

# Obilježja bolesnika liječenih od zatajivanja srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke u usporedbi sa sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke

---

**Zubonja, Jakov**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:735961>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-04**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jakov Zubonja**

**OBILJEŽJA BOLESNIKA LIJEČENIH OD ZATAJIVANJA SRCA S OČUVANOM  
SISTOLIČKOM FUNKCIJOM LIJEVE KLIJETKE U USPOREDBI SA SNIŽENOM  
SISTOLIČKOM FUNKCIJOM LIJEVE KLIJETKE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Duška Glavaš, dr. med.**

**Split, rujan 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jakov Zubonja**

**OBILJEŽJA BOLESNIKA LIJEČENIH OD ZATAJIVANJA SRCA S OČUVANOM  
SISTOLIČKOM FUNKCIJOM LIJEVE KLIJETKE U USPOREDBI SA SNIŽENOM  
SISTOLIČKOM FUNKCIJOM LIJEVE KLIJETKE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Duška Glavaš, dr. med.**

**Split, rujan 2021.**

## SADRŽAJ

|       |                                                                                   |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | UVOD .....                                                                        | 1  |
| 1.1   | Definicija .....                                                                  | 2  |
| 1.2   | Etiologija .....                                                                  | 5  |
| 1.3   | Epidemiologija .....                                                              | 6  |
| 1.4   | Patofiziologija .....                                                             | 8  |
| 1.4.1 | Hemodinamske promjene .....                                                       | 8  |
| 1.4.2 | Neurohormonske promjene.....                                                      | 11 |
| 1.4.3 | Stanične promjene.....                                                            | 11 |
| 1.4.4 | Remodeliranje srca.....                                                           | 11 |
| 1.5   | Simptomi i znakovi .....                                                          | 12 |
| 1.5.1 | Inicijalna obrada: natriuretski peptidi, elektrokardiogram i ehokardiografija ... | 13 |
| 1.5.2 | Dijagnoza zatajivanja srca .....                                                  | 13 |
| 1.6   | Liječenje .....                                                                   | 15 |
| 1.6.1 | Medikamentna terapija.....                                                        | 15 |
| 1.6.2 | Liječenje pridruženih stanja .....                                                | 16 |
| 1.6.3 | Invazivni načini liječenja .....                                                  | 17 |
| 2     | CILJ ISTRAŽIVANJA .....                                                           | 18 |
| 2.1   | Ciljevi istraživanja.....                                                         | 19 |
| 2.2   | Hipoteze istraživanja .....                                                       | 19 |
| 3     | ISPITANICI I POSTUPCI.....                                                        | 20 |
| 3.1   | Ustroj studije i ispitanici .....                                                 | 21 |
| 3.2   | Metode i obrada podataka .....                                                    | 21 |
| 4     | REZULTATI.....                                                                    | 22 |
| 5     | RASPRAVA .....                                                                    | 29 |
| 6     | ZAKLJUČCI.....                                                                    | 33 |
| 7     | LITERATURA .....                                                                  | 35 |
| 8     | SAŽETAK .....                                                                     | 41 |

|    |                 |    |
|----|-----------------|----|
| 9  | SUMMARY .....   | 43 |
| 10 | ŽIVOTOPIS ..... | 45 |

## **ZAHVALA**

*U času kada stupam među članove liječničke profesije, pravo je vrijeme zahvaliti onima koji su omogućili da do toga i dođe.*

*Veliko hvala mentorici doc. dr. sc. Duški Glavaš te dr. sc. Domagoju Marković na usmjeravanju, pomoći i neposrednom pristupu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Najveću zaslugu pripisujem svojoj roditeljima i obitelji bez čije podrške ovaj uspjeh ne bi bio moguć.*

*Također, zahvaljujem se svim svojim prijateljima bez kojih ovaj cijeli tijek studiranja ne bi prošao tako brzo i zabavno.*

*Hvala prijatelju Dinku Židiću na računalnoj podršci tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

## POPIS KRATICA

NYHA- Njujorško udruženje za srce od eng. *New York Heart Association*

HFrEF- zatajivanje srca sa sniženom ejekcijskom frakcijom od eng. *heart failure with reduced ejection fraction*

HFpEF- zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom od eng. *heart failure with preserved ejection fraction*

HFmrEF- zatajivanje srca sa srednje očuvanom ejekcijskom frakcijom od eng. *heart failure with mid-range ejection fraction*

RAAS- sustav renin-angiotenzin- aldosteron od eng. *renin-angiotensine- aldosteron system*

TNF- faktor tumorske nekroze od eng. *tumor necrosis factor*

IL- interleukin od eng. *interleukin*



## 1.1 Definicija

Zatajivanje ili insuficijencija srca je složeni klinički sindrom uzrokovan bilo strukturnim bilo funkcionalnim oštećenima miokarda, posljedica čega su poremećaji punjenja ili pražnjenja klijetke. Iako je smanjena funkcija lijeve klijetke najčešće u podlozi zatajivanja srca, disfunkcije i ostalih sastavnica srca su moguć uzrok zatajivanja (1). Definiciju je postavilo Američko udruženje za bolesti srca (eng. *American Heart Association*) koje ovaj sindrom predstavlja kao vodeći zdravstveni problem s prevalencijom većom od 5.8 milijuna bolesnika u samim Sjedinjenim Američkim Državama (2). Glavne manifestacije su zaduha, umor i zadržavanje tekućine, ali ne moraju biti prisutni u isto vrijeme. Upravo zbog toga je pojam kongestivno zatajivanje srca, koji se često koristi, neobuhvatan jer aludira samo na volumno opterećenje (3).

Razvijene su brojne klasifikacije da bi se detaljnije opisao ovaj sindrom s obzirom da se dijagnoza oslanja na klinički pregled. S obzirom na lokalizaciju oštećenja, zatajenje srca se klasificira kao predominantno lijevostrano, desnostrano ili globalno zatajenje. S obzirom na vremenski razvoj zatajivanja dijeli se na akutno i kronično (1). Akutno ili de novo zatajivanje prati brzi nastup novog ili pogoršanje znakova i simptoma postojećeg zatajivanja srca (4). Kronično zatajivanje se razvija tijekom mjeseci ili godina. S obzirom na funkcionalni status srca u obzir možemo uzeti srčani minutni volumen i ejekcijsku frakciju. Srčani minutni volumen može biti povećan ili smanjen, pa tako postoji zatajivanje u sklopu velikog srčanog minutnog volumena (eng. *high-output heart failure*) ili u sklopu smanjenog srčanog volumena (eng. *low-output heart failure*). Izbačajna ili ejekcijska frakcija je mjera sistoličke funkcije lijeve klijetke. Omjer je udarnog volumena krvi i volumena krvi u klijetki na kraju dijastole (eng. *end-diastolic volume*). Udarni volumen je razlika volumena krvi u klijetki na kraju dijastole i sistole. Izbačajna frakcija mjeri se dvodimenzionalnom ehokardiografijom, a normalni raspon iznosi 52-74% za muškarce, a 54-74% za žene (5). Srčano zatajivanje s očuvanom frakcijom (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*) se definira kao zatajivanje pri kojemu izbačajna frakcija iznosi jednako ili više od 50%. Ukoliko je manja od 40% posrijedi je zatajivanje sa sniženom izbačajnom frakcijom (eng. *heart failure with reduced ejection fraction*). Pacijenti s ejekcijskom frakcijom u rasponu od 40-49% predstavljaju sivu zonu, a danas se ta skupina zatajenja srca definira kao zatajenje srca sa srednjim rasponom ejekcijske frakcije lijeve klijetke (eng. *heart failure with midrange ejection fraction*) (1). Prema težini simptoma i toleranciji napora zatajivanje srca se stupnjeva u 4 stupnja prema NYHA klasifikaciji (Tablica 1) (6). Iako postoji jasna veza između jačine simptoma i preživljenja,

jačina simptoma je slabo povezana s mnogim mjerama funkcije lijeve klijetke pa i pri blagim simptomima postoji povećani rizik od hospitalizacije i smrti (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 infarktom miokarda (7).

**Tablica 1.** NYHA klasifikacija

| Stupanj | Definicija                                                                                                                                     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Nema ograničenja u tjelesnoj aktivnosti; uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje simptome                                                    |
| 2       | Blaga ograničenja u tjelesnoj aktivnosti; pacijenti su u mirovanju bez simptoma, ali uobičajena tjelesna aktivnost uzrokuje simptome           |
| 3       | Naglašena ograničenja u tjelesnoj aktivnosti, u mirovanju nema simptoma, ali manji naponi od uobičajene tjelesne aktivnosti dovode do simptoma |
| 4       | Pacijenti ne podnose nikakvu tjelesnu aktivnost bez simptoma ili imaju simptome u mirovanju                                                    |

Preuzeto i prilagođeno prema: Athilingam P, D'Aoust R, Zambroski C, McMillan SC, Sahebzamani F. Predictive validity and utility of NYHA and ACC/AHA classification of physical and cognitive functioning in heart failure. *Int J Nurs Sci.* 2013;3:22-32.

**Tablica 2.** Klasifikacija prema *Killip-u*

| Stupanj | Definicija                                                                                                                         |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Nema kliničkih znakova zatajenja srca                                                                                              |
| 2       | Hropci ili kreptacije na plućima, galopni ritam, povišen jugularni venski tlak                                                     |
| 3       | Akutni plućni edem                                                                                                                 |
| 4       | Kardiogeni šok ili hipotenzija (sistolički tlak < 90 mmHg) i znakovi periferne vazokonstrikcije (oligurija, cijanoza ili znojenje) |

Preuzeto i prilagođeno prema: Athilingam P, D'Aoust R, Zambroski C, McMillan SC, Sahebzamani F. Predictive validity and utility of NYHA and ACC/AHA classification of physical and cognitive functioning in heart failure. *Int J Nurs Sci.* 2013;3:22-32.

**Tablica 3.** Klasifikacija Američke zaklade za kardiološku edukaciju i Američke udruge za srce

| Stadij | Kriteriji                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A      | Pacijenti u riziku za razvoj zatajivanja srca u budućnosti, ali bez funkcionalnih ili strukturnih srčanih bolesti |
| B      | Strukturna srčana bolest, ali bez simptoma                                                                        |
| C      | Trenutni ili prijašnji simptomi zatajivanja srca u okviru podliježeće srčane bolesti koji su medicinski liječeni  |
| D      | Uznapredovala bolest koja zahtjeva hospitalizaciju, transplantaciju srca ili palijativnu skrb                     |

Preuzeto i prilagođeno prema: Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, Svenarud P, Dalén M, Onorati F. European multicenter study on coronary artery bypass grafting (E-CABG registry): study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:90.

