

# PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST VISOKO SENZITIVNOG TROPONIMA T U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJIVANJA SRCA

---

**Diklić Perin, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:750254>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Filip Diklić Perin

PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST VISOKOOSJETLJIVOG TROPONINA T U  
BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJIVANJA SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Filip Diklić Perin

PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST VISOKOOSJETLJIVOG TROPONINA T U  
BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJIVANJA SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Teodora Zaninović Jurjević, dr. med.

Komentor rada: Prof. dr. sc. Štefica Dvornik, spec. med. biokemije

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.

2. Doc. dr. sc. Zlatko Čubranić, dr. med.

3. Prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med.

Rad sadrži 40 stranica, 3 slike, 9 tablica i 30 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Teodori Zaninović Jurjević te komentorici prof. dr. sc. Štefici Dvornik na utrošenom vremenu i strpljenju pri izradi mog diplomskog rada. Također se zahvaljujem mojoj obitelji koja je cijelo vrijeme školovanja bila uz mene i davala mi podršku.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. DEFINICIJA ZATAJIVANJA SRCA.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	1
1.3. ETIOLOGIJA .....	2
1.4. KLINIČKA SLIKA .....	4
1.5. DIJAGNOSTIKA .....	7
1.6. BIOMARKERI.....	8
1.7. TERAPIJA.....	11
2. SVRHA RADA .....	13
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	14
3.1. ISPITANICI.....	14
3.2. EHOKARDIOGRAFIJA .....	14
3.3. BIOKEMIJSKI POSTUPCI .....	15
3.4. STATISTIČKA ANALIZA.....	15
4. REZULTATI.....	16
5. RASPRAVA.....	29
6. ZAKLJUČCI.....	33
7. SAŽETAK.....	34
8. SUMMARY .....	35
9. LITERATURA.....	36
10. ŽIVOTOPIS .....	40

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AUC („area under curve“, površina ispod krivulje)

ACE (angiotenzin konvertirajući enzim)

ADHF (akutna dekompenzacija zatajivanja srca)

ARB (blokator angiotenzinskih receptora)

ARNI (angiotenzin receptor- neprilizin inhibitor)

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula)

CRT (srčana resinkronizacijska terapija)

eGFR (procijenjena brzina glomerularne filtracije)

EKG (elektrokardiogram)

GDF 15 (faktor diferencijacije rasta 15)

h-FABP (srčani tip proteina koji veže masne kiseline)

Hf-mEF (zatajivanje srca sa srednjom ejeckijskom frakcijom)

Hf-pEF (zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom)

Hf-rEF (zatajivanje srca sa sniženom ejeckijskom frakcijom)

hsCRP (visokoosjetljivi C reaktivni protein)

hs-TnT (visokoosjetljivi troponin T)

ICD (implantabilni kardioverter defibrilator)

KBB (kronična bubrežna bolest)

KOPB (kronična opstruktivna plućna bolest)

LVEF (ejekcijska frakcija lijeve klijetke, istisna frakcija lijeve klijetke)

MRA (mineralokortikoidni antagonist)

NT-proBNP (N-terminalni moždani natriuretski propeptid)

NYHA (New York Heart Association)

ROC („receiver-operating characteristic“)

sST2 (topivi oblik ST2 proteina)

ST2 („suppression of tumorigenicity 2 „,)

ST2L (forma ST2 proteina vezana za membranu kardiomiocita)

ZS (zatajivanje srca)

WHO (World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija)



## **1.UVOD**

### **1.1.DEFINICIJA ZATAJIVANJA SRCA**

Zatajivanje srca (ZS) klinički je sindrom karakteriziran tipičnim simptomima, koji mogu biti praćeni tipičnim znakovima, a uzrokovano je strukturnim i/ili funkcionalnim srčanim oštećenjem čiji je krajnji rezultat smanjeno izbacivanje krvi kombinirano s normalnim ili povišenim intrakardijalnim tlakovima punjenja tijekom mirovanja ili napora (1).

Iako bolesnici sa ZS uglavnom imaju simptome i znakove ovog stanja, važno je naglasiti da pacijenti mogu biti i asimptomatski, a da objektivni pokazatelji kao što su humoralni biljezi ili slikovne metode ukazuju na postojeću disfunkciju srca kao crpke (ovo stanje naziva se asimptomatska srčana disfunkcija). S obzirom na to da oštećenje srca tada već postoji, ali je očito nedostatno da izazove klinički manifestnu bolest, ovakvi su pacijenti na početku svoje bolesti gdje se brzom intervencijom može osigurati adekvatna kontrola te prevencija progresije bolesti (1).

### **1.2.EPIDEMIOLOGIJA**

S obzirom na to da su kardiovaskularne bolesti danas odgovorne za više od 50% smrti (2), nije iznenađujuće da ova skupina bolesti ima prioritet u prevenciji, dijagnostici i terapiji. Prema zadnjim podacima iz 2015. godine, prevalencija ZS u Sjevernoj Americi i Europi iznosila je 2%, dok je prevalencija u osoba starijih od 65 godina iznosila između 6 i 10% (3). Pokazano je da su ZS skloniji muškarci nego žene, ali da je prevalencija između spolova ista zbog dužeg očekivanog trajanja života u žena (3). Vrlo alarmantno zvuči podatak da je

vjerojatnost da osoba u dobi od 40 godina razvije sindrom ZS do kraja života 20% (4). Također se smatra da je jedan od razloga povećanja prevalencije ZS, naročito kroničnog, bolje liječenje stanja koja su nekad rezultirala iznenadnom smrću pa bolesnik nije ni stigao razviti ZS (3). Na primjer, 50-ih i 60-ih godina prošlog stoljeća infarkt miokarda liječio se administracijom kisika (u pacijenata koji su imali znakove cijanoze ili bazalnih krepitacija), nitroglicerina, opioidnog analgetika te antikoagulantne terapije u vidu heparina i varfarina (5). Ovakva terapija bila je više simptomatska, a manje uzročna (jer na postojeći ugrušak u koronarnoj arteriji koji je i doveo do infarkta terapija nije ni djelovala) pa bi pacijenti često umirali od infarkta unutar prva 24 sata, uglavnom od malignih ventrikularnih aritmija (ventrikularne tahikardije i ventrikularne fibrilacije) (5). Taj vremenski period od jednog dana nedostatan je da se sindrom ZS razvije, pa stoga niti ne čudi da danas, u reperfuzijskoj eri perkutane koronarne intervencije i trombolize, kada se rana smrtnost od infarkta miokarda izrazito smanjila, takvi pacijenti postanu kronični srčani bolesnici koji uglavnom umiru od ZS.

### **1.3.ETIOLOGIJA**

Etiologija ZS izrazito je opširna jer su srce i pripadajuće krvne žile odgovorne za dopremu kisika i hranjivih tvari do perifernih tkiva i organa te odvođenje štetnih nusprodukata metabolizma. Shvaćanjem ovog sindroma kao bolesti organizma u cjelini, a ne samo bolesti izoliranog organa, dolazimo do podjele uzroka ZS. Najčešći uzroci su bolesti miokarda (ishemijska bolest srca, toksično oštećenje miokarda, upalne i infiltrativne bolesti miokarda i genske abnormalnosti), stanja abnormalnog punjenja (arterijska hipertenzija, valvularna bolest srca, bolesti perikarda i endomiokarda, ostala volumena opterećenja) i aritmije (tahiaritmije i bradiaritmije) (1,4,6). Iako je podjela uzroka ZS didaktički prihvatljiva,

od iznimne je važnosti napomenuti da bolesnici često boluju od više bolesti koje zasebno mogu uzrokovati ZS (3,4). Primjerice, jedan tipičan bolesnik hospitaliziran zbog akutne dekompenzacije zatajivanja srca (ADHF) često boluje od ishemijske bolesti srca, arterijske hipertenzije, valvularne bolesti srca te kronične bubrežne bolesti (KBB) (7). Jasno je da svaka od navedenih bolesti može zasebno uzrokovati ZS, pa je pronalaženje glavnog uzroka među navedenim često otežano. Upravo je zbog toga savjetovano da se svi potencijalni uzroci ZS koje ta osoba ima liječe, jer, iako jedan uzrok može dominirati, ostali uzroci svakako pogoršavaju postojeće stanje. Postoje također brojni komorbiditeti koji prate ZS kao što su: cerebrovaskularna bolest (CVI), šećerna bolest, arterijska hipertenzija, anemija, KBB, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i druge (1,3,4). Primjerice, osoba koja je preboljela infarkt miokarda te razvila ishemijsku bolest srca svakako zahtijeva sekundarnu prevenciju, te adekvatnu terapiju. Međutim, ako navedeni bolesnik ima i šećernu bolest (jedan od najčešćih komorbiditeta ZS) koja nije liječena, vjerojatnost progresije ishemijske bolesti srca puno je veća nego da je njegov komorbiditet zbrinut.

