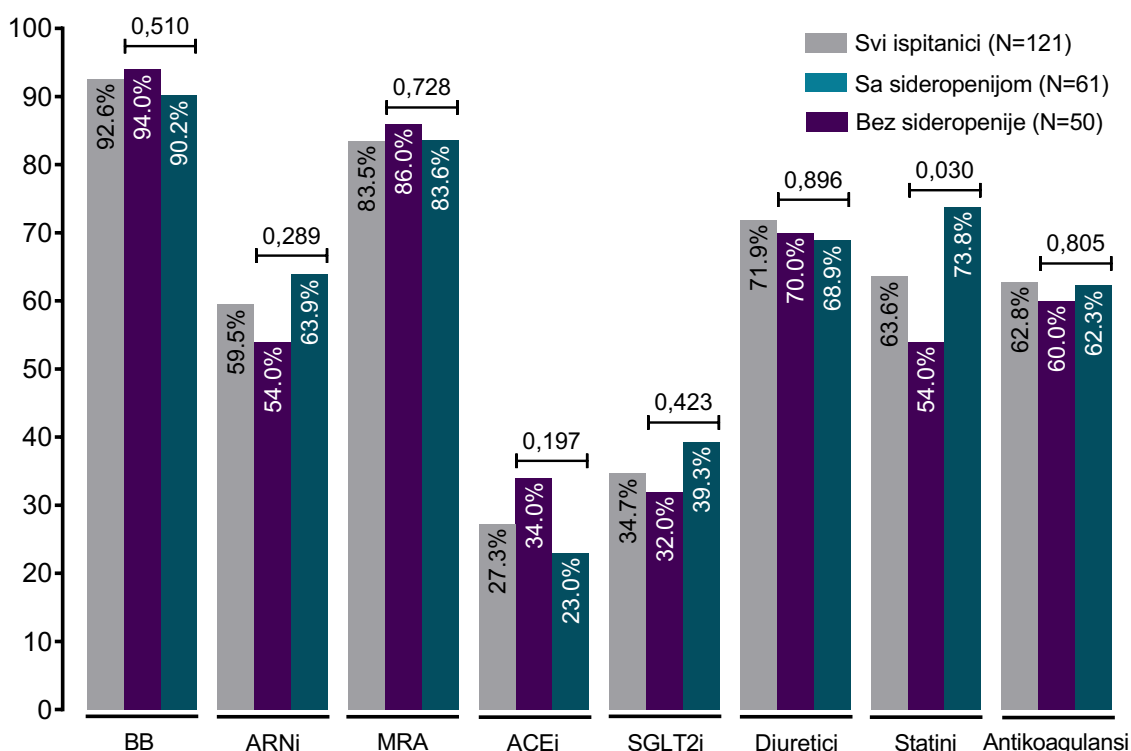


**Slika 4.** Prevalencija komorbiditeta među ispitanicima i razlike ovisno o statusu željeza. DM2 – šećerna bolest tip 2, IHD – ishemijska srčana bolest, KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest. Statističke značajnosti određene su  $\chi^2$  testom, a izražene su na crtama poviše stupaca.

U ukupnom uzorku najzastupljeniji komorbiditeti su arterijska hipertenzija (57%), tip II šećerne bolesti (43,8%) i ishemijska srčana bolest (37,2%). Pri ispitivanju razlika među skupinama u zastupljenosti komorbiditeta utvrđeno je kako pacijenti sa sideropenijom imaju značajno višu prevalenciju arterijske hipertenzije (68,9%;  $P=0,001$ ) i tipa II šećerne bolesti (54,1%;  $P=0,007$ ) u odnosu na pacijente bez sideropenije. Među drugim komorbiditetima nisu nađene statistički značajne razlike između pacijenata s i bez sideropenije. Može se izdvojiti granično značajna razlika ( $P=0,090$ ) u prevalenciji kroničnog bubrežnog zatajenja koje je također češće u pacijenata sa sideropenijom (16,4%) u odnosu na one bez sideropenije (6%). Jedini od promatranih komorbiditeta koji je bio češći u pacijenata bez sideropenije, iako ne

statistički značajno ( $P=0,327$ ), je moždani udar. Svi drugi komorbiditeti bili su zastupljeniji u pacijenata sa sideropenijom.

Također smo željeli utvrdi optimiziranost medikamentnog liječenja zatajivanja srca te razlike među skupinama (Slika 5).



**Slika 5.** Zastupljenost pojedinih lijekova u terapiji zatajenja srca i razlike ovisno o statusu željeza. BB – beta blokatori, ARNi – kombinacija antagonista angiotenzinskih receptora i inhibitora neprilizina, MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora, ACEi – inhibitori angiotenzin-konvertaze, SGLT2i – inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2. Statističke značajnosti određene su  $\chi^2$  testom, a izražene su na crtama poviše stupaca.

Pacijenti najčešće primjenjuju terapiju beta blokatorima (92,6%), MRA (83,5%), diureticima (71,9%), statinima (63,6%), antikoagulanima (62,8%) i ARNi (59,5%), a SGLT2i (34,7%) i ACEi (27,3%) rjeđe se primjenjuju. Najrjeđe primjenjivani lijekovi su meksiletin (N=2), propafenon (N=1), ivabradin (N=1) i izosorbid-mononitrat (N=1) koji zbog vrlo niske prevalencije nisu dalje statistički obrađivani. Također, dvoje pacijenata primjenjivalo je suplementaciju oralnim pripravcima željeza. Zastupljenost OMT bila je 69,4%. Analizom razlika u primjeni ovih lijekova među ispitivanim skupinama pokazano je kako su statini jedina skupina lijekova koja pokazuje značajnu razliku u primjeni ( $P=0,030$ ), a češće su zastupljeni u terapiji pacijenata sa sideropenijom (73,8%) u usporedbi s pacijentima bez sideropenije (54%). ARNi, SGLT2i i antikoagulanse također češće primjenjuju pacijenata sa sideropenijom, a beta blokatore, MRA, ACEi i diuretike češće pacijenti bez sideropenije. Međutim, te razlike nisu

dosegle razinu statističke značajnosti te je zastupljenost ovih lijekova među skupinama vrlo slična (Slika 5).