## 1.2 Etiologija

Različite srčane bolesti, prirođene malformacije i sistemske bolesti mogu dovesti do zatajivanja srca. U podlozi može biti i više etiologija. Postoji zemljopisna razlika u uzrocima i nerazvijenog svijeta (8). U zapadnom svijetu i u nas vodeći je uzrok koronarna bolest srca (oko 70% slučajeva), zatim arterijska hipertenzija prisutna u 53-66% slučajeva. U češće uzroke spadaju i tahiaritmije, najčešće atrijska fibrilacija (21-42%), slijede kardiomiopatije (10%) i valvularna bolest srca (10%). Među uzrocima navode se i endokrine bolesti (šećerna bolest u oko 40% slučajeva, hipotireoza, hipertireoza, feokromocitom, povećano stvaranje hormona rasta, adrenalna insuficijencija, Cushingov sindrom), virusne infekcije (često nedijagnosticirane), toksini (alkohol, kokain, živa, kobalt, arsen), lijekovi (citostatici, antiaritmici, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijekovi, glitazoni), bubrežna bolest (u oko 30%), amiloidoza, sarkoidoza, hemokromatoza, bolesti veziva, deficit tiamina, selen, karnitina, HIV infekcija (5). Kliničkim pregledom u većine bolesnika može se utvrditi jedan ili više precipitirajućih čimbenika koji prethode manifestnom zatajivanju srca. Često je to respiratorna infekcija, ishemija miokarda ili tahiaritmija, posebno atrijska fibrilacija, loše kontrolirana arterijska hipertenzija, anemija ili bolesti štitne žlijezde. Znatno dio bolesnika hospitaliziranih zbog pogoršanja zatajivanja srca ne prima optimalnu terapiju i ne pridržava se ispravnog načina života. U oko 40% slučajeva precipitirajući čimbenik ostaje nepoznat (9). Akutizacija kroničnog zatajivanja srca najčešći je oblik akutnog zatajivanja srca. Akutni infarkt miokarda, hipertenzija, valvularne pogreške i poremećaji srčanog ritma vodeći su uzroci akutnog zatajivanja srca (10). Čini se da je etiologija i epidemiologija zatajivanja srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke različita od zatajivanja srca sa sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Bolesnici s očuvanom sistoličkom funkcijom češće su starije pretili žene, te manje vjerojatno imaju ishemijsku bolest srca, a češće hipertenziju i fibrilaciju atrijsku. Ti bolesnici imaju i bolju prognozu od onih sa zatajivanjem srca uz smanjenu sistoličku funkciju. Smatra se da oko 35% bolesnika u zatajivanju srca imaju očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke (10). Uzroci zatajenja srca s visokim srčanim indeksom su: anemija, hipertireoidizam, arteriovenske fistule, beri-beri, multipli mijelom, trudnoća, Pagetova bolest kostiju, karcinoidni sindrom, policitemija vera (11).

### 1.3 Epidemiologija

Američko nacionalno istraživanje (eng. *The National Health and Nutrition Survey*) donosi rezultate za prevalenciju zatajivanja srca (12). Izvori podataka korišteni za epidemiološki prikaz zatajivanja srca Hrvatskoj jesu:

1. mortalitetna statistika, koja se sustavno vodi, pridržavajući se pravila Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih stanja Svjetske zdravstvene organizacije;
2. zdravstvena statistika o bolničkom pobolu, koja se prikuplja u Hrvatskome zavodu za javno zdravstvo iz zdravstvenog sustava cijele zemlje, temeljem individualnih zdravstveno-statističkih izvješća: Bolesničko-statističkih obrazaca, od kojih se formira godišnja baza hospitalizacija;
3. Baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (*Health for All*). Podatci mortalitetne i zdravstvene statistike nužni su u izradi pokazatelja za ocjenu zdravstvenog stanja (12).

Incidencija zatajenja srca ovisi o proučavanoj populaciji i dijagnostičkim kriterijima pa u europskim zemljama i Sjedinjenim Američkim Državama varira od 1 do 9 slučajeva na 1000 ljudi godišnje. U razvijenim zemljama se incidencija stabilizirala, a smatra se da se čak i smanjuje (13). Demografski čimbenici i smanjena smrtnost od koronarne bolesti srca zbog napretka u liječenju uzroci su porasta prevalencije i incidencije zatajivanja srca (12). Procijenjeno je da 64,3 milijuna ljudi živi sa zatajenjem srca. U razvijenim zemljama procijenjena je prevalencija od 1 do 2% u općoj odrasloj populaciji (13). Prema populacijskim studijama na razini Europe prevalencija zatajivanja srca iznosi 1–2% cjelokupne populacije. U skladu s takvim procjenama u Hrvatskoj od zatajivanja srca boluje oko 43.000 do 80.000 osoba (12).

Dok je kod žena značajno niža stopa incidencije zatajenja srca (u svim životnim dobima osim starijih od 74 godine), na njih ipak otpada oko pola slučajeva. HFpEF je značajno češći u žena. U Švedskom registru zatajenja srca 55% zatajenja srca s očuvanom ejekcijskom funkcijom otpada žene, a samo 29% kod zatajenja srca sa sniženom ejekcijskom funkcijom. Veći postotak žena s HFpEF u opservacijskim studijama može biti rezultat dobne distribucije populacije koja je rizična, budući da žene imaju duže očekivano trajanje života. U Framinghamskoj studiji ženski spol nije bio povezan s povećanim rizikom za HFpEF već sa sniženim rizikom za HFrEF. Studija "*Cardiovascular Health Study*" objavljena je 2000. godine, a imala je za cilj bolje istražiti učestalost zatajivanja srca i demografske čimbenike (posebice ulogu muškoga spola i porasta životne dobi). Incidencija zatajivanja iznosila je 19,3

bolesnika na 1000 po godini i bila je gotovo dvostruko viša u muškaraca. U skupini ispitanika od 60 do 69 godina incidencija je iznosila 10,6 bolesnika na 1000 po godini, a u onih starijih od 80 iznosila je 42,5 bolesnika na 1000 po godini. Ta je studija potvrdila činjenicu da je zatajivanje srca bolest starije životne dobi (12).

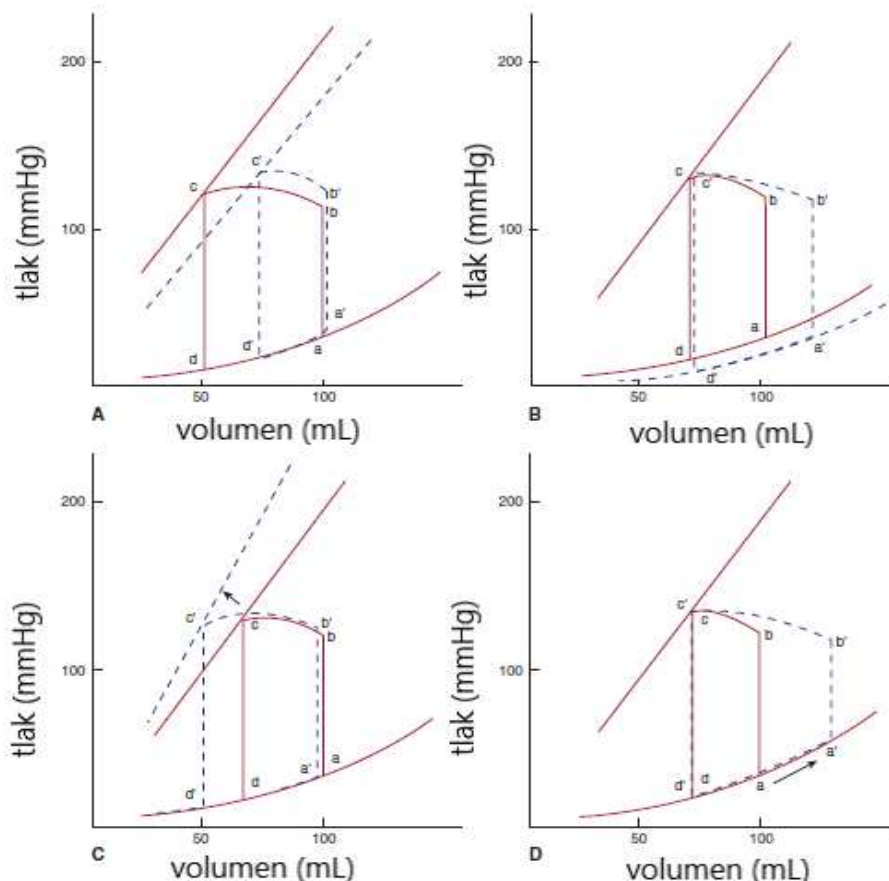
Među deset vodećih uzroka smrti zatajivanje srca je na 7. mjestu. Broj umrlih od zatajivanja srca u Hrvatskoj, kao i u drugim zemljama, smatra se podcijenjenim u odnosu na stvarni broj umrlih. Naime, prema preporukama Svjetske Zdravstvene Organizacije o popunjavanju potvrde o smrti, zatajivanje srca nije uzrok smrti, već način smrti, što jasno odvraća liječnike da prijave ili šifriraju zatajivanje srca kao osnovni uzrok smrti. Stoga se često druge uzroke, npr. koronarna bolest srca, prijavljuje kao uzrok smrti u osoba umrlih od zatajivanja srca. Analizirajući kretanje smrtnosti od zatajivanja srca posljednjih 15 godina u Hrvatskoj, uočava se trend smanjenja umrlih i u apsolutnom broju i u stopi smrtnosti. Uspoređujući dobno standardizirane stope od zatajivanja srca tijekom posljednjih 15 godina, bilježi se kontinuirani znatan pad smrtnosti. To smanjenje smrtnosti sigurno je jednim dijelom pripisivo boljem liječenju zatajivanja srca i drugih kardiovaskularnih bolest, ranijem otkrivanju, ali isto tako i promjenama u načinu ispunjavanja potvrde o smrti, utvrđivanju uzroka smrti i šifriranju uzroka smrti. Zabilježen je znatan raskorak između visoke stope mortaliteta od zatajivanja srca i registriranih uzroka smrti zbog zatajivanja srca u službenoj mortalitetnoj statistici i u drugim zemljama. Tako je, prema studiji provedenoj u Nizozemskoj, zaključeno da je u službenoj statistici broj smrti od zatajivanja srca podcijenjen te da su bolji pokazatelj opterećenja zatajivanja srca godine izgubljenog života. Prema toj studiji procijenjeno je da prosječan broj izgubljenih godina života uzrokovan zatajivanjem srca iznosi 6,9 godina (13). Registrirano je povećanje prosječne dobi umiranja u muškaraca i žena. Pretpostavlja se da je razlog tome bolja terapija i zbrinjavanje bolesnika te bolja dostupnost i primjena smjernica za liječenje zatajivanja srca. Analizom morbiditeta prema dobi vidljivo je da se broj hospitalizacija u Hrvatskoj povećava s dobi i u žena i muškaraca, a znatniji porast bilježi se nakon 65 godina starosti. Prema apsolutnom broju, veći je broj hospitalizacija u žena, i opća je stopa viša u žena, međutim, prema dobno specifičnim stopama, veća je stopa hospitalizacija u muškaraca u svim dobnim skupinama. Razlog tome je, kao i u mortalitetu, veći broj ženske populacije u starijim dobnim skupinama, kad je zatajivanje srca učestalije. Kretanje apsolutnog broja hospitalizacija zbog zatajivanja srca prilično je stabilno, uz manje oscilacije, nema znatnih promjena u broju hospitalizacija, a što se pripisuje sve većem udjelu starije populacije (13).