Prema trajanju ZS se može podijeliti na akutno i kronično, a prema veličini srčanog izbačaja lijeve klijetke (ejekcijskoj frakciji, LVEF) na one koji dominantno uzrokuju ZS sa sniženom ejakcijskom frakcijom ( Hf-rEF ), sa srednjom ejakcijskom frakcijom (Hf-mEF), te s očuvanom ejakcijskom frakcijom (Hf-pEF) (1,3). Primjerice, dugogodišnja neliječena hipertenzija izaziva koncentričnu hipertrofiju lijeve klijetke s povećanom ejakcijskom frakcijom te dijastoličkom disfunkcijom što konačno može dovesti do Hf-pEF, dok će se preboljeni infarkt miokarda prednje stijenke lijevog ventrikula ultrazvučno prezentirati sa segmentalnom hipokinezijom/diskinezijom uz dilataciju lijeve klijetke i sniženom LVEF (8,9).

## 1.4.KLINIČKA SLIKA

Klinički pregled, neizostavni dio postavljanja svake dijagnoze, počinje anamnezom u kojoj se traga za simptomima bolesti te se nastavlja fizikalnim pregledom s ciljem otkrivanja znakova bolesti (4). Općenito u medicini bolest se očituje simptomima i znakovima. Simptomi predstavljaju odklon od uobičajene funkcije i osjećaja koje primjećuje bolesnik, dok su znakovi objektivni pokazatelji bolesnikovog stanja (znakovi su ono što mi kao liječnici prepoznamo) (10). ZS u svojoj definiciji podrazumijeva postojanje tipičnih simptoma koji mogu biti praćeni tipičnim znakovima, iako su brojni i netipični simptomi i znakovi koji su često prisutni u srčanih bolesnika. Razlika između tipičnih i netipičnih simptoma i znakova je u tome što se iskustveno, kroz veliki broj kliničkih pregleda i objavljenih znanstvenih radova, utvrdilo da se jedna grupa ovih pokazatelja češće pojavljuje u pacijenata u kojih se u konačnici dijagnosticira ZS, dok se druga grupa pokazatelja može s jednakom učestalošću prepoznati i u bolesnika koji ne boluju od ZS. Europsko kardiološko društvo sastavilo je popis tipičnih i atipičnih simptoma i znakova ZS te ih 2016. godine uvrstilo u svoje službene smjernice. Iz slike br. 1 vidljivo je da je tipičnih znakova, koji bi kliničara trebali odmah usmjeriti na mogućnost pojave ZS, samo 4 te su često teško izvedivi ili neuočljivi. Nažalost, većina testova u medicini koji imaju visoku specifičnost također imaju nisku osjetljivost i obrnuto.

Upravo je pojava tipičnih znakova veoma specifična za ZS, dok im je osjetljivost slaba. Treći srčani ton (S3), koji se pojavljuje prilikom dilatacije lijevog ventrikula uslijed volumnog opterećenja, ima specifičnost od 97%, dok mu je osjetljivost svega 12% (11). Iako je vjerojatnost postojanja ZS u bolesnika kod kojih se auskultatorno može čuti S3 izrazito visoka, upitna je korisnost ovog testa s obzirom na to da se ovaj fenomen može zapaziti izrazito rijetko. Slična je situacija i sa hepatojugularnim refluksom (znak sistemske kongestije kod kojeg se pritiskom na jetru u trajanju od 30 sekundi izazove retrogradno punjenje

jugularnih vena) kod kojeg je specifičnost odličnih 93%, ali osjetljivost svega 14% (4,11). S druge strane, distenzija jugularnih vena (znak sistemne kongestije i popuštanja desne polovine srca) ima samo 6% nižu specifičnost, odnosno 87%, ali mu je osjetljivost 37% što ga čini korisnijim znakom u svakodnevnom radu (11). Bitno je istaknuti važnost znanja i iskustva pri fizikalnom pregledu bolesnika sa ZS. Iako određeni test može imati visoku osjetljivost, to ne znači da će ga liječnik svaki put prepoznati. Primjerice, bolesnik koji ima stenozu aortnog zalistka i mezosistolički šum s punctum maximum (točka najjače čujnosti šuma) na mjestu auskultacije aortne valvule, može dobiti edem pluća u sklopu dekompenzacije njegovog kroničnog ZS. S obzirom na to da će taj pacijent biti hipoksičan, izražena će biti tahipneja koja će prekriti auskultacijski fenomen aortne stenozе pa on neće biti registriran. Upravo zato, za postavljanje dijagnoze ZS, uz klinički pregled, potrebna je i laboratorijska, elektrokardiografska te slikovna obrada (1,3,4). Europsko kardiološko društvo podijelilo je akutno ZS u šest zasebnih kliničkih entiteta: ADHF, akutno ZS u sklopu akutnog koronarnog sindroma, plućni edem, kardiogeni šok, izolirano zatajenje desne klijetke i akutno ZS izazvano hipertenzivnom krizom (6). U sklopu ovog rada glavnina pacijenata imala je ADHF.

Symptoms	Signs
<b>Typical</b>	<b>More specific</b>
Breathlessness Orthopnoea Paroxysmal nocturnal dyspnoea Reduced exercise tolerance Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise Ankle swelling	Elevated jugular venous pressure Hepatojugular reflux Third heart sound (gallop rhythm) Laterally displaced apical impulse
<b>Less typical</b>	<b>Less specific</b>
Nocturnal cough Wheezing Bloated feeling Loss of appetite Confusion (especially in the elderly) Depression Palpitations Dizziness Syncope Bendopnea <sup>53</sup>	Weight gain (>2 kg/week) Weight loss (in advanced HF) Tissue wasting (cachexia) Cardiac murmur Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal) Pulmonary crepitations Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion) Tachycardia Irregular pulse Tachypnoea Cheyne Stokes respiration Hepatomegaly Ascites Cold extremities Oliguria Narrow pulse pressure

Slika 1. Tipični simptomi i znakovi zatajivanja srca (1)

## 1.5. DIJAGNOSTIKA

Pored kliničke slike, za postavljanje dijagnoze ZS nužno je obaviti određene pretrage koje će potvrditi ili odbaciti radnu dijagnozu ustanovljenu fizikalnim pregledom. Bolesnicima sa ZS potrebno je odrediti broj leukocita, koncentraciju hemoglobina, glukoze, bilirubina, natrija, kalija, ureje, kreatinina, procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR), katalitičku aktivnost enzima aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze, gama glutamil transpeptidaze, lipidni profil, te koncentraciju željeza, feritina i glikoziliranog hemoglobina. Uz pretrage krvi, potrebno je i napraviti i osnovne pretrage urina (biokemijski pregled te mikroskopski pregled urina) (1). Specifični pokazatelj srčane disfunkcije je i elektrokardiogram (EKG). Naime, u bolesnika koji imaju ZS elektrokardiografski zapis često pokazuje znakove ishemije, aritmije te smetnje provodnje. Iako EKG zapis ne daje specifični razlog srčane dekompenzacije, prednost ovog postupka leži u tome što uredan EKG izrazito govori protiv ZS (test ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost). Rendgenska snimka grudnih organa govori u prilog stupnju kongestije pluća te srčane konture koja je u stanju ZS često abnormalna te povećana (kardiorakalni indeks veći od 50%) (3,4). Konačno, ultrazvuk srca u bolesnika sa ZS služi dodatnoj potvrdi dijagnoze. Ultrazvučno je moguće, između ostalog, odrediti LVEF te, ako je ona snižena, ZS je potvrđeno. Ako je LVEF normalna (preko 50%), tada je za potvrdu dijagnoze potrebno dokazati dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke (1). Pored navedenih testova, moguće je još i napraviti ergometriju, CT srca, MR srca te invazivnu kardiološku obradu. Međutim, ovi testovi indicirani su samo za određene skupine bolesnika koji zahtijevaju dodatnu dijagnostiku, najčešće zbog pobližeg utvrđivanja etiologije ZS (1,3,4).

