

# Usporedba liječenja pacijenata s kroničnim zatajivanjem srca u Kliničkom bolničkom centru Split sa zadnjim ESC smjernicama za liječenje zatajivanja srca

---

**Stipanović, Jelena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:844523>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-03**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Stipanović**

**USPOREDBA LIJEČENJA PACIJENATA S KRONIČNIM ZATAJIVANJEM SRCA U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT SA ZADNJIM ESC SMJERNICAMA  
ZA LIJEČENJE ZATAJIVANJA SRCA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina**

**2022./2023.**

**Mentor:**

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

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1.UVOD</b> .....	1
<b>1.1Definicija</b> .....	2
<b>1.2 Epidemiologija</b> .....	4
<b>1.3 Etiologija</b> .....	5
<b>1.4 Patofiziologija</b> .....	7
<b>1.4.1 Hemodinamske promjene</b> .....	7
<b>1.4.2 Neurohormonalne promjene</b> .....	9
<b>1.4.3 Remodeliranje srca</b> .....	9
<b>1.5 Simptomi i znakovi</b> .....	10
<b>1.6 Dijagnoza</b> .....	11
<b>1.7 Liječenje</b> .....	13
<b>1.7.1 Farmakološko liječenje</b> .....	13
<b>1.7.2 Invazivne metode liječenja</b> .....	16
<b>1.7.3 Nefarmakološko liječenje</b> .....	16
<b>2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	18
<b>2.1 Ciljevi istraživanja</b> .....	19
<b>2.2 Hipoteza istraživanja</b> .....	19
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	20
<b>3.1 Ustroj studije i ispitanici</b> .....	21
<b>3.2 Metode i obrada podataka</b> .....	21
<b>4. REZULTATI</b> .....	22
<b>5. RASPRAVA</b> .....	30
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	34
<b>7.LITERATURA</b> .....	36
<b>8.SAŽETAK</b> .....	42
<b>9.SUMMARY</b> .....	44
<b>10.ŽIVOTOPIS</b> .....	46

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se mojoj mentorici doc. dr. sc. Duški Glavaš, dr. med na pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Hvala Vam na svim savjetima, pristupačnosti i prijateljskom pristupu pri izradi ovog rada.*

*Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi, hvala vam što ste imali razumijevanja za sve moje nervoze i treme te što ste me uvijek „gurali“ naprijed.*

*Hvala i mojoj kumi što je bila uvijek uz mene i radovala se svakom položenom ispitu.*

*Hvala mojim prijateljima jer ste uljepšali ovaj period i jer su uz vas svi teški trenutci brže prošli.*

## POPIS KRATICA

KBC - Klinički bolnički centar

ESC - Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

AHA - Američko kardiološko društvo (engl. *American Heart Association*)

EF - Ejekcijska frakcija

LVEF - Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

EKG - Elektrokardiogram

NT-proBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*)

BNP - Moždani natriuretski peptid (engl. *Brain Natriuretic Peptide*)

NYHA status - Klasifikacija za procjenu stupnja zatajivanja srca prema simptomima tijekom fizičke aktivnosti (engl. *New York Heart Association functional classification = NYHA class*)

ACCF/AHA - Američka zaklada za kardiološku edukaciju/Američka udruga za srce (engl. *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*)

HFrEF - Zatajivanje srca sa smanjenim EF-om (engl. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*)

HFmrEF - Zatajivanje srca sa srednje očuvanim EF-om (engl. *Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction*)

HFpEF - Zatajivanje srca sa očuvanim EF-om (engl. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*)

KV - Kardiovaskularna

RAAS - sustav renin-angiotenzin- aldosteron (engl. *renin-angiotensine- aldosteron system*)

ADH - Antidiuretički hormon

ACEI - Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*)

ARB - Blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *Angiotensin Receptor Blockers*)

ARNI - Angiotenzin receptor- neprilizin inhibitor (engl. *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor*)

MRA - Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*)

SGLT2 inhibitori - Inhibitor natrij-glukoznog kotransportera 2 (engl. *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*)

ICD - implantabilni kardioverter – defibrilator (engl. *Implantable cardioverter-defibrillator*)

CRT - srčana resinkronizacijska terapija (engl. *Cardiac resynchronization therapy*)

## **1.UVOD**

## 1.1 Definicija

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology, ESC*) zatajivanje srca definirano je kao klinički sindrom uzrokovan strukturnim i/ili funkcionalnim poremećajem srca koji rezultira povišenim tlakom unutar srčanih šupljina i/ili sniženom ejeckijskom frakcijom te se sastoji od tipičnih simptoma i znakova. U tipične simptome ubrajamo dispneju, oticanje udova i umor, a tipični znakovi su povišeni jugularni venski tlak, hropci nad plućima i periferni edemi (1). Najčešće je u podlozi snižena funkcija lijeve klijetke, ali srčano zatajivanje može biti uzrokovano i disfunkcijom drugih sastavnica srca kao što su perikard, endokard, srčani zalisci te srčani provodni sustav (2).