## 1.4 Patofiziologija

Patofiziologija zatajenja srca je kompleksna i mora biti razmotrena na više razina. Prvotna istraživanja su bila fokusirana na hemodinamske promjene, gledajući na srce kao izoliran organ. S vremenom je istaknuta važnost shvaćanja promjena na staničnoj razini kao i neuro-hormonska međudjelovanja srca i drugih organa (14).

### 1.4.1 Hemodinamske promjene

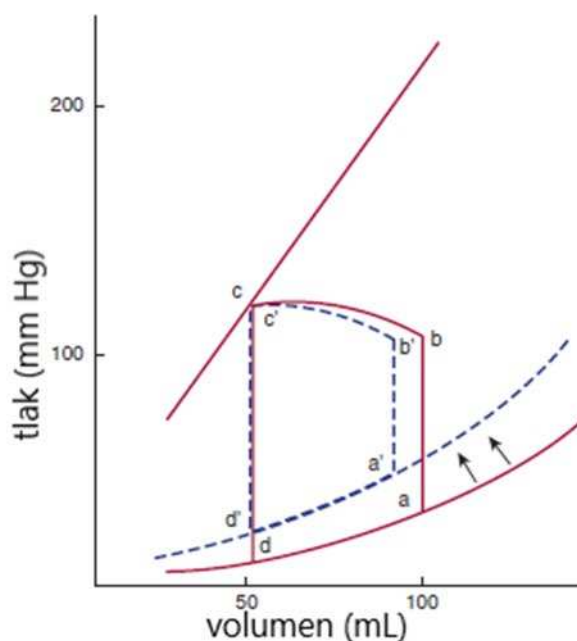
S hemodinamskog stajališta zatajenje srca može nastati pogoršanjem sistoličke ili dijastoličke funkcije srca ili često kombinacijom obje. U sistoličkoj disfunkciji krivulja izovolumna krivulja odnosa tlaka i volumena je pomaknuta u desno, smanjujući time udarni volumen (Slika 1). Da bi se održao srčani minutni volumen srce može odgovoriti s tri kompenzacijska mehanizma. Prvo, povećan povrat krvi u srce (eng. *preload*) može dovesti to povećane kontrakcije sarkomera (*Frank-Starling* mehanizam). Udarni se volumen poveća, ali pod cijenu povećanog tlaka na kraju dijastole (eng. *end-diastolic pressure*). Drugo, povećano otpuštanje katekolamina može povećati srčani minutni volumen porastom frekvencije i pomakom sistoličke izovolumne krivulje u lijevo. Konačno, srčani mišić može hipertrofirati, a volumen klijetke se povećati, što pomiče dijastoličku krivulju udesno. Iako svaki od ovih kompenzacijskih mehanizama može privremeno održati srčani minutni volumen, mogućnosti da se isto dogodi su ograničene pa ako se podliježeći uzrok sistoličke disfunkcije ne liječi, srce u konačnici zataji (14).



**Slika 1** Krivulje odnosa tlaka i volumena u sistoličkoj disfunkciji (preuzeto i prilagođeno prema: Hammer G, McPhee S. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. 7. izdanje. New York. McGraw-Hill; 2014. 268. str.) A. Sistolička disfunkcija je označena pomakom izovolumne krivulje odnosa tlaka i volumena u desno, smanjujući tako udarni volumen (iscrtkane linije). Klijetka može kompenzirati pomakom dijastoličke krivulje odnosa tlaka i volumena u desno (B) preko porasta volumena lijevog ventrikula ili elasciteta, (C) povećanjem kontraktilnosti ili aktivacijom cirkilirajućih katekolamina i (D) povećanjem punjenja (eng. *preload*) (14).

Patogeneza dijastoličke disfunkcije uključuje abnormalnosti aktivne ventrikularne relaksacije i pasivne popustljivosti klijetke, što vodi k napetosti klijetke i većim dijastoličkim tlakovima. Ti tlakovi se prenose u atrijske i plućni venski sustav, smanjujući popustljivost pluća. Popustljivost lijeve klijetke je mjera odnosa promjene volumena i tlaka. Smanjenje popustljivosti lijeve klijetke označeno je podizanjem krivulje odnosa tlaka i volumen. Napetost lijeve klijetke je obrnuto proporcionalna popustljivosti, a definirana je odnosom promjene tlaka za promjenom jedinice volumena. Napetost lijeve klijetke označena je nagibom krivulje dijastoličkog odnosa tlaka i volumena. Napetost lijevog klijetke rezultat je jedinstvene mreže kolagena kojoj je funkcija otpor visokim sistoličkim tlakovima. Drugim riječima, napetost lijeve klijetke je mjera otpora rastezanju pri izloženošću stresu. U dijastoličkoj disfunkciji, pozicija sistoličke izovolumske krivulje ostaje nepromijenjena (kontraktilnost miocita je

očuvana). Ipak, dijastolička krivulja odnosa tlaka i volumena je pomaknuta u lijevo s pratećim porastom tlaka u lijevoj klijetki i tlaku na kraju dijastole (Slika 2) (14).



**Slika 2** Krivulje odnosa tlaka i volumena u dijastoličkoj disfunkciji (preuzeto i prilagođeno prema: Hammer G, McPhee S. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. 7. izdanje. New York. McGraw-Hill; 2014. 269. str.) U dijastoličkoj disfunkciji, krivulja dijastoličkog odnosa tlaka i volumena je pomaknuta gore i u lijevo, što vodi ka povećanom tlaku lijeve klijetke na kraju dijastole (a') i smanjenom udarnom volumenu (14).

Dijastolička disfunkcija može nastati kod bilo koje bolesti koja uzrokuje smanjenu relaksaciju, smanjeno elastično povlačenje i povećanu napetost klijetke. Hipertenzija obično vodi do kompenzacijskog porasta u debljini zida lijeve klijetke što može dovesti do dijastoličke disfunkcije mijenjajući sva tri parametra. Manjak krvne opskrbe kardiomiocita (ishemija) također može uzrokovati dijastoličku disfunkciju smanjujući relaksaciju. Kod teške ishemije poput u srčanom udaru može doći do ireverzibilne štete na kardiomiocitima sa zamjenom kotraktilnih stanica fibrozom, što vodi k sistoličkoj disfunkciji (14).

Dijastolička disfunkcija i zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom funkcijom nisu sinonimni pojmovi. Dijastolička funkcija sama za sebe je dio normalnog starenja, a prisutna je u mnogih ljudi koji i nemaju HFpEF. Prisutnost dijastoličke disfunkcije je, međutim, rizičan čimbenik za razvoj HFpEF (15).

### 1.4.2 Neurohormonske promjene

Nakon ozljede srca opažena je povećana sekrecija endogenih neurohormona i citokina. U početku je povećana aktivnosti adrenergičnog sustava i RAAS sustava kompenzatorni odgovor s ciljem održavanja perfuzije vitalnih organa (14). Ipak, dugotrajna aktivacija ovih mehanizama dovodi do povećanog zahtjeva za kisikom, razvoja aritmija, aktivacije signalnih puteva hipertrofije te stanične smrti. Posljedično, srčana funkcija se pogoršava sa neželjenim ishodom (16). Mnogi aspekti zatajivanja srca se mogu povezati s biološkim učincima ozljedom ili stresom aktiviranih proupalnih citokina i drugih cirkulirajućih peptida (17). Pri zatajivanju srca vidljiva je povišena koncentracija TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, njihovi solubilnih receptora i drugih, a njihove koncentracije su povezane s težinom zatajivanja srca (18).

### 1.4.3 Stanične promjene

Promjene na staničnoj razini su vrlo kompleksne i uključuju promjene u izmjeni iona kalcija, adrenergičnih receptora, kontraktilnog aparata i strukture miocita (14). Trajna neurohormonska aktivnost povećava unutarstanične koncentracije kalcija što ima pozitivan inotropan učinak, no i negativan lusitropan učinak zbog produljene dijasboličke relaksacije. Ovi poremećaji sprege kalcija (eng. *contraction coupling*) povećavaju zahtjeve za energijom i imaju proaritmogeni učinak. Poremećajima sprege pridonose i promjene funkcije i ekspresije ionskih kanala i kontraktilnih proteina (19). Zatajivanje srca se povezuje s smanjenjem osjetljivosti (engl. *desensitization*) beta ( $\beta$ ) adrenergičnih receptora kao rezultat kronične simpatičke aktivnosti. Posljedično je smanjena kontraktilnost miocita, no ovaj adaptivni proces može štititi miocite smanjujući vjerojatnost apoptoze i rizik od aritmije (20). Srčani miociti ne mogu proliferirati kada dosegnu odraslu formu. Ipak postoji konstantna zamjena kontraktilnih proteina koji čine sarkomeru. U odgovoru na hemodinamski stres povezan s zatajivanjem srca, neurohormonski medijatori induciraju sintezu proteina preko intranuklearnih medijatora genske aktivnosti. To uzrokuje porast u broju sarkomera i ponovnu ekspresiju fetalnih i neonatalnih oblika miozina i troponina. Aktivacija ovog primitivnog programa rezultira razvojem velikih miocita koje se ne kontrahiraju normalno i imaju smanjenu aktivnost ATP-aze (14).