## 1.6. BIOMARKERI

Tijekom zadnjih 10 godina tragalo se za potencijalnim biomarkerom čije bi mjerenje moglo govoriti u prilog ZS. Općenito, biomarker je biološki biljeg koji se može objektivno izmjeriti i evaluirati kao indikator normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološkog odgovora na terapijsku intervenciju (13). Iako postoji puno biomarkera koji se mogu koristiti u dijagnostici i predikciji mortaliteta ZS, samo nekoliko je onih koji su izrazito specifični za promjene na srcu. To su: biomarkeri srčane dilatacije, od kojih je najpoznatiji N-terminalni moždani natriuretski propeptid (NT-proBNP), biomarkeri srčanog oštećenja, dominantno visokoosjetljivi troponin T (hs-TnT) i srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP) te biomarkeri srčane fibroze, od kojih su u ovom tekstu opisani „suppression of tumorigenicity 2“ (ST2) i Galektin-3 (14). Daleko najkorišteniji marker ZS je NT-proBNP čija se vrijednost u krvi povećava s napredovanjem ZS. Poticaj za lučenje NT-proBNP je povećana napetost stijenke ventrikula koja se povećava u ZS (15). Ovaj biljeg ima izrazito visoku negativnu prediktivnu vrijednost (94%-98%), dok mu pozitivna prediktivna vrijednost iznosi oko 60%. Iz ovog se podatka može zaključiti da normalna vrijednosti NT-proBNP, koja iznosi do 125 ng/L, isključuje mogućnost postojanja ZS, dok pozitivna vrijednost može osim o ZS govoriti i u prilog ostalim dijagnozama, kao što je primjerice KBB (1).

Iako je hs-TnT danas najčešće korišten za potvrdu dijagnoze infarkta miokarda, njegova vrijednost počela se sve više koristiti kao biljeg predikcije ishoda bolesnika sa ZS. S obzirom na to da je troponin T sastavni dio kardiomiocita, oštećenjem srca dolazi do otpuštanja troponina T u krv čije vrijednosti potom visokoosjetljivim testom možemo utvrditi. Granična vrijednost koncentracije hs-TnT iznad koje se njegova vrijednost smatra patološkom je 14 ng/L. Smatra se da je koncentracija hs-TnT u ZS povišena kao posljedica ozljede miokarda. Naime, u ZS dugoročno se aktiviraju mnogi kompenzatorni mehanizmi (pojačana aktivnost



simpatičkog autonomnog živčanog sustava, aktivacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron, retencija tekućine, remodelacija klijetke, apoptoza kardiomiocita, autofagija) koji, pokušavajući održati urednu perfuziju perifernih organa i tkiva, zapravo kronično oštećuju srce. U prijevodu, srce koje je zbog nekog razloga oslabilo, mehanizmi tjeraju da još više radi da bi se zadovoljile potrebe organizma, čime se ono dugoročno zamara te propada (3,16). Akutni i kronični stres na srčanu stijenkku te direktna ozljeda srčanog mišića uzroci su oštećenja stanica te otpuštanja njihovog sadržaja u krv, naročito hs-TnT (16). Primjerice, pacijenti s dugoročnom aortnom stenozom s vremenom razviju koncentričnu hipertrofiju lijeve klijetke da bi se stres na stijenkku lijevog ventrikula smanjio. Međutim, s povećanjem mase srčanog mišića ne dolazi do jednakog povećanja broja krvnih žila (angiogeneze) pa novostvoreni miokard nije adekvatno opskrbljen krvlju. S vremenom upravo će taj „višak“ miokarda propasti, odnosno podlegnuti kroničnoj ishemiji uslijed nedostatka krvnih žila, iako su ostale krvne žile uredno prohodne. Dakle, zbog kompenzacijskog mehanizma dio srčanog mišića doživljava ishemiju (zbog čega jedan od simptoma ove bolesti i je angina pectoris) bez traga ateroskleroze krvnih žila (17). Dolazi do nesrazmjera opskrbe i potrebe miokarda, smrti kardiomiocita te otpuštanja hs-TnT u krv.

Srčani tip proteina koji veže masne kiseline također je, kao i hs-TnT, pokazatelj srčane nekroze koji se sve više istražuje u svrhu njegove koristi u predikciji mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti. Uloga ovog proteina je da omogući ponovnu pohranu dugolančanih masnih kiselina, pojača transport kalcija u kardiomiocitima te regulira upalni odgovor na određene signale lipida. Iz zadnjih studija pokazalo se da vrijednosti h-FABP imaju veću ulogu u predikciji mortaliteta nego hs-TnT (14).

Galektin-3 je još jedan marker koji se sve više istražuje u kardiovaskularnoj medicini. Za razliku od prethodna tri markera, galektin-3 nije kardio-specifičan, odnosno porast njegove koncentracije u krvi ne govori o zbivanjima samo na razini srca, već cijelog organizma.

Poticaaj za njegovo lučenje je upala, a luče ga mononukleari, primarno makrofagi. Uloga galektina-3 je aktivacija fibroblasta koji luče kolagen, glavni protein vezivnog tkiva. Količina galektina-3 proporcionalna je količini fibroze u organizmu, naročito u srcu u kojem se povećava usred kardijalne fibroze i remodelacije te njegova razina korelira na NT-proBNP i eGFR (14).

ST2 jedan je od najnovijih biomarkera koji pripada skupini interleukin (IL)-1 receptora. Sastoji se od dvije forme- sST2 (topivi oblik ST2 proteina) te ST2L ( forma ST2 proteina vezana za membranu kardiomiocita). Vezivanjem liganda IL-33 za ST2L ostvaruje se kardioprotektivni učinak te sprječava remodelacija, pa se tako srce dugoročno štiti. Međutim, lučenjem ST2L također se luči sST2 koji se natječe za ligand IL-33 sa svojom membranskom formom. Vezivanjem sST2 za IL-33 dolazi do odlaganja kolagena i remodelacije miokarda. Upravo zato, razina sST2 u krvi korelira sa miokardijalnom fibrozom. Usporedbom sa galaktinom-3, sST2 pokazao se bolji u predikciji ishoda (14).

Ostali biomarkeri koji se istražuju kao prediktori ishoda kardiovaskularnih bolesti su visokoosjetljivi C reaktivni protein (hs-CRP, biomarker upale), kopeptin i faktor diferencijacije rasta 15 (GDF 15) (biomarkeri srčanog stresa), urična kiselina (biomarker oksidativnog stresa), te mnogi drugi (14).

## 1.7.TERAPIJA

Ciljevi liječenja ZS su prevencija nastanka same bolesti djelovanjem na uzroke, održavanje ili poboljšavanje kvalitete života te produljenje životnog vijeka. Veoma je bitno razumjeti da je ZS entitet nastao zbog nekog uzroka, te da nije bolest sama po sebi. U poglavlju o etiologiji ZS navedeni su najčešći uzroci ZS, a svakog od njih potrebno je liječiti, jer, ako se to ne provodi, nikakva terapija samog ZS neće bolesniku pomoći. Upravo se zbog toga terapija ZS sastoji od uklanjanja uzroka, uklanjanja precipitirajućih čimbenika te kontrole ZS, što se postiže nefarmakološkim i farmakološkim mjerama. Svakom bolesniku sa ZS treba se preporučiti izbjegavanje konzumacije alkohola i pušenja, smanjivanje tjelesne težine ako je pacijent prehranjen (definirano indeksom tjelesne težine većim od 25), ograničiti unos soli te hrane s visokim udjelom zasićenih masnih kiselina te kolesterola. Navedene nefarmakološke mjere izrazito su važne su prevenciji nastanka kardiovaskularnih bolesti (dominantno ishemijske bolesti srca) koje s vremenom dovode do ZS. Od farmakoloških mjera primjenjuju se lijekovi koje dijelimo u dvije skupine: one koji produžuju život u bolesnika sa ZS te one koji pružaju samo simptomatsko poboljšanje bez utjecaja na životni vijek. U prvu skupinu pripadaju angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), beta blokatori, angiotenzin receptor-neprilizin inhibitori (ARNI), mineralokortikoidni antagonisti (MRA) i ivabradin, dok u drugu skupinu spadaju diuretici (uglavnom Henleove petlje, rjeđe tiazidski diuretici), digitalis, inotropni lijekovi (dobutamin, dopamin, levosimendan, milirinon) i vazodilatatori (nitroglicerina, natrijev nitroprusid, hidralizin, izosorbid dinitrat i izosorbid mononitrat). Ovisno o indikaciji, primjenjuju se i mehaničke crpke, srčana resinkronizacijska terapija (CRT) te implantabilni kardioverter defibrilator (ICD). Prema smjernicama europskog kardiološkog društva, svi pacijenti sa ZS moraju u terapiji imati, ako nemaju kontraindikacije, ACE inhibitor i beta blokator te diuretik Henleove petlje. Razlog je u tome što ACE inhibitori i beta blokatori

smanjuju učinak simpatičkog živčanog sustava, renin-angiotenzin-aldosteron sustava i remodelaciju čime produljuju život, dok diuretik služi uklanjanju viška tekućine koja se u organizmu, uslijed pojačane bubrežne retencije kao kompenzatornog mehanizama povećanja perfuzije i tlaka, nakuplja u obliku edema. Ako bolesnici na kombinaciji ACE inhibitor + beta blokator + diuretik i dalje imaju simptome, a istisna frakcija lijevog ventrikula im je manja od 35%, potrebno je uvesti i mineralokortikoidni antagonist (MRA), uglavnom spirinolakton ili eplerenon. Bolesnicima s teškim ZS, koji uz gore navedenu terapiju u maksimalnim dozama i dalje nemaju potpunu kontrolu bolesti, moguće je ACE inhibitor zamijeniti s ARNI (sakubitril-valsartan) koji se pokazao uspješnijim u kontroli uznapredovale bolesti. Zadnja linija liječenja krajnjeg stadija ZS je mehanička potpora krvotoku koja može služiti kao put do oporavka („bridge to recovery“), put do transplantacije („bridge to transplantation“) ili konačna terapija („destination therapy“) (1,3,4).

