

# Kliničke karakteristike pacijenata sa srčanim zatajivanjem hospitaliziranih u KBC-u Split u odnosu na smanjenu, umjereno smanjenu i očuvanu sistoličku funkciju

---

**Kutleša, Katarina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:810324>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-22**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Kutleša**

**KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA SRČANIM ZATAJIVANJEM  
HOSPITALIZIRANIH U KBC-u SPLIT U ODNOSU NA SMANJENU, UMJERENO  
SMANJENU I OČUVANU SISTOLIČKU FUNKCIJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**dr. sc. Anita Jukić, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Kutleša**

**KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA SRČANIM ZATAJIVANJEM  
HOSPITALIZIRANIH U KBC-u SPLIT U ODNOSU NA SMANJENU, UMJERENO  
SMANJENU I OČUVANU SISTOLIČKU FUNKCIJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**dr. sc. Anita Jukić, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Zatajivanje srca.....	2
1.1.1. Definicija i terminologija .....	2
1.1.2. Epidemiologija .....	3
1.1.3. Etiologija .....	4
1.1.4. Patofiziologija .....	4
1.1.5. Klinička slika.....	6
1.1.6. Dijagnostički algoritam .....	8
1.1.7. Liječenje .....	11
1.2. Komorbiditeti .....	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	18
3. ISPITANICI I METODE .....	20
3.1. Ispitanici .....	21
3.2. Ustroj istraživanja.....	21
3.3. Definicije proučavanih varijabli .....	21
3.4. Statistička obrada podataka .....	22
4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA.....	38
6. ZAKLJUČCI .....	43
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	45
8. SAŽETAK.....	54
9. SUMMARY .....	56
10. ŽIVOTOPIS .....	58

*Od srca se zahvaljujem svojoj dragoj mentorici dr. sc. Aniti Jukić na nesebičnom zalaganju,  
stručnom pristupu i prenesenom znanju pri izradi ovog diplomskog rada.  
Hvala mojoj dragoj obitelji na bezuvjetnom razumijevanju i podršci tijekom mog akademskog  
obrazovanja.  
Hvala dragom Leu na bezgraničnoj podršci, poticajnosti i strpljenju.  
Hvala svim dobrim i dragim prijateljima.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Zatajivanje srca

### 1.1.1. Definicija i terminologija

Zatajivanje srca (ZS) je složeni klinički sindrom koji nastaje kao posljedica funkcionalnog ili strukturnog oštećenja srca koje uzrokuje disfunkciju lijeve klijetke. Simptomi nastaju zbog smanjenog srčanog udarnog volumena, nedovoljnog za metaboličke potrebe organizma. Vodeći je uzrok kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti diljem svijeta unatoč napretku u terapiji i prevenciji. ZS je progresivna bolest karakterizirana postepenim smanjenjem srčane funkcije, a može biti posljedica poremećaja perikarda, miokarda, endokarda, srčanih zalistaka, velikih krvnih žila ili metaboličkih poremećaja (1). Pacijenti obično imaju tipične simptome zaduhe, oticanja gležnjeva i opći zamor, praćene znakovima povišenog jugularnog tlaka, plućnog zastoja i perifernih edema (2). U podjeli ZS-a koriste se različiti kriteriji: anatomske, patofiziološke i vremenske (koji uzimaju u obzir način i brzinu prezentacije) pa se ZS dijeli na lijevostrano, desnostrano i globalno (ljevostrano i desnostrano), sistoličko i dijastoličko, s malim i velikim minutnim volumenom srca, akutno i kronično (2).

U kliničkoj praksi glavna podjela srčanog zatajivanja temelji se na mjerenju ejske frakcije lijeve klijetke (LVEF) ehokardiografijom (1). Ejska frakcija lijeve klijetke (LVEF) je udio krajnjeg dijastoličkog volumena koji se izbacuje u aortu. Predstavlja mjeru učinkovitosti miokarda i njen granični iznos je 50% (3,4). Prema posljednjim smjericama Europskog društva za kardiologiju 2016. (engl. European Society of Cardiology – ESC) pacijenti sa ZS-om dijele se u tri kategorije: one s očuvanom ejskom frakcijom ( $EF \geq 50\%$ , HFpEF), one sa smanjenom ejskom frakcijom ( $EF < 40\%$ , HFrEF) i one s umjereno smanjenom ejskom frakcijom ( $EF 40-49\%$ , HFmrEF) (1). HFmrEF je nova kategorija prvenstveno uvedena zbog nepreciznosti ehokardiografskih mjerenja, koja ne mogu pouzdano razlikovati između dva mjerenja LVEF-a unutar 10% od svakog. Stvaranje međuzone između očuvane i smanjene ejske frakcije označava da će pogreške pri klasifikaciji biti manje vjerojatne. Drugi razlog je kako bi se potakla nova istraživanja u patofiziologiji zatajivanja i odredile preciznije terapije za ovu skupinu (5). Podjela bolesnika na temelju LVEF-a važna je zbog različitih etiologija, patogeneze, komorbiditeta i odgovora na terapiju između skupina (6).

Donedavno je podjela zatajivanja srca na temelju vrijednosti ejske frakcije obuhvaćala sistoličko i dijastoličko srčano zatajivanje.

U sistoličkom zatajivanju osnovni problem je oslabljena kontraktilnost klijetki i smanjena ejekcijaska frakcija. U dijastoličkom zatajivanju poremećena je relaksacija klijetki i punjenje, a ejekcijaska frakcija je normalna ili čak povišena. Pojam dijastoličko ZS prije se koristio za bolesnike s očuvanom ejekcijaskom frakcijom međutim ono nije prisutno kod svih bolesnika u toj skupini (7).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Prevalencija srčanog zatajivanja odrasle populacije iznosi oko 2% u razvijenim zemljama svijeta (7,8). Javlja se u više od 10% starijih od 70 godina. Srednja dob oboljelih u Europi je 74 godine, a incidencija oboljelih povećava se s dobi (9). Zbog produljenja životnog vijeka, naprednije medicinske skrbi i socijalne zaštite udio bolesnika s očuvanom ejekcijaskom frakcijom kontinuirano raste te bi u budućnosti mogao premašiti broj bolesnika sa sniženom ejekcijaskom frakcijom (10). U usporedbi s pacijentima sa srčanim zatajivanjem i sniženom sistoličkom funkcijom, pacijenti s očuvanom sistoličkom funkcijom su starije dobi i češće ženskog spola (10). Prevalencija HFmrEF procjenjuje se na oko 13-24% svih pacijenata. Za tu skupinu pacijenata još nisu određene specifične epidemiološke karakteristike te su potrebne daljnje studije da bi se opisale (11).

Zatajivanje srca značajan je uzrok mortaliteta i morbiditeta te je veliko medicinsko i ekonomsko opterećenje društva (12). Pacijenti s očuvanom sistoličkom funkcijom imaju manji rizik od smrti nego pacijenti s reduciranom; neovisno o dobi, spolu i etiologiji i češće umiru od nekardiovaskularnih uzroka smrti (infekcija i sepsa, maligni tumor, bubrežna bolest i dr.) (4,6,13). Kod pacijenata s HFfrEF, 60% uzroka smrti su kardiovaskularni (nagla srčana smrt, infarkt miokarda, akutno srčano zatajivanje, moždani udar i dr.), 30% su nekardiovaskularni uzroci smrti, a u 10% slučajeva uzrok je nepoznat (14). Unatoč modernoj medikamentnoj terapiji, u razvijenim zemljama zapada petogodišnje preživljavanje bolesnika s asimptomatskim zatajivanjem srca iznosi 15%, a s uznapredovalim svega 40–50% (15).



### **1.1.3. Etiologija**

Svaka bolest koja oštećuje građu i funkciju srca može dovesti do zatajivanja srca. Najčešći uzroci zatajivanja srca s očuvanom ejskijskom frakcijom su hipertenzija, ishemijska bolest srca, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i restriktivna kardiomiopatija (16,17). U preostale dvije skupine zatajivanje srca sa smanjenom i umjereno smanjenom ejskijskom frakcijom najčešće predležće bolesti srca su koronarna ishemijska bolest, idiopatska dilatativna kardiomiopatija, hipertenzija i valvularna bolest (16,17).

Osim bolesti koje primarno zahvaćaju srčanožilni sustav, do srčanog zatajivanja dovode i bolesti ekstrakardijalnog podrijetla koje mogu zahvatiti miokard. Tu ubrajamo: kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), plućnu emboliju, endokrine bolesti (hipertireoza, hipotireoza, feokromocitom, Cushingova bolest, šećerna bolest), anemiju, zatajivanje bubrega, cirozu jetre, zloćudne bolesti, mišićne distrofije, neuromuskularne bolesti, toksine i nutritivne poremećaje (18).

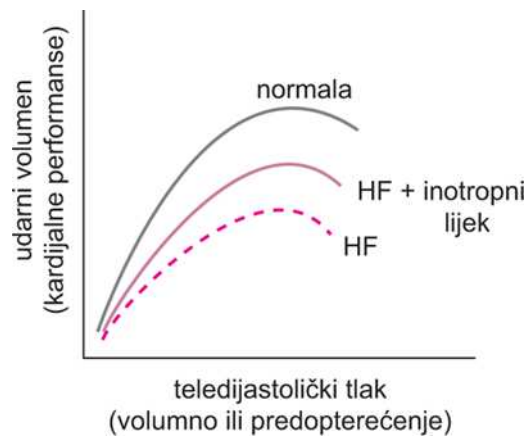
Čimbenici rizika su muški spol, fizička neaktivnost, pušenje, pretilost, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, bolest srčanih zalistaka i koronarna bolest srca kao najznačajniji čimbenik koji je uzrokom više od 60% slučajeva zatajivanja srca (19). Spol je vrlo važan čimbenik koji modificira značaj pojedinog čimbenika rizika. Tako žene rjeđe razvijaju koronarnu bolest srca i češće imaju tip zatajivanja s očuvanom ejskijskom frakcijom (20).

### **1.1.4. Patofiziologija**

Srčanim zatajivanjem narušava se dinamička ravnoteža u krvnom optoku. Osnovni hemodinamski poremećaj je smanjenje efektivnog arterijskog volumena krvi. To registriraju receptori tlaka i volumena u arterijskom sustavu i poveća se simpatička aktivnost kao i lučenje antidiuretskog hormona, a zbog smanjenog protoka kroz bubrege aktivira se renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Sve se više potiču kompenzacijski mehanizmi koji ujedno i opterećuju srce (21,22).

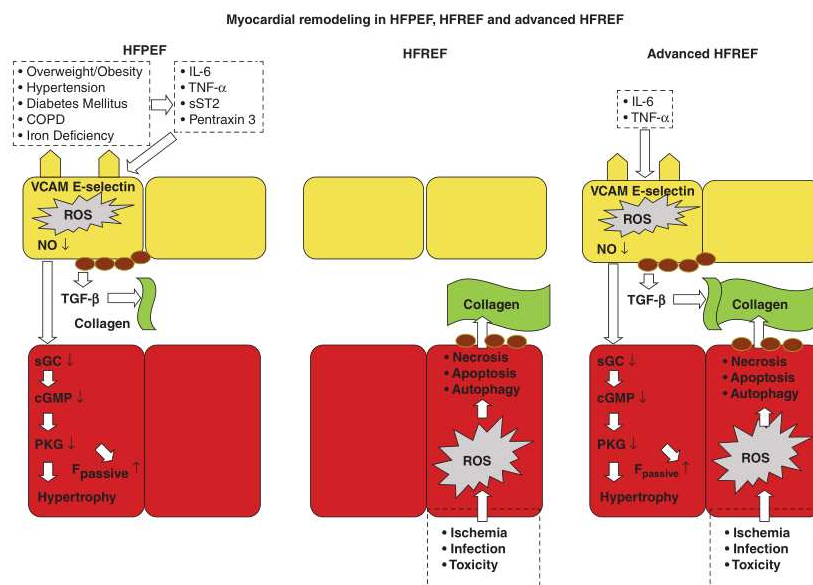
Kompenzacijski mehanizmi omogućuju da srce izbacuje zadovoljavajući ili gotovo zadovoljavajući volumen, ali uz povišene unutaršrane tlakove i volumene te povišeni venski tlak i preraspodjelu krvi u perifernom krvotoku. Dijelimo ih na srčane i izvansrčane. U srčane ubrajamo Frank-Starlingov mehanizam, hipertrofiju i dilataciju miokarda (21). Frank-Starlingov mehanizam označava povećanje udarnog volumena pri povećanju dijastoličkog punjenja i tlaka kako bi se održao skladan udarni volumen desnog i lijevog srca (Slika 1.)

Izvanjsrčani kompenzacijski mehanizmi uključuju povećanu simpatičku aktivnost, zadržavanje vode i natrija te prilagodbu hipoksiji. Dekompenzacija nastaje kada kompenzacijski mehanizmi više nisu dostatni za održavanje ravnoteže u krvnom optoku (21)



**Slika 1.** Frank-Starlingov mehanizam (21)

Patološka stanja pokreću niz zbivanja u samom miokardu koja obuhvaćaju remodelaciju, neurohormonsku aktivaciju i disfunkciju epitela s upalom. Remodelacija miokarda je promjena tkivne strukture. Očituje se kao apoptoza, fibroza i hipertrofija kardiomiocita. Posljedično dovede i do promjene veličine i oblika najčešće lijevog ventrikula (22). Neurohormonski mehanizmi, simpatikus i RAAS, u srčanom zatajivanju funkcioniraju prema načelu pozitivne povratne sprege (engl. *circulus vitiosus*). Njihova aktivacija uzrokuje progresivni tijek remodelacije miokarda. Pospješuju hipertrofiju, fibrozu i apoptozu u srčanom tkivu (22). Endotelna disfunkcija pogoršava hemodinamiku u ZS. Smanjena je sinteza i aktivnost dušikovog oksida, a povišena endotelina-1. Također je povećana aktivnost upalnih citokina (Slika 2.) (22).