### 1.4.4 Remodeliranje srca

U odgovoru na konstantni hemodinamski stres srce se povećava. Promjene u veličini i obliku miocita povezane s zatajivanjem srca se sveukupno nazivaju remodeliranje lijevog klijetke. Čini se da nekoliko tkivnih promjena posreduje ovaj proces. Prvo, zatajivanje srca je

povezano s gubitkom miocita procesom programirane stanične smrti (apoptoza). Proces apoptoze je ubrzan proliferativnim signalima poput TNF koji stimuliraju hipertrofiju miocita. Iako je apoptoza normalan i esencijalan proces u nekim organima, u srcu pokreće začaran krug gdje stanična smrt uzrokuje povećan stres što dovodi do hipertrofije i daljnjeg ubrzanja apoptoze. Druga tkivna promjena je povećano stvaranje vezivnog tkiva u intersticijskim prostorima. Zbog aktivacije fibroblasta i smrti miocita dolazi do odlaganja kolagena. Oslobođanje endotelina vodi do intersticijskog odlaganja kolagena. Povećana količina vezivnog tkiva dovodi to povećane napetosti komora i pomiče krivulju dijastoličku krivulju odnosa tlaka i volumena u lijevo. Konačno, zatajivanje srca je povezano s postepenom dilatacijom klijetke. Uzrok tog procesa mogao bi biti klizanje miocita kao rezultat aktivacije kolagenaza koje remete mrežu kolagena (14).

Strukturno remodeliranje različito je kod HFrEF i HFpEF što može biti objašnjeno strukturnim razlikama kardiomiocita nađenih biopsijom. Popratni komorbiditeti različito utječu na strukturu srca. Različiti stimulusi i promjenjeno stanično signaliziranje pridonose različitim tipovima srčane hipertrofije u HFrEF i HFpEF. Remodeliranje u HFrEF je vođeno gubitkom i ozljedom kardiomiocita što uzrokuje ekscentričnu hipertrofiju. S druge strane u bolesnika koji boluju od HFpEF postoji većinom koncentrična hipertrofija s povećanom debljine stijenke klijetke (15).

## **1.5 Simptomi i znakovi**

Simptomi su često nespecifični i stoga ne pomažu u razlikovanju zatajivanja srca i drugih bolesti. Potrebno je uzeti detaljnu povijest bolesti i anamnezu (3). Klinička slika zatajivanja srca slična je kod zatajivanja srca s sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom. Klinički simptomi i znakovi su nedostatak zraka (dispneja, zaduha), ortopneja (zaduha koja se javlja prilikom ležanja), paroksizmalna noćna dispneja (dispneja koja se javlja 1 do 2 sata nakon što bolesnik zaspe) i pretibijalni edem. Kao posljedica smanjenog udarnog volumena i cirkulacijskih promjena u skeletnom mišiću pri zatajivanju srca javlja se intolerancija napora, umor, slabost ili letargija. Kod desnostranog zatajivanja srca javljaju se edem u potkoljenicama, distenzija abdomena i bol u desnom hipohondriju. Zbog kompenzacijskih mehanizama nedostaju specifični znakovi u ranim stadijima zatajivanja. Ipak, u kasnijim stadijima se javljaju: tahikardija (specifičnost 99%, osjetljivost 7%), povećan jugularni venski tlak (specifičnost 92%, osjetljivost 39%), patološki dišni fenomeni (hropci), treći srčani ton (specifičnost 99%, osjetljivost 13%) (1). Jedan od najranijih znakova zatajenja srca s

dijastoličkom disfunkcijom je intolerancija napora zbog zaduhe u naporu. Zbog povećane napetosti klijetki pacijenti s dijastoličkom disfunkcijom ne mogu povećati volumen na kraju dijastole (eng. end-diastolic volume). Kao rezultat toga udarni volumen neće rasti prikladno, što uzrokuje plućnu vensku kongestiju (21).

### **1.5.1 Inicijalna obrada: natriuretski peptidi, elektrokardiogram i ehokardiografija**

Natriuretski peptidi su skupina hormona s važnom fiziološkom ulogom u homeostazi natrija i vode. Atrijski natriuretski peptid (ANP) i B-tip natriuretskog peptida (BNP) luče stanice miokarda pretklijetke i klijetke u odgovoru na hemodinamsko opterećenje srca (22). Rastezanje miokarda stimulus je za ekspresiju gena za proBNP, prohormon koji se sastoji od 108 aminokiselina. Prije otpuštanja u cirkulaciju razgrađuje se na biološki aktivni BNP, kojeg čine 32 aminokiseline i biološki inaktivan N-terminalni fragment pro-BNP-a (Nt-proBNP) kojeg čine 76 aminokiselina. Povećane koncentracije cirkulirajućih BNP i NT-proBNP opisane su u pacijenata s kongestivnim zatajivanjem srca te su direktno povezane s težinom zatajivanja (23). Gornja granica normalnih vrijednosti u zatajivanju koje ne pokazuje akutni nastup iznosi za B natriuretski peptid (BNP) 35 pg/mL, a za N- terminalni fragment pro-BNP-a iznosi 125 pg/mL. S obzirom na visoku negativnu prediktivnu vrijednost, a nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost, natriuretički peptidi bi se trebali koristiti za isključivanje, a ne postavljanje dijagnoze (3).

Ehokardiografija je najkorisnija i široko dostupna metoda za postavljanje dijagnoze. Omogućuje neposrednu informaciju o volumenu klijetke, sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji, debljini zida klijetke, funkciju zalistaka i plućnoj hipertenziji (3).

### **1.5.2 Dijagnoza zatajivanja srca**

Europsko Kardiološko društvo predložilo je skup kriterija za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca koji uključuju: procjenu srčane funkcije ehokardiografijom, prisutnost simptoma i znakova zatajivanja srca. Za dijagnozu zatajivanja srca s očuvanom i umjereno sniženom ejekcijskom funkcijom potrebno je ispunjenje dva dodatna kriterija (Tablica 4) (3).

**Tablica 4.** Kriteriji za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca

| Vrsta zatajivanja srca |   | HFrEF                                                                                                                                                          | HFmrEF      | HFpEF      |
|------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Kriteriji              | 1 | Simptomi i/ili znakovi                                                                                                                                         |             |            |
|                        | 2 | LVEF < 40%                                                                                                                                                     | LVEF 40-49% | LVEF ≥ 50% |
|                        | 3 | 1. Povišena koncentracija natriuretskih peptida<br>2. Bar jedan od sljedećih kriterija:<br>a. Povezana strukturna srčana bolest<br>b. Dijastolička disfunkcija |             |            |

Preuzeto i prilagođeno prema: Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Falk Volkman. 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;37:2129-220.

Postavljanje dijagnoze zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom funkcijom ostaje izazov. Prema smjernicama Europskog Društva za Kardiologiju preporučen je novi dijagnostički algoritam naziva HFA-PEFF. Prvi korak P (eng. *Pre-test assessment*) se tipično izvodi ambulatorno, a uključuje procjenu simptoma i znakova zatajivanja srca, tipične rizične čimbenike (pretilost, hipertenzija, šećerna bolest, starost, atrijska fibrilacija), dijagnostičke laboratorijske pretrage, elektrokardiogram i standardnu ehokardiografiju. U odsustvu očitih ne kardioloških uzroka dispneje na HFpEF se može posumnjati ukoliko postoji normalna ejekcijska funkcija lijeve klijetke, odsustvo značajne srčane valvularne bolesti ili ishemije miokarda i bar jedan tipični rizični čimbenik. Povišena koncentracija natriuretskih peptida ide u prilog dijagnozi HFpEF, ali normalne koncentracije ne isključuju dijagnozu. Drugi korak E (eng. *Echocardiography and Natriuretic Peptide Score*) zahtjeva detaljnu ehokardiografiju. Mjere moraju uključiti vršnu ranu dijastoličku brzinu mitralnog prstena (e'), tlak punjenja lijeve klijetke procijenjen omjerom vršne brzine utoka tijekom rane dijastole i vršne rane dijastoličke brzine mitralnog prstena, indeks volumena lijeve pretklijetke, indeks mase lijeve klijetke, relativnu debljinu zida lijeve klijetke, brzinu trikuspidalne regurgitacije i globalnu longitudinalnu deformaciju lijeve klijetke. Prema tim mjerama definirani su veliki (eng. *major*) i mali (eng. *minor*) kriteriji. Ukoliko je njihov zbroj veći ili jednak 5 definira se dijagnozu HFpEF. Zbroj manji ili jednak 1 ukazuje na nevjerojatnost dijagnoze HFpEF, dok zbroj koji iznosi 2-4 ukazuje na nesigurnost dijagnoze. U tom je slučaju preporučen treći korak F1 (eng. *Functional testing*), a uključuje ehokardiografiju ili invazivne srčane stres testove. Korak 4 F2

(eng. *Final aetiology*) je preporučen s ciljem određivanja mogućeg specifičnog uzroka zatajivanja srca ili alternativnog objašnjenja (24).

## 1.6 Liječenje

Nijedna terapija nije pokazala značajno smanjenje pobola i smrtnosti kod pacijenata s HFpEF ili HFmrEF. Ipak, pošto su ovi pacijenti često stariji, imaju više simptoma i obično imaju lošu kvalitetu života, cilj terapije su ublaživanje simptoma i poboljšanje kvalitete života. Liječenje pacijenata s zatajivanjem srca s očuvanom ejeckijskom funkcijom je također usmjereno na liječenje povezanih stanja poput hipertenzije, fibrilacije atrijsa i drugih (3).

### 1.6.1 Medikamentna terapija

Diuretici smanjuju kongestiju i poboljšavaju simptome i znakove u zatajivanju srca bez obzira na ejeckijsku funkciju, odnosno u svim (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) oblicima zatajivanja srca (25). U spektru različitih iznosa ejeckijske frakcije slični su učinci diuretika na simptome. Diuretici bi se trebali primjenjivati s oprezom da se izbjegne pretjerano smanjenje punjenja srca (eng. *preload*) i hipotenzija (3).