Bolesnici s kroničnim ZS često doživljavaju pogoršanje bolesti koja se obično liječi istim lijekovima kao i u kroničnom zbrinjavanju, samo u višoj dozi i drugim načinom primjene (kronična terapija je uglavnom per os, dok je akutna terapija, barem u početku, parenteralna). Bolesnike s ADHF liječi se zavisno o stanju hiper ili hipovolemije te periferne perfuzije. Svim pacijentima nužno je dati kisik ako su hipoksični i diuretik Henleove petlje (furosemid najčešće) za uklanjanje viška tekućine. Ako je perfuzija smanjena, a tlak uredan, indiciran je vazodilatator, a ako je tlak snižen, indiciran je inotrop (19).

## **2.SVRHA RADA**

Svrha ovog rada bila je ispitati prognostičku vrijednost hs-TnT te ga usporediti s NT-proBNP u bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca.

### **3.ISPITANICI I POSTUPCI**

#### **3.1. ISPITANICI**

Za potrebe ovog rada analizirali smo povijesti bolesti 315 pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF na odjelu za kardiomiopatije, upalne i valvularne bolesti srca na Zavodu za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog bolničkog centra Rijeka u periodu od 1.10.2017. do 1.4.2018. Studija je odobrena od strane Etičke komisije bolnice, te je su skladu s Helsinškom deklaracijom.

Svim pacijentima tijekom prijema uzeta je anamneza, napravljen fizikalni pregled te su klasificirani prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji težine ZS u 4 stupnja. Osim navedenih postupaka, pacijentima se napravila i laboratorijska analiza krvi i urina, elektrokardiogram te, ultrazvuk srca. Po potrebi, u određenih pacijenata učinjena je daljnja obrada. Svi navedeni podaci dobiveni su iz integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS). Konačna dijagnoza ADHF postavljena je na temelju cjeloukupne obrade te su za potrebe našeg istraživanja uvršteni u ovaj rad. Pacijenti s akutnim koronarnim sindromom, plućnom tromboembolijom te kardiogenim šokom pri prijemu u bolnicu isključeni su iz istraživanja.

#### **3.2. EHOKARDIOGRAFIJA**

Svim pacijentima iz istraživanja u toku hospitalizacije učinjen je ultrazvučni pregled srca transtorakalnim pristupom koristeći General Electric Healthcare Vivid E 9 ultrazvučni aparat. Istisna frakcija lijevog ventrikula izračunata je koristeći Simpsonovu metodu (12)

### 3.3. BIOKEMIJSKI POSTUPCI

Prilikom prijema na odjel bolesnicima je uzeta krv za hematološku i biokemijsku analizu. Krv bolesnika prikupljena je u vakuumskim epruvetama (Becton Dickenson Company, Franklin Lakes, NY, USA), te analizirana sukladno standardnim laboratorijskim protokolima. Rezultati hemoglobina za ovu studiju dobiveni su iz krvi bolesnika analizirane na hematološkom analizatoru UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Biokemijska analiza krvi učinjena je na uređaju Cobas 6000 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) prema preporukama proizvođača. Za potrebe ove studije analizirali smo koncentracije ureje, kreatinina, natrija, bilirubina, hs-TnT i NT-proBNP. eGFR je dobivena koristeći Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formulu (CKD-EPI).

### 3.4. STATISTIČKA ANALIZA

Prikupljeni podaci statistički su obrađeni koristeći program MedCalc (MedCalc Software, verzija 18.2.1, Ostend, Belgija, [www.medcalc.org](http://www.medcalc.org); 2018). Kategorijske i numeričke varijable prikazane su kao učestalost odnosno postotak i analizirani koristeći Pearsonov chi kvadrat test. Vrsta numeričke varijable, kontinuirana varijabla, provjerena je Kolmogorov-Smirnov testom kako bi se vidjelo jeli raspodjela rezultata normalna. S obzirom na to da je test pokazao da raspodjela dobivenih rezultata nije normalna, dobiveni su rezultati prikazani kao medijani sa, u zagradama navedenim, interkvartilnim raspršenjem ( 25. i 75. percentila ). Usporedba varijabli učinjena je koristeći Mann Whitney U test te Kruskal-Wallis ANOVA, zavisno o broju varijabli koje su bile uspoređene. Korelacija je izračunata koristeći Spearmanov korelacijski koeficijent. Razina statističke značajnosti ( p-vrijednost) postavljena je na 0,05 za sve analize.

## 4.REZULTATI

Opće karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 1. Od 315 obrađenih pacijenata koji su bili hospitalizirani u našoj bolnici zbog akutizacije ZS u šestomjesečnom periodu umrlo je njih 47 što čini 14.9%. Prosječna dob iznosila je 78 godina, s rasponom dobi od 42 do 98 godina. Iz tablice 1. vidljivo je da je najviše bolesnika bilo u dobi od 75 do 84 godine (čak 40,4%), što se prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) smatra fazom srednje starosti. Muškarci su nešto više prevladavali s 53%, dok su žene predstavljale 47%. Index tjelesne mase, kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, bio je očekivano povišen s prosjekom od 27 što se svrstava u razinu preuhranjenosti. Prosječna LVEF iznosila je 40%. Kako je navedeno u materijalima i metodama, svim bolesnicima određena je težina kliničkog stanja prema NYHA klasifikaciji te su pacijenti većinom bili u razredu NYHA III, iako se zamjetni broj bolesnika mogao vidjeti i u skupini NYHA IV (84 bolesnika, 26,7%). Od komorbiditeta najprisutnija je bila arterijska hipertenzija s 229 (72,7%) bolesnika te anemija sa 154 (49%) bolesnika. Kao kriterij za dijagnozu anemije uzeli smo vrijednosti hemoglobina ispod 130 g/L u muškaraca te ispod 120 g/L u žena (3). KBB bila je prisutna u 130 bolesnika (41,3%), a kao kriterij dijagnoze uzeli smo vrijednosti eGFR ispod 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> u trajanju od 3 mjeseca ili dulje (3). 29 (9,2%) bolesnika imalo je KOPB, dok je CVI bio zastupljen kod 47 (14,9%) bolesnika. U 34 bolesnika (10,8%) registriran je blok lijeve grane, u 31 bolesnika (9,85%) blok desne grane, te u 186 bolesnika (59%) fibrilacija atrijske.



**Tablica 1. Kliničke karakteristike bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF**

<b>Parametar</b>	<b>Svi pacijenti</b>
Broj bolesnika – N (%)	315
Dob, godine*	78 (70-84)
Dobne kategorije	
<65 godina – N (%)	39 (12,4)
65 – 74 godina – N (%)	71 (22,6)
75 – 84 godina – N (%)	127 (40,4)
>85 godina – N (%)	77 (24,5)
Spol, ženski/muški – N (%)	148 (47) / 167 (53)
Indeks tjelesne mase, kg/m <sup>2</sup> *	27 (24,7–31,2)
LVEF, %*	40 (30-55)
NYHA klasifikacija	
II – N (%)	17 (5,4)
III – N (%)	214 (67,9)
IV – N (%)	84 (26,7)
Komorbiditeti	
Hipertenzija, N (%)	229 (72,7)
Diabetes, N (%)	120 (38,2)
KOPB, N (%)	29 (9,2)
Anemija, N (%)	154 (49)
Maligna bolest, N (%)	7 (2,2)
Kronična bubrežna bolest, N (%)	130 (41,3)

CVI, N (%)	47 (14,9)
Blok lijeve grane, N (%)	34 (10,8)
Blok desne grane, N (%)	31 (9,8)
Fibrilacija atrijska, N (%)	186 (59)

\*Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); učestalosti (frekvencije) navedene su apsolutnim brojevima (N) i u zagradi u postocima (relativnim brojevima); CVI – cerebrovaskularni inzulat; KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest; LVEF – istisna frakcija lijevog ventrikula; N – broj bolesnika; NYHA - New York Heart Association

Laboratorijski parametri bolesnika prikazani su u tablici 2. Medijan hs-TnT iznosio je 38 ng/L (gornja granica referentnog intervala je 14 ng/L) pa možemo zaključiti da se u ADHF bolesnika troponin T povećava iznad 99. percentile. Očekivano, NT-proBNP, kao biljeg ZS, bio je povećan, te je medijan iznosio 6299 ng/L (gornja granica referentnog intervala je 125 ng/L).