**Tablica 5.** Laboratorijski parametri važni u ocjeni statusa metabolizma željeza i anemije

|  | Svi<br>(N=121) |                    | Bez sideropenije<br>(N=50) |                    | Sa sideropenijom<br>(N=61) |                    | P                   |
|--|----------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|
|  | N              | Medijan (IKR)      | N                          | Medijan (IKR)      | N                          | Medijan (IKR)      |                     |
| <b>Eritrociti</b><br>( $\times 10^9/L$ )         | 113            | 4,65 (4,35 - 4,98) | 47                         | 4,65 (4,34 - 5,07) | 61                         | 4,67 (4,4 - 4,92)  | 0,497*              |
| <b>Hemoglobin</b><br>(g/L)                       | 113            | 142 (129 - 153)    | 47                         | 147 (135 - 158)    | 61                         | 137 (128 - 149)    | 0,008*              |
| <b>Hematokrit</b><br>(L/L)                       | 113            | 0,43 (0,4 - 0,46)  | 47                         | 0,45 (0,41 - 0,47) | 61                         | 0,42 (0,39 - 0,45) | 0,026*              |
| <b>MCV<sup>a</sup></b><br>(fL)                   | 113            | 92,9 (89,5 - 95,5) | 47                         | 94,4 (92 - 97,9)   | 61                         | 91,1 (87,8 - 94,2) | <0,001 <sup>†</sup> |
| <b>MCH<sup>b</sup></b><br>(pg)                   | 113            | 30,7 (29,4 - 31,5) | 47                         | 31,2 (30,4 - 32,1) | 61                         | 30,1 (28,4 - 31)   | <0,001*             |
| <b>MCHC<sup>c</sup></b><br>(g/L)                 | 113            | 329 (322 - 335)    | 47                         | 331 (324 - 337)    | 61                         | 327 (321 - 332)    | 0,041 <sup>†</sup>  |
| <b>RDW<sup>d</sup></b><br>(%)                    | 113            | 13,7 (13,1 - 14,4) | 47                         | 13,3 (12,7 - 14)   | 61                         | 13,7 (13,4 - 14,4) | 0,010 <sup>†</sup>  |
| <b>HYPO<sup>e</sup></b><br>(%)                   | 108            | 2,05 (1,3 - 4,3)   | 47                         | 1,8 (1 - 2,9)      | 61                         | 2,7 (1,7 - 5,1)    | 0,005 <sup>†</sup>  |
| <b>Retikilociti</b><br>( $\times 10^9/L$ )       | 108            | 70,2 (56,4 - 87,1) | 47                         | 70 (54,9 - 91,8)   | 61                         | 70,3 (58,4 - 85,5) | 0,826 <sup>†</sup>  |
| <b>CHr<sup>f</sup></b><br>(pg)                   | 106            | 32,4 (31,1 - 33,3) | 46                         | 32,8 (32,2 - 33,6) | 60                         | 31,9 (30,25 - 33)  | <0,001 <sup>†</sup> |
| <b>Feritin</b><br>(ng/mL)                        | 111            | 104 (52 - 188)     | 50                         | 206 (154 - 325)    | 61                         | 56 (36 - 85)       | - <sup>‡</sup>      |
| <b>Željezo</b><br>( $\mu\text{mol/L}$ )          | 112            | 16 (12 - 19)       | 50                         | 18 (16 - 21)       | 61                         | 13 (10 - 18)       | <0,001 <sup>†</sup> |
| <b>UIBC<sup>g</sup></b><br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 111            | 40 (34 - 49)       | 50                         | 35 (30 - 40)       | 61                         | 47 (39 - 52)       | <0,001 <sup>†</sup> |
| <b>TIBC<sup>h</sup></b><br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 111            | 57 (51 - 63)       | 50                         | 53 (49 - 57)       | 61                         | 60 (56 - 66)       | <0,001*             |
| <b>TSAT<sup>i</sup></b><br>(%)                   | 110            | 28 (20 - 35)       | 49                         | 33 (28 - 39)       | 61                         | 21 (18 - 28)       | - <sup>‡</sup>      |

IKR – interkvartilni raspon, \* t-test, <sup>†</sup> Mann-Whitney U test, <sup>‡</sup> nije primjenjivo

<sup>a</sup> prosječni volumen eritrocita, <sup>b</sup> prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu, <sup>c</sup> prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu, <sup>d</sup> širina distribucije volumena eritrocita, <sup>e</sup> udio hipokromnih eritrocita, <sup>f</sup> sadržaj hemoglobina u retikilocitima, <sup>g</sup> nezasićeni kapacitet vezivanja željeza, <sup>h</sup> ukupni kapacitet vezivanja željeza, <sup>i</sup> saturacija transferina

**Tablica 6.** Ostali laboratorijski parametri važni u ocjeni pacijenata sa srčanim zatajenjem

|  | Svi<br>(N=121) |                    | Bez sideropenije<br>(N=50) |                    | Sa sideropenijom<br>(N=61) |                    | P                  |
|--|----------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
|  | N              | Medijan (IKR)      | N                          | Medijan (IKR)      | N                          | Medijan (IKR)      |                    |
| <b>NT-proBNP<sup>a</sup></b><br>(pg/mL)                  | 115            | 630 (219 - 1403)   | 50                         | 519,5 (131 - 1108) | 60                         | 738 (262 - 1332,5) | 0,182*             |
| <b>Leukociti</b><br>( $\times 10^9/L$ )                  | 113            | 7,1 (5,6 - 8,1)    | 47                         | 6,9 (5,5 - 8,5)    | 61                         | 7,3 (5,6 - 7,9)    | 0,916*             |
| <b>CRP<sup>b</sup></b><br>(mg/L)                         | 116            | 1,9 (0,9 - 5,1)    | 50                         | 2,1 (0,9 - 4,4)    | 61                         | 1,8 (0,9 - 5,2)    | 0,583*             |
| <b>Ureja</b><br>(mmol/L)                                 | 116            | 8 (6,6 - 10,3)     | 50                         | 7,65 (6,4 - 9,3)   | 61                         | 8,6 (6,7 - 11)     | 0,154*             |
| <b>Kreatinin</b><br>( $\mu\text{mol/L}$ )                | 116            | 97,5 (82 - 126)    | 50                         | 93,5 (80 - 118)    | 61                         | 98 (82 - 124)      | 0,575*             |
| <b>eGFR<sup>c</sup></b> (mL/<br>min/1,73m <sup>2</sup> ) | 110            | 58,3 (45,7 - 73,6) | 47                         | 65,3 (48 - 82,7)   | 59                         | 58,6 (44,7 - 69,6) | 0,089 <sup>†</sup> |

IKR – interkvartilni raspon, \* Mann-Whitney U test, <sup>†</sup> t-test

<sup>a</sup> N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida, <sup>b</sup> C-reaktivni protein, <sup>c</sup> procjena glomerularne filtracije

Zatim su u ukupnom uzorku i skupinama analizirani rezultati laboratorijskih parametara važni pri određivanju statusa željeza i anemije (Tablica 5 i Tablica 6). Usporedbom prikazanih rezultata s referentnim intervalima Zavoda za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split utvrđeno je kako su medijani svih laboratorijskih parametara unutar graničnih vrijednosti. Međutim, značajne razlike među skupinama postoje u skoro svim promatranim parametrima. Osim feritina i saturacije transferina čija je niža razina služila pri samoj definiciji sideropenije, pacijenti sa sideropenijom pokazuju i statistički značajno niže vrijednosti hemoglobina ( $P=0,008$ ), hematokrita ( $P=0,026$ ), MCV-a ( $P<0,001$ ), MCH-a ( $P<0,001$ ), MCHC-a ( $P=0,041$ ), sadržaja hemoglobina u retikulocitima ( $P<0,001$ ) i željeza ( $P<0,001$ ) te značajno više vrijednosti RDW-a ( $P=0,010$ ), udjela hipokromnih eritrocita ( $P=0,005$ ), TIBC-a ( $P<0,001$ ) i UIBC-a ( $P<0,001$ ) u odnosu na pacijente bez sideropenije (Tablica 5). Eritrociti ( $P=0,497$ ) i retikulociti ( $P=0,826$ ) nisu pokazali značajnu razliku među skupinama (Tablica 5), kao ni leukociti ( $P=0,916$ ), ureja ( $P=0,154$ ), kreatinin ( $P=0,575$ ), eGFR ( $P=0,089$ ) i CRP ( $P=0,583$ ) (Tablica 6). Ipak, CRP ( $P=0,011$ ), serumsko željezo ( $P=0,009$ ) i TIBC ( $P=0,042$ ) značajno su se razlikovali pri usporedbi pacijenata s apsolutnom i funkcionalnom sideropenijom, a CRP je pokazao i značajnu negativnu korelaciju sa saturacijom transferina (Spearman  $\rho=-0,289$ ;  $P=0,002$ ). Također, iako je NT-proBNP pokazao oko 42% višu vrijednost u skupini pacijenata sa sideropenijom, razlika nije bila statistički značajna ( $P=0,182$ ),

vjerojatno zbog vrlo nepravilne distribucije i širokih raspona pouzdanosti koji su rezultat velikog broja ekstremnih vrijednosti (Tablica 6). Uklanjanjem ekstremnih vrijednosti iz ukupnog uzorka i posljedičnim smanjenjem uzorka s N=110 za usporedbu između skupina na N=95, statistička značajnost se spušta na razinu  $P=0,034$ . U takvom je poduzorku medijan u skupini pacijenata sa sideropenijom viši za 78% u odnosu na skupinu pacijenata bez sideropenije.