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) dokazano smanjuju mortalitet u bolesnika koji boluju od HFrEF. Trebali bi biti titrirani do maksimalne tolerantne doze, iako postoje dokazi da u kliničkoj praksi većina bolesnika prima suboptimalne doze. Preporučeni su kod svih bolesnika osim ukoliko su kontraindicirani ili ih pacijenti ne podnose. U tom slučaju alternativa su blokatori angiotenzinskih II receptora (sartani). U ispitivanjima s ovim lijekovima nije dokazano smanjenje smrtnosti kod bolesnika koji boluju od HFpEF ili HFmrEF (3). Dvije velike studije koje su uključivale kandesartan i irbesartan nisu pokazale njihovu učinkovitost u smanjenju mortaliteta ili hospitalizacije zbog svih uzroka (26, 27). Cochrane meta-analiza nije pokazala smanjenje ukupnih hospitalizacija u pacijenata liječenih blokatorima angiotenzinskih receptora. Naprotiv, pokazala je povećanu stopu neželjenih događaja (28). U studiji koja je uspoređivala perindopril s placebom nije bilo razlike u hospitalizaciji zbog svih uzroka, mortaliteta zbog svih uzroka u periodu 2,1 godine (29). S druge strane, blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima korisni su u liječenju zatajivanja srca sa sniženom ejeckijskom funkcijom, smanjujući mortalitet (29).

Blokatori mineralokortikoidnih receptora smanjuju mortalitet i poboljšavaju simptome pacijenata s zatajivanjem srca sa sniženom ejeckijskom funkcijom (31). Što se tiče pacijenata s očuvanom ejeckijskom funkcijom, liječenje nije snizilo rizik od smrti ili hospitalizacija (32).

U usporedbi s placebom liječenje spironolaktonom je povezano s povećanim serumskim kreatininom i povećanom rizikom hiperkalemije. Spironolakton može biti korisna dodatna terapija kod pacijenata s HFpEF i rezistentnom hipertenzijom (33).

Hipertenzija je jedan od vodećih uzroka HFpEF kod starije populacije, a blokatori kalcijских kanala su često propisivani antihipertenzivni lijekovi. S obzirom da nema preporuka temeljenih na dokazima u korištenju blokatora kalcijских kanala u HFpEF ovi lijekovi se često koriste za kontrolu srčanog tlaka i ritma. U malim studijama s starijim pacijentima, pokazalo se da verapamil poboljšava kapacitet tjelovježbe i dijasoličku funkciju lijeve klijetke bez značajnih utjecaja na tlak i ejeckijsku frakciju. Dodatno, u pacijenata s hipertrofičnom kardiomiopatijom pokazalo se da verapamil značajno poboljšava simptome poboljšavanjem srčane funkcije. S druge strane kod zatajivanja srca sa sniženom ejeckijskom funkcijom primjena blokatora kalcijских kanala je kontraindicirana zbog negativnog inotropnog djelovanja i neželjenih kardiovaskularnih događanja (34).

PARAGON-HF studija usporedila je kliničke ishode kombinacije sakubitrla i valsartan u usporedbi s valsartanom u 4796 pacijenata NYHA klasifikacije 2 do 4, čija je ejeckijska frakcija lijeve klijetke veća ili jednaka 45 te koji imaju povišene koncentracije natriuretskih peptide. U razdoblju praćenja od 35 mjeseci, broj hospitalizacija i smrti zbog kardiovaskularnih uzroka nije se značajno razlikovao u skupini pacijenata koji su primili kombinaciju i samo valsartan (35).

### **1.6.2 Liječenje pridruženih stanja**

S obzirom da fibrilacija atriya postoji u oko dvije trećine pacijenata s zatajivanjem srca s očuvanom ejeckijskom funkcijom te da je prisutnost iste povezano s povećanim morbiditetom i mortalitetom, od velike je važnosti liječenje fibrilacije atriya s ciljem poboljšanja simptomatskog zatajivanja srca (3).

Iako prema smjernicama Europskog kardiološkog Društva strategija kontrole ritma nije pokazala superiornom nad kontrolom brzine u smanjenju mortaliteta i morbiditeta, u jednoj studiji objavljenoj u JAMA-i kontrola ritma u bolesnika starijih od 65 koji boluju od HFpEF povezana je s manjim jednogodišnjim rizikom od smrti zbog svih uzroka (eng. *all cause mortality*) (3,36). S obzirom da fibrilacija atriya povećava rizik od tromboembolijskih događaja, pacijenti bi trebali primati antikoagulantnu terapiju (3).

Smanjenje sistemskog krvnog tlaka smanjuje stopu razvoja zatajivanja srca. što je dokazano u velikom broju randomiziranih studija (37, 38, 39). Izbor antihipertenziva mora biti individualiziran kod prisutnosti postojećih bolesti poput šećerne bolesti ili kronične

opstruktivne plućne bolesti. U *ALLHAT* studiji, klortalidon je smanjio incidenciju novog zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom funkcijom u usporedbi s amlodipinom, lizinoprilom i doksazosinom (40).

Koronarna arterijska bolest je česta u pacijenata sa zatajivanjem srca s očuvanom ejekcijskom funkcijom, a prema jednoj studiji dvije trećine pacijenata imaju anatomski značajnu koronarnu arterijsku bolest (41). Pacijenti s HFpEF i simptomima i znakovima ishemije su liječeni standardnom terapijom koja uključuje beta blokatore i blokatore kalcijevih kanala. Nitrati su često propisivani lijekovi, ali redukcija punjenja srca (eng. preload) može dovesti do hipotenzije u nekih pacijenata (42). Kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolesti i ishemijskom HFpEF rezistentnom na lijekove može biti potrebna revaskularizacija perkutanom koronarnom intervencijom ili kardiokirurško premoštenje (3). Prema jednoj retrospektivnoj studiji revaskularizacija je povezana s poboljšanim preživljenjem (40).

Dvije velike randomizirane studije su pokazale da statini nemaju značajan učinak kod pacijenata s HFrEF (32). Ipak, opservacijski podaci iz meta analiza sugeriraju da statini mogu biti korisni kod pacijenata s HFpEF (43, 44)

### **1.6.3 Invazivni načini liječenja**

Ugradnja implatibilnog kardioverter defibrilatora preporučena je u sekundarnoj prevenciji bolesnika koji boluju od zatajivanja srca sa sniženom ejekcijskom funkcijom, a oporavili su se od ventrikularne aritmije koja uzrokuje hemodinamsku nestabilnost u svrhu smanjenja rizika iznenadne smrti i mortaliteta zbog svih uzroka. Nesigurna je korist primjene kada je ejekcijska frakcija lijeve klijetke veća od 35 posto. Ugradnja je preporučena i u primarnoj prevenciji u svrhu smanjenja rizika iznenadne smrti i mortaliteta zbog svih uzroka, ali kod bolesnika čiji NYHA stadij zatajivanja srca iznosi II ili III, čija je ejekcijska frakcija lijeve klijetke manja ili jednaka od 35 posto, čiji je očekivano preživljenje dulje od jedne godine, te dodatno kod bolesnika koji boluju od ishemijske srčane bolesti ili dilatacijske kardiomiopatije. Preporuke vezane za srčanu resinkronizaciju također su ograničene na zatajivanje srca sa sniženom ejekcijskom funkcijom lijeve klijetke. Bolesnici koji boluju od zatajivanja srca čije se stanje ne može stabilizirati uz pomoć lijekova, mogu biti liječeni uz pomoć različitih uređaja za ventrikularnu potporu srca (eng. *ventricular assisting devices*). Transplantacija srca je prihvaćeni oblik liječenja zatajivanja srca u posljednjem stadiju (eng. *end-stage heart failure*) (3). Ugradnja crpke za potporu lijevoj klijetki je dobra terapijska opcija za bolesnike s uznapredovalim zatajivanjem srca koji nisu kandidati za transplantaciju srca ili kao strategija za premoštenje s dobrim preživljenjem i oporavkom (45).

## **2 CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1 Ciljevi istraživanja**

1. Utvrditi dobno-spolnu raspodjelu bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca s očuvanom i sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.
2. Utvrditi vrijednosti osnovnih laboratorijskih i kliničkih nalaza u odabranim skupinama bolesnika.
3. Utvrditi najčešće komorbiditete u odabranim skupinama bolesnika.
4. Utvrditi razlike najčešće propisivanih lijekova u otpusnoj terapiji bolesnika.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

1. Najčešći komorbiditeti bolesnika sa zatajivanjem srca su hipertenzija, koronarna bolest i fibrilacija atrijska.
2. U liječenju bolesnika sa HFpEF koriste se iste skupine lijekova kao u liječenju bolesnika sa HFrEF.

### **3 ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1 Ustroj studije i ispitanici**

Prema ustroju ovo je istraživanje retrospektivna opažajna studija na prigodnom uzorku bolesnika. U istraživanje su uključeni bolesnici hospitalizirani zbog simptoma zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2005. do 2021. godine, a dio su Hrvatskog Registra pacijenata sa zatajivanjem srca. Bolesnici su s obzirom na ejeckijsku frakciju lijeve klijetke podijeljeni u tri skupine prema smjernicama Europskog Kardiološkog Društva iz 2016. godine (3). U skupini bolesnika koji su bolovali od zatajivanja srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom se nalazilo 334 bolesnika, a u skupini bolesnika koji su bolovali od zatajivanja srca sa sniženom ejeckijskom frakcijom 309 bolesnika. Bolesnike sa srednje očuvanom ejeckijskom frakcijom, bolesnike bez unesene vrijednosti ejeckijske frakcije, kao i bolesnike koji su preminuli tijekom hospitalizacije nismo uključili u ispitivanje.