**Tablica 2. Laboratorijske vrijednosti pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF**

<b>Parametar</b>	<b>Svi pacijenti</b>
Hemoglobin, g/L	125 (108-139)
Urea, mmol/L	9,2 (6,6-14,45)
Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$	102 (81,25-150)
eGFR (CKD-EPI)*	52 (35,25-71)
Natrij, mmol/L	136 (133-139)
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	17 (11-28)
hs-TnT, ng/L	38 (22,75-69)
NT-proBNP, ng/L	6299 (2552-14022)

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije koristeći formulu CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); \* $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ; hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid

Uspoređujući medijane vrijednosti hs-TnT s komorbiditetima (tablica 3.), vidljive su statistički značajno povišene vrijednosti hs-TnT u bolesnika koji su uz ADHF imali i anemiju te KBB u odnosu na one koji te komorbiditete nisu imali. Medijan vrijednosti hs-TnT u anemiji iznosio je 43 ng/L, dok je u bolesnika koji nisu imali anemiju iznosio 32 ng/L. Medijan vrijednosti za hs-TnT u KBB iznosio je 50 ng/L, dok je u bolesnika koji nisu imali KBB iznosio 32 ng/L. Koeficijent signifikantnosti za oba komorbiditeta bio je relevantan (p-vrijednost za anemiju bila je 0,005, dok je za KBB p bio manji od 0,001). Usporedbom vrijednosti NT-proBNP (tablica 4.), s ranije navedenim komorbiditetima utvrđena je sličnost s

vrijednostima hs-TnT, odnosno bolesnici s anemijom i KBB imali su značajno veće vrijednosti od bolesnika koji te komorbiditete nisu imali. Medijan vrijednosti NT-proBNP kod bolesnika koji su imali anemiju iznosio je 8419 ng/L, dok je u bolesnika koji nisu imali anemiju iznosio 4984 ng/L ( $p=0,002$ ). Bolesnici s KBB imali su medijan vrijednosti NT-proBNP 9884 ng/L u usporedbi s bolesnicima bez KBB koji su imali 4786 ng/L ( $p<0,001$ ). Obradom podataka utvrđeno je da se vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP nisu značajno razlikovale s obzirom na ostale komorbiditete: hipertenzija, diabetes, KOPB i moždani udar (CVI).

**Tablica 3. Koncentracija hs-TnT u pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF prema komorbiditetima**

Parameter	hs-TnT (ng/L)		p-vrijednost
	Prisutnost komorbiditeta	Odsutnost komorbiditeta	
Hipertenzija	38 (22-68)	38 (25,5-70,75)	0,334
Diabetes	41 (25-71,5)	36 (21-68)	0,112
KOPB	37 (17,7-76,2)	38 (23,5-68,5)	0,530
Anemija	43 (27-72,7)	32 (20-64)	0,005
Kronična bubrežna bolest	50 (32-79,5)	29 (18-53)	<0,001
CVI	29,5 (22-80)	39 (23-69)	0,588

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); CVI – cerebrovaskularni inzult; hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

**Tablica 4. Koncentracija NT-proBNP u pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF prema komorbiditetima**

Parameter	NT-proBNP (ng/L)		p-vrijednost
	Prisutnost	Odsutnost	
Hipertenzija	5946 (2347-14392)	7341 (3393-13460)	0,242
Diabetes	5625 (1885-14036)	6541 (2899-13887)	0,110
KOPB	4820 (2341-10540)	6409 (2578-14830)	0,389
Anemija	8419 (2873-17042)	4984 (2310-11431)	0,002
Kronična bubrežna bolest	9884 (3091-18929)	4786 (2327-10689)	<0,001
CVI	4277 (2364-13358)	6772 (2602-14060)	0,324

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); CVI – cerebrovaskularni inzult; KOPB – Kronična opstruktivna plućna bolest; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

S obzirom na to da je hipertenzija bila najučestaliji komorbiditet, ispitali smo koncentraciju hs-TnT i NT-proBNP u pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF uz hipertenziju prema ishodu (tablica 5.). Vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP bile su prosječno više kod bolesnika kod kojih

je u toku hospitalizacije nastupio smrtni ishod (p-vrijednost za hs-TnT bio je manji od 0,001, dok je p-vrijednost za NT-proBNP iznosila 0,008).

**Tablica 5. Koncentracija hs-TnT i NT-proBNP u pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF uz hipertenziju prema ishodu**

<b>Parametar</b>	<b>živi</b>	<b>umrli</b>	<b>p-vrijednost</b>
hs-TnT (ng/L)	33 (21-59)	63 (38-109)	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	5548 (2316-13603)	10562 (4272-23567)	0,008

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

Vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP usporedili smo s obzirom na stupanj težine ZS određen NYHA klasifikacijom (tablica 6.). Post hoc testiranjem utvrđeno je da je hs-TnT u razredu NYHA IV statistički bio značajno viši u odnosu na NYHA II i III ( $P < 0,001$ ) s medijanom vrijednosti 53 ng/L. Između NYHA II i NYHA III nije postojala statistički značajna razlika. Iako su vrijednosti NT-proBNP bile drugačije s obzirom na NYHA ljestvicu, koeficijent značajnosti nije bio signifikantan ( $p = 0,112$ ).

**Tablica 6. Koncentracija hs-TnT i NT-proBNP u pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF prema NYHA stadiju zatajivanja srca**

<b>Parametar</b>	<b>hs-TnT (ng/L)</b>	<b>p-vrijednost za hs-TnT</b>	<b>NT-proBNP (ng/L)</b>	<b>p-vrijednost za NT-proBNP</b>
NYHA-II	36 (21-56,2)	<0,001	6550 (2492-12458)	0,112
NYHA-III	33 (21-59)		5942 (2542-12789)	
NYHA-IV	53 (30-82)		8620 (2791-21557)	

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid; NYHA- New York Heart Association; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

Prilikom raspodjele vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP prema dobi (tablica 7.) nije bilo značajne razlike između vrijednosti hs-TnT i dobi (p-vrijednost=0,371). Vrijednost NT-proBNP statistički je pokazivala graničnu značajnost (p=0,053), dok se post hoc analizom utvrdilo da su bolesnici u dobi starijoj od 85 godina imali značajno veće vrijednosti NT-proBNP nego oni u dobi do 65 godina (p<0,05).

**Tablica 7. Koncentracija hs-TnT i NT-proBNP u bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF prema dobi**

Parametar	Dobne kategorije				p-vrijednost
	<65 godina	65-74 godina	75-84 godina	>85 godina	
<b>hs-TnT</b> (ng/L)	30 (19 -57,5)	41 (20,5 – 69)	37,5 (23 – 73)	42 (23,5 – 67)	0,371
<b>NT-proBNP</b> (ng/L)	4598 (1938 – 8490)	6500 (2633 – 13467)	5730 (2442 – 13844)	9356 (3333 – 17799)	0,053

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

S obzirom na LVEF, vrijednost hs-TnT nije se značajno razlikovala ( $p=0,729$ ). S druge strane, vrijednosti NT-proBNP značajno su se razlikovale između Hf-rEF, Hf-mEF i Hf-pEF ( $p<0,001$ ). Post hoc analizom utvrđeno je da su vrijednosti NT-proBNP kod pacijenata sa LVEF<40% signifikantno veće nego kod ostalih skupina ( $p<0,05$ ) dok se između LVEF 40-49% i LVEF >50% vrijednosti NT-proBNP nisu značajno razlikovale.