Uz ove vrijednosti laboratorijskih nalaza, uspoređene su i učestalosti različitih stanja poremećene morfologije eritrocita (Tablica 7).

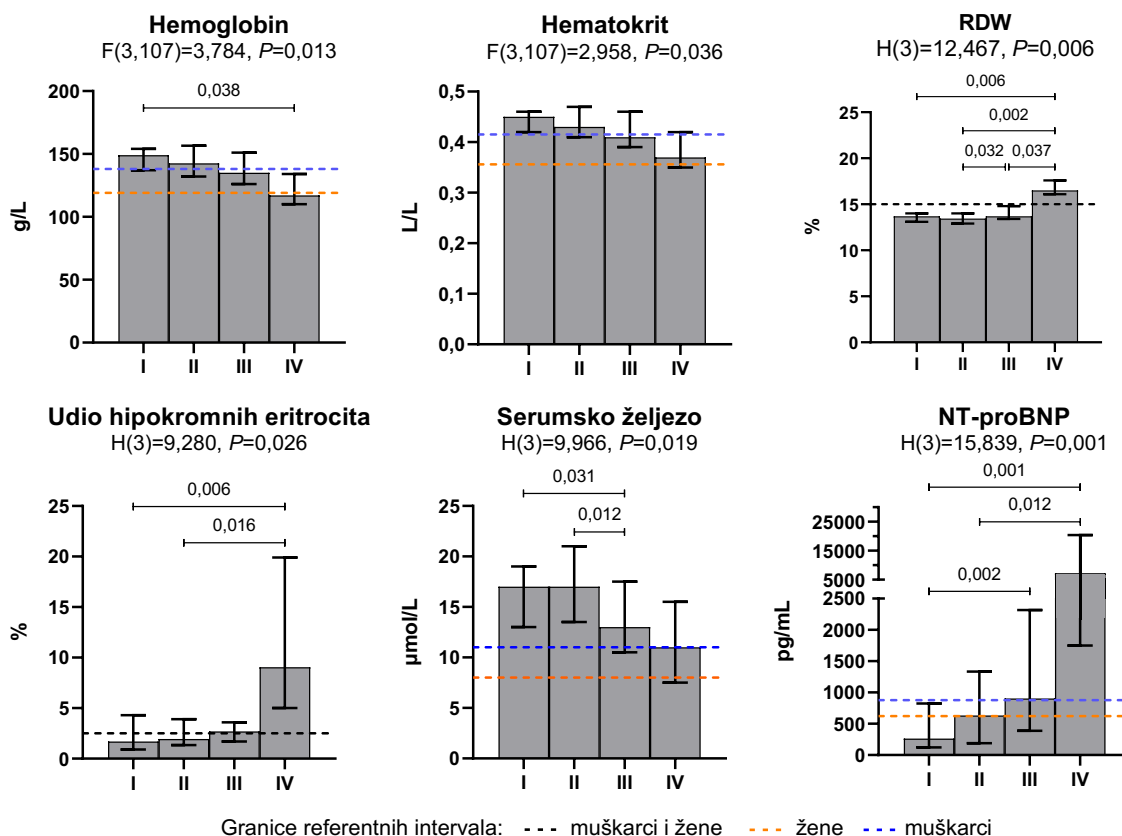
**Tablica 7.** Učestalosti poremećene morfologije eritrocita

|              |    | <b>Svi<br/>(N=121)</b> | <b>Bez sideropenije<br/>(N=50)</b> | <b>Sa sideropenijom<br/>(N=61)</b> | <b>P</b> |
|--------------|----|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
|              |    | N (%)                  | N (%)                              | N (%)                              |          |
| Mikrocitoza  | Ne | 102 (90,3%)            | 46 (97,9%)                         | 54 (88,5%)                         | 0,134*   |
|              | Da | 11 (9,7%)              | 1 (2,1%)                           | 7 (11,5%)                          |          |
| Makrocitoza  | Ne | 81 (71,7%)             | 28 (59,6%)                         | 50 (82%)                           | 0,003*   |
|              | Da | 32 (28,3%)             | 19 (40,4%)                         | 11 (18%)                           |          |
| Hipokromija  | Ne | 82 (72,6%)             | 38 (80,9%)                         | 41 (67,2%)                         | 0,334*   |
|              | Da | 31 (27,4%)             | 9 (19,1%)                          | 20 (32,8%)                         |          |
| Anizokromija | Ne | 100 (88,5%)            | 42 (89,4%)                         | 57 (93,4%)                         | 0,575*   |
|              | Da | 13 (11,5%)             | 5 (10,6%)                          | 4 (6,6%)                           |          |

\* Fisherov test

U ukupnom uzorku, najčešći poremećaji morfologije su makrocitoza (28,3%) i hipokromija (27,4%), a rjeđe se pronalaze mikrocitoza (9,7%) i anizokromija (11,5%). Mikrocitoza i hipokromija češći su nalazi u pacijenata sa sideropenijom, a makrocitoza i anizokromija u pacijenata bez sideropenije. Međutim, statistički značajna jedino je veća zastupljenost makrocitoze u pacijenata bez sideropenije ( $P=0,003$ ).