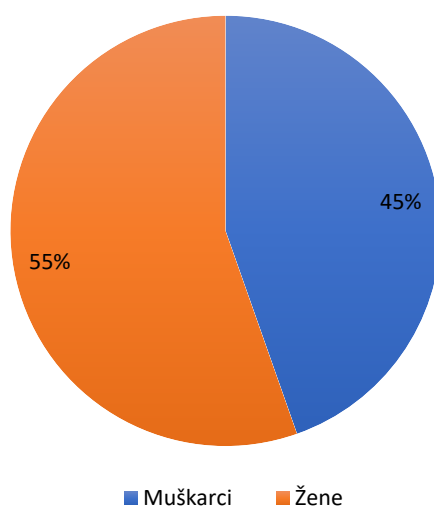
### **3.2 Metode i obrada podataka**

Podatci registra nalaze se u formatu tablica programa Microsoft Excell 2016 za Windows. Odobrenje za uporabu podataka registra na zahtjev voditeljice radne skupine istraživanja „Registar pacijenata sa zatajivanjem srca (HFIII)" doc. dr. sc. Duške Glavaš donijelo je Etičko povjerenstvo KBC-a Split, rješenjem 2181-147-01/06/M.S.-18-2. U tablicama se nalaze različiti podaci o bolesnicima, od kojih smo u obzir uzeli epidemiološke podatke, vrijednosti laboratorijskih i ultrazvučnih parametara, popratne bolesti odnosno komorbiditete te otpusnu medikamentnu terapiju. Statistička analiza izvršena je programu MedCalc za Windows, verzija 19.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kvantitativne varijable su prikazane kao srednje vrijednosti i standardne devijacije. S obzirom na normalnu distribuciju podataka, što se pokazalo Shapiro-Wilkovim testom, za usporedbu kvantitativnih varijabli je korišten studentov t-test. Nominalne varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotci, a za usporedbu je korišten hi-kvadrat test. Statistička značajnost je postavljena na vrijednost  $P < 0,05$ .

## **4 REZULTATI**

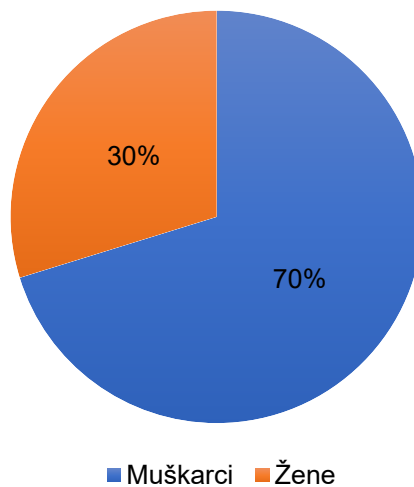
Prema Registru pacijenata sa zatajivanjem srca u razdoblju od 2005. do 2021. godine je liječeno 334 pacijenta od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom, a 309 pacijenta od zatajivanja srca sa sniženom frakcijom. U skupini pacijenata liječenih od HFpEF se nalazi 185 žena (55%), a u skupini liječenih od HFrEF 123 (32%), što je statistički značajno ( $P < 0.001$ ) (Slika 3, Slika 4). Prosječna dob bolesnika s HFpEF iznosila je 73,4, a standardna devijacija iznosila je 9,5. U skupini s HFrEF prosječna dob bolesnika iznosila je 67,1 sa standardnom devijacijom od 12,4. Nađena je statistički značajna razlika u dobi između skupina bolesnika ( $P < 0,001$ ).

### Spol pacijenata liječenih od HFpEF N= 334



**Slika 3.** Raspodjela pacijenata liječenih od HFpEF prema spolu

### Spol pacijenata liječenih od HFrEF N= 309



**Slika 4.** Raspodjela pacijenata liječenih od HFrEF prema spolu

Tablica 5 prikazuje učestalosti relevantnih kliničkih nalaza kao i vrijednosti odabranih laboratorijskih i kliničkih nalaza. Prosječna vrijednost ejekcijske frakcije lijeve klijetke iznosila je 59,7% kod bolesnika liječenih od HFpEF te 29% kod onih liječenih od HFrEF. Pacijenti liječeni od HFpEF su imali statistički značajno veće vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka, veće vrijednosti srčane frekvencije, a niže vrijednosti hemoglobina i kreatinina. Tako je primjerice prosječna vrijednost sistoličkog tlaka iznosila 140 mmHg u skupini liječenih od HFpEF, a 126 mmHg u skupini liječenih od HFrEF. Prosječna vrijednost promjera lijeve klijetke na kraju dijastole (eng. *left ventricular end-diastolic diameter*) u skupini bolesnika liječenih od HFpEF iznosila je 63 mm, a prosječna vrijednost promjera lijevog atrija 47,74 mm.

**Tablica 5** Osnovne karakteristike bolesnika na prijemu

|                                        | HFpEF (N =334)     | HFrEF(N =309)         | P                    |
|----------------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| Sistolički tlak (mmHg)                 | 140,4±27,7         | 126,6±22,2            | < 0,001*             |
| Dijastolički tlak (mmHg)               | 89,3±14,2          | 79,3±12,4             | < 0,001*             |
| Srčana frekvencija (otkucaji u minuti) | 89,3±29,1          | 94,3±29,8             | < 0.032*             |
| Ejekcijska frakcija (%)                | 59,7±8,1           | 29,0±6,1              | < 0,001*             |
| Hemoglobin (g/L)                       | 127,5±23,6         | 133,7±20,3            | < 0.001*             |
| Glukoza (mmol/L)                       | 8,4±3,8            | 8,4±4,1               | 1,000*               |
| Natrij (mmol/L)                        | 138,8±4,0          | 137,8±4,5             | 1,000*               |
| Kalij (mmol/L)                         | 4,2±0,8            | 4,2±0,6               | 1,000*               |
| Kreatinin (μmol/L)                     | 108,5±51,7         | 121,2±62,8            | 0,006*               |
| Ukupni kolesterol (mmol/L)             | 4,7±1,3            | 4,4±1,4               | 1,000*               |
| Trigliceridi (mmol/L)                  | 1,7±1,0            | 1,5±0,8               | 1,000*               |
| LVEDD <sup>a</sup> (mm)                | 63±10,03           | 56,08±11,95           |                      |
| Lijevi atrij (mm)                      | 47,74±9,8          | 49,88±9,07            | 0,001*               |
| NYHA stadij III (N)                    | 41% (N= 71/173)    | 77,5%<br>(N= 124/160) | < 0,001 <sup>†</sup> |
| NYHA stadij IV (N)                     | 24,85% (N= 43/173) | 32,5% (N= 52/160)     | 0,123 <sup>†</sup>   |

Podaci su prikazani kao aritmetičke vrijednosti, standardne devijacije, postotci i brojevi

\* Studentov t- test

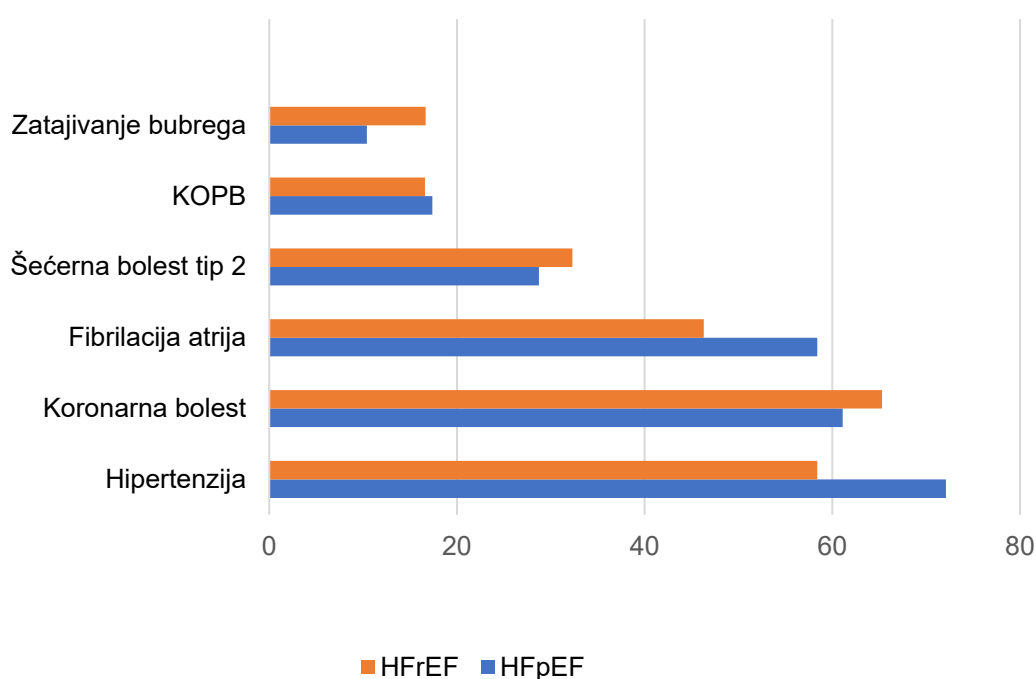
<sup>†</sup> Hi kvadrat test

<sup>a</sup> Promjer lijeve klijetke na kraju dijastole od engl. *left ventricular end-diastolic volume*

Slika 5 prikazuje najčešće komorbiditete u pacijenata sa zatajivanjem s očuvanom, odnosno sniženom ejekcijskom frakcijom. Najčešći komorbiditet u skupini bolesnika s očuvanom ejekcijskom frakcijom je hipertenzija od koje je bolovalo 127 bolesnika (72,1%). S druge strane u skupini bolesnika sa sniženom ejekcijskom frakcijom ona se nalazi na drugom mjestu (58,4%), odmah nakon koronarne bolesti od koje je bolovalo 170 bolesnika (65,3%). Od koronarne bolesti bolovalo je 165 (61,1%) bolesnika s HFpEF. Pronašli smo statistički značajno više hipertenzije u skupini s HFpEF ( $P = 0,006$ ). Prethodni srčani infarkt imalo je 74

bolesnika (24%), a u skupini bolesnika koji boluju od HFrEF 47 bolesnika (14%), što je statistički značajno ( $P=0.001$ ). Na trećem mjestu prema učestalosti u obje skupine se nalazi fibrilacija atrijske. U skupini s HFpEF od fibrilacije atrijske bolovalo je 166 (54,7%) bolesnika, a u skupini s HFrEF 132 (46,3%). Što se tiče šećerne bolesti, koja se u obje skupine nalazi na četvrtom mjestu prema učestalosti, većinski udio čini šećerna bolest tip 2 od koje je bolovalo 96 (28,74%) bolesnika u skupini s HFpEF te 100 (32,3%) bolesnika u skupini s HFrEF. Od kronične opstruktivne bolesti pluća bolovala su 46 bolesnika s HFpEF, a 42 bolesnika s HFrEF. Zatajivanje bubrega je bio popratni komorbiditet u 27 pacijenata s HFpEF te u 42 pacijenata s HFrEF.