**Tablica 8. Koncentracija hs-TnT i NT-proBNP u pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF prema istisnoj frakciji lijevog ventrikula**

Parametar	LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF > 50%	p-vrijednost
<b>hs-TnT</b> <b>(ng/L)</b>	37 (24-64,75)	39 (22,5-73)	37 (21-64,5)	0,729
<b>NT-proBNP</b> <b>(ng/L)</b>	10471 (4105-19487)	4505 (2563-10987)	4742 (1556-9675)	<0,001

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; LVEF- istisna frakcija lijeve klijetke; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid; p-vrijednost – koeficijent značajnosti

U tablici 9. može se vidjeti da se vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP značajno razlikuju prema ishodu hospitalizacije. Bolesnici koji su umrli u toku boravka u bolnici imali su skoro dvostruko više vrijednosti hs-TnT te više od dvostruko veće vrijednosti NT-proBNP od bolesnika koji su preživjeli. Medijan vrijednosti hs-TnT u preživjelih bolesnika bio je 36 ng/L, dok je u umrlih iznosio 63 ng/L (p-vrijednost <0,001). Proporcionalno vrijednosti hs-TnT, vrijednost NT-proBNP također je bila viša u umrlih, kod kojih je medijan vrijednosti iznosio 12020 ng/L, nego kod preživjelih, u kojih je medijan iznosio 5803 ng/L (p-vrijednost <0,001). Želeći saznati pri kojoj je vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP osjetljivost i specifičnost testa za procjenu smrtnog ishoda najveća, odlučili smo se za Receiver-Operating Characteristic (ROC) krivulju. Na ROC krivulji (slika 2) vidljivo je da je pri vrijednosti hs-TnT od 50 ng/L osjetljivost 63,6%, a specifičnost 68,3%, te je to ujedno vrijednost pri kojoj su osjetljivost i specifičnost testa najveće. Površina ispod krivulje (AUC) iznosila je 0,687 te je p-vrijednost bila <0,001.

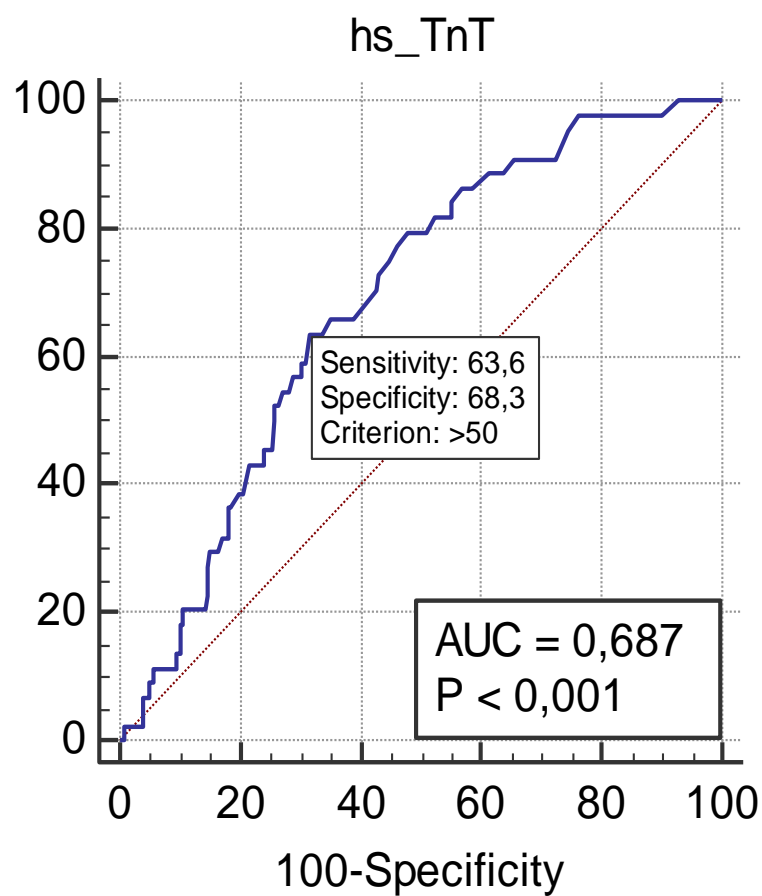
ROC krivulja (slika 3) prikazuje da je pri vrijednosti NT-proBNP od 8220 ng/L najbolja osjetljivost i specifičnost testa, a i iznosi 70% odnosno 61,3%. AUC je iznosio 0,672 (p-vrijednost <0,001).

Spearmanov koeficijent korelacije iznosio je 0,427, što ukazuje na proporcionalnu povezanost hs-TnT i NT-proBNP (p-vrijednost za test iznosila je <0,001).

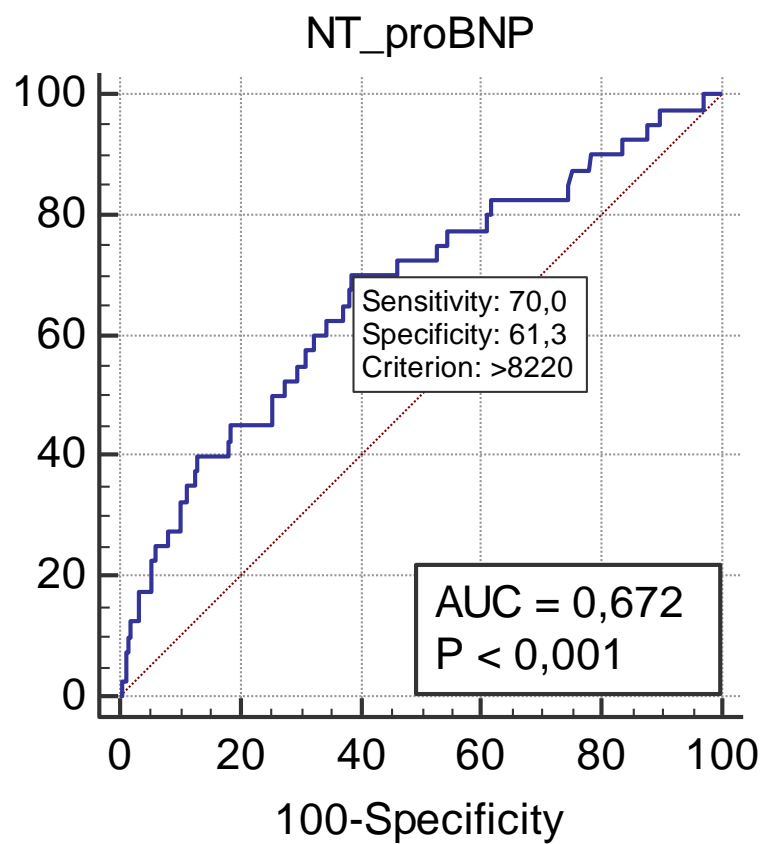
**Tablica 9. Koncentracija hs-TnT i NT-proBNP u pacijenata hospitaliziranih zbog akutnog dekompenziranog zatajenja srca s obzirom na smrtnost**

<b>Parametar</b>	<b>živi</b>	<b>umrli</b>	<b>p-vrijednost</b>
hs-TnT (ng/L)	36 (21-65)	63 (38-94)	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	5803 (2436-13603)	12020 (5168-25795)	<0,001

Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); hs-TnT – visokoosjetljivi troponin T; NT-proBNP - N-terminalni moždani natriuretski propeptid; p-vrijednost – koeficijent značajnosti



Slika 2. ROC krivulja za visokoosjetljivi troponin T (hs-TnT) za diskriminaciju između preživjelih i umrlih bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca (ZS)



Slika 3. ROC krivulja za N-terminalni moždani natriuretski propeptid (NT-proBNP)

za diskriminaciju između preživjelih i umrlih bolesnika hospitaliziranih zbog

zatajivanja srca (ZS)

## 5.RASPRAVA

U našem istraživanju u kojem smo obuhvatili 315 bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF, smrtnost je iznosila 14.9 %, što se nije značajno promijenilo u odnosu na studiju iz 2015. godine u KBC Rijeka, kada je smrtnost iznosila 16% (20).

Očekivano, više vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP bile su povezane s lošijim ishodom, odnosno smrti. Uspoređujući ova dva biomarkera, hs-TnT je pokazao nešto bolju korelaciju sa smrtnim ishodom nego NT-proBNP. Peacock i suradnici u svojoj velikoj ADHERE studiji na 85000 bolesnika potvrdili su da su bolesnici sa ADHF i povećanim troponinom umirali tijekom hospitalizacije češće nego oni koji su imali negativan troponin (21). Barretto i suradnici potvrdili su da je skupina umrlih imala signifikantno više vrijednosti NT-proBNP od skupine preživjelih te se rezultat dvostruko višeg NT-proBNP u umrlih spram preživjelih podudara s našim rezultatima (22). Cut-off point za NT-proBNP utvrđen ROC krivuljom iznosio je 8220 ng/L s osjetljivošću od 70%, dok su Barretto i suradnici dobili cut-off od 6000 ng/L sa osjetljivošću od 77.3%. Vrijednost hs-TnT korelirala je s vrijednostima NT-proBNP (Spearmanov koeficijent korelacije iznosio je 0,427 uz  $p < 0,001$ ), a sličan su rezultat dobili i Jhund i suradnici (Spearmanov koeficijent korelacije =0.43;  $P < 0.001$ ), što govori da, iako korelacija nije jaka, svejedno postoji, te je za očekivati da će povećanje vrijednosti troponina pratiti povećanje vrijednosti NT-proBNP (23).