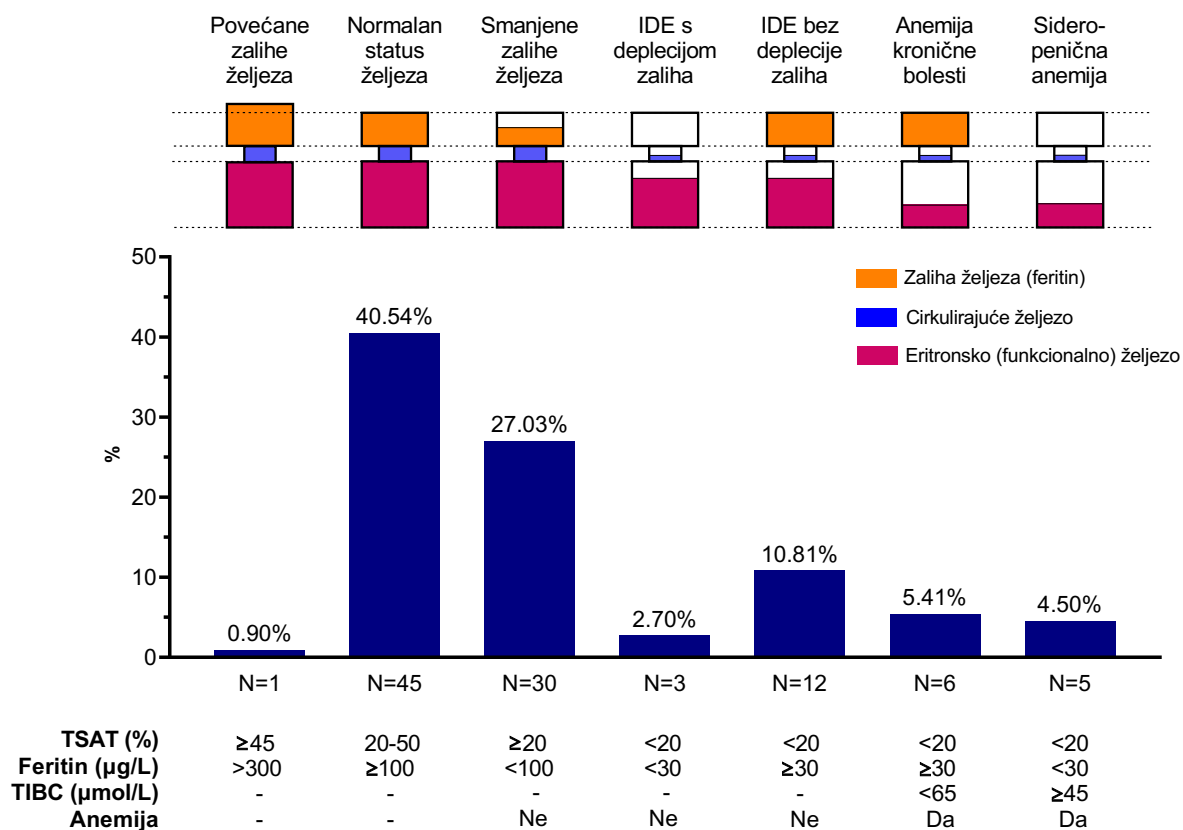
Kako bi se utvrdile razlike u razinama određenih laboratorijskih parametara u pacijenata s različitom kliničkom prezentacijom, uspoređene su njihove razine među različitim NYHA razredima (Slika 6). Prikazani su samo parametri koji su pokazali značajnu razliku među NYHA razredima: hemoglobin, hematokrit, RDW, udio hipokromnih eritrocita, željezo i NT-proBNP.



**Slika 6.** Razlike koncentracija hemoglobina, hematokrita, RDW-a, udjela hipokromnih eritrocita, serumskog željeza i NT-proBN-a između pacijenata različitog NYHA razreda (I-IV). RDW – širina distribucije volumena eritrocita, NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida. Grafički su prikazani medijani s IKR, a poviše stupaca su na crtama izražene *P* vrijednosti (ANOVA s *post hoc* Tukeyevim testom ili Kruskal-Wallisov test s *post hoc* Dunnovim testom). Isprekidanim crtama su prikazane gornje granice referentnih intervala za RDW, udio hipokromnih eritrocita i NT-proBNP te donje granice intervala za hemoglobin, hematokrit i željezo.

U većini promatranih parametara može se pratiti progresivno pogoršanje laboratorijskih parametara sa sve višim NYHA razredom, a pacijenti NYHA razreda III i IV pokazuju najveći broj parametara izvan referentnih intervala. Nadalje, iako je već pokazano kako pacijenti sa sideropenijom značajno češće pripadaju višim NYHA razredima (Slika 2, Slika 3), ovom analizom među NYHA razredima nisu utvrđene razlike ni u feritinu ( $P=0,257$ ) ni u saturaciji transferina ( $P=0,063$ ) koji se koriste pri definiranju same sideropenije. Detaljnijom *post hoc* raščlambom ove granične statističke značajnosti za saturaciju transferina otkrivaju se i granične značajnosti prilikom usporedbe podskupina pacijenata NYHA razreda IV i III s pacijentima NYHA razreda II i I. Manje konzervativni *post hoc* testovi poput LSD testa proglašavaju tu razliku i statistički značajnom što pokazuje tendenciju moguće statistički značajno niže razine saturacije transferina u pacijenata višeg NYHA razreda.

Slika 7 detaljno raščlanjuje prevalenciju različitih patoloških entiteta u evoluciji poremećaja metabolizma željeza od njegovog manjka do pojave sideropenične anemije.

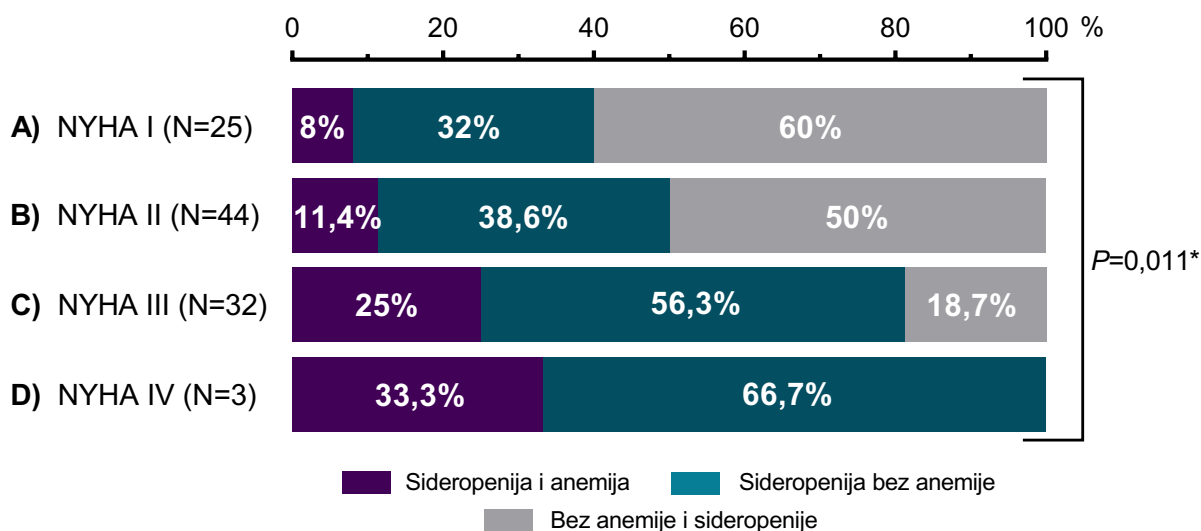


**Slika 7.** Prevalencija različitih oblika poremećaja metabolizma i pohrane željeza. IDE – eritropoeza s manjkom željeza (engl. *iron deficient erythropoiesis*), TSAT – saturacija transferina, TIBC – ukupni kapacitet vezivanja željeza. Shematski prikaz poviše grafa opisuje pojedino stanje prikazujući međusobni odnos zaliha željeza, razina cirkulirajućeg željeza i razina funkcionalnog željeza. Kriteriji podjele u ove skupine navedeni su ispod grafa, a prilagođeni su prema: Okonko DO, Mandal AKJ, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. *Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure.* J Am Coll Cardiol. 2011;58:1241-51.

Normalan status željeza nalazi se u 40,5% pacijenata, a u ostalih 59,5% metabolizam ili pohrana željeza na neki su način poremećeni. U jednog pacijenta nalaze se povećane zalihe željeza, a među ostalim pacijentima s poremećenim statusom željeza najprevalentniji su oni s prelatentnom sideropenijom, odnosno smanjenim zalihama željeza (27%). Latentna sideropenija, tj. eritropoeza s manjkom željeza prisutna je u 13,5% pacijenata, a razvoj prave sideropenične anemije utvrđen je u samo 5 (4,5%) pacijenata. Među pacijentima sa sideropeničnom anemijom, jedan je pacijenti imao potpuno urednu morfologiju eritrocita, a od preostalih četvero u svih je utvrđena izrazita hipokromija, a u dvoje i mikrocitoza. Anemija kronične bolesti stanje je koje treba razlikovati od sideropenične anemije, a u ispitivanom uzorku prisutno je bilo u 6 (5,4%) pacijenata.