### Najčešći komorbiditeti u pacijenata sa zatajivanjem srca



**Slika 5.** Udio pojedinih komorbiditeta u pacijenata liječenih od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF), odnosno sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF)

Tablica 6 prikazuje najčešće propisivane lijekove u otpusnoj terapiji bolesnika liječenih od zatajivanja srca s očuvanom, odnosno sniženom ejekcijskom frakcijom. Iz tablice je vidljivo da su najčešće propisivani lijekovi u obje skupine bili diuretici, a primalo ih je 288 (90,3%) bolesnika koji boluju od HFpEF te 272 (88,02%) bolesnika koji boluju od HFrEF. Nismo

pronašli razliku u propisivanju diuretika ( $P=0,362$ ). Sljedeći prema učestalosti u obje skupine su bili inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora, s obzirom da je 183 (71,48%) bolesnika koji boluju od HFpEF te 178 bolesnika (76,39%) dobilo lijekove iz ovih skupina, bez značajne razlike između skupina ( $P=0,217$ ). Statistički značajnu razliku pronašli smo međutim, u propisivanju inhibitora aldosterona, beta blokatora, blokatora kalcijских kanala te antiaritmika ( $P>0,001$ ,  $P=0,010$ ,  $P=0,002$ ,  $P<0,001$ ). Beta blokatore je primalo 166 (66,4%) bolesnika koji boluju od HFpEF i 166 (75%) bolesnika koji boluju od HFrEF. Digoksin je bio propisan u 142 (57,95%) bolesnika koji boluju od HFpEF i u 146 (62,39%) bolesnika koji boluju od HFrEF, bez značajne razlike između skupina ( $P=0,322$ )

**Tablica 6.** Pregled najčešće propisivanih lijekova u bolesnika

|                                      | HFpEF (334)            | HFrEF (N=309)          | <i>P</i> * |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------|
| Diuretik                             | 90,3%<br>(N= 288/309)  | 88,02%<br>(N=272/309)  | 0.362      |
| ACEi <sup>a</sup> / ARB <sup>b</sup> | 71,48%<br>(N= 183/256) | 76,39%<br>(N= 178/233) | 0,217      |
| Antagonisti<br>aldosterona           | 44,09%<br>(N= 99/220)  | 64,4%<br>(N= 152/236)  | < 0,001    |
| Beta blokatori                       | 66,4%<br>(N= 166/250)  | 75%<br>(N= 180/240)    | 0,010      |
| Digoksin                             | 57,95%<br>(N= 142/245) | 62,39%<br>(N= 146/234) | 0,322      |
| Blokatori<br>kalcijevih kanala       | 19,79%<br>(N= 38/192)  | 8,4%<br>(N= 15/179)    | 0,002      |
| Antiaritmici                         | 8,28%<br>(N= 15/181)   | 29,16%<br>(N= 56/192)  | < 0,001    |
| Oralni<br>hipoglikemici              | 23,16%<br>(N= 41/177)  | 28,22<br>(N= 46/163)   | 0,286      |

Podaci su prikazani kao postotci i brojevi

\* Hi- kvadrat test

<sup>a</sup> Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima od eng. *angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)*, <sup>b</sup> blokatori angiotenzinskih II receptora od eng. *angiotensin II receptor blockers (ARB)*



Zatajivanje srca je vodeći globalni zdravstveni problem s rastućom incidencijom kao posljedica starenja populacije. Prema podacima iz novih Smjernicama za dijagnostiku i liječenje zatajivanja srca (koje su objavljene nedavno na ESC kongresu 2021) incidencija zatajivanja srca u Europi je oko 3/1000 osoba godišnje ili oko 5/1000 među odraslom populacijom (46). Iako je posljednjih godina došlo do značajnih napredaka u terapiji i liječenju, mortalitet i morbiditet su još visoki, a kvaliteta života loša. Prema talijanskom Registru za zatajivanje srca ukupni kumulativni mortalitet je iznosio 24%, a stopa jednogodišnje hospitalizacije 30% (47). S obzirom na ejekcijsku frakciju zatajivanje srca se dijeli na ono sa sniženom, srednje očuvanom i očuvanom ejekcijskom frakcijom. Za razliku bolesnika koji boluju od HFrEF, nijedna terapija dosada nije pokazala poboljšanje ishoda kod bolesnika koji boluju od HFpEF ili HFmrEF (3). Neuspjeh lijekova koji su učinkoviti u liječenju HFrEF da utječu na ishode kod bolesnika s HFpEF može ležati u heterogenosti bolesti, odnosno multifaktorijalnoj patofiziologiji. Danas znamo da HFpEF ima drukčiji epidemiološki i etiološki profil (48,25). Sukladno svemu navedenom, smišljeno je ovo ispitivanje s ciljem utvrđivanja rizičnih čimbenika i najčešće propisivanih lijekova kod bolesnika koji boluju od HFpEF.

U ovaj rad smo uključili ukupno 334 bolesnika koji su liječeni od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom i 309 bolesnika koji boluju od zatajivanja srca sa sniženom ejekcijskom frakcijom, s ciljem usporedbe rizičnih čimbenika i najčešće propisivanih lijekova između ova dva tipa zatajivanja srca.

Da je zatajivanje srca bolest pretežito starije dobi potvrdilo je i ovo ispitivanje. Prosječna dob bolesnika koji su liječeni od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom iznosila je 73,4. U ovome ispitivanju dokazano je i da su ti bolesnici stariji od bolesnika koji boluju od zatajivanja srca sa sniženom ejekcijskom frakcijom, što je podudarno s literaturom. Bolesnici liječeni od HFpEF češće su žene što se također slaže s velikim epidemiološkim studijama (48,13).

Prosječne vrijednosti hemoglobina pri prijemu bile su niže u skupini bolesnika koji boluju od HFpEF u odnosu na bolesnike koji boluju od HFrEF (127,5 g/L odnosno 133,7 g/L). U istraživanju koje su proveli Abebe i suradnici prosječne vrijednosti hemoglobina bile su niže u skupini od 164 bolesnika koji boluju od HFpEF u odnosu na 147 bolesnika koji boluju od HFrEF (124,7 g/L odnosno 133,1 g/L) (49). Visoka prevalencija anemije je viđena u velikim kliničkim ispitivanjima, a u nekim od njih dokazane su visoke stope smrtnosti kod bolesnika koji istodobno boluju od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom i anemije (50).

Hipertenzija je najčešći komorbiditet kod bolesnika koji boluju od HFpEF, a to je bio slučaj i kod naših bolesnika, od kojih je 72% imalo hipertenziju (51). Da je ona češća kod bolesnika koji boluju od HFpEF u odnosu na HFrEF, također se pokazalo u ovom radu, s obzirom da je 58% bolesnika koji boluju od HFrEF imalo hipertenziju (49). Usporedbe radi, u istraživanju koji su proveli Masoudi i suradnici hipertenziju je imalo 69% bolesnika koji boluju od HFpEF, a 61% bolesnika koji boluju HFrEF (52).

Koronarna bolest imalo je 65% bolesnika koji boluju od HFrEF, a 61% bolesnika koji boluju od HFpEF. Time smo potvrdili da je ona najčešći uzrok HFrEF, no da je česta i kod HFpEF, gdje joj je patogenetski i prognostički značaj manje ispitan (49, 53). U ispitivanju koje su proveli Lenzen i suradnici na ukupno 6806 bolesnika koji boluju od zatajivanja srca, koronarnu bolest imalo je 69% bolesnika sa sniženom ejekcijskom frakcijom, a 59% bolesnika s očuvanom ejekcijskom frakcijom (54).

Fibrilacija atriya je u kod obje skupine bolesnika bio čest popratni komorbiditet i to kod 54% bolesnika koji boluju od HFpEF te kod 46% bolesnika koji boluju od HFrEF. Te vrijednosti incidencija fibrilacija atriya nešto su veće od ostalih koje smo pronašli pretraživanjem literature (54,55).

Šećerna bolest tip 2 je također čest komorbiditet u svim vrstama zatajivanja srca s ukupnom incidencijom koja varira od od 30 do 40% prema istraživanju koje su proveli Seferovic i suradnici (56). U našem radu incidencija šećerne bolesti tip 2 iznosila je 29% u skupini bolesnika koji boluju od HFpEF, odnosno 32% u skupini bolesnika koji boluju od HFrEF.

S obzirom da diuretici smanjuju kongestiju i time poboljšavaju simptome u svim oblicima zatajivanja srca, ne čudi da su u našem radu bili najučestaliji propisivani lijekovi u obje skupine bolesnika (25). Diuretike je primalo 90% bolesnika koji boluju od HFpEF te 88% bolesnika koji boluju od HFrEF. Te vrijednosti su u skladu s literaturom (53,54).

U našem radu je manje bolesnika koji boluju od HFpEF primalo beta blokatore i antagoniste aldosterona u odnosu na bolesnike koji boluju od HFrEF. To je objašnjeno činjenicom da nisu efikasni u liječenju HFpEF (57, 58). Iako smo kod bolesnika liječenih od HFpEF pronašli manje propisivanje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzinskih II receptora, to nije bilo statistički značajno. Za usporedbu možemo uzeti podatke iz španjolskog registra zatajivanja srca, gdje je ukupno 92% bolesnika s HFrEF primalo navedene lijekove te 76% bolesnika s HFpEF (59).

Korištenje blokatora kalcijских kanala bilo je u više u skupini s HFpEF, što može biti posljedica većeg broja hipertenzije u skupini s HFpEF te činjenice da ovi lijekovi mogu biti štetni kod HFrEF (29).

Ova studija ima svoje nedostatke. Prije svega, ovo je retrospektivna studija u koju su uključeni bolesnici iz kliničkih bolničkih centara u Republici Hrvatskoj, no predominantno iz KBC-a Split. Potrebno je veće uključenje ostalih centara u Republici Hrvatskoj kao i uključenje ambulatornih bolesnika u svrhu povećanja uzorka. Nadalje, određeni podaci o bolesnicima iz registra su nepotpuni. Primjerice, određeni pacijenti ne primaju određene lijekove jer su kontraindicirani ili ih ne podnose. Idealno bi bilo kada bi u registru postojali i razlozi nepropisivanja lijekova. Također, u vrijeme osnivanja registra 2005. godine nije postojala podjela zatajivanja srca s srednje očuvanom sistoličkom frakcijom (HFmrEF) pa te bolesnike nismo ni uključili.