**Slika 2.** Endotelna disfunkcija u HFpEF i HFREF (22)

KRATICE: HFREF – Zatajivanje srca sa smanjenom ejeckijskom frakcijom (eng. *heart failure with reduced ejection fraction*); HFpEF – Zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*)

### 1.1.5. Klinička slika

Zatajivanje srca prezentira se akutno ili kronično. Akutno ZS (AZS) definiramo kao brzu pojavu simptoma i znakova ZS-a koje zahtijeva hitno liječenje. Može se raditi o novonastalom ZS-u (de novo) ili češće o dekompenzaciji kroničnog ZS-a (23). AZS se može prezentirati na nekoliko načina, navedenih u Tablici 1. Prognostička klasifikacija težine zatajivanja srca prema Killipu (Tablica 2) temelji se na hemodinamskom stanju bolesnika i auskultatornom nalazu na plućima te se koristi u procjeni funkcionalnog stanja lijeve klijetke u bolesnika s akutnim infarktomiokarda (23,24).

**Tablica 1.** Klinička prezentacija akutnog zatajivanja srca (24)

Akutno zatajivanje srca koje ne ispunjava kriterije za kardiogeni šok, plućni edem ili hipertenzivnu krizu
Hipertenzivno akutno zatajivanje srca
Plućni edem
Kardiogeni šok
Akutno srčano zatajivanje uz velik minutni volumen
Akutno zatajivanje desnog srca

**Tablica 2.** Klasifikacija akutnog zatajivanja srca prema Killipu (24)

Stupanj	Opis tegoba
I	Bez znakova zatajivanja srca
II	Plućni zastoj do angulusa skapule
III	Edem pluća
IV	Kardiogeni šok

Kronično srčano zatajivanje dugotrajan je poremećaj s progresijom i pojavom simptoma plućne i sistemske kongestije. Ukoliko se simptomi i znaci u posljednjih mjesec dana ne mijenjaju, bolesnici se smatraju stabilnima, a pri nastupu pogoršanja govori se o dekompenzaciji (1). Manifestacije ovise o stupnju zahvaćenosti desne i lijeve klijetke. Težina značajno varira i obično se klasificira u funkcijske razrede (I-IV) prema sustavu New York Heart Association temeljene na težini simptoma i podnošenju tjelesne aktivnosti (2).

**Tablica 3.** Kliničko stupnjevanje zatajivanja srca prema New York Heart Association (NYHA) (2)

Razred	Opis tegoba
I	Bez ograničenja tjelesnih aktivnosti
II	Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor
III	Ozbiljno ograničenje tjelesne aktivnosti. Mala tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor.
IV	Nemogućnost bilo kakve tjelesne aktivnosti. Simptomi i osjećaj umora u mirovanju.

ZS dovodi do retencije natrija i vode, pri čemu je u zatajivanju lijevoga srca izražena plućna, a u zatajivanju desnoga srca periferna kongestija. Najčešći simptom zatajivanja LV su zaduha i umaranje. Najčešći oblici zaduhe su zaduha pri naporu, ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja. Pojavom ortopneje bolesnik izbjegava ležeći položaj i sve duže sjedi na postelji ili spava na povišenom uzglavlju. Paroksizmalna noćna dispneja je dispneja koja nastaje nekoliko sati nakon lijevanja i budi bolesnika iz sna. Često je praćena neproduktivnim kašljem. Najteži oblik ljevostranog srčanog popuštanja je edem pluća (2,24).

Desnostrano ZS karakteriziraju proširene jugularne vene, ascites i edemi. Zbog zastoja krvi, jetra se povećava i zateže Glissonovu ovojnicu pa desni hipohondrij postaje bolan. Edemi počinju na dorzumu stopala i oko gležnjeva, a razmjerno težini desnostranog ili globalnog ZS šire se na prednju trbušnu stijenku i nastaje anasarka. Pojava edema praćena je učestalijim noćnim mokrenjem (nikturijom). Zastoj krvi u probavnom sustavu može biti uzrokom anoreksije i nadimanja trbuha (2,24).

Ostali simptomi ZS-a manje su specifični. Dekompenzacija srca remeti funkciju cijelog organizma. Zamor, osjećaj hladnoće, smetnje koncentracije, mentalna konfuzija, depresija, mogu biti posljedica smanjenog minutnog volumena srca, ali i drugih nekardijalnih poremećaja. Značajan gubitak na tjelesnoj težini (srčana kaheksija) loš je znak i povezan je s većom smrtnošću (18).

#### **1.1.6. Dijagnostički algoritam**

Dijagnostički algoritam u kliničkoj praksi provodi se prema ESC smjernicama. Kroz povijest, dijagnoza srčanog zatajivanja donosila se na temelju različitih kriterija: Framinghamski kriteriji (1971.), Bostonski kriteriji (1985.), Gothenburgski kriteriji (1987.) (22). Od navedenih najčešće korišteni su Framinghamski kriteriji. Smatra se da je njihova osjetljivost 100%, a specifičnost 78% za identifikaciju bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem, a potrebna je istodobna nazočnost najmanje dva velika kriterija ili jednoga velikoga uz dva manja kriterija za dijagnozu ZS (24). Prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Framinghamski kriteriji za dijagnozu srčanog zatajivanja (22)

Veliki kriteriji	Mali kriteriji
Paroksizmalna noćna dispneja	Obostrani edemi gležnjeva
Ortopneja	Noćni kašalj
Distenzija jugularnih vena	Dispneja na uobičajan napor
Krepitacije pri auskultaciji pluća	Hepatomegalija
Radiografska kardiomegalija	Pleuralni izljev
Akutni plućni edem	Smanjenje vitalnog kapaciteta pluća za 1/3
S3 galop	Tahikardija > 120/min
CVP $\geq$ 16 cm H <sub>2</sub> O	
Gubitak težine >4.5 kg u 5 dana kao odgovor na terapijske mjere	

\*CVP – centralni venski tlak

Dijagnozu srčanog zatajivanja možemo podijeliti u tri glavna koraka: klinička procjena, određivanje natriuretskih peptida i ehokardiografija. Klinička procjena obuhvaća anamnezu, klinički pregled i elektrokardiogram (EKG) (2). Iz osobne anamneze pacijenta važno je prikupiti podatke o koronarnoj ishemijskoj bolesti, hipertenziji, diuretskoj terapiji, izlaganju kardiotsičnim lijekovima i zračenju, prisutnosti ortopneje i paroksizmalne noćne dispneje. U fizikalnom pregledu, klinički znakovi koje najčešće nalazimo su hropci i krepitacije, bilateralno oticanje gležnjeva, srčani šumovi, proširene jugularne vene i pomak apikalnog impulsa (23). Zatajivanje srca je manje od 2% vjerojatno u bolesnika s akutnim simptomima i potpuno normalnim EKG-om. U dijagnostici srčanog zatajivanja elektrokardiogram ima visoku osjetljivost, no nisku specifičnost (25). Često se nalazi sinusna tahikardija i bradikardija, atrijska fibrilacija, ventrikulske ekstrasistole, znakovi hipertrofije lijevog ventrikula ili ishemije (26). Ako su prethodno navedene značajke odsutne, srčano zatajivanje je malo vjerojatno.

Ako je barem jedan element prisutan, u anamnezi ili kliničkom pregledu, potrebno je mjeriti natriuretske peptide (1). Ta pretraga ima visoku specifičnost i negativnu prediktivnu vrijednost. Usmjeren je isključivanju, a ne postavljanju dijagnoze zatajivanja srca (25). Normalna razina BNP < 35pg/ml; odnosno N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida, NTpro-BNP<125pg/ml. U akutnim stanjima koriste se više vrijednosti BNP > 100 pg/mL i NT-proBNP > 300 pg/ml (1). Na razinu BNP-a u krvi mogu utjecati kardiološke (akutni koronarni sindrom, hipertrofija lijevog ventrikula, valvularna srčana bolest) i nekardiološke bolesti (anemija, bubrežno zatajivanje) te primjena lijekova ( $\beta$ -blokatori, ACE-inhibitori) koji utječu na njegovu degradaciju (22).

Određivanje natriuretskih peptida je osobito bitno u bolesnika s HFmrEF i HFpEF (1). Za dijagnozu srčanog zatajivanja u bolesnika s HFrEF dovoljno je postojanje simptoma i znakova uz ehokardiografski nalaz ejekcijske frakcije lijeve klijetke manje od 40%, dok u HFmrEF i HFpEF osim kliničke slike i ehokardiografskog nalaza blage redukcije ili normalne ejekcijske frakcije, potrebno je imati i povišene natriuretske peptide uz barem jedan dodatan kriterij: strukturnu abnormalnost (hipertrofija lijeve klijetke i/ili uvećanje lijeve pretklijetke) ili dijastoličku disfunkciju lijevog ventrikula (27).

Najkorisnija metoda u dijagnostici je ehokardiografija jer omogućuje potvrdu dijagnoze, utvrđivanje etiologije i procjenu stupnja srčanog zatajivanja (26). Ehokardiografske abnormalnosti koje upućuju na ZS su: povećanje dijastoličkog i sistoličkog promjera LV-a, povećanje ostalih srčanih šupljina, poremećaji kontraktiliteta, smanjena ejekcijska frakcija, proširenje lijevog i/ili desnog atrija, zadebljanje stijenki LV-a, poremećaji zalistaka, abnormalnosti transmitalnoga dijastoličkog protoka, brzina mlaza trikuspidalne regurgitacije  $>3,0$  m/s, zadebljanje perikarda ili perikardni izljev (26). Valja naglasiti da je ehokardiografija trenutno jedina neinvazivna metoda kojom se može dijagnosticirati dijastolička disfunkcija koja je predležeci patofiziološki mehanizam kod pacijenata s očuvanom i vjerojatno umjereno smanjenom ejekcijskom frakcijom (1).

Preporučena je sljedeća laboratorijska obrada: eritrociti i hemoglobin; natrij, kalij, ureja, kreatinin; jetreni testovi, glukoza, TSH, feritin. Kod akutnih epizoda srčanog zatajivanja napravi se rendgenska snimka torakalnih organa, koja može prikazati kardiomegaliju ili plućnu kongestiju (1).

Od invazivnih metoda, najčešće se radi koronarografija u svrhu dijagnostike etiologije kardiomiopatije (ishemijska, neishemijska) (28). Koronarografija je također indicirana kod pacijenata s očuvanom ejekcijskom frakcijom i anginom pectoris, ventrikularnim aritmijama ili ukoliko su prethodno bili defibrilirani, kako bi se utvrdila moguća dijagnoza koronarne ishemijske bolesti i procijenila njena ozbiljnost (25).

### 1.1.7. Liječenje

Ključni ciljevi u liječenju zatajivanja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom su poboljšanje kliničkog statusa, smanjenje potrebe za hospitalizacijom i produljenje života. Liječenje se započinje neurohumoralnim antagonistima - inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori) i  $\beta$ -blokatorom, a ukoliko i dalje postoje simptomi dodaju se i antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) (29). Navedene tri skupine lijekova dokazano produljuju preživljenje pacijenata sa srčanim zatajivanjem ovog tipa. Nazivaju se još i *lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti* te predstavljaju temelj u terapiji ove skupine pacijenata (30,31). ACE-inhibitori preporučuju se svim pacijentima s HFrEF-om, osim ako pacijent razvije kontraindikacije ili intoleranciju. Tada se u terapiju, pod strogim nadzorom, umjesto ACE-inhibitora mogu uvesti blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) (32). Liječenje ACE-inhibitorima poboljšava ishode jer smanjuje ukupnu smrtnost u srčanom zatajivanju i usporava progresiju bolesti kod asimptomatske disfunkcije lijevog ventrikula. Prema SOLVD studiji enalapril s ciljnom dozom od 20mg značajno je smanjio ukupnu smrtnost i broj hospitalizacija zbog ZS-a (33). ESC smjernice preporučuju uvođenje antagonista mineralokortikoidnih receptora kod svih pacijenata s HFrEF-om koji su simptomatski unatoč terapiji s ACE-inhibitorima (ili ARB ako ACE-inhibitor nije dopušten) i  $\beta$ -blokatorom. Dva glavna predstavnika ove skupine su eplerenon i spironolakton. Potreban je oprez kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i kod osoba s razinama kalija u serumu više od 5.0 mmol / L (1).

U posljednjim ESC smjernicama iz 2016. predstavljen je i novi lijek sakubitril/valsartan (LCZ696) koji je namijenjen kao zamjena za ACE-inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora u bolesnika sa srčanim zatajivanjem i smanjenom ejekcijskom frakcijom koji imaju simptome usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji od najmanje 30 dana (34). Sakubitril je inhibitor peptidaze neprililina, a valsartan inhibitor angiotenzinskih (AT1) receptora. Inhibicija neprililina povećava razinu natriuretskog peptida, bradikinina i adrenomedulina što rezultira natriurezom i vazodilatacijom. Selektivna blokada AT1 receptora smanjuje vazokonstrikciju, zadržavanje vode i hipertrofiju miokarda (35). Prema rezultatima kliničkih studija pokazano je da je sakubitril/valsartan ima bolje rezultate od ACE-inhibitora (enalaprila) u smanjenju smrti i hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja (36).



Diuretici su ključni lijekovi kod razvijenih simptoma i znakova kongestije. Preporuča se uporaba diuretika Henleove petlje. Koriste se u najmanjoj dozi, a posljednje smjernice preporučuju informiranje bolesnika da na temelju nadzora vlastitih simptoma i znakova zatajivanja srca uz svakodnevne kontrole tjelesne težine samostalno doziraju diuretike. Ako se retencija tekućine ne može kontrolirati diureticima Henleove petlje, u liječenje se uvode tiazidni diuretici (37).