Anemija bilo kojeg uzroka bila je prisutna među 23 (20,4%) pacijenta od 113 kojima je određen status hemoglobina te je značajno češće bila zastupljena u pacijenata sa sideropenijom (26,2%) nego u pacijenata bez sideropenije (8,5%) ( $P=0,019$ ). Također, neovisno o specifičnim poremećajima metabolizma željeza prikazanim na Slici 7, pacijenti su u cilju utvrđivanja povezanosti između sideropenije, anemije (bilo kojeg tipa) i kliničke slike podijeljeni u 3 skupine: (i) pacijenti sa sideropenijom i anemijom (N=16; 15,4%), (ii) pacijenti sa sideropenijom bez anemije (N=45; 43,3%) i (iii) pacijenti bez sideropenije i anemije (N=43; 41,3%). Iz analize je isključeno četvero pacijenata u kojih je utvrđena anemija bez sideropenije zbog malog uzorka za usporedbu s ostalim skupinama te 13 pacijenata bez parametara po kojima bi ih se moglo klasificirati u navedene skupine. Zatim je utvrđena zastupljenost pojedinih NYHA razreda između ovih skupina (Slika 8).



**Slika 8.** Prevalencija anemije i/ili sideropenije u pacijenata različitog NYHA razreda. \*  $\chi^2$  test.

Rezultati pokazuju statistički značajno ( $P=0,011$ ) različitu distribuciju navedenih skupina među NYHA razredima. Uočava se postupno smanjenje udjela pacijenata bez sideropenije i anemije te povećanje udjela pacijenata sa sideropenijom i/ili anemijom u višim NYHA razredima. U NYHA razredima I i II najzastupljeniji su pacijenti bez sideropenije i anemije, a u NYHA razredu III sa sideropenijom bez anemije. U NYHA razredu IV više se ne nalazi pacijenata bez anemije i sideropenije, ali je analiza ograničena malim brojem pacijenata u toj skupini. Ovi rezultati dodatno potvrđuju statistički značajno lošiju kliničku prezentaciju među pacijentima sa sideropenijom prethodno dokazanu na Slici 2 i Slici 3.

## **5. RASPRAVA**

Početni cilj ove studije bio je utvrditi opće karakteristike pacijenata sa srčanim zatajenjem na kardioresinkronizacijskoj terapiji. Na uzorku od 121 ispitanika utvrđena je manja zastupljenost žena (33,1%), medijan dobi od 72 godine te ITM od 26,6 kg/m<sup>2</sup>. Takvi nalazi podudaraju se sa zaključcima većine studija koje su proučavale populaciju pacijenata s CRT uređajem i u kojima se opisuje slična populacija starija od 65 godina s blago prekomjernom tjelesnom težinom i višom stopom implantacije CRT uređaja među muškarcima (39-46). Nadalje, u ovom je istraživanju zamijećena slična učestalost implantacije obje vrste CRT uređaja, s nešto većom učestalošću implantacije CRT-D (53,7%) u odnosu na CRT-P uređaj (46,3%). U dostupnoj se literaturi uočavaju varijabilne, ali također slične stope implantacije CRT-D i CRT-P uređaja (44,46).

Stopa hospitalizacija zbog dekompenzacije srčanog zatajenja u periodu nakon ugradnje CRT uređaja iznosila je 18,2% što je značajno manje nego u COMPANION studiji koja je izvijestila o stopi hospitalizacija u sklopu srčanog zatajenja od 33% u pacijenata s ugrađenim CRT-P i 36% u pacijenata s ugrađenim CRT-D uređajem (47). Prevalencija fibrilacije atriya vrlo je varijabilna u populaciji pacijenata s ugrađenim CRT uređajem i u većini provedenih studija kreće se od 11 do 50% (39). U tom rasponu prevalencija je i ispitivana populacija u ovom istraživanju s učestalošću fibrilacije ili undulacije atriya od 29,8%. Također, prosječna vrijednost krvnog tlaka od 120/70 mmHg naše populacije podudara se s recentnom studijom Behona i suradnika koji su izvijestili o prosječnim vrijednostima tlaka od 125/73 mmHg (44). Raspodjela pacijenata s CRT uređajem u NYHA razrede također varira među drugim studijama (40,41,48,49). U ovom istraživanju utvrđena je predominacija pacijenata NYHA razreda II (37,8%) i NYHA razreda III (34,5%) što sugerira kako većina bolesnika ima simptomatsko zatajenje srca s blaže do srednje teškim općim stanjem i slabijom tolerancijom napora.

Nadalje, u ovom istraživanju utvrđeno je kako su u farmakoterapiji pacijenata s CRT uređajem predominantno zastupljeni beta blokatori (92,3%) i MRA (83,5%). Pregledom literature ustanovljena je visoka varijabilnost u učestalošću uzimanja ovih skupina lijekova koja je moguće rezultat razlika u ispitivanim populacijama te njihovim specifičnim potrebama, simptomima i toleranciji lijekova (39-44). Optimiziranost terapije, tj. kombinacija BB, ARNi/ACEi/ARB i MRA (OMT), postignuta je u 69,4%, a Greene i suradnici su pokazali da je u njihovoj populaciji OMT zastupljena u svega 22,4% pacijenata (50). Među komorbiditetima su u ovom istraživanju najčešće zastupljeni bili arterijska hipertenzija (57%) i šećerna bolest tip II (43,8%) koji također pokazuju vrlo varijabilne zastupljenosti u različitim istraživanjima (39-42,44,49).

Od samog implementiranja CRT u liječenje zatajivanja srca poznat je podatak kako se u trećine pacijenata ne postiže optimalni klinički odgovor (engl. *CRT non-responders*) (51). Jedan od najčešćih razloga izostanka odgovora na CRT pojava je deficijencije željeza i/ili anemije, a reverzibilnost toga stanja trebala bi potaknuti pravovremeno dijagnosticiranje i terapiju kako bi se osigurao što veći udio pacijenata s optimalnim odgovorom (51). Stoga je glavni cilj ove studije bio utvrditi prevalenciju sideropenije kao mogućeg uzroka suboptimalnog odgovora u pacijenata na kardioresinkronizacijskoj terapiji.

Deficijencija željeza (sideropenija) često je stanje koje se pronalazi u 35-55% pacijenata sa srčanim zatajenjem (52). Takve prevalencije utvrđene su prema važećim definicijama koje sideropeniju definiraju prema razinama feritina i saturacije transferina. Međutim, granične vrijednosti za definiranje sideropenije u populaciji pacijenata sa srčanim zatajenjem predmet su rasprava i brojnih studija. U stanju kronične upalne aktivnosti koje prati srčano zatajenje, definiranje granične razine feritina postaje problematično obzirom na to da, osim kao pokazatelj stanja zaliha željeza u organizmu, feritin fiziološki ima i ulogu pozitivnog reaktanta upalne reakcije. Stoga su u kroničnim inflamatornim stanjima poput srčanog zatajenja preporučene više granične vrijednosti feritina pri definiranju sideropenije te se prema važećim ESC smjernicama sideropenija u pacijenata sa srčanim zatajenjem definira pri razini feritina nižoj od 100 ng/mL (apsolutna sideropenija) ili pri razini feritina 100-300 ng/mL uz saturaciju transferina nižu od 20% (funkcionalna sideropenija). Nasuprot tomu, u općoj odrasloj populaciji se sideropenija definira tek pri razinama nižim od 15 ng/mL (1,52,53). Stoga je i u ovom istraživanju sideropenija definirana pri višim graničnim vrijednostima feritina predloženim od strane ESC, neovisno o razinama CRP-a i drugih upalnih biomarkera.