Postoji nekoliko klasifikacijskih okvira srčanog zatajivanja koji koriste različite parametre kao npr. etiologija, simptomi, progresija bolesti, ejeckijska frakcija (3). Prema ESC-u zatajivanje srca se klasificira s obzirom na ejeckijsku frakciju lijevog ventrikula (LVEF). Ejeckijska ili izbačajna frakcija glavna je mjera sistoličke funkcije lijevog ventrikula, ona je omjer udarnog volumena krvi i volumena krvi u klijetki na kraju dijastole (engl. *end - diastolic volume, EDV*). Udarni volumen je razlika volumena krvi u klijetki na kraju dijastole i na kraju sistole. Ejeckijska frakcija mjeri se dvodimenzionalnom ehokardiografijom te normalni raspon iznosi za muškarce 52-72%, a za žene je 54-74% (4). S obzirom na ejeckijsku frakciju srčanu insuficijenciju dijelimo na srčano zatajivanje s očuvanom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*) kada je izbačajna frakcija jednaka ili veća od 50%, kada je izbačajna frakcija u rasponu od 40-49% govorimo o srčanom zatajivanju sa srednjom frakcijom (engl. *heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF*) te ukoliko je frakcija ispod 40% govorimo o srčanom zatajivanju sa sniženom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*) (1). Uz ovu klasifikaciju, najčešće korištena je i NYHA klasifikacija (engl. *New York Heart Association Classification*) koja dijeli pacijente u četiri skupine prema težini simptoma i toleranciji napora (Tablica 1) (5). NYHA status je bitan u kliničkoj praksi jer je dokazano jak neovisan prediktor smrtnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca (6). Osim ove dvije klasifikacije postoji i klasifikacija Američke zaklade za kardiološku edukaciju/Američke udruge za srce (engl. *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, ACCF/AHA*) za procjenu stupnja zatajivanja srca koja se temelji na strukturnim srčanim promjenama i simptomima (Tablica 2). Prema ovoj klasifikaciji također razlikujemo četiri stupnja zatajivanja srca koja su progresivna i ireverzibilna, odnosno jednom kada pacijent prijeđe u viši stupanj zatajivanja nije zabilježena regresija u niži stupanj (7). Srčanu insuficijenciju možemo podijeliti i s obzirom na lokalizaciju



oštećenja na predominantno lijevostrano, desnostrano ili globalno zatajivanje. S obzirom na vrijeme nastupa simptoma možemo ga podijeliti na akutno i kronično zatajivanje. Kod akutnog zatajivanja imamo nagli početak simptoma te se vrlo često prezentira kao plućni edem ili kardiogeni šok. Kod kroničnog srčanog zatajivanja pacijenti imaju blaže simptome koji su prisutni duže vrijeme kao što su ortopneja, periferni edemi, intolerancija napora, povećanje tjelesne mase. S obzirom da je srčana insuficijencija progresivna bolest, pacijenti s kroničnim zatajivanjem vrlo često imaju nagla pogoršanja koja zahtijevaju hospitalizaciju te tada govorimo o akutnoj dekompezaciji kroničnog zatajivanja (8).

**Tablica 1.** NYHA klasifikacija

<b>NYHA status</b>	<b>Definicija</b>
1	Pacijent sa srčanom bolesti bez ograničenja tjelesne aktivnosti. Uobičajene aktivnosti ne uzrokuju umor, palpitacije ili dispneju.
2	Pacijenti sa srčanom bolesti s blagim ograničenjem tjelesnih aktivnosti. U mirovanju bez simptoma, a uobičajene aktivnosti uzrokuju umor, palpitacije i dispneju.
3	Pacijenti sa srčanom bolesti s umjerenim ograničenjem tjelesne aktivnosti. U mirovanju bez simptoma, ali aktivnosti manje od uobičajenih izazivaju umor, palpitacije i dispneju.
4	Pacijent sa srčanom bolesti koji ne podnose nikakvu tjelesnu aktivnost. Simptomi prisutni i u mirovanju te svaka fizička aktivnost pogoršava simptome.

**Tablica 2.** Klasifikacija Američke zaklade za kardiološku edukaciju i Američke udruge za srce

Stadij A	Visoki rizik za razvoj zatajivanja srca, bez strukturnih i/ili funkcionalnih srčanih poremećaja i bez simptoma srčanog zatajivanja
Stadij B	Strukturna srčana bolest bez simptoma i/ili znakova srčanog zatajivanja
Stadij C	Strukturna srčana bolest s prijašnjim i/ili sadašnjim simptomima srčanog zatajivanja
Stadij D	Uznapredovala bolest koja zahtjeva napredne metode liječenja ili palijativnu skrb

## 1.2 Epidemiologija

Srčano zatajivanje predstavlja jedan od najvećih svjetskih javnozdravstvenih problema koji prema procjenama iz 2017. godine pogađa 64,3 milijuna ljudi. Prevalencija srčane insuficijencije iznosi između 1 i 3% opće odrasle populacije te se u budućnosti očekuje i porast zahvaljujući duljem životnom vijeku i boljem liječenju čimbenika rizika koje dovode do zatajivanja srca (9). Najveće stope prevalencije su zabilježene u Centralnoj Europi, Sjevernoj Africi i Bliskom Istoku, a najniže stope su zabilježene u Istočnoj Europi i Jugoistočnoj Aziji (10). Incidencija srčanog zatajivanja se s druge strane zadnjih godina stabilizirala, a u nekim državama je i u padu. S obzirom da incidencija ovisi o proučavanoj populaciji i dijagnostičkim kriterijima u europskim državama i u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ona varira između 1 i 9 slučajeva na 1000 ljudi godišnje (11).

Insuficijencija srca smatra se bolešću starije populacije jer incidencija i prevalencija stanja rastu s dobi pa je tako prevalencija zatajivanja za osobe starije od 70