Ukoliko pacijent s HFrEF-om u sinus ritmu ima povišenu frekvenciju  $\geq 70$ /min usprkos primjeni ACE-inhibitora, MRA i  $\beta$ -blokatora treba se razmotriti primjena ivabradina. Prema rezultatima studija ova terapijska intervencija iskazala je utjecaj na poboljšanje ishoda i može se razmotriti kada za to postoji indikacija (38).

Digoksin se povremeno primjenjuje kod bolesnika u sinusnom ritmu sa simptomatskim HFrEF-om zbog smanjenja rizika od rehospitalizacija te u simptomatskih bolesnika s fibrilacijom atrijske i brzom odgovorom ventrikula uz druge lijekove za kontrolu frekvencije (39).

Od invazivnih metoda liječenja bolesnika s HFrEF primjenjuju se ugradnja kardioverter defibrilatora (ICD) i srčana resinkronizacijska terapija (CRT). Ugradnja ICD uređaja predstavlja primarnu i sekundarnu prevenciju iznenadne srčane smrti. CRT je preporučljiv u pacijenata sa simptomima srčanog zatajivanja usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji s produljenim QRS-kompleksom morfologije bloka lijeve grane radi smanjenja simptoma te redukcije mortaliteta i morbiditeta. Neki bolesnici s terminalnim srčanim zatajivanjem kandidati su za liječenje s uređajima za potporu rada ventrikula (LVAD, BiVAD, umjetno srce) ili transplataciju srca (1).

Postojeće studije pokazuju da u sadašnjoj kliničkoj praksi nijedna terapijska opcija nije pokazala smanjenje broja hospitalizacija i smrtnosti u skupinama ZS s umjereno smanjenom i očuvanom ejeckijskom frakcijom (40). Zbog razlike u patofiziologiji nastajanja, temeljna terapija HFrEF-a neurohumoralnim antagonistima nije učinkovita kod zatajivanja srca ova dva tipa. Ključni ciljevi liječenja su ublažavanje simptoma i dijagnostika te liječenje popratnih komorbiditeta. Temeljna simptomatska terapija su diuretici za smanjenje kongestije. Od ostalih u svrhu prevencije antihipertenzivna terapija;  $\beta$ -blokatori i kalcijevi antagonisti ukoliko postoje simptomi i znakovi ishemije te liječenje fibrilacije atrijske i ostalih komorbiditeta. Ne postoje podatci da  $\beta$ -blokatori i MRA poboljšavaju simptome u bolesnika s HFpEF-om i HFmrEF-om, a dokazi o utjecaju ACE-inhibitora i ARB-a na simptome u ovih su bolesnika još dvojbeni (41).

## 1.2. Komorbiditeti

Kao bolest starije populacije, zatajivanje srca često se pojavljuje s drugim pridruženim stanjima – komorbiditetima, koji utječu na prognozu, tijek i liječenje bolesnika. Zbog nespecifičnosti simptoma i preklapanja postoji velika mogućnost pogreške pri postavljanju dijagnoze (npr. - dispneja kod KOPB-a). Komorbiditeti pogoršavaju simptome ZS i tako dodatno narušavaju kvalitetu života (42). Glavni su uzrok rehospitalizacija u razdoblju od 1. do 3. mjeseca (1). Utječu na izbor lijekova za liječenje ZS, primjer kod pacijenata s teškim bubrežnim oštećenjem ili  $\beta$ -blokatori koji su relativna kontraindikacija kod oboljelih od astme. Moguće su interakcije lijekova za liječenje komorbiditeta, a neki lijekovi poput NSAID mogu i pogoršati kliničko stanje pacijenata (43). Također, kako su u većini studija komorbiditeti kriterij za isključenje, umanjena je djelotvornost i sigurnost određenih terapija i intervencija. U usporedbi sa smanjenom ejekcijskom frakcijom, pacijenti sa srčanim zatajivanjem i očuvanom ejekcijskom frakcijom imaju veću prevalenciju komorbiditeta i oni predstavljaju veliku važnost kod progresije tog sindroma (42).

Najčešći komorbiditeti kod pacijenata sa srčanim zatajivanjem su: anemija i nedostatak željeza, angina i koronarna bolest srca, šećerna bolest, valvularne srčane greške, kronična opstruktivna plućna bolest, hipertenzija, bubrežne bolesti, metabolički sindrom, poremećaji spavanja (1,44). Od ostalih još izdvajamo kaheksiju, maligne bolesti, bolesti CNS-a (depresija, moždani udar, autonomna disfunkcija), erektilna disfunkcija, giht i artritis, hipokalemija i hiperkalemija (44).

### Anemija i nedostatak željeza

Kao i kod drugih kroničnih oboljenja, manjak željeza čest je i u srčanom zatajivanju i povezan je s lošijom prognozom. Može dovesti do anemije ili poremećaja u skeletnim mišićima (45). Osim manjka željeza, mogući uzroci anemije su bubrežna bolest zbog manjka eritropoetina, zadržavanje tekućine (dilucijska/psuedoanemija), terapija ACE-inhibitorima koja također može potaknuti razvoj anemije u određenog broja bolesnika. Uvijek je potrebno isključiti reverzibilne uzroke poput gastrointestinalnog krvarenja (46). Anemija je definirana kao koncentracija hemoglobina manja od 13 g/dl u muškaraca i 12 g/dl u žena. Češća je kod žena, starijih osoba i bubrežnih bolesnika. Povezana je s uznapredovalom fazom bolesti, pogoršava klinički status i povećava rizik od hospitalizacije te stopu smrtnosti. U većine pacijenata ne nalazi se specifičan uzrok (1,45).

### Angina i koronarna bolest srca

Klinički oblici ishemijske bolesti srca su stabilna angina pektoris, akutni koronarni sindrom ( nestabilna angina pektoris, STEMI, NSTEMI) i ishemijska kardiomiopatija. Najčešći uzrok ishemijske bolesti srca je ateroskleroza, koja uzrokuje i najčešći oblik miokardijalne ishemije, opskrbe (engl. *supply*) ishemije. Ona nastaje zbog otežanog protoka krvi kroz sužene epikardijalne krvne žile, gubitka kapilara ili srčanog remodeliranja u akutnoj ili kroničnoj ishemiji miokarda. Drugi oblik miokardijalne ishemije je zahtjevna (engl. *demand*) ishemija, koja nastaje zbog prevelikih metaboličkih potreba hipertrofičnog miokarda uz uredne epikardijalne krvne žile (hipertrofijska kardiomiopatija, aortalna stenoza) (22). Ishemijska bolest srca češći je etiološki čimbenik u HFrEF-u nego u HFpEF-u (47). Terapija ishemijske bolesti srca je revakularizacija miokarda i liječenje lijekovima. Za kontrolu angine jednaka je u svim oblicima srčanog zatajivanja i uključuje  $\beta$ -blokatore i ivabradin, iako ne postoje dokazi da su učinkoviti u liječenju HFpEF-a (1,38).

### Šećerna bolest

Bolesnici koji istodobno boluju i od šećerne bolesti tipa 2 imaju povećan rizik za razvoj zatajivanja srca neovisno o postojanju podležeće koronarne bolesti i najčešće su to oni s HFpEF. Rizik za razvoj zatajivanja srca u bolesnika sa šećernom bolesti veći je kod žena. Javlja se u oko 40% HFrEF, a 45% HFpEF (48). Ostali rizični čimbenici koji utječu na razvoj srčanog zatajivanja kod pacijenata s DM su dob, trajanje bolesti, liječenje inzulinom, koronarna srčana bolest, povišeni serumski kreatinin i vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Istraživanja su pokazala da za svaki porast HbA1c-a od 1% relativni rizik za razvoj zatajivanja srca raste za 8% (49). Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, oralni hipoglikemik empagliflozin je terapijski izbor u prevenciji i odgodi razvoja ZS-a (50).

### Valvularne srčane greške

Najčešće valvularne greške su degenerativna aortalna stenozna (AS) i mitralna regurgitacija (MR). Kod bolesnika s AS i srčanim zatajivanjem, sistolička disfunkcija lijevog ventrikula obično je posljedična samoj valvularnoj bolesti. Dok kod bolesnika s MR češće vidimo da su sistolička disfunkcija i remodelacija odgovorni za nastanak sekundarne MR, a manji je broj bolesnika s primarnom valvularnom greškom (51). Zatajivanje srca uz tešku stenozu aortalnog zalistka indikacija je za kiruršku zamjenu zalistka, a transaortalna valvularna implantacija (TAVI) se preporučuje pacijentima koji nisu pogodni za kardiokirurški operativni zahvat i predviđeno preživljenje nakon TAVI im je veće od godine dana. Odluka o liječenju mitralne insuficijencije je kompleksnija, posebice u slučaju sekundarne insuficijencije, te slični pristupi transkateterskog liječenja za inoperabilne pacijente sa MR još nisu dokazani RCT studijama (2,52)

### KOPB

Dijagnozu KOPB-a može biti teško postaviti u bolesnika sa zatajivanjem srca zbog preklapanja simptoma (kašalj, zaduha) i otežane interpretacije spirometrije osobito u oboljelih s očuvanom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF). U takvoj situaciji pomaže određivanje vrijednosti natriuretskih peptida u serumu (53). Uz osnovnu terapiju liječenja zatajivanja srca, temelj medikamentoznog liječenja KOPB-a čine inhalacijski bronhodilatatori, uključujući  $\beta$ -agoniste, antikolinergike, kortikosteroide ili kombinacije navedenih lijekova (54). U bolesnika sa HFpEF-om zabilježena je statistički značajno veća prevalencija KOPB-a u odnosu na bolesnike sa HFrEF-om, iako u obje skupine KOPB pogoršava prognozu (44).

### Bubrežne bolesti (kronično zatajenje bubrega, hepatorenalni sindrom)

Kronično zatajivanje bubrega (KZB) općenito je definirano kao  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  i/ili prisutnost albuminurije. Često se javlja uz srčano zatajivanje i zajednički rizični čimbenici su im šećerna bolest, hipertenzija i hiperlipidemija (10). Kod zatajivanja lijeve klijetke dolazi do smanjenja protoka krvi kroz bubreg te aktivacije renin – angiotenzin – aldosteron osi (RAAS) što rezultira sistemnom vazokonstrikcijom i retencijom tekućine i elektrolita. Na taj način se formira začarani krug u kojem bubrežna funkcija progresivno propada (21).

Pri disfunkciji desne klijetke dolazi do smanjenog punjenja lijeve klijetke, a samim time i do pada srčanog minutnog volumena iz čega opet proizlazi bubrežna hipoperfuzija. Opisano međudjelovanje srca i bubrega nazivamo kardiorenalnim sindromom (KRS). KRS je stanje u kojem je liječenje kongestivnih simptoma u sklopu zatajivanja srca ograničeno poremećajem bubrežne funkcije, a koja se manifestira smanjenjem glomerularne filtracije (55). Klasificira se u pet podtipova: akutni i kronični kardiorenalni sindrom, akutni i kronični renokardijalni sindrom i sekundarni kardiorenalni sindrom. Ne postoji ciljana terapija koja bi direktno povisila glomerularnu filtraciju u kardiorenalnom sindromu već svako poboljšanje srčane funkcije posredno dovodi do povećanja glomerularne filtracije što ukazuje na reverzibilnost promjena. U terapiji se, uz strogo praćenje bubrežne funkcije, preporučuju ACE-inhibitori ili ARBs zbog inhibicije RAAS-a (2).

### Hipertenzija

Arterijska hipertenzija vodeći je faktor rizika i komorbiditet srčanom zatajivanju (10). Tlačno preopterećenje srca uzrokuje kompenzatornu hipertrofiju lijeve klijetke koja pogoduje razvoju dijastoličke srčane disfunkcije. Hipertenzija je češća u HFpEF-u nego u HFrEF-u (10). Učinkovita antihipertenzivna terapija značajno smanjuje incidenciju zatajivanja srca međutim problemi su što većini oboljelih hipertenzija nije dijagnosticirana na vrijeme ili se ne pridržavaju terapije ili nisu postignute optimalne vrijednosti. Prema preporukama posljednjih smjernica za liječenje hipertenzije kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem koriste se ACE-inhibitori,  $\beta$ -blokatori, blokatori mineralokortikoidnih receptora (MRA) ili kombinacija navedenih lijekova (56). Ukoliko je hipertenzija rezistentna na navedenu terapiju, sljedeći korak je primjena tiazidskih diuretika (ili diuretika Henleove petlje ako je bolesnik već na terapiji tiazidima).

Za razliku od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom, negativno inotropni blokatori kalcijevih kanala (npr. verapamil, diltiazem) ne bi se smjeli koristiti za liječenje hipertenzije u bolesnika sa zatajivanjem srca i sniženom ejekcijskom frakcijom (2). U HFrEF skupini, također treba izbjegavati primjenu moksonidina (blokatora imidazolinskih receptora) budući da su rezultati jedne randomizirane kontrolirane studije pokazali da njegova primjena povisuje mortalitet u srčanih bolesnika.

### Metabolički sindrom

Metabolički sindrom skup je poremećaja koji uključuje hiperlipidemiju, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju i trbušni tip pretilosti. Navedeni komorbiditeti češći su kod bolesnika s očuvanom ejakcijskom frakcijom. Bolesnici koji pate od ovog sindroma imaju povećani rizik za bolesti srca i krvnih žila, moždanog udara i šećerne bolesti tipa II (57). Bolesnici sa HFrEF-om, najčešće imaju smanjen LDL u krvi što je povezano s lošijom prognozom, ali i činjenicom da statini nemaju utjecaja na kliničke ishode u toj skupini (2). U odraslih se pretilost određuje pomoću indeksa tjelesne mase – ITM (*eng. Body Mass Indeks-BMI*). ITM od 25 kg/m<sup>2</sup> do 29,9 kg/m<sup>2</sup> ukazuje na debljinu; ITM  $\geq 30$  kg/ m<sup>2</sup> znači pretilost. Mehanizmi kardiomiopatije uzrokovane debljinom još nisu jasni, ali su povezani s povećanom količinom masnog tkiva koje luči proupalne citokine i adipokine – leptin koji uzrokuju remodeliranje lijeve klijetke. U do sada ispitivanim studijama nije pokazano da statini smanjuju ukupni mortalitet kod ZS, ali je uočena potencijalna korist koja bi se trebala dalje ispitivati, statini se stoga uključuju u terapiju samo kod indikacija (hipertenzija, aterosklerotska bolest, šećerna bolest) (58).