Prema gore navedenim kriterijima je sideropenija definirana u 55% pacijenata od kojih većina (88,5%) imala apsolutnu sideropeniju. Takva prevalencija gotovo u potpunosti odgovara studijama Lacoura i suradnika koji su utvrdili sideropeniju u 55,8% te Martensa i suradnika koji su utvrdili sideropeniju u 55,6% pacijenata sa srčanim zatajenjem i ugrađenim CRT uređajem (40,41). U ovom istraživanju utvrđena je vrlo niska stopa detekcije i pravilnog liječenja sideropenije. Od 61 ispitanika koji su prema važećim kriterijima imali sideropeniju i zahtijevali adekvatnu terapiju, samo je jedan ispitanik u anamnezi imao dijagnosticiranu sideropeničnu anemiju. Recentni izvještaj Caminitija i suradnika potvrđuje ovakav trend neprepoznavanja sideropenije i ukazuje kako je procjena statusa željeza često zanemarena u pacijenata sa srčanim zatajenjem unatoč saznanjima o visokoj prevalenciji sideropenije u ovoj populaciji (54).

Sideropenija je u svih pacijenata sa srčanim zatajenjem povezana s povišenim mortalitetom i stopom hospitalizacija te reduciranom tolerancijom fizičke aktivnosti i

kvalitetom života (52). U populaciji pacijenata s ugrađenim CRT uređajem, rezultati prospektivnih studija pokazuju kako je ovaj čimbenik neovisni predskazatelj suboptimalnog odgovora na kardioresinkronizacijsko liječenje (40,41,48). Bojarczuk i suradnici utvrdili su kako je nakon 6 mjeseci broj pacijenata bez odgovora na terapiju u skupini pacijenata sa sideropenijom bio čak 71%, dok je u skupini pacijenata bez sideropenije bilo samo 29% onih sa suboptimalnim odgovorom (48). To pokazuje kako je sideropeniju potrebno što ranije prepoznati i adekvatno liječiti kako bi se izbjegao ovakav suboptimalni odgovor na CRT. Rezultat ovog istraživanja također pokazuju značajan utjecaj sideropenije na kliničku sliku. Pacijenti sa sideropenijom u prosjeku su višeg NYHA razreda, tj. u višim NYHA razredima utvrđena je veća prevalencija sideropenije što je u skladu s nalazima dosadašnjih studija (42,43). U trenutno dostupnoj literaturi nisu uspoređivane stope hospitalizacija nakon ugradnje CRT uređaja između pacijenata s i bez sideropenije, a rezultati naše studije pokazuju kako se skupine značajno ne razlikuju u učestalosti prethodnih hospitalizacija. Također, pacijenti s i bez sideropenije u ovom istraživanju ne razlikuju se ni u temeljnim demografskim odrednicama kao što su dob, spol i ITM, kao ni vrsti ugrađenog CRT uređaja (CRT-P ili CRT-D) što je u skladu s nalazima RIDE-CRT studije (40).

Dosadašnje studije na pacijentima s implantiranim CRT uređajem pokazale su kako je šećerna bolest tipa II, ali ne i arterijska hipertenzija, značajno učestalija u pacijenata sa sideropenijom (40,41). Međutim, rezultati ovog istraživanja upućuju na značajno veću prevalenciju i arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa II u populaciji pacijenata sa sideropenijom. U drugim studijama, kao ni ovom istraživanju, nije se otkrila značajna razlika obzirom na status željeza u drugim promatranim komorbiditetima kao što su fibrilacija atrijska, KOPB, moždani udar i valvularne bolesti (40,41). Iste studije pokazale su kako pacijenti sa sideropenijom značajno češće koriste diuretike Henleove petlje i antiagregacijsku terapiju. Ovo istraživanje nije ustanovilo tu povezanost, ali je utvrdilo značajnu veću učestalost uzimanja statina u pacijenata sa sideropenijom. Sličnu razliku druga istraživanja među pacijentima sa srčanim zatajenjem nisu potvrdila (40,41). Međutim, navedena povezanost može se objasniti rezultatima recentne meta-analize koja je pokazala kako statini, neovisno o svome učinku na lipide, smanjuju razine feritina u krvi (55). Također, ovaj je nalaz moguća posljedica češće ishemijske etiologije srčanog zatajenja koja je utvrđena u pacijenata sa sideropenijom (40,41).

U ovom istraživanju su utvrđeni i značajno različiti laboratorijski parametri između pacijenata sa sideropenijom i pacijenata bez sideropenije. Pacijenti sa sideropenijom u ovom istraživanju imaju značajno niže vrijednosti feritina, saturacije transferina, serumskog željeza, hemoglobina, MCH-a i MCV-a što je u skladu s drugim studijama koje su istraživale razlike u

ovim parametrima u pacijenata na CRT (40,41). Također su u pacijenata sa sideropenijom utvrđene značajno niže vrijednosti hematokrita, MCHC-a, sadržaja hemoglobina u retikulocitima te značajno više vrijednosti RDW-a, udjela hipokromnih eritrocita, TIBC-a i UIBC-a koje nisu istražene specifično u populaciji pacijenata s ugrađenim CRT uređajem, ali su također očekivane u sklopu stanja deficijencije željeza i/ili sideropenične anemije (56-58). Vrijednosti leukocita, kreatinina, eGFR i CRP u naših ispitanika nisu se značajnije razlikovale ovisno o prisutnosti sideropenije. U drugim su istraživanjima u populaciji pacijenata na CRT ovi nalazi rijetko uspoređivani, ali Lacour i suradnici pronalaze značajno više vrijednosti kreatinina i značajno niže vrijednosti eGFR u skupini pacijenata sa sideropenijom (40). Prema dostupnoj literaturi, poremećaji morfologije eritrocita također nisu proučavani u ovoj populaciji pacijenata, a rezultati ove studije pokazuju veću učestalost mikrocitoze i hipokromije što je i očekivano u pacijenata sa sideropenijom i/ili anemijom (56,57). Nadalje, u ovom istraživanju utvrđeno je kako je NT-proBNP značajno viši u pacijenata sa sideropenijom što je u skladu s nalazima dosadašnjih studija (42,59). Razine NT-proBNP-a značajno su povezane i s kliničkom slikom i NYHA razredima što je potvrđeno u ovoj i prethodnim studijama. Stoga je nalaz višeg NT-proBNP-a u skupini pacijenata sa sideropenijom očekivan i dodatno potvrđuje prethodni zaključak o lošijoj kliničkoj prezentaciji pacijenata sa sideropenijom (60).

U našem radu raščlanili smo i prevalenciju različitih oblika poremećenog metabolizma ili pohrane željeza što je prema dostupnoj literaturi analizirano u pacijenata sa zatajivanjem srca, ali ne i u pacijenata na kardioresinkronizacijskom liječenju (43). Deficijencija željeza zapravo je kontinuirani spektar poremećaja i u početnoj fazi nalazimo samo izolirano smanjenje tjelesnih zaliha željeza (prelatentna sideropenija), zatim dolazi do oštećenja statusa cirkulirajućeg željeza (latentna sideropenija) kada se eritropoeza odvija uz manjak željeza (IDA, engl. *iron deficient erythropoiesis*), a posljednji stadij je manifestna sideropenična anemija (61). U ovom je istraživanju prelatentna sideropenija bila najčešće stanje (27%), dok su IDA (13,5%) i sideropenična anemija (4,5%) bili rjeđe zastupljeni. U sklopu sustavnog inflamatornog odgovora u srčanom zatajenju nije rijetka ni anemija kronične bolesti koje je bila prisutna u 5,4% pacijenata, a važno ju je razgraničiti od sideropenične anemije kako bi se donijela ispravna odluka o liječenju suplementima željeza.