Uspoređujući vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP s komorbiditetima naših hospitaliziranih pacijenata, utvrdili smo da su vrijednosti ovih biomarkera značajno veće u bolesnika koji su uz ADHF imali i KBB te anemiju, dok se vrijednosti nisu previše razlikovale kod hipertenzije, dijabetesa, KOPB i CVI. Pokazalo se da je vrijednost NT-proBNP više odskakala u anemiji nego hs-TnT ( $p$  - vrijednost NT-proBNP iznosila je 0,002, dok je za hs-

TnT iznosila 0,005), dok im je značaj u KBB isti. Ovi rezultati mogu se objasniti činjenicom da su anemija i KBB nezavisni čimbenici rizika oštećenja miokarda. Kako su opisali Yang i suradnici (24), anemija uzrokuje hiperkinetsku cirkulaciju uslijed manjka viskoznosti, zbog čega se povećava udarni volumen i srčana frekvencija, što dovodi do povećane potrošnje kisika. Kombinacija pojačanog rada srca i smanjene mogućnosti dopreme kisika dovodi do nesrazmjera između dopreme i potrošnje kisika zbog čega dolazi do odumiranja kardiomiocita te otpuštanja troponina u krv. Vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP bile su znatno veće u KBB, međutim, prijašnja objašnjenja da je ova pojava isključivo zbog smanjene brzine glomerularne filtracije i posljedično klirensa biomarkera pokazala se netočnom. DeFilippi i suradnici (25) ustanovili su da se povećane vrijednosti troponina u KBB mogu registrirati djelomično zbog smanjenog klirensa troponina, a djelomično zbog podležeće srčane bolesti te direktnog toksičnog učinka zatajenja bubrega na srce (renokardijalni sindrom). Jednako kao i za hs-TnT, Mallick i suradnici otkrili su da vrijednosti NT-proBNP u bolesnika sa ADHF prate stadij zatajenja bubrega (26).

S obzirom na LVEF, rezultat naše studije je takav da se vrijednosti hs-TnT nisu značajno razlikovale između pacijenata s Hf-rEF, Hf-mEF ili Hf-pEF (p-vrijednosti iznosila je visokih 0,729). Za razliku od troponina, vrijednosti NT-proBNP bile su dvostruko više u kategoriji Hf-rEF u odnosu na ostale dvije kategorije ( $p < 0,001$ ). Sanders van Wijk i suradnici (27) u svojoj studiji o ispitivanju biomarkera u ZS zabilježili su također znatno više vrijednosti NT-proBNP u bolesnika sa sniženom istisnom frakcijom u usporedbi s Hf-pEF ( $< 0,001$ ), međutim, vrijednost hs-TnT značajno se razlikovala između skupina ( $p = 0,03$ ). Iako su Sanders-van Wijk i suradnici dobili značajno više vrijednosti hs-TnT u bolesnika s Hf-rEF, zaključili su da povišen hs-TnT nema različitu prognostičku ulogu s obzirom na istisnu frakciju. Naime, bolesnici sa ZS i povišenim troponinom, bez obzira na EF, imaju lošiju

prognozu od bolesnika sa ZS kojima je troponin u referentnim vrijednostima, te u ovom slučaju troponin ima visoko prognostičko značenje. S druge strane, u pacijenata s različitim ejekcijskim frakcijama koji međusobno imaju različite troponine, ali koji su svi patološki (iznad 14 ng/L), prognostička vrijednost ovog biomarkera je znatno manja, čime se može obrazložiti p vrijednost koja iznosi samo 0,03. Iako je rezultat značajan ako je p-vrijednost ispod 0,05, p-vrijednost za troponin bila je puno viša nego p-vrijednost za NT-proBNP koja je iznosila <0,001. Zato su Sanders-van Wijk i suradnici zaključili da NT-proBNP ima značajnu predikciju mortaliteta s obzirom na sniženu LVEF, dok se prognostička vrijednost hs-TnT ne mijenja s obzirom na različite vrijednosti istisnih frakcija (27).

Obzirom na dob hs-TnT se nije razlikovao u našoj studiji, dok se NT-proBNP značajno razlikovao samo uspoređujući kategorije do 65 godina te iznad 85 godina. Poznato je da su vrijednosti NT-proBNP više u starijoj dobi, te čak Januzzi JL i suradnici preporučuju da se vrijednost NT-proBNP smatra normalnom do 450 ng/L ako je pacijent stariji od 75 godina (28). Prema Bernsteinu i suradnicima zabilježeno je naglo povišenje vrijednosti NT-proBNP kod bolesnika iznad 50 godina, te da vrijednost prosječno raste svakih 10 godina iznad 50. godine za 7%. Međutim, otkriveno je također da nakon 50. godine eGFR pada za 4% svakih 10 godina te da je nagib krivulje rasta NT-proBNP i godina obrnuto proporcionalan s eGFR koji je manji od 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, odnosno, kad brzina glomerularne filtracije krene padati ispod 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, NT-proBNP će sve više rasti. Konačni zaključak Bernsteinove studije je da vrijednost NT-proBNP raste s dobi zbog toga što stariji bolesnici češće imaju prisutne komorbiditete (kao što su kronično zatajenje bubrega, hipertenzija, dijabetes, anemija i druge), a ne zbog samog utjecaja dobi (29). Ovaj rezultat važan je za sve liječnike da ne pripisuju povećane vrijednosti NT-proBNP samoj dobi, već da tragaju za potencijalnim uzrokom srčanog oštećenja.

Sudharshana i suradnici u svojoj studiji iz 2016. godine (30) dokazali su povezanost rasta kardijalnih biomarkera s rastom NYHA stadija. U njihovoj studiji glavina bolesnika s akutizacijom ZS imala je povišene vrijednosti troponina u stadijima NYHA III i NYHA IV spram NYHA II. Od 60 bolesnika, 20 je imalo vrijednosti troponina ispod 30 ng/L te su svi pripadali NYHA II stadiju, dok od ostalih 40 bolesnika koji su imali povišen troponin, 22 bolesnika imalo je troponin preko 500 ng/L pri čemu su pripadali razredima NYHA III i NYHA IV. Samo dva bolesnika u skupini NYHA II imalo je vrijednosti troponina preko 500 ng/L. Vrijednosti NT-proBNP također su korelirali s NYHA stadijem te su bolesnici s vrijednostima manjim od 100 ng/L dominantno pripadali NYHA II stadiju, dok su vrijednosti više od 100 ng/L uglavnom pripadali NYHA III i NYHA IV stadijima ( $p=0,000$ ) (30). Ovi rezultati djelomično se podudaraju i s našim rezultatima. Naši bolesnici imali su signifikantno više vrijednosti hs-TnT u stadiju NYHA IV spram stadija NYHA II, dok vrijednosti NT-proBNP nisu značajno odstupale. Pritom treba napomenuti da je od 315 bolesnika, samo 17 pripadalo NYHA II stadiju, dok je 214 bolesnika pripadalo NYHA III stadiju.



## 6.ZAKLJUČCI

1. Povećane vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP u bolesnika hospitaliziranih zbog ADHF povezane su s lošijim ishodom
2. Vrijednost hs-TnT proporcionalno raste s vrijednosti NT-proBNP
3. hs-TnT je biljeg predikcije lošijeg ishoda bez obzira na vrijednost LVEF
4. NT-proBNP ima statistički značajno više vrijednosti u bolesnika sa Hf-rEF u odnosu na Hf-pEF i Hf-mEF
5. Anemija i kronična bubrežna bolest pokazuju statistički značajno više vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP u odnosu na druge komorbiditete
6. Porast hs-TnT i NT-proBNP u kroničnoj bubrežnoj bolesti manjim je dijelom posljedica smanjenog klirensa, a većim direktnog toksičnog učinka bubrežne bolesti na srce (renokardijalni sindrom)
7. Porast hs-TnT i NT-proBNP s obzirom na dob javlja se dominantno zbog komorbiditeta koji su češće prisutni u starijoj dobi (hipertenzija, kronična bubrežna bolesti, dijabetes, anemija), a ne zbog samog utjecaja dobi
8. S obzirom na NYHA stadij ZS, utvrđena je statistički značajna povišena vrijednost hs-TnT koja prati NYHA razrede, poglavito NYHA IV. Iako NT-proBNP nije pokazao statističku značajnost rasta sa NYHA razredima, utvrđena je tendencija njegovog rasta.