### Poremećaji disanja tijekom spavanja

Najčešći poremećaj disanja tijekom spavanja je opstruktivska apneja (*engl. Obstructive Sleep Apnea, OSA*). Karakteriziraju je ponavljane epizode djelomičnih ili potpunih prekida disanja tijekom spavanja zbog opstrukcije gornjih dišnih puteva. To uzrokuje poremećenu izmjenu plinova (hipoksemiju i hiperkapniju) i prekomjernu dnevnu pospanost u oboljelih. Važan je rizični čimbenik za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti. Postoji i drugi tip poremećaja, centralna apneja (*engl. Central Sleep Apnea, CSA*) koju najčešće uzrokuje HFrEF (59).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

- Utvrditi postoje li razlike u kliničkim karakteristikama i komorbiditetima pacijenata sa srčanim zatajivanjem hospitaliziranih u KBC Split, lokalitet Firule u odnosu na smanjenu, umjereno smanjenu i očuvanu sistoličku funkciju te ih usporediti s obilježjima oboljelih od srčanih zatajivanja iz literature.
- Istražiti primjenu i provedbu liječenja kod bolesnika sa sniženom sistoličkom funkcijom.



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

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 293 pacijenata koji su u 2019. godini bili hospitalizirani na Klinici za bolesti srca i krvnih žila u Kliničkom bolničkom centru Split, lokalitet Firule pod dijagnozom srčanog zatajivanja. Pacijenti kojima tijekom boravka ehokardiografski nije određena ejekcijska frakcija nisu uključeni u istraživanje, jednako kao ni preminuli odmah po prijemu.

### **3.2. Ustroj istraživanja**

S obzirom na načelo raspodjele ispitanika ovo istraživanje je opazajno retrospektivno. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split te je provedeno sukladno načelima Helsinške deklaracije.

### **3.3. Definicije proučavanih varijabli**

Podatci su prikupljeni pretraživanjem arhive nalaza Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split. Prikupljeni podatci o ispitanicima uneseni su u Microsoft Excel. Kod svakog bolesnika analizirani su: ejekcijska frakcija, spol, dob, pušenje, arterijski tlak, puls, NYHA stadij, komorbiditeti, laboratorijski parametri, ulazna terapija i izlazna terapija.

NYHA III/IV stadij sukladno NYHA klasifikaciji definirali smo prisutnošću simptoma zaduhe i umora pri malim tjelesnim aktivnostima odnosno u mirovanju iz anamnestičkih podataka ili iz zapisa funkcionalnog stadija.

Ishemijsku bolest srca definirali smo angiografski potvrđenom značajnom koronaranom bolesti ili podacima iz anamneze o prethodno preboljenom infarktu miokarda, ishemijskoj kardiomiopatiji ili revaskularizaciji miokarda.

Valvularnu srčanu bolest definirali smo prema ehokardiografskom nalazu teške valvularne greške (teška stenoza aortalnog zaliska, teška mitralna insuficijencija).

Neishemijsku kardiomiopatiju definirali smo kao kardiomiopatiju smanjene funkcije miokarda, kada je u dijagnostičkom algoritmu isključena ishemijska bolest srca (primarna dilatativna kardiomiopatija, hipertrofijska kardiomiopatija).

Hipertenzivna bolest srca je definirana dugogodišnjom arterijskom hipertenzijom kod ispitanika i posljedičnom hipertrofijom stijenke lijeve klijetke i uvećanim lijevim atrijem. Ostale hipertrofijske kardiomiopatije nisu uključene u ovu grupu.

Hipertenzija je definirana sistoličkim tlakom  $\geq 140$  mmHg, dijastoličkim  $\geq 90$  mmHg ili anamnestičkim podatkom o uzimanju antihipertenzivne terapije.

LVEF, kao najkorišteniji parametar funkcije lijeve klijetke, definirali smo prema standardnom ehokardiografskom nalazu

Bubrežnu bolest, osim kod bolesnika s otprije poznatom bolesti bubrega, smo definirali i vrijednostima kreatinina većim od  $132 \mu\text{mol/L}$  ( $1.5 \text{ mg/dl}$ )

Anemiju smo smatrali kod vrijednosti hemoglobina manje od  $119 \text{ g/L}$  u muškaraca i  $138 \text{ g/L}$  u žena.

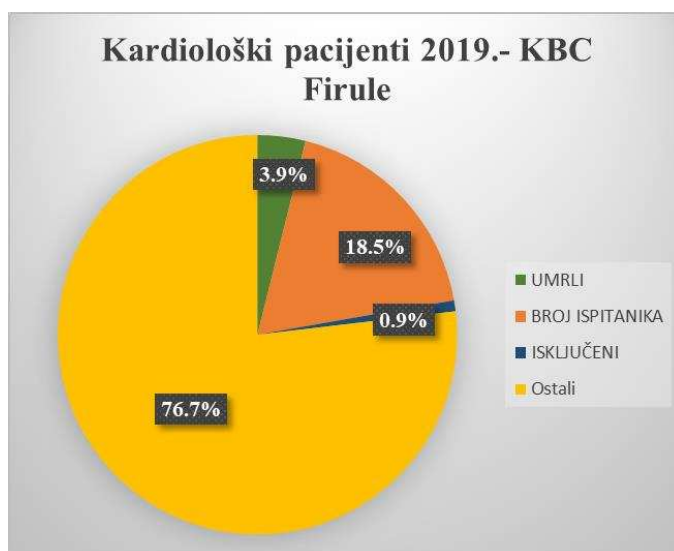
Ostale karakteristike, laboratorijske parametre i terapiju prikupili smo iz povijesti bolesti bolesnika.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli ispitana je putem Shapiro-Wilk testa. Ako su podatci slijedili normalnu raspodjelu, rezultati su prikazani pomoću srednje vrijednosti ( $\bar{x}$ ) i standardne devijacije (SD), a ukoliko je raspodjela značajno odstupala od normalne, rezultati su prikazani pomoću medijana i interkvartilnog raspona (IQR, eng. *interquartile range*). Za usporedbu podataka i ispitivanje značajnosti pojedinih varijabli između tri skupine bolesnika korišteni su sljedeći testovi: chi-kvadrat ( $\chi^2$ ) za kategorijske varijable, ANOVA za parametrijske kontinuirane varijable te Kruskal-Wallis test za neparametrijske kontinuirane varijable. Kako bi se ispitaio učinak istraživanih varijabli na varijablu od interesa – LVEF (%), napravljena je univarijantna linearna regresija te su rezultati prikazani u obliku regresijskog koeficijenta ( $\beta$ ) i standardne greške (SE, eng. *standard error*). Za usporedbu ulazne i izlazne terapije koristili smo T-test. U svim je analizama P vrijednost manja od 0.05 smatrana statistički značajnom razlikom. Za cjelokupnu statističku obradu podataka korišten je statističko-programski jezik R v3.2.2 (60).

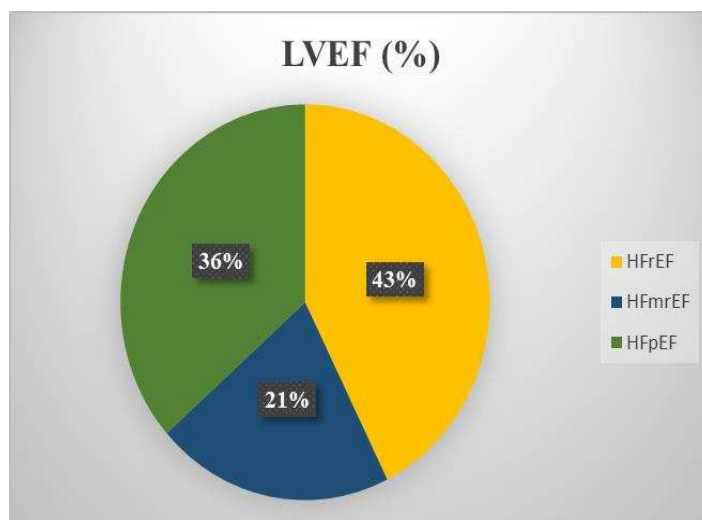
## **4. REZULTATI**

Tijekom 2019. godine u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, lokalitet Firule, hospitalizirano je 1596 bolesnika od kojih je 369 (23.3%) primljeno pod dijagnozom srčanog zatajivanja. Od njih, 62 bolesnika (3.9%) je preminulo i 14 bolesnika (0.9%) nije imalo potpunu medicinsku dokumentaciju te su isključeni iz daljnjeg istraživanja (Slika 3.). Ukupan broj ispitanika uključenih u ovo istraživanje bio je 293 (18.5%).



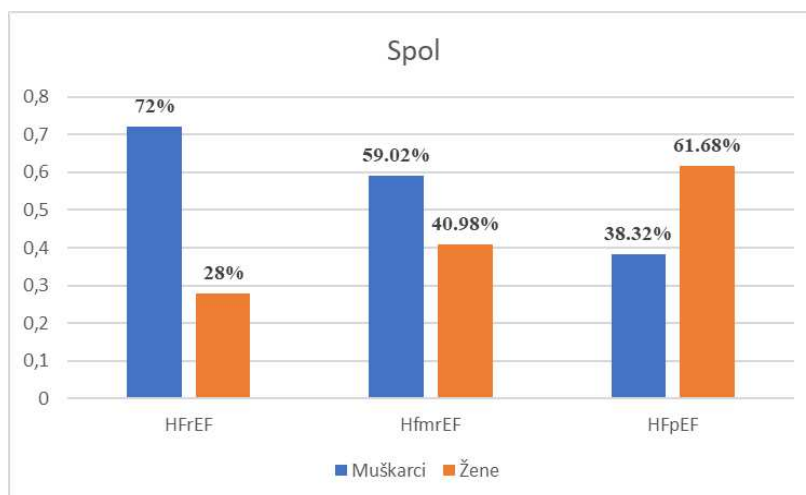
**Slika 3.** Udio bolesnika sa srčanim zatajivanjem hospitaliziranih u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, lokalitet Firule, u 2019. godini.

Ispitanike smo, prema ejekcijskoj frakciji, podijelili u tri skupine: 125 sa smanjenom EF (43%), 61 s umjereno smanjenom EF (21%) i 107 s očuvanom EF (36%) (Slika 4.).



**Slika 4.** Udio bolesnika prema ejekcijskoj frakciji KRATICE: LVEF – Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (eng. *left ventricular ejection fraction*); HFrEF – Zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with reduced ejection fraction*); HFmrEF – Zatajivanje srca s umjereno smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with mid-range ejection fraction*); HFpEF – Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*)

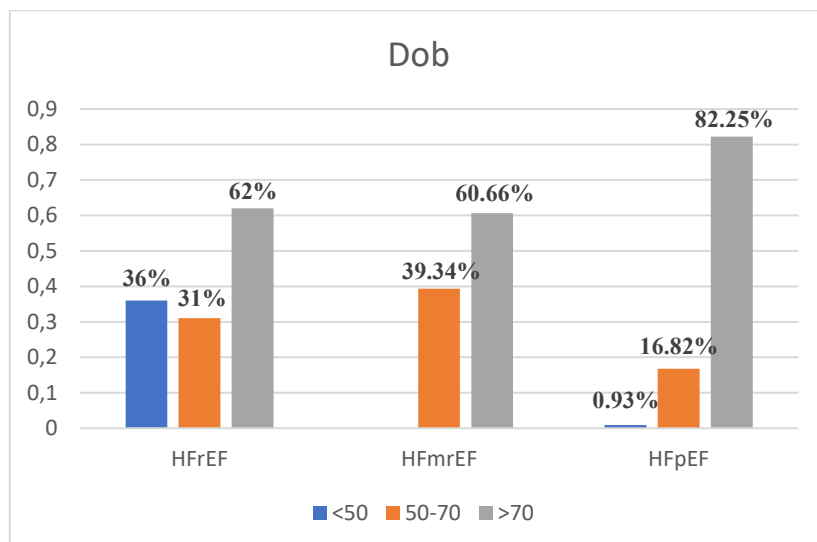
Od ukupnog broja ispitanika bilo je 167 muškaraca (57%) i 126 žena (43%). Njihov udio prema ejekcijskoj frakciji prikazan je na Slici 5. Najveći udio muškaraca bio je u skupini sa smanjenom EF (72%), dok su u skupini s očuvanom EF prevladale žene (61.68%).



**Slika 5.** Raspodjela bolesnika po spolu i ejekcijskoj frakciji

KRATICE: HFrEF – Zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with reduced ejection fraction*); HfmrEF – Zatajivanje srca s umjereno smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with mid-range ejection fraction*); HFpEF – Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*)

Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 78 godina (IQR=17; min-maks: 31-98 godine). Ispitanike smo prema životnoj dobi podijelili u tri skupine: <50 godina (3.4%), 50-70 godina (27.7%), >70 godina (68.9%). Na Slici 6. je prikazana razdioba bolesnika ovisno o dobnj skupini i ejekcijskoj frakciji.