Neovisno o uzroku, anemija je u ovom istraživanju bila prisutna u 20,4% ispitanika što je u skladu s očekivanim prevalencijama anemije u pacijenata s HFrEF od 13,2-42,6% (58). Također, utvrđeno je kako među sideropeničnim pacijentima postoji značajno viša prevalencija anemije u odnosu na one bez sideropenije što je u skladu s rezultatima drugih studija u pacijenata na kardioresinkronizacijskom liječenju (40). Sideropenija je važan čimbenik

suboptimalnog dogovora na kardioresinkronizacijskog liječenja neovisno o postojanju anemije bilo kojeg uzroka i neovisno o koncentracijama hemoglobina, ali popratna anemija dodatno pogoršava kliničku sliku (41,42,48,52,59). I u ovom istraživanju utvrđeno je kako u višim NYHA razredima postoji značajno veći udio pacijenti koji uz sideropeniju imaju i anemiju, dok u nižim prevladavaju pacijenti bez sideropenije i bez anemije.

Kako bi se povećala generalna percepcija i svijest liječnika o nedovoljnom prepoznavanju sideropenije kao čimbenika suboptimalnog odgovora na CRT kojeg je vrlo lako dijagnosticirati i liječiti, posljednje smjernice naglašavaju preporuku periodičnoga praćenja nalaza feritina i saturacije transferina (1). Nadalje, zaključci IRON-CRT studije, pokazuju kako je intravenska primjena željezo-karboksimaltoze povezana s poboljšanjem obratnog remodeliranja, poboljšanjem LVEF, smanjenjem završnog sistoličkog volumena lijeve klijetke, poboljšanjem funkcionalnog statusa i tolerancije fizičke aktivnosti u pacijenata na CRT te bi je trebalo primjenjivati u liječenju pacijenata s dokazanom sideropenijom (37,38).

Nedostatci ovog istraživanja uključuju malen uzorak ispitanika iz samo jednog kliničkog centra te nedostatak dugoročnog praćenja i procjene pacijenata ehokardiografskim i drugim objektivnim metodama kliničkog pregleda kako bi se još sigurnije utvrdile posljedice sideropenije na kliničku sliku ovih pacijenata. Buduće studije također bi trebale uključiti parametre poput hepcidina i sTfR kako bi se sideropenija o ovih pacijenata pomnije opisala.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Prevalencija sideropenije u populaciji pacijenata sa srčanim zatajenjem na kardioresinkronizacijskoj terapiji iznosi 55%.
2. Među pacijentima sa sideropenijom, prevalencija apsolutne sideropenije (feritin niži od 100 ng/mL) iznosi 88,5%, a prevalencija funkcionalne sideropenije (feritin 100-300 ng/mL uz saturaciju transferina nižu od 20%) iznosi 11,5%.
3. Prevalencija anemije bilo kojeg uzroka je 20,4%, a prevalencija sideropenične anemije iznosi 4,5%
4. Najčešći poremećaj vezan za promet željeza u ovih pacijenata je prelatentna sideropenija (smanjenje zaliha željeza) (27%).
5. U populaciji pacijenata s ugrađenim CRT uređajem medijan dobi je 72 godine, prevladavaju muškarci (66,9%), prosječno trajanje liječenja je 3 godine, većina ima ugrađen CRT-D (53,7%) uređaj, a najzastupljeniji su pacijenti NYHA razreda II (37,8%) i III (34,5%).
6. Pacijenti sa sideropenijom ne razlikuju se od pacijenata bez sideropenije prema općim demografskim (dob, spol, ITM), kao ni osnovnim kliničkim (trajanje liječenja, vrsta uređaja, temeljni ritam, učestalost prethodnih hospitalizacija, krvni tlak) pokazateljima.
7. Među analiziranim komorbiditetima, pacijenti sa sideropenijom imaju značajno višu prevalenciju arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa II.
8. Terapija zatajivanja srca optimizirana je u 69,4% pacijenata, a pacijenti sa sideropenijom značajno češće uzimaju terapiju statinima.
9. Sideropenija je značajno povezana s ozbiljnijom kliničkom prezentacijom, a pacijenti sa sideropenijom značajno učestalije pripadaju višim NYHA razredima te imaju značajno više razine NT-proBNP-a.
10. Osim s NT-proBNP-om, lošija klinička prezentacija povezana je i s nižim razinama hemoglobina, hematokrita i serumskog željeza te s višim razinama RDW-a i udjela hipokromnih eritrocita. Niža razina saturacije transferina u višim NYHA razredima granično je značajna.
11. Zajednička pojava sideropenije s anemijom može dodatno pogoršavati kliničku sliku, a pacijenti viših NYHA razreda imaju značajno višu prevalenciju konkomitantne anemije i sideropenije.

## **7. LITERATURA**

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M i sur. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
2. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 933-46.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM i sur. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
4. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP i sur. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.58.
5. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 21. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2021. str. 1763-9.
6. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 18. izdanje. New Jersey: Merck Research Laboratories; 2006. str. 652-71.
7. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K i sur. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:16.
8. Inamdar A, Inamdar A. Heart failure: diagnosis, management and utilization. *J Clin Med*. 2016;5:62.
9. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N i sur. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2017. *The Lancet*. 2018;392:1789-858.
10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA i sur. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933-89.
11. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP i sur. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved,

- mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574-85.
12. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118:3272-87.
  13. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR i sur. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:678-85.
  14. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R i sur. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175:996.
  15. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1306-25.
  16. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB i sur. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404-13.
  17. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. *Medix.* 2014;112:76-82.
  18. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J.* 2014;35:25-32.
  19. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:368-78.
  20. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:100-16.
  21. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 209-24.
  22. Vijayakrishnan R, Steinhubl SR, Ng K, Sun J, Byrd RJ, Daar Z i sur. Prevalence of heart failure signs and symptoms in a large primary care population identified through the use of text and data mining of the electronic health record. *J Card Fail.* 2014;20:459-64.

23. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Manual of Medicine. 19. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2016. str. 687-93.
24. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP i sur. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20.
25. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M. The Merck manual of diagnosis and therapy. 18. izdanje. New Jersey: Merck Research Laboratories; 2006. str. 684-91.
26. Vrhovac B. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 459-69.
27. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J i sur. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation.* 2017;136:1772-80.
28. Gin J, Chow CL, Voskoboinik A, Nalliah C, Wong C, Van Gaal W i sur. Improved outcomes of conduction system pacing in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2023. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.05.010.
29. Mar PL, Devabhaktuni SR, Dandamudi G. His bundle pacing in heart failure - concept and current data. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16:47-56.
30. Wang Y, Zhu H, Hou X, Wang Z, Zou F, Qian Z i sur. Randomized trial of left bundle branch vs. biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1205-16.
31. Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G. Braunwald's Heart Disease. 11. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2019. str. 403-552.
32. Choi AJ, Thomas SS, Singh JP. Cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator therapy in advanced heart failure. *Heart Fail Clin.* 2016;12:423-36.
33. Sutton MSJ, Keane MG. Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart.* 2005;93:167-71.
34. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM i sur. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42:3427-520.