## 7.SAŽETAK

Zatajivanje srca (ZS) razlog je sve većeg broja hospitalizacija te je jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu, naročito zapadnim zemljama. Iako je terapija ZS iznimno napredovala, i dalje se bilježi visoki postotak smrtnosti od ove bolesti. U potrazi za što boljom predikcijom ishoda bolesnika sa ZS istražili smo ulogu visokoosjetljivog troponina T (hs-TnT) te ga usporedili s već dokazanim biljegom zatajivanja srca, NT-proBNP. U periodu od 1.10.2017. do 1.4.2018. analizirali smo povijesti bolesti 315 bolesnika hospitaliziranih na KBC Rijeka zbog akutno dekompenziranog zatajivanja srca. Smrtnost je iznosila 14.9% što je 1% manje nego 4 godine ranije. hs-TnT i NT-proBNP bili su signifikantno viši u bolesnika koji su završili smrtnim ishodom u odnosu na preživjele ( $p < 0,001$ ). Signifikantno povišene vrijednosti hs-TnT i NT-proBNP imali su bolesnici koji su uz ZS imali i anemiju te kroničnu bubrežnu bolest. S obzirom na istisnu frakciju lijeve klijetke hs-TnT nije pokazivao signifikantne razlike, dok je NT-proBNP bio dominantno povišen u Hf-rEF. Za razliku od NT-proBNP koji nije pokazivao bitnije razlike između različitih NYHA razreda ( $p = 0,112$ ); hs-TnT bio je signifikantno povišen u NYHA IV spram nižih razreda ( $p < 0,05$ ). Vrijednosti NT-proBNP bile su dominantno povišene u bolesnika starijih od 85 godina u usporedbi s bolesnicima mlađih od 65 godina.

Zaključno možemo reći da se hs-TnT pokazao kao odličan prediktor ishoda u bolesnika s akutnom dekompenzacijom zatajivanja srca, naročito s osvrtnom na anemiju i kroničnu bubrežnu bolest te NYHA razrede, dok mu je prediktivna vrijednost s obzirom na različite vrijednosti istisnih frakcija bila jednaka.

Ključne riječi: Zatajivanje srca, visokoosjetljivi troponin T, NT-proBNP, prediktor ishoda

## 8.SUMMARY

Heart failure (HF) is the reason for the growing number of hospitalizations and is one of the leading causes of death in the world, especially Western countries. Although HF therapy has progressed enormously, a high percentage of deaths from this disease continue to be recorded. In the search for a better prediction of outcomes of patients with HF, we investigated the role of high sensitive troponin T (hs-TnT) and compared it with already proven marker of cardiac failure, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). In the period from 1.10.2017. to 1.4.2018. we analyzed the medical history of 315 patients hospitalized at KBC Rijeka due to acute decompensated heart failure (ADHF). Mortality was 14.9%, which is 1% less than 4 years earlier. Hs-TnT and NT-proBNP were significantly higher in nonsurvivors compared to survivors ( $p < 0.001$ ). Significant elevations of hs-TnT and NT-proBNP were noticed in patients who had anaemia and chronic renal failure together with heart failure. NT-proBNP was predominantly elevated in Hf-rEF compared to hs-TnT which did not show significant differences according to ejection fraction. Unlike NT-proBNP, which did not show important differences between different NYHA grades ( $P = 0,112$ ), hs-TnT was significantly elevated in NYHA IV compared to lower grades ( $P < 0.05$ ). NT-proBNP values were predominantly elevated in patients older than 85 years compared to patients younger than 65 years.

We can conclude that hs-TnT has proved to be an excellent predictor of outcome in patients with ADHF, especially with regard to anaemia, chronic renal failure and NYHA scale, while its significance, with regard to ejection fraction, was equal among different values of ejection fractions.

Keywords: Heart failure, high sensitive troponin T, NT-proBNP, predictor of outcome

## 9.LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2016;37(27):2129-2200.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB i sur. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*, 2012;127(1):e6-e245.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J i sur. *Harrison's principles of internal medicine*, 2015;19:1500-1516.
4. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. *Interna medicina*. Naklada Ljevak, Zagreb, 2008;4:459-469.
5. Braunwald E. The treatment of acute myocardial infarction: the Past, the Present, and the Future. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2017;1(1):9-12.
6. Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. *Medix*, 2014;20(112):2014.
7. Loehr LR, Agarwal SK, Baggett C, Wruck LM, Chang PP, Solomon SD i sur. Classification of acute decompensated heart failure: an automated algorithm compared with a physician reviewer panel: The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation: Heart Failure*, 2013;6(4):719-726
8. Borlaug B, Paulus W. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 2011;32(6):670-679.
9. Rončević SM, Ružić A. Nalaz ehokardiograma za nekardiologe – kako čitati nalaz? *Medicus*, 2016;25(2):219-226.
10. Antonin B. *Propedeutika interne medicine*. 5. Izdanje, Zagreb, Jumea, 1989;5:21-22.

11. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC i sur. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2016;23(3):223-242.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2015;28(1):1-39.e14.
13. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2010;5(6):463-466.
14. Berezin AE. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. *Biomedical Research and Therapy*, 2017;4(6):1344-1373.
15. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K i sur. A new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*, 2003;89(2):150-154.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2018;40(3):237-269.
17. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*. Medicinska Naklada, Zagreb 2011;7:861-921
18. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC: Heart Failure*, 2017;5(4):280-286.
19. Nikšić M, Petretić A, Bastiančić L, Bačić G, Zaputović L. Akutno zatajivanje srca. *Medicina Fluminensis*, 2013;49(4):382-390.

20. Dvornik Š, Zaninović Jurjević T, Jurjević N, Lekić A, Zaputović L. Prognostic factors for in-hospital mortality of patients hospitalized for acutely decompensated heart failure. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 2018;73(3):199-206.
21. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 2008;358(20):2117-2126.
22. Pereira-Barretto AC, Oliveira MT, Strunz CC, Del Carlo CH, Scipioni AR, Ramires JAF. Serum NT-proBNP levels are a prognostic predictor in patients with advanced heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2006;87(2):174-177.
23. Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, Zile MR, Packer M, Pieske BM i sur. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circulation: Heart Failure*, 2014;7(6):953-959.
24. Yang CW, Li H, Thomas L, Ramos M, Liu P H, Roe T i sur. Retrospective cause analysis of troponin i elevation in non-CAD patients. *Medicine*, 2017;96(37):1-6.
25. Januzzi, JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghide M i sur. Troponin elevation in patients with heart failure: On behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *European Heart Journal*, 2012;33(18):2265-2271.
26. Mallick A, Januzzi Jr. JL. Biomarkers in Acute Heart Failure. *Revista Española de Cardiología*, 2015;68(6):514-525.
27. Sanders-Van Wijk S, Van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer M E i sur. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure

with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 2015;17(10):1006-1014.

28. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayer-Genis A, Ordonez- Llanos J, Santalo-Bel M i sur. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients: The international collaborative of NT-proBNP study. *European Heart Journal*, 2006;27(3):330-337.
29. Bernstein LH, Zions MY, Alam ME, Haq SA, John F, Zarich S i sur. What is the best approximation of reference normal for NT-proBNP? Clinical levels for enhanced assessment of NT-proBNP (CLEAN). *Journal of Medical Laboratory and Diagnosis*, 2011;2(3):16-21.
30. Sudharshana Murthy KA, Ashoka HG, Aparna AN. Evaluation and comparison of biomarkers in heart failure. *Indian Heart Journal*, 2015;68(10):22-28.

## 10. ŽIVOTOPIS

Filip Diklić Perin rođen je 17.01.1995. u Rijeci. Od rođenja živi u Rijeci gdje je pohađao Osnovnu školu „Dolac“ i „Nikola Tesla“ u periodu od 2001. do 2009. godine. Srednjoškolsko obrazovanje nastavlja u Srednjoj školi „Prva Sušačka Hrvatska Gimnazija“ u Rijeci, gimnazija opći smjer. Maturirao je 2013.godine te se iste godine upisao na Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, kao redoviti student. Tijekom studija na petoj godini volontirao je na odjelu za kardiomiopatije, upalne i valvularne bolesti srca Zavoda za kardiovaskularne bolesti KBC Rijeka. Aktivno se služi engleskim jezikom.