**Slika 6.** Raspodjela bolesnika po dobi i ejekcijskoj frakciji.

KRATICE: HFrEF – Zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with reduced ejection fraction*); HFmrEF – Zatajivanje srca s umjereno smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with mid-range ejection fraction*); HFpEF – Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*)

U Tablici 5. su prikazani osnovni demografski i anamnestički parametri u ukupnom broju ispitanika te u odnosu na ejekcijsku frakciju. Rezultati upućuju na postojanje statistički značajnih razlika između spola i dobi unutar skupina. Ističe se veći broj muškaraca u skupini sa smanjenom EF (72%,  $P < 0.001$ ) i veći broj žena u skupini s očuvanom EF (61.68%,  $P < 0.001$ ). Uočeno je da su najstariji bolesnici s medijanom životne dobi od 80 godina (IQR=12.5) u skupini s očuvanom EF ( $P < 0.001$ ). Dokazana je i statistički značajna povezanost ejekcijske frakcije sa sistoličkim tlakom ( $P < 0.001$ ), postojanjem hipertenzije kod 69.62% ispitanika ( $P < 0.001$ ), te NYHA stadijem kod 39.25% ispitanika ( $P < 0.001$ ). Većina bolesnika s hipertenzijom nalazila se u skupini s umjereno smanjenom i očuvanom ejekcijskom frakcijom (80.33% i 80.37%,  $P < 0.001$ ), dok je najveći broj bolesnika s NYHA stadijem III/IV uočen u skupini sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (54.4%,  $P < 0.001$ ). Nije dokazana statistički značajna povezanost ejekcijske frakcije s pušenjem, dijastoličkim tlakom i pulsom.

**Tablica 5.** Osnovni demografski i anamnestički parametri u ukupnom broju ispitanika te u odnosu na e젝cijsku frakciju.

	Ukupno (N = 293)	HFrEF (N = 125)	HFmrEF (N = 61)	HFpEF (N = 107)	P*
<b>Spol, N (%)</b>					
Muškarci	167 (57)	90 (72)	36 (59.02)	41 (38.32)	<b>&lt;0.001</b>
Žene	126 (43)	35 (28)	25 (40.98)	66 (61.68)	
<b>Dob (godine), medijan (IQR)</b>	78 (17)	74 (18)	74 (20)	80 (12.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LVEF (%), medijan (IQR)</b>	40 (25)	30 (10)	42 (5)	59 (5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Pušenje, N (%)</b>					
Nepušač	211 (72.76)	83 (66.94)	41 (68.33)	87 (82.08)	0.074
Bivši pušač	33 (11.38)	15 (12.1)	8 (13.33)	10 (9.43)	
Pušač	46 (15.86)	26 (20.97)	11 (18.33)	9 (8.49)	
<b>Sistolički tlak (mmHg), medijan (IQR)</b>	130 (35)	120 (25)	130 (36.25)	130 (40)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dijastolički tlak (mmHg), medijan (IQR)</b>	80 (15)	75 (15)	80 (20)	80 (16)	0.085
<b>Puls (/min), medijan (IQR)</b>	95 (35)	98 (40)	95 (41.25)	90 (34)	0.185
<b>Hipertenzija, N (%)</b>					
Ne	89 (30.38)	56 (44.8)	12 (19.67)	21 (19.63)	<b>&lt;0.001</b>
Da	204 (69.62)	69 (55.2)	49 (80.33)	86 (80.37)	
<b>NYHA III/ IV stadij, N (%)</b>					
Ne	178 (60.75)	57 (45.6)	41 (67.21)	80 (74.77)	<b>&lt;0.001</b>
Da	115 (39.25)	68 (54.4)	20 (32.79)	27 (25.23)	

\* P vrijednost dobivena chi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Kruskal-Wallis testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te ANOVA testom za parametrijske kontinuirane varijable

KRATICE: N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; NYHA – New York Heart Association Functional Classification

Razdioba ispitanika prema predležućoj popratnoj strukturnoj srčanoj bolesti pokazala je statistički značajnu povezanost između tri skupine (Tablica 6.) te je 87.71% od ukupnog broja ispitanika imalo strukturnu bolest srca. Ukupan broj bolesnika s ishemijskom bolesti srca bio je 86 (29.35%), a najviše ih je bilo u skupini sa smanjenom e젝cijskom frakcijom (41.6%,  $P < 0.001$ ). Ukupan broj bolesnika s neishemijskom kardiomiopatijom bio je 69 (23.55%), a najviše ih je bilo u skupini sa smanjenom e젝cijskom frakcijom (38.4%,  $P < 0.001$ ). Ukupan broj bolesnika s valvularnom bolesti srca bio je 43 (14.68%), a najviše ih je bilo u skupini s očuvanom e젝cijskom frakcijom (25.23%,  $P < 0.001$ ). Ukupan broj bolesnika s hipertenzivnom bolesti srca bio je 36 (12.29%), a najviše ih je bilo u skupini s očuvanom e젝cijskom frakcijom (18.69%,  $P = 0.008$ ).



**Tablica 6.** Predležea popratna strukturalna srčana bolest u ukupnom broju ispitanika te u odnosu na egekcijsku frakciju.

	Ukupno (N = 293)	HFrEF (N = 125)	HFmrEF (N = 61)	HFpEF (N = 107)	P*
<b>Osnovna bolest srca, N (%)</b>					
Ne	36 (12.29)	4 (3.2)	10 (16.39)	22 (20.56)	<b>&lt;0.001</b>
Da	257 (87.71)	121 (96.8)	51 (83.61)	85 (79.44)	
<b>Ishemijska bolest srca, N (%)</b>					
Ne	207 (70.65)	73 (58.4)	40 (65.57)	94 (87.85)	<b>&lt;0.001</b>
Da	86 (29.35)	52 (41.6)	21 (34.43)	13 (12.15)	
<b>Neishemijska kardiomopatija, N (%)</b>					
Ne	224 (76.45)	77 (61.6)	51 (83.61)	96 (89.72)	<b>&lt;0.001</b>
Da	69 (23.55)	48 (38.4)	10 (16.39)	11 (10.28)	
<b>Valvularna bolest srca, N (%)</b>					
Ne	250 (85.32)	115 (92)	55 (90.16)	80 (74.77)	<b>&lt;0.001</b>
Da	43 (14.68)	10 (8)	6 (9.84)	27 (25.23)	
<b>Hipertenzivna bolest srca, N (%)</b>					
Ne	257 (87.71)	118 (94.4)	52 (85.25)	87 (81.31)	<b>0.008</b>
Da	36 (12.29)	7 (5.6)	9 (14.75)	20 (18.69)	
<b>Ostale bolesti srca, N (%)</b>					
Ne	270 (92.15)	121 (96.8)	56 (91.8)	93 (86.92)	<b>0.020</b>
Da	23 (7.85)	4 (3.2)	5 (8.2)	14 (13.08)	

\* P vrijednost dobivena chi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Kruskal-Wallis testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te ANOVA testom za parametrijske kontinuirane varijable

KRATICE: N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija

Razdioba ostalih komorbiditeta (fibrilacija atriya, šećerna bolest tipa 2, dislipidemija, kronična opstruktivna plućna bolest, cerebrovaskularni inzult, bubrežna bolest, anemija, perkutana koronarna intervencija, aortokoronarno premoštenje) u odnosu na egekcijsku frakciju prikazana je u Tablici 7. Statistički značajne razlike su pronađene kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (ukupno 39 bolesnika, 13.31%) i kardiokirurškoj revaskularizaciji (ukupno 34 bolesnika, 11.6%). Uočeno je više perkutanih koronarnih intervencija u skupini sa smanjenom i umjereno smanjenom EF (18.4% i 19.67%, P=0.001), te više kardiokirurških revaskularizacija u skupini sa smanjenom EF u odnosu na druge dvije skupine (17.6%, P=0.009). Od ostalih komorbiditeta, jedino je za bubrežnu bolest pokazana statistički značajna razlika (ukupno 91 bolesnik, 31.06%), a najveći broj bolesnika pripadao je skupini s umjereno smanjenom EF (40.98%, P=0.009). Nije pokazana statistički značajna razlika između tri skupine kod drugih istraživanih komorbiditeta.

**Tablica 7.** Ostali komorbiditeti u ukupnom broju ispitanika te u odnosu na e젝cijsku frakciju.

	<b>Ukupno (N = 293)</b>	<b>HFrEF (N = 125)</b>	<b>HFmrEF (N = 61)</b>	<b>HFpEF (N = 107)</b>	<b>P*</b>
<b>FA, N (%)</b>					
Ne	122 (41.64)	58 (46.4)	22 (36.07)	42 (39.25)	0.333
Da	171 (58.36)	67 (53.6)	39 (63.93)	65 (60.75)	
<b>DM 2, N (%)</b>					
Ne	188 (64.16)	78 (62.4)	39 (63.93)	71 (66.36)	0.821
Da	105 (35.84)	47 (37.6)	22 (36.07)	36 (33.64)	
<b>Dislipidemija, N (%)</b>					
Ne	239 (81.57)	102 (81.6)	47 (77.05)	90 (84.11)	0.525
Da	54 (18.43)	23 (18.4)	14 (22.95)	17 (15.89)	
<b>KOPB, N (%)</b>					
Ne	265 (90.44)	117 (93.6)	54 (88.52)	94 (87.85)	0.282
Da	28 (9.56)	8 (6.4)	7 (11.48)	13 (12.15)	
<b>CVI, N (%)</b>					
Ne	255 (87.03)	103 (82.4)	53 (86.89)	99 (92.52)	0.073
Da	38 (12.97)	22 (17.6)	8 (13.11)	8 (7.48)	
<b>Bubrežna bolest, N (%)</b>					
Ne	202 (68.94)	81 (64.8)	36 (59.02)	85 (79.44)	<b>0.009</b>
Da	91 (31.06)	44 (35.2)	25 (40.98)	22 (20.56)	
<b>Anemija, N (%)</b>					
Ne	156 (53.24)	66 (52.8)	35 (57.38)	55 (51.4)	0.750
Da	137 (46.76)	59 (47.2)	26 (42.62)	52 (48.6)	
<b>PCI, N (%)</b>					
Ne	254 (86.69)	102 (81.6)	49 (80.33)	103 (96.26)	<b>0.001</b>
Da	39 (13.31)	23 (18.4)	12 (19.67)	4 (3.74)	
<b>CABG, N (%)</b>					
Ne	259 (88.4)	103 (82.4)	54 (88.52)	102 (95.33)	<b>0.009</b>
Da	34 (11.6)	22 (17.6)	7 (11.48)	5 (4.67)	

\* P vrijednost dobivena chi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Kruskal-Wallis testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te ANOVA testom za parametrijske kontinuirane varijable

KRATICE: N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; ; FA – Fibrilacija atrijska; DM 2 – Šećerna bolest tipa 2; KOPB – Kronična opstruktivna plućna bolest; CVI – Cerebrovaskularni inzult; PCI – Perkutana koronarna intervencija; CABG – Aortokoronarno premoštenje

Od laboratorijskih nalaza koji su analizirani izdvojene su vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, trombocita, ukupni bilirubin, kreatinin, kalij i NT-proBNP kao statistički značajne (Tablica 8.). Srednja vrijednost broja eritrocita bila je  $4.46 \pm 0.75 \times 10^{12}/L$  (najveća vrijednost u skupini sa smanjenom EF,  $P=0.037$ ). Srednja vrijednost hemoglobina bila je  $130.46 \pm 22.86 \text{ g/L}$  (najmanja vrijednost u skupini s očuvanom EF,  $P=0.004$ ). Srednja vrijednost hematokrita bila je  $0.4 \pm 0.07 \text{ L/L}$  (najmanja vrijednost u skupini s očuvanom EF,  $P=0.006$ ). Medijan vrijednosti broja trombocita bio je  $226 \times 10^9/L$  (IQR=106, najveća vrijednost u skupini s očuvanom EF,  $P=0.003$ ). Medijan vrijednosti ukupnog bilirubina bio je  $17.95 \mu\text{mol/L}$  (IQR=16.02, najveća vrijednost u skupini sa smanjenom EF,  $P=0.002$ ). Medijan vrijednosti kreatinina bio je  $104 \mu\text{mol/L}$  (IQR=61.5, najveća vrijednost u skupini sa smanjenom EF,  $P<0.001$ ). Medijan vrijednosti kalija bio je  $4.1 \text{ mmol/L}$  (IQR=0.7, najveća vrijednost u skupini sa smanjenom EF,  $P<0.001$ ). Medijan vrijednosti NT-proBNP-a bio je  $6345 \text{ pg/ml}$  (IQR=11082, najveća vrijednost u skupini sa smanjenom EF,  $P<0.001$ ). Medijan vrijednosti hs-Troponina bio je  $39.9 \text{ ng/L}$  (IQR=134.1, najmanja vrijednost u skupini s očuvanom EF,  $P=0.039$ ).