35. Bildirici U, Vural A, Agacdiken A, Sahin T, Celikyurt U, Kilic T i sur. Comparison of the effects of left vs. right ventricular pacing on left ventricular remodelling. *Europace*. 2008;10:1387-91.
36. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF i sur. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14:1236-86.
37. Martens P, Dupont M, Dauw J, Somers F, Herbots L, Timmermans P i sur. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail*. 2019;6:1208-15.
38. Martens P, Dupont M, Dauw J, Nijst P, Herbots L, Dendale P i sur. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy - the IRON-CRT trial. *Eur Heart J*. 2021;42:4905-14.
39. Gardner RS, D'Onofrio A, Mark G, Gras D, Hu Y, Veraghtert S i sur. Real-world outcomes in cardiac resynchronization therapy patients: design and baseline demographics of the SMART-registry. *ESC Heart Fail*. 2021;8:1675-80.
40. Lacour P, Dang PL, Morris DA, Parwani AS, Doehner W, Schuessler F i sur. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT study. *ESC Heart Fail*. 2020;7:1072-84.
41. Martens P, Verbrugge F, Nijst P, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Impact of iron deficiency on response to and remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2017;119:65-70.
42. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W i sur. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575-82.
43. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1241-51.
44. Behon A, Merkel ED, Schwertner WR, Kuthi LK, Veres B, Masszi R i sur. Long-term outcome of cardiac resynchronization therapy patients in the elderly. *Geroscience*. 2023. doi: 10.1007/s11357-023-00739-z.

45. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Ståhlberg M, Dahlström U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1270-9.
46. Leyva F, Zegard A, Patel P, Stegemann B, Marshall H, Ludman P i sur. Improved prognosis after cardiac resynchronization therapy over a decade. *Europace.* 2023. doi: 10.1093/europace/euad141.
47. Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK i sur. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2009;119:969-77.
48. Bojarczuk J, Josiak K, Kasztura M, Kustrzycka-Kratochwil D, Nowak K, Jagielski D i sur. Iron deficiency in heart failure: impact on response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2016;222:133-4.
49. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T i sur. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.
50. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM i sur. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2365-83.
51. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, Sidhu BS, Teall T, Webb J i sur. Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev.* 2019;24:41-54.
52. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The burden of iron deficiency in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:782-93.
53. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7:36-46.
54. Caminiti G, Sposato B, Volterrani M. The role of iron deficiency in heart failure. *European Heart Journal Supplements.* 2023;25:C306-8.
55. Jamialahmadi T, Abbasifard M, Reiner Ž, Rizzo M, Eid AH, Sahebkar A. The effects of statin treatment on serum ferritin levels: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11:5251.

56. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Circulation*. 2018;138:80-98.
57. Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca HP. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: a review of current methods and potential marker for the outcome. *Eur J Med Res*. 2023;28:15.
58. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:659-69.
59. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B i sur. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
60. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K ichi, Fukumoto H i sur. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:295-300.
61. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 844-53.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je utvrditi prevalenciju deficijencije željeza kao mogućeg uzroka suboptimalnog odgovora na resinkronizacijsko liječenje te povezanost sideropenije s kliničkom prezentacijom pacijenata sa srčanim zatajenjem.

**Materijali i metode:** Presječno kliničko istraživanje uključilo je 121 pacijenata sa srčanim zatajenjem koji se liječe kardioresinkronizacijskom terapijom i koji su se dali informirani pristanak za sudjelovanje. Pacijentima je napravljen klinički pregled te im je izvađena krv, a usmeno su dali iscrpne demografske i anamnestičke podatke.

**Rezultati:** Prevalencija sideropenije iznosi 55%, a prevalencija anemije bilo kojeg uzroka je 20,4%. Najčešći poremećaj vezan za promet željeza je prelatentna sideropenija (27%), a prevalencija sideropenične anemije je 4,5%. Pacijenti sa sideropenijom ne razlikuju se od pacijenata bez sideropenije u općim demografskim (dob, spol, ITM) ni osnovnim kliničkim (trajanje liječenja, vrsta uređaja, temeljni ritam, učestalost prethodnih hospitalizacija, krvni tlak) pokazateljima, ali imaju višu prevalenciju arterijske hipertenzije ( $P=0,001$ ) i šećerne bolesti tipa II ( $P=0,011$ ) te češće uzimaju terapiju statinima ( $P=0,030$ ). Optimizirana farmakoterapija postignuta je u 69,4% pacijenata. Pacijenti sa sideropenijom češće pripadaju višim NYHA razredima ( $P=0,024$ ) te imaju značajno više razine NT-proBNP-a ( $P=0,034$ ). Lošija klinička prezentacija povezana je i s nižim razinama hemoglobina, hematokrita i serumskog željeza te s višim razinama RDW-a i udjela hipokromnih eritrocita. Niža razina saturacije transferina u višim NYHA razredima granično je značajna. Također, pacijenti viših NYHA razreda imaju značajno višu prevalenciju konkomitantne anemije i sideropenije, a u nižim NYHA razredima većina pacijenata nema ni anemiju ni sideropeniju ( $P=0,011$ ).

**Zaključak:** Potvrđena je visoka prevalencija sideropenije kao čestog reverzibilnog uzroka suboptimalnog odgovora na CRT kao i njena značajna povezanost s lošijim funkcionalnim kardiopulmonalnim statusom. Pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje sideropenije od iznimne je važnosti kako bi se ograničili negativni učinci koje sideropenija ima na učinak kardioresinkronizacijske terapije u pacijenata sa srčanim zatajenjem.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Prevalence of iron deficiency as a potential cause of suboptimal response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure

**Objectives:** The research objective was to determine the prevalence of iron deficiency as a possible cause of suboptimal response to cardiac resynchronization therapy (CRT) and to establish the association of sideropenia with the clinical presentation.

**Materials and methods:** A cross-sectional clinical study included 121 patients with heart failure undergoing CRT who provided informed consent to participate. The patients underwent a clinical examination, blood samples were taken and comprehensive demographic and medical history data were obtained.

**Results:** The prevalence of sideropenia is 55%, and the prevalence of anemia of any cause is 20.4%. The most common iron-related disorder is prelatent sideropenia (27%), and the prevalence of sideropenic anemia is 4.5%. Patients with sideropenia do not differ from patients without sideropenia in general demographic (age, gender, BMI) or basic clinical (duration of treatment, device type, baseline rhythm, frequency of previous hospitalizations, blood pressure) indicators, but they have a higher prevalence of arterial hypertension ( $P=0.001$ ) and type II diabetes ( $P=0.011$ ), and they use statin therapy more frequently ( $P=0.030$ ). OMT was achieved in 69.4% of patients. Patients with sideropenia more frequently belong to higher NYHA functional classes ( $P=0.024$ ) and have significantly higher levels of NT-proBNP ( $P=0.034$ ). Poorer clinical presentation is also associated with lower levels of hemoglobin, hematocrit, and serum iron, as well as higher levels of RDW and hypochromic red blood cell proportion. Lower transferrin saturation levels in higher NYHA functional classes are marginally significant. Additionally, patients in higher NYHA classes have a significantly higher prevalence of concurrent anemia and sideropenia, while in lower NYHA classes, most patients have neither anemia nor sideropenia ( $P=0.011$ ).

**Conclusion:** A high prevalence of sideropenia as a common reversible cause of suboptimal response to CRT and its significant association with the poor cardiopulmonary status of these patients have been confirmed. Timely diagnosis and treatment of sideropenia are of utmost importance to limit the negative effects that sideropenia has on the effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure.

## **10. ŽIVOTOPIS**