U skladu s rezultatima doneseni su sljedeći zaključci:

1. U skupini bolesnika liječenih od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom prevladavale su žene;
2. Bolesnici liječeni od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom su stariji od bolesnika liječenih od HFrEF;
3. Najčešći komorbiditet bolesnika liječenih od zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom je hipertenzija, a u bolesnika liječenih od zatajivanja srca sa sniženom ejekcijskom frakcijom koronarna bolest;
4. U liječenju bolesnika s HFpEF korištene su iste skupine lijekova kao za liječenje HFrEF.
5. Najčešći lijekovi u otpusnoj terapiji u obje skupine bolesnika bili su diuretici.
6. Beta blokatori i antagonisti aldosteronskih receptora su bili više propisivani u skupini bolesnika liječenih od HFrEF;
7. Blokatori kalcijских kanala su bili više propisivani u skupini bolesnika liječenih od HFpEF.



1. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: diagnosis, management and utilization. *J Clin Med*. 2016;5:62.
2. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646-59.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Falk Volkman. 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;37:2129-220.
4. Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:385-92.
5. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left ventricular ejection fraction.[Updated 2020 May 5]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
6. Athilingam P, D'Aoust R, Zambroski C, McMillan SC, Sahebzamani F. Predictive validity and utility of NYHA and ACC/AHA classification of physical and cognitive functioning in heart failure. *Int J Nurs Sci*. 2013;3:22-32.
7. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, Svenarud P, Dalén M, Onorati F. European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:90.
8. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:368-78.
9. Zaputović L, Zaninović JT, Ružić A Klinička slika zatajivanja srca. *Medix*. 2014;20:90-2
10. Nikšić M, Petretić A, Bastiančić L, Bačić G, Zaputović L. Akutno zatajivanje srca. *Medicina Fluminensis*. 2013;49:382-90.
11. Malik A, Brito D, Chhabra L. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021 [citirano 9. kolovoza 2021.]. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
12. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Hrvatskoj. *Medix*. 2014;20:76-82.
13. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Hear Fail*. 2020;22:1342-56.
14. Hammer GD, McPhee St. Pathophysiology of disease an introduction to clinical medicine. 7. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2014. 265-70.

15. Ma C, Luo H, Fan L, Liu X, Gao C. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Braz J Med Biol Res.* 2020; doi: 10.1590/1414-431X20209646.
16. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol* 2015;6:187-214.
17. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2000;59:90-3.
18. Hori M, Yamaguchi O. Is tumor necrosis factor- $\alpha$  friend or foe for chronic heart failure?. *Circulation Research.* 2013;113:492–4.
19. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:263-76.
20. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982;307:205-11.
21. Hamlin SK, Villars PS, Kanusky JT, Shaw AD. Role of diastole in left ventricular function, II: diagnosis and treatment. *Am J Crit Care.* 2004;13:453-66.
22. Zaputović L. Dostignuća i izazovi u inhibiciji razgradnje natriuretskih peptida. *Liječnički vjesnik.* 2017;139:6.
23. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92:843-9.
24. Pieske P, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297-317.
25. Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L. Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. – što je novo? *Medicus.* 2016;25:199-206.
26. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.
27. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-67.
28. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.

29. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-45.
30. Bratsos S. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in the treatment of chronic heart failure: a review of landmark trials. *Cereus*. 2019: doi: 10.7759/cureus.3913.
31. Xiang Y, Shi W, Li Z, Yang Y, Wang SY, Xiang R. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*. 2019: doi: 10.1097/MD.00000000000014967.
32. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92.
33. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2020: doi: 10.1161/JAHA.120.018827.
34. Patel K, Fonarow GC, Ahmed M, Morgan C, Kilgore M, Love TE. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:945-52.
35. Gronda E, Vanoli E, Iacoviello M. The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22;77-81.
36. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from get with the guidelines-heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2019: doi: 10.1161/JAHA.118.011560.
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981.
38. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887.
39. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278:212.

40. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, Black HR, Cushman WC, Einhorn PT. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation*. 2008;118:2259.
41. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2817.
42. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:442-51.
43. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357.
44. Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of  $\geq 50$ . *Circ Heart Fail*. 2015;8:862.
45. Udovicic M, Stipčević M, Jurinjak S, Sutlić Ž, Blažeković R, Rudez I. Results of left ventricular assist device program for advanced heart failure at University Hospital Dubrava. *Cardiologia Croatica*. 2016;11;409.
46. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
47. Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Mortara A. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure; one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on heart failure outcome registry). *Cir Heart Fail*. 2013;6:473-81.
48. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;3:7-11.
49. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Abegaz TM. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:232.
50. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: lessons from epidemiological studies. *Journal of cardiology*. 2010;55:13-22.

51. Tsioufis C, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Thomopoulos C, Katsiki N, Kasiakogias A. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: connecting the dots. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;16:15-22.
52. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:217-23.
53. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017: doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
54. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004: doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.006.
55. Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS. 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 Heart J*. 2018;39:4277-84.
56. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-72.
57. Bertman P, Pfeffer MA. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92.
58. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB. Association of  $\beta$ -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT trial. *JAMA*. 2019; doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16598.
59. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E. Adherence to the ESC heart failure treatment guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015: doi: 10.1016/j.rec.2015.03.008.



**Cilj:** Prikazati osnovne karakteristike i medikamentnu terapiju bolesnika liječenih od zatajivanja srca s očuvanom sistoličkom frakcijom lijeve klijetke u odnosu na bolesnike liječene od zatajivanja srca sa sniženom sistoličkom frakcijom lijeve klijetke, a dio su Hrvatskog registra pacijenata sa zatajivanjem srca.

**Ispitanici i postupci:** U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 334 bolesnika hospitaliziranih u kliničkim bolničkim centrima u Republici Hrvatskoj zbog zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF) te 309 bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF). Podaci o bolesnicima dio su „Hrvatskog Registra pacijenata sa zatajivanjem srca", a nalaze se u tablicama programa Microsoft Excell. Obrada podataka izvršena je u programu MedCalc.

**Rezultati:** Od 334 bolesnika liječenih od HFpEF, 55% su činile žene. S druge strane, među bolesnicima liječenim od HFrEF one su činile 30%, a ispitivanjem je utvrđeno postojanje razlike u spolnoj zastupljenosti između skupina bolesnika ( $P < 0,001$ ). Prosječna dob bolesnika liječenih od HFpEF iznosila je 73,4 godinu, a bolesnika liječenih od HFrEF 67,1. Utvrđeno je postojanje dobne razlike između skupina bolesnika ( $P < 0,001$ ). Najčešći komorbiditeti bolesnika liječenih od HFpEF su: hipertenzija (72%), koronarna bolest (61%), fibrilacija atrijska (54%) i šećerna bolest tip 2 (28%). Najčešći komorbiditeti bolesnika liječenih od HFrEF su: koronarna bolest (65%), hipertenzija (58%), fibrilacija atrijska (46,3%), šećerna bolest tip 2 (32%). Najčešće propisivani lijekovi u liječenju bolesnika s HFpEF su: diuretici (90%), ACEi/ARB (71%), beta blokatori (66%) i antagonisti aldosterona (44%). Utvrđeno je više propisivanje beta blokatora i antagonista aldosterona u skupini bolesnika liječenih od HFrEF ( $P = 0,010$ ,  $P < 0,001$ ).

**Zaključci:** Bolesnici liječeni od HFpEF češće su bile žene i starije životne dobi. Od komorbiditeta češće su imali hipertenziju. U liječenju su korišteni iste skupine lijekova kao u liječenju HFrEF. U liječenju bolesnika s HFpEF korišteno je manje beta blokatora i antagonista aldosteronskih receptora.



**Diploma thesis title:** Characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) compared to patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

**Objectives:** The aim of the study was to research the baseline characteristics of patients who were treated with HFpEF and compare them with those treated with HFrEF, according to data from Croatian Heart Failure Registry

**Subjects and methods:** In this retrospective study were included 334 patients who were hospitalized due to HFpEF and 309 patients hospitalized due to HFrEF. Patient data are extracted from the Croatian Heart Failure Registry in Excell table form and then analyzed with program MedCalc.

**Results:** 334 patients were treated with HFpEF and women accounted for 55% of them. Among patients treated with HFrEF they represented 30%. The average age of patients treated with HFpEF was 73,4 years and 67,1 years for patients treated with HFrEF. This study revealed a difference in gender distribution ( $P < 0,001$ ). This study found a difference in age distribution between groups ( $P < 0,001$ ). The most common comorbidities of the patients treated with HFpEF were: hypertension (72%), coronary disease (61%), atrial fibrillation (54%) and type 2 diabetes (28%). The most common comorbidities of the patients treated with HFrEF were: coronary disease (65%), hypertension (58%), atrial fibrillation (46%) and type 2 diabetes (32%). The most common drugs used in treatment of patients with HFpEF were: diuretics (90%), ACEi/ ARB (71%), beta blockers (66%) and mineralocorticoid receptor antagonists (44%). This study showed that the prescription of beta blockers and mineralocorticoid receptor antagonist was higher among the patients treated with HFrEF ( $P = 0,010$ ,  $P < 0,001$ )

**Conclusions:** Patients treated with HFpEF were more frequent women, older and more likely to have hypertension compared to those treated with HFrEF. The same groups of drugs were used in both types of heart failure. Less beta blockers and mineralocorticoid receptor antagonists were used in treatment of patients with HFpEF.



## **OPĆI PODATCI**

Ime i prezime: Jakov Zubonja

Datum rođenja: 19.11.1996.

Mjesto rođenja: Čapljina, Bosna i Hercegovina

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Jamine 35, Marina

E-mail: jakov19111996@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2003. – 2011. Osnovna škola Vladimira Pavlovića Čapljina

2005. – 2011. Osnovna glazbena škola Čapljina

2011. – 2015. Prirodoslovno-tehnička škola Split (prirodoslovna gimnazija)

travanj 2021. – srpanj 2021. Bundeswehrkrankenhaus Berlin (stručna praksa)

## **STRANI JEZICI**

engleski (B2)

njemački (B1)