**Tablica 8.** Laboratorijski parametri u ukupnom broju ispitanika te u odnosu na e젝cijsku frakciju.

	<b>Ukupno (N = 293)</b>	<b>HFrEF (N = 125)</b>	<b>HFmrEF (N = 61)</b>	<b>HFpEF (N = 107)</b>	<b>P*</b>
<b>Eritrociti (x10<sup>12</sup>/L), <math>\bar{x}</math> (SD)</b>	4.46 (0.75)	4.55 (0.66)	4.49 (0.79)	4.34 (0.81)	<b>0.037</b>
<b>Hemoglobin (g/L), <math>\bar{x}</math> (SD)</b>	130.46 (22.86)	133.66 (20.04)	134.02 (24.54)	124.79 (23.97)	<b>0.004</b>
<b>Hematokrit (L/L), <math>\bar{x}</math> (SD)</b>	0.4 (0.07)	0.41 (0.06)	0.41 (0.07)	0.38 (0.07)	<b>0.006</b>
<b>Trombociti (x10<sup>9</sup>/L), medijan (IQR)</b>	226 (106)	204 (93)	228 (114)	244 (100.5)	<b>0.003</b>
<b>Albumini (g/L), medijan (IQR)</b>	39 (6)	38 (5.75)	38 (5)	40 (5)	0.065
<b>Ukupni bilirubin (<math>\mu</math>mol/L), medijan (IQR)</b>	17.95 (16.02)	21.7 (20.35)	14.85 (9.88)	17 (15.3)	<b>0.002</b>
<b>Ureja (mmol/L), medijan (IQR)</b>	9 (6.9)	9.65 (6.62)	9 (8.8)	8.65 (6.08)	0.284
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/L), medijan (IQR)</b>	104 (61.5)	114.5 (63.75)	110 (81)	94.5 (47.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Glukoza (mmol/L), medijan (IQR)</b>	7.5 (4.28)	7.7 (5.08)	7.15 (3)	7.65 (4.15)	0.496
<b>Natrij (mmol/L), medijan (IQR)</b>	138 (5)	139 (5)	137 (5)	138 (5.5)	0.066
<b>Kalij (mmol/L), medijan (IQR)</b>	4.1 (0.7)	4.3 (1)	4 (0.5)	3.9 (0.65)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CRP (mg/L), medijan (IQR)</b>	11.9 (30.3)	12.7 (34.35)	9.3 (20.5)	12.25 (25.92)	0.897
<b>NT-proBNP (pg/ml), medijan (IQR)</b>	6345 (11082)	8668 (12572)	6556 (12003.5)	4755 (7586.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>hs-Troponin (ng/L), medijan (IQR)</b>	39.9 (134.1)	40.55 (152)	53 (293.7)	32.1 (68.83)	<b>0.039</b>

\* P vrijednost dobivena chi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Kruskal-Wallis testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te ANOVA testom za parametrijske kontinuirane varijable  
 KRATICE: N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija

Razdioba bolesnika prema ulaznoj terapiji pokazala je statistički značajnu razliku prema sljedećim skupinama lijekova: ACE-inhibitori, ARNI i ARBs ( $P=0.007$ ); diuretici Henleove petlje ( $P=0.045$ ) i tijazidi ( $P=0.024$ ); MRA ( $P<0.001$ ), nitrati ( $P=0.013$ ), kalcijevi antagonisti ( $P<0.01$ ) i antiagregacijska terapija ( $P=0.01$ ) (Tablica 9.). Najveći broj ispitanika sa skupinama ACEI/ARNI/ARBs u terapiji imao je oblik ZS sa smanjenom ejekcijskom frakcijom ( $N=76$ , 62.3%), a najmanji broj umjereno smanjenu EF ( $N=26$ , 42.63%). Najveći broj ispitanika s diureticima Henleove petlje u terapiji pripadao je skupini ZS sa smanjenom EF ( $N=118$ , 96.72%), a najmanje ih je bilo u skupini s umjereno očuvanom EF- kod kojih ta ista skupina diuretika prevladava ( $N=53$ , 86.89%). Najveći broj ispitanika s MRA u terapiji pripadao je skupini ZS sa smanjenom ejekcijskom frakcijom ( $N=94$ , 77.05%), a najmanje ih je bilo u skupini s umjereno očuvanom ejekcijskom frakcijom ( $N=22$ , 36.07%). Nitrati su bili uključeni jedino u terapiju pacijenata s očuvanom ejekcijskom frakcijom. ( $N=5$ , 4.67%). Kalcijevi antagonisti također su prevladavali u skupini ZS s očuvanom ejekcijskom frakcijom ( $N=15$ , 14.02%). Najveći broj ispitanika s antiagregacijskom terapijom pripada skupini ZS sa smanjenom ejekcijskom frakcijom ( $N=41$ , 33.61%). Dobivene su značajne razlike među skupinama jer se u skupini HFrEF bolesnici liječe terapijom za srčano zatajivanje koja i prevladava kod njih, dok se u skupini HFpEF liječe komorbiditeti. Kalcijevi blokatori nisu indicirani kod HFrEFa i oni nam prevladavaju u skupini s očuvanom EF(HFpEF).

**Tablica 9.** Izlazna terapija u ukupnom broju ispitanika te u odnosu na ejakcijsku frakciju.

	<b>Ukupno (N = 293)</b>	<b>HFrEF (N = 125)</b>	<b>HFmrEF (N = 61)</b>	<b>HFpEF (N = 107)</b>	<b>P*</b>
<b>ACEI/ARNI/ARBs, N (%)</b>					
Ne	144 (49.15)	46 (37.7)	35 (57.37)	60 (56.07)	<b>0.007</b>
Da	149 (50.85)	76 (62.3)	26 (42.63)	47 (43.93)	
<b>β-blokatori, N (%)</b>					
Ne	43 (14.83)	18 (14.75)	7 (11.48)	18 (16.82)	0.644
Da	247 (85.17)	104 (85.25)	54 (88.52)	89 (83.18)	
<b>Diuretici Henleove petlje, N (%)</b>					
Ne	21 (7.24)	4 (3.28)	8 (13.11)	9 (8.41)	<b>0.045</b>
Da	269 (92.76)	118 (96.72)	53 (86.89)	98 (91.59)	
<b>Tijazidi, N (%)</b>					
Ne	268 (92.41)	116 (95.08)	59 (96.72)	93 (86.92)	<b>0.024</b>
Da	22 (7.59)	6 (4.92)	2 (3.28)	14 (13.08)	
<b>MRA, N (%)</b>					
Ne	141 (48.62)	28 (22.95)	39 (63.93)	74 (69.16)	<b>&lt;0.001</b>
Da	149 (51.38)	94 (77.05)	22 (36.07)	33 (30.84)	
<b>Digoksin, N (%)</b>					
Ne	254 (87.89)	109 (90.08)	52 (85.25)	93 (86.92)	0.594
Da	35 (12.11)	12 (9.92)	9 (14.75)	14 (13.08)	
<b>Nitrati, N (%)</b>					
Ne	285 (98.28)	122 (100)	61 (100)	102 (95.33)	<b>0.013</b>
Da	5 (1.72)	NA	NA	5 (4.67)	
<b>Kalcijevi antagonisti, N (%)</b>					
Ne	266 (91.72)	121 (99.18)	53 (86.89)	92 (85.98)	<b>&lt;0.001</b>
Da	24 (8.28)	1 (0.82)	8 (13.11)	15 (14.02)	
<b>Statini, N (%)</b>					
Ne	206 (71.03)	80 (65.57)	42 (68.85)	84 (78.5)	0.090
Da	84 (28.97)	42 (34.43)	19 (31.15)	23 (21.5)	
<b>Varfarin, N (%)</b>					
Ne	244 (84.14)	105 (86.07)	51 (83.61)	88 (82.24)	0.726
Da	46 (15.86)	17 (13.93)	10 (16.39)	19 (17.76)	
<b>Antiagregacijska terapija, N (%)</b>					
Ne	213 (73.45)	81 (66.39)	40 (65.57)	92 (85.98)	<b>0.001</b>
Da	77 (26.55)	41 (33.61)	21 (34.43)	15 (14.02)	
<b>NOAC, N (%)</b>					
Ne	174 (60)	74 (60.66)	36 (59.02)	64 (59.81)	0.976
Da	116 (40)	48 (39.34)	25 (40.98)	43 (40.19)	
<b>Amiodaron, N (%)</b>					
Ne	287 (98.97)	119 (97.54)	61 (100)	107 (100)	0.124
Da	3 (1.03)	3 (2.46)	NA	NA	

\* P vrijednost dobivena chi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Kruskal-Wallis testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te ANOVA testom za parametrijske kontinuirane varijable

KRATICE: N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija ACEI - Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARNI – Angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor; ARBs – Blokatori angiotenzinskih receptora; MRA – Antagonisti mineralokortikoidnih receptora

Rezultati univarijantne linearne regresije pokazuju kako je ejakcijska frakcija značajno pozitivno povezana sa ženskim spolom, dobi, sistoličkim tlakom, valvularnom bolesti srca, hipertenzivnom bolesti srca, ostalim bolestima srca i hipertenzijom, dok je značajno negativno povezana s pušenjem, pulsom, NYHA III/IV stadijem, osnovnom bolesti srca, ishemijskom bolesti srca, neishemijskom kardiomiopatijom, CVI, PCI i CABG (Tablica 10.).

**Tablica 10.** Povezanost demografskih i anamnestičkih parametara s ejakcijskom frakcijom

	$\beta$	SE	P*
<b>Spol (žene)</b>	7.78	1.62	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dob</b>	0.29	0.07	<b>&lt;0.001</b>
<b>Pušenje (pušač)</b>	-6.28	2.30	<b>0.007</b>
<b>Sistolički tlak (mmHg)</b>	0.12	0.03	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dijastolički tlak (mmHg)</b>	0.09	0.06	0.122
<b>Puls (/min)</b>	-0.06	0.03	<b>0.042</b>
<b>NYHA III/ IV stadij</b>	-8.28	1.64	<b>&lt;0.001</b>
<b>Strukturna bolest srca</b>	-10.70	2.46	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ishemijska bolest srca</b>	-8.74	1.76	<b>&lt;0.001</b>
<b>Neishemijska kardiomopatija</b>	-9.89	1.88	<b>&lt;0.001</b>
<b>Valvularna bolest srca</b>	7.62	2.31	<b>0.001</b>
<b>Hipertenzivna bolest srca</b>	7.82	2.50	<b>0.002</b>
<b>Ostale bolesti srca</b>	8.88	3.06	<b>0.004</b>
<b>FA</b>	2.22	1.69	0.190
<b>Hipertenzija</b>	7.30	1.76	<b>&lt;0.001</b>
<b>DM 2</b>	-0.41	1.74	0.813
<b>Dislipidemija</b>	-0.80	2.15	0.712
<b>KOPB</b>	2.93	2.83	0.302
<b>CVI</b>	-4.98	2.47	<b>0.044</b>
<b>Bubrežna bolest</b>	-3.34	1.79	0.063
<b>Anemija</b>	0.44	1.67	0.791
<b>PCI</b>	-7.05	2.42	<b>0.004</b>
<b>CABG</b>	-6.37	2.58	<b>0.014</b>

\* P vrijednost dobivena univarijantnom linearnom regresijom

KRATICE:  $\beta$  – regresijski koeficijent; SE – standardna greška (eng. *standard error*) KRATICE: NYHA – New York Heart Association Functional Classification. FA – Fibrilacija atrijska; DM 2 – Šećerna bolest tipa 2; KOPB – Kronična opstruktivna plućna bolest; CVI – Cerebrovaskularni inzult; PCI – Perkutana koronarna intervencija; CABG – Aortokoronarno premoštenje

Iz laboratorijskih nalaza univarijantnom linearnom regresijom pokazana je statistički značajna pozitivna povezanost ejakcijske frakcije i vrijednosti trombocita, albumina i NT-proBNPa, dok je negativna povezanost pokazana za vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, ukupnog bilirubina i kalija (Tablica 11.).

**Tablica 11.** Povezanost laboratorijskih parametara s ejakcijskom frakcijom.

	$\beta$	SE	P*
<b>Eritrociti (x10<sup>12</sup>/L)</b>	-2.80	1.10	<b>0.012</b>
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	-0.11	0.04	<b>0.002</b>
<b>Hematokrit (L/L)</b>	-37.80	12.03	<b>0.002</b>
<b>Trombociti (x10<sup>9</sup>/L)</b>	00.03	0.01	<b>0.002</b>
<b>Albumini (g/L)</b>	0.15	0.07	<b>0.026</b>
<b>Ukupni bilirubin (<math>\mu</math>mol/L)</b>	-0.14	0.05	<b>0.004</b>
<b>Ureja (mmol/L)</b>	-0.22	0.14	0.122
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/L)</b>	-0.03	0.01	0.060
<b>Glukoza (mmol/L)</b>	-0.03	0.21	0.892
<b>Natrij (mmol/L)</b>	-0.02	0.11	0.848
<b>Kalij (mmol/L)</b>	-4.29	1.25	<b>&lt;0.001</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	0.03	0.02	0.095
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	0.00	0.00	<b>&lt;0.001</b>
<b>hs-Troponin (ng/L)</b>	0.00	0.00	0.518

\* P vrijednost dobivena univarijantnom linearnom regresijom

KRATICE:  $\beta$  – regresijski koeficijent; SE – standardna greška (eng. standard error)



Gledajući izlaznu terapiju, dobivena je statistički značajna pozitivna povezanost ejakcijske frakcije i upotrebe tijazida, nitrata i kalcijevih antagonista, dok je negativna povezanost dobivena za upotrebu ACEI/ARNI/ARBs, MRA i antiagregacijske terapije (Tablica 12.).

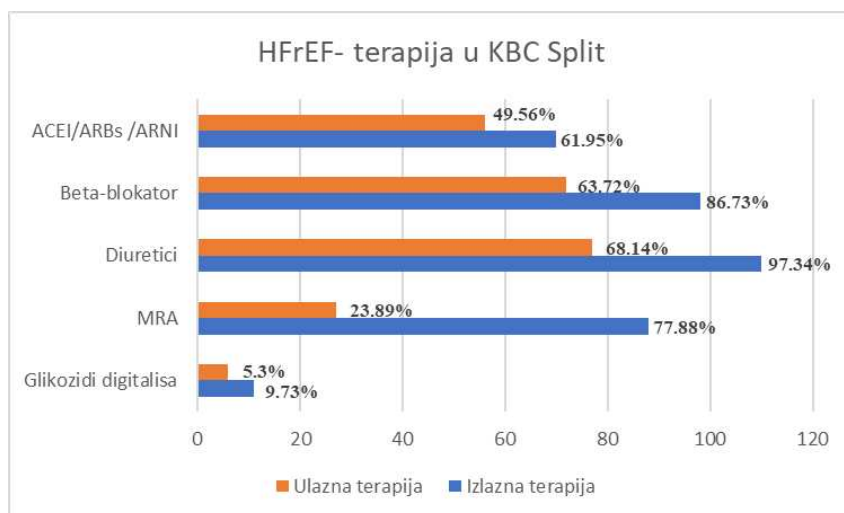
**Tablica 12.** Povezanost izlazne terapije s ejakcijskom frakcijom.

	$\beta$	SE	P*
<b>ACEI/ARNI/ARBs</b>	-4.38	1.63	<b>0.008</b>
<b><math>\beta</math>-blokatori</b>	-2.45	2.35	0.299
<b>Diuretici Henleove petlje</b>	-4.97	3.21	0.123
<b>Tijazidi</b>	6.88	3.13	<b>0.029</b>
<b>MRA</b>	-11.95	1.52	<b>&lt;0.001</b>
<b>Digoksin</b>	-0.33	2.57	0.897
<b>Nitrati</b>	14.53	6.37	<b>0.023</b>
<b>Kalcijevi antagonisti</b>	10.86	2.97	<b>&lt;0.001</b>
<b>Statini</b>	-3.30	1.83	0.073
<b>Varfarin</b>	1.57	2.29	0.493
<b>Antiagregacijska terapija</b>	-5.26	1.87	<b>0.005</b>
<b>NOAC</b>	0.31	1.71	0.856
<b>Amiodaron</b>	-11.37	8.24	0.169

\* P vrijednost dobivena univarijantnom linearnom regresijom

KRATICE:  $\beta$  – regresijski koeficijent; SE – standardna greška (eng. *standard error*); ACEI - Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARNI – Angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor; ARBs – Blokatori angiotenzinskih receptora; MRA – Antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NOAC – Novi oralni antikoagulansi

Udio bolesnika sa smanjenom ejekcijskom frakcijom liječenih lijekovima koji mijenjaju tijekom bolesti ( ACEI/ARBs/ARNI,  $\beta$ -blokatori, MRA) veći je pri otpustu iz bolnice u odnosu na ulaznu terapiju (Slika 7.).



**Slika 7.** Promjena terapije tijekom hospitalizacije kod bolesnika sa smanjenom ejekcijskom frakcijom

U Tablici 13. prikazane su statistički značajne razlike kod uporabe  $\beta$ -blokatora, diuretika i antagonista mineralokortikoidnih receptora u terapiji.

**Tablica 13.** Promjena terapije tijekom hospitalizacije kod bolesnika sa smanjenom ejekcijskom frakcijom

Skupina	ACEI/ARBs/ ARNI	$\beta$ -blokatori	Diuretici	MRA	Digitalis
<b>P-vrijednost</b>	0.0629	<0.001	<0.001	<0.001	0.208608

\*P vrijednost dobivena T-testom KRATICE: ACEI - Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARNI – Angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor; ARBs – Blokatori angiotenzinskih receptora; MRA – Antagonisti mineralokortikoidnih receptora

## **5. RASPRAVA**

Cilj ovoga rada bio je istražiti postoje li razlike u kliničkim karakteristikama i komorbiditetima pacijenata sa srčanim zatajivanjem hospitaliziranih u KBC Split, lokalitet Firule u odnosu na smanjenu, umjereno smanjenu i očuvanu sistoličku funkciju te ih usporediti s obilježjima oboljelih od srčanih zatajivanja iz literature. Od ukupnog broja naših ispitanika prema vrijednosti ejeckijske frakcije najviše ih je imalo tip zatajivanja sa smanjenom ejeckijskom frakcijom (43%), a najmanje s umjereno smanjenom (21%). Odnos između brojeva ispitanika u skupinama jednak našem je u španjolskoj, američkoj i korejskoj studiji, a razlikuje se s rezultatima Europskog društva za kardiologiju i studijom u Japanu. Najveći broj ispitanika japanske studije ima očuvanu ejeckijsku frakciju, a najmanji umjereno smanjenu EF; dok u europskoj studiji najveći broj je sa smanjenom EF, najmanji s očuvanom EF(61-65).

Kliničke karakteristike i komorbiditeti razlikuju se u odnosu na stupanj oštećenja sistoličke funkcije. U našem istraživanju bolesnici sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke bili su mlađi, češće muškarci i više ih je bilo sa zastupljenom ishemijskom bolesti srca. Bolesnici s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke bili su stariji, žene su bile brojnije od muškaraca, više su bili zastupljeni komorbiditeti. Bolesnici s umjereno reduciranom sistoličkom funkcijom imaju neke kliničke karakteristike i komorbiditete zajedničke s tipom ZS sa smanjenom ejeckijskom frakcijom uključujući dob, spol i ishemijsku etiologiju. Navedeni rezultati podudaraju se s brojnim studijama. Razlika je jedino u glavnoj predležućoj srčanoj bolesti kod skupine s očuvanom sistoličkom funkcijom pa je tako hipertenzivna bolest srca najčešća u europskoj, američkoj i španjolskoj studiji, a valvularna srčana bolest u japanskoj i korejskoj. Hipertenzivna bolest srca u našoj studiji bila je na drugom mjestu po učestalosti (18.69%), odmah iza vavularne srčane bolesti koja je bila najčešća (25.33%) (61-65).

Rezultati naše studije nisu pokazali značajnu statističku povezanost srčanog zatajivanja sa šećernom bolesti tipa 2 što se podudara s rezultatima studije Europskog društva za kardiologiju gdje također nije pokazana povezanost kao ni u američkom istraživanju. Uspoređujući rezultate prethodno navedenih studija i rezultate naše studije razlikuju se s obzirom na dislipidemiju. Tako je u američkoj studiji pokazana statistički značajna povezanost srčanog zatajivanja i dislipidemije, dok u našoj i europskoj nije. U našem istraživanju KOPB nije statistički značajno povezan sa srčanim zatajivanjem dok u prethodno navedenim studijama, europskoj i američkoj, jest (62,64). Najveći broj naših ispitanika s KOPB-om pripada skupini s očuvanom ejeckijskom frakcijom što se podudara s prethodno dvije navedene studije.

NT-proBNP vrijednost ispitanika u našoj studiji pokazala je statistički važnu povezanost s ejekcijskom frakcijom i tipovima ZS. U usporedbi sa švedskom studijom jednak je odnos vrijednosti između skupina. Ispitanici sa smanjenom EF imaju gotovo pa dvostruko veću vrijednost NT-proBNP-a u usporedbi s ispitanicima s očuvanom EF (66).

Atrijska fibrilacija, za koju u našem istraživanju nije dokazana statistički značajna povezanost s ejekcijskom frakcijom i tipovima ZS, bila je predmet istraživanja velike studije ESC-a na 14964 bolesnika. Rezultati te studije pokazali su da je u usporedbi sa sinus ritmom, fibrilacija atrijska povezana s lošijim dugotrajnim kardiovaskularnim ishodima u svim skupinama ZS (67).

Kronično bubrežno zatajenje u našem istraživanju uočeno je ukupno kod 91 bolesnika s najvećim brojem u skupini ZS sa smanjenom ejekcijskom frakcijom što se razlikuje od ESC studije o kroničnom bubrežnom zatajenju i ZS u kojoj je najveći broj ispitanika s tipom ZS s očuvanom ejekcijskom frakcijom (68).

Revaskularizacija je bila očekivano učestalija u skupini sa smanjenom ejekcijskom frakcijom u skladu s rezultatima većine studija (61-65).

Jedan od ispitivanih parametara naše studije i NYHA III/IV stadij koji obuhvaća pacijente kod kojih već mala tjelesna aktivnost izaziva zaduhu i zamor (stadij III) i one koji simptome osjećaju u mirovanju (stadij IV). Njihov broj povećava se sa smanjenjem vrijednosti EF. Najveći broj ih je imao smanjenu EF što se podudara s većinom studija koje su objavljene i nama dostupne (61-65).

Anemiju smo definirali pri vrijednostima hemoglobina manjim od 119 g/L u muškaraca i 138g/L u žena. Analiza srednjih vrijednosti hemoglobina u svakoj od skupina bila je najniža u ispitanika s očuvanom ejekcijskom frakcijom. U španjolskoj, američkoj i japanskoj studiji pronađena je statistički važna povezanost anemije s ejekcijskom frakcijom i tipovima ZS. Najveći broj ispitanika s anemijom u Americi i Japanu imao je očuvanu EF, a u Španjolskoj smanjenu (61, 63, 64).

Cilj ovog rada bio je istražiti i primjenu liječenja kod bolesnika sa sniženom sistoličkom funkcijom. Naša je pretpostavka bila da je kod bolesnika tijekom hospitalizacije došlo do promjene terapije uvođenjem ili dodavanjem po smjernicama preporučenih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i usporediti s podacima iz literature.

Prema podacima iz velikog prospektivnog svjetskog registra bolesnika sa zatajivanjem srca (REPORT-HF) udio  $\beta$ -blokatora u izlaznoj terapiji naših bolesnika usporediv je s postotkom bolesnika u Europi koji su liječeni  $\beta$ -blokatorima, manji postotak naših bolesnika je otpušten s ACEI/ARBs/ARNI, a veći postotak s preporukom uzimanja MRA lijekova(12). U drugom europskom registru (ESC-HF-LT) isto je više bolesnika bilo otpušteno uz ACEI/ARBs u odnosu na naše bolesnike, a manje uz preporuku uzimanja  $\beta$ -blokatora i MRA. Po pitanju promjene terapije kod simptomatskih bolesnika hospitaliziranih zbog ZS pokazali smo da je terapija kod većeg broja bolesnika unaprijeđena uz povećanje ukupnog udjela liječenih pojedinim lijekom iz navedenih skupina što potvrđuje primjenu liječenja kod naših bolesnika (69).

Nekoliko je ograničenja našeg istraživanja. Istraživanje je obuhvatilo vremenski period od godine dana samo na lokalitetu Firule KBC-a Split. Postoji mogućnost da postoji sistemski pogreška po pitanju karakteristika bolesnika hospitaliziranih na jednom od tih lokaliteta. Isto tako dio bolesnika iz naše regije sa uznapredovalom fazom ZS liječi se u specijaliziranom centru u Zagrebu. U istraživanju nismo promatrali varijablu indeks tjelesne mase jer u anamnezi većine pacijenata ITM nije izračunat, a pokazana je njegova statistički značajna razlika u većini studija s kojima smo uspoređivali ostale naše rezultate: europskoj, španjolskoj i američkoj. Opis kliničke slike u povijesti bolesti uglavnom je bio skroman stoga simptome nismo uključili u obradu. Longitudinalno praćenje bi umanjile nedoumice prilikom klasifikacije pojedinih bolesnika, čija su mjerenja rađena samo jednom i u akutnoj fazi ZS. Iako smo u studiji imali 293 pacijenta, s obzirom da smo ih podijelili u 3 podskupine neke varijable su na granici statističke značajnosti stoga smatramo ukoliko bi uzorak bio veći da bi se i te granične varijable pokazale statistički značajnima.

Zaključno možemo reći da je u 2019. godini u Klinici za bolesti srca i krvnih žila bilo hospitalizirano 293 bolesnika sa srčanim zatajivanjem čije su karakteristike i komorbiditeti slični podacima iz drugih medicinskih centara. Razdioba udjela pojedinih skupina u odnosu na EF je usporediva i dva češća oblika srčanog zatajivanja sa smanjenom i očuvanom EF činilo je ukupno većinu bolesnika (79%), a umjereno reduciranu EF imala je petina bolesnika (21% u našoj studiji).

Karakteristike pacijenata sa smanjenom e젝cijskom frakcijom u usporedbi s ostale dvije skupine su muški spol, mlađa dob, ishemijska etiologija i češća revaskularizacija u anamnezi. Karakteristike pacijenata s očuvanom e젝cijskom frakcijom u usporedbi s ostale dvije skupine su ženski spol, starija dob, u etiologiji valvularna bolest srca i veći broj popratnih komorbiditeta. Karakteristike pacijenata s umjereno smanjenom EF dijelom se preklapaju skupini sa smanjenom, a dijelom skupini s očuvanom EF. Liječenje te skupine bolesnika sličnije je liječenju srčanog zatajivanja sa smanjenom e젝cijskom frakcijom, što je predmet istraživanja i većeg broja farmakoloških studija koje su u tijeku. Obrada bolesnika liječenih u našem centru pratila je preporučene dijagnostičke algoritme i metode, a ispravna početna klasifikacija vrste ZS i etiologije daje dobre temelje za optimalno liječenje bolesnika.

## **6. ZAKLJUČCI**



Na temelju rezultata istraživanja postavljeni su sljedeći zaključci:

1. Tijekom 2019. godine od hospitaliziranih pacijenata s dijagnozom srčanog zatajivanja najveći broj imao je tip zatajivanja sa smanjenom ejeckijskom frakcijom.
2. Karakteristike pacijenata sa smanjenom ejeckijskom frakcijom u usporedbi s ostale dvije skupine su muški spol, mlađa dob, ishemijska etiologija i češća revaskularizacija u anamnezi.
3. Karakteristike pacijenata s umjereno smanjenom ejeckijskom frakcijom zajedničke pacijentima sa smanjenom ejeckijskom frakcijom su muški spol, mlađa dob i ishemijska etiologija, a zajedničke s pacijentima s očuvanom ejeckijskom frakcijom su češći popratni komorbiditeti poput hipertenzije, fibrilacije atrijske i KOPB-a.
4. Karakteristike pacijenata s očuvanom ejeckijskom frakcijom u usporedbi s ostale dvije skupine su ženski spol, starija dob, u etiologiji valvularna bolest srca i veći broj popratnih komorbiditeta.
5. Od popratnih komorbiditeta skupine s očuvanom ejeckijskom frakcijom najčešći su bili hipertenzija, fibrilacija atrijske i KOPB.
6. Veći broj pacijenata sa smanjenom ejeckijskom frakcijom imao je popratnu bubrežnu bolest i anemiju.
7. Vrijednost NT-proBNPa najveća je u skupini sa smanjenom ejeckijskom frakcijom potom s umjereno smanjenom i najmanja u skupini s očuvanom ejeckijskom frakcijom.
8. Liječenje pacijenata sa smanjenom ejeckijskom frakcijom u KBC Split, lokalitet Firule provodi se prema terapijskom algoritmu za lijekove koji mijenjaju tijekom bolesti ZS sukladno smjernicama (ACEI/ARNI/ARBs + $\beta$ -blokator+MRA i diuretik).
9. Liječenje pacijenata s očuvanom ejeckijskom frakcijom usmjereno je više na olakšavanje simptoma i liječenje popratnih komorbiditeta.
10. Liječenje pacijenata s umjereno smanjenom ejeckijskom frakcijom sličnije je liječenju srčanog zatajivanja sa smanjenom ejeckijskom frakcijom.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016; 18:891-949.
2. Zaputović L, Jurjević TZ, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. *Medix.* 2014; 112:102-106.
3. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2011. str.106,
4. Mele D, Nardoza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage? *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):427–30.
5. Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail.* 2020 Apr;7(2):381–99.
6. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1750-7.
7. Genet M, Lee LC, Baillargeon B, Guccione JM, Kuhl E. Modeling Pathologies of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(1):112–27.
8. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, i sur. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4–25.
9. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, i sur. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur J Heart Fail.* 2006; 27(22):2725–36.
10. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;03(01):7-10.
11. Mesquita ET, Barbetta LM dos S, Correia ET de O. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction - State of the Art. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(6):784-90.

12. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, Angermann CE, Dahlstrom U, Ouwerkerk W, i sur. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(3):411–22.
13. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, i sur. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur J Heart Fail*. 2019; 0:1–9.
14. Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P. The year in cardiology 2018: heart failure. *Heart Fail*. 2019;00:1–18.
15. Writing Group Members, Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, i sur. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;71-0354:85-145.
16. Anthony E Steimle, MD, FACC,. Clinical Evidence Review: Best practice Heart Failure. *Perm J Spring* 2007;2:4.
17. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–78.
18. Miličić D. Zatajivanje srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 459-68.
19. Eriksson B, Wändell P, U. Dahlström, Näsman P, Lund LH, Edner M. Comorbidities, risk factors and outcomes in patients with heart failure and an ejection fraction of more than or equal to 40% in primary care- and hospital care-based outpatient clinics. *Scand J Prim Health Care*. 2018;36(2):207-15.
20. Lundberg G, Walsh MN, Mehta LS. Sex-Specific Differences in Risk Factors for Development of Heart Failure in Women. *Heart Fail Clin*. 2019 Jan;15(1):1–8.
21. Duraković Z, Gamulin S. Zatajivanje srca. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 909-18.
22. Valentin Fuster, Robert A. Harrington, Jagat Narula, Zubin J. Eapen. *Hurst's the Heart*. McGraw-Hill;2017. Str.1651-69.

23. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385–92.
24. Milan Nikšić, Ana Petretić, Luka Bastiančić, Gordana Bačić, Luka Zaputović. Akutno zatajivanje srca. *Medicina fluminensis.* 2013;49-4:382–90.
23. Fabijanić D. Propedeutika srčano-žilnog sustava. U: Izet Hozo i sur. Internistička propedeutika s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini. Split. Hrvatsko gastroenterološko društvo - Split; 2013. Str. 146-207.
24. Löfström U, Hage C, Savarese G, Donal E, Daubert J, Lund LH i sur. Prognostic impact of Framingham heart failure criteria in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* *ESC Heart Failure* 2019;6:830–39.
25. Taylor C, Hobbs R. Diagnosing Heart Failure – Experience and ‘Best Pathways.’ *European Cardiology.* 2010;6(3):10–2 .
26. Planinc D. Racionalna dijagnostika zatajivanja srca. *Medix.* 2014;112:103-13.
27. Plitt GD, Spring JT, Moulton MJ, Agrawal DK. Mechanisms, diagnosis, and treatment of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(8):579–89.
28. Ferreira JP, Rossignol P, Demissei B, Sharma A, Girerd N, Anker SD, i sur. Coronary angiography in worsening heart failure: determinants, findings and prognostic implications. *Heart.* 2018;104(7):606–13.
29. Arvanitaki A, Michou E, Kalogeropoulos A, Karvounis H, Giannakoulas G. Mildly symptomatic heart failure with reduced ejection fraction: diagnostic and therapeutic considerations. *ESC Heart Failure.* 2020;ehf2.12701.
30. Swedberg K. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril; ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J.* 1999;20(2):136–9.
31. von Lueder TG, Kotecha D i sur. Neurohormonal Blockade in Heart Failure. *Cardiac Fail Rev* 2017;3(1):19–24.

32. Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W, i sur. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Dec;17(1):257.
33. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, i sur. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation.* 1993;88(5):2277–83.
34. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, Yao X, Shah ND, Dunlay SM. Comparative Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Versus ACE/ARB Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2020;8(1):43–54.
35. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart.* 2017;103(20):1569–77.
36. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, i sur. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9:1-5.
37. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P, i sur. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Diuretics in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–55.
38. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, i sur. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* 2010;376(9744):875–85.
39. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, i sur. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction: Digoxin in HFmrEF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1139–45.

40. Roh J, Houstis N, Rosenzweig A. Why Don't We Have Proven Treatments for HFpEF? *Circ Res.* 2017;120(8):1243–5.
41. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur J Heart Fail.* 2018;39(30):2780–92.
42. Lawson CA, Solis-Trapala I, Dahlstrom U, Mamas M, Jaarsma T, Kadam UT, i sur. Comorbidity health pathways in heart failure patients: A sequences-of-regressions analysis using cross-sectional data from 10,575 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *PLOS Med.* 2018;15(3):1-18.
43. Goyal P, Kneifati-Hayek J, Archambault A, Mehta K, Levitan EB, Chen L, i sur. Prescribing Patterns of Heart Failure-Exacerbating Medications Following a Heart Failure Hospitalization. *JACC Heart Fail.* 2020;8(1):25–34.
44. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, i sur. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):998–1005.
45. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, i sur. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(11):827–34.
46. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015;108(11):879–84.
47. Poppe KK, Squire IB, Whalley GA, Køber L, McAlister FA, McMurray JJV, i sur. Known and missing left ventricular ejection fraction and survival in patients with heart failure: a MAGGIC meta-analysis report. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):1220–7.
48. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, i sur. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2281–93.
49. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):52–5.

50. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, i sur. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28.
51. Podlesnikar T, Delgado V, Bax JJ. Imaging of Valvular Heart Disease in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(2):78.
52. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, i sur. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33:2451–96.
53. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European Journal Heart Failure*. 2009;11(2):130–9.
54. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163:21.
55. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, i sur. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:1-6.
56. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–104.
57. Gaddam KK, Ventura HO, Lavie CJ. Metabolic Syndrome and Heart Failure—The Risk, Paradox, and Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(2):142–8.
58. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, i sur. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *New England Journal Medicine*. 2007;357(22):2248–61.
59. Puretić H, Pavliša G, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju. *Medix*. 2014;109/110:6.



60. Thw R Project for Statistical Computing R [Internet]. Vienna, Austria: A language and environment for statistical computing, The R Foundation [updated 2019 June, 11] Dostupno sa: <https://www.R-project.org/>.
61. Shiga T, Suzuki A, Haruta S, Mori F, Ota Y, Yagi M i sur. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in JAPAN. *ESC Heart Fail.* 2019;6(3):475–86.
62. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, 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: Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574–85.
63. Farré N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S, i sur. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open.* 2017;7(12):1-8.
64. Cho JH, Choe W-S, Cho H-J, Lee H-Y, Jang J, Lee SE, i sur. Comparison of Characteristics and 3-Year Outcomes in Patients With Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *Circulation Journal.* 2019;83(2):347–56.
65. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, i sur. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70(20):2476–86.
66. Savarese G, Orsini N, Hage C, Dahlström U, Vedin O, Rosano GMC, i sur. Associations With and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Versus Mid-range Versus Reduced Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure.* 2018;24(6):365–74.
67. Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, i sur. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;39(48):4277–84.

68. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction: Associations with and prognostic impact of CKD in HF. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1606–14.
69. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, i sur. EUR Observational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808–17.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Utvrditi postoje li razlike u kliničkim karakteristikama, komorbiditetima i terapiji pacijenata sa srčanim zatajivanjem hospitaliziranih u KBC-u Split, lokalitet Firule u odnosu na smanjenu, umjereno smanjenu i očuvanu sistoličku funkciju te ih usporediti s obilježjima oboljelih od srčanih zatajivanja iz literature.

**Materijali i metode:** Istraživanje je obuhvatilo 293 ispitanika s dijagnozom srčanog zatajivanja hospitalizirana tijekom 2019.godine. Podatci su prikupljeni pretraživanjem arhive nalaza Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split, unijeti su u program Microsoft Excel te statistički analizirani u R v3.2.2. programu.

**Rezultati:** Od ukupno 293 hospitaliziranih ispitanika bilo je 125 sa smanjenom EF (43%), 61 s umjereno smanjenom EF (21%) i 107 s očuvanom EF (36%). Najveći udio muškarca bio je u skupini sa smanjenom EF (72%), dok su u skupini s očuvanom EF prevladale žene (61.68%). Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 78 godina. Najveći broj ispitanika starijih od 70 godina pripadao je skupini s očuvanom EF, najveći broj ispitanika mlađih od 50 godina pripadao je skupini sa smanjenom EF. Najčešća strukturna bolest srca u skupinama sa smanjenom i umjereno smanjenom EF bila je ishemijska koronarna bolest, u skupini s očuvanom bila je valvularna bolest srca. Skupina s očuvanom EF imala je najviše popratnih komorbiditeta, a najčešći su hipertenzija, fibrilacija atrijska i anemija. Revaskularizacija je bila učestalija u skupini sa smanjenom ejectionskom frakcijom. U skupini sa smanjenom i umjereno smanjenom EF prevladavali su standardni lijekovi za liječenje srčanog zatajivanja, u skupini s očuvanom EF prevladavala je terapija za simptome i popratne komorbiditete.

**Zaključci:** Tijekom 2019. godine od hospitaliziranih pacijenata s dijagnozom srčanog zatajivanja najveći broj imao je tip zatajivanja sa smanjenom ejectionskom frakcijom. Karakteristike pacijenata sa smanjenom ejectionskom frakcijom u usporedbi s ostale dvije skupine su muški spol, mlađa dob, ishemijska etiologija i češća revaskularizacija u anamnezi. Karakteristike pacijenata s umjereno smanjenom ejectionskom frakcijom zajedničke pacijentima sa smanjenom ejectionskom frakcijom su muški spol, mlađa dob i ishemijska etiologija, a zajedničke s pacijentima s očuvanom ejectionskom frakcijom su češći popratni komorbiditeti. Karakteristike pacijenata s očuvanom ejectionskom frakcijom u usporedbi s ostale dvije skupine su ženski spol, starija dob, u etiologiji valvularna bolest srca i veći broj popratnih komorbiditeta od kojih su najčešći bili hipertenzija, fibrilacija atrijska i KOPB. Liječenje bolesnika sa smanjenom ejectionskom frakcijom provodi se prema posljednjim smjernicama.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The differences between clinical manifestations, comorbidities and therapies in patients with heart failure hospitalized in University Hospital of Split-Firule during 2019. stratified by left ventricular ejection fraction (LVEF)

**Objectives:** The aim of this study was to to analyse baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF), midrange ejection fraction (HFmrEF) and with reduced ejection fraction (HFrEF)

**Materials and methods:** This retrospective study included 293 patients with heart failure diagnosis hospitalized during 2019. The data were collected from Department of Cardiology's archive of hospital records. We collected the data in Microsoft Excel. For statistical analysis, we used chi-square test ( $\chi^2$ ), ANOVA test, Kruskal-Wallis test and univariate logistic regression in statistical programming software R v3.2.2.

**Results:** Overall, 43% of HF patients were classified as having HFrEF, 21% as having HFmrEF and 36.% as having HFpEF. The median age of the patients was 78 years. Patients with HFpEF were mostly older than 70 years and more likely to be female (61.68%). Furthermore, patients with HFpEF were more likely to have comorbidities including including hypertension. atrial fibrillation and anemia. Patients with HFrEF were mostly male (72%) younger than 70 years. The most common underlying heart disease in HFrEF and HFmrEF was coronary artery disease and in HFpEF, it was valvular heart disease. Cardiac revascularization procedures were more frequent in the group with HFrEF. The most HFrEF were prescribed HF optimising cardiac drug therapies and therapies for HFpEF patients were mostly associated with comorbidities.

**Conclusions:** During 2019, the largest number of the hospitalized patients diagnosed with heart failure had a reduced ejection fraction. When compared with two other groups, patients with HFrEF were younger, more likely to be male, an ischaemic aetiology was more commonly reported and cardiac revascularization procedures were more frequent. The HfmrEF group resembled the HFrEF group in some features, including age, gender and ischaemic aetiology but those patients had more comorbidity. Characteristics of patients with preserved ejection fraction were older age, female gender, underlying valvular disease and higher prevalence of comorbidities including hypertension. atrial fibrillation and COPD. Guideline-directed medical therapies were observed in HFrEF patients. Because there is no guideline-specific recommendations for HFpEF patients, the treatment usually includes diuretic therapy for congestion and treatments for comorbidities.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Katarina Kutleša

Datum i mjesto rođenja: 16. siječnja 1996. u Splitu

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Palmira 56, Split

E-mail: kutlesa.katarina1@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2002.-2010. – Osnovna škola Marjan, Split

2010.-2014. – III- gimnazija (MIOC), Split

2014.-2020. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozač B kategorije

Engleski jezik: aktivno znanje

Talijanski jezik: osnovno znanje

**STRUČNA PRAKSA:**

Profesionalna IFMSA studentska razmjena, Klinika za endokrinologiju, Poznan, Poljska, kolovoz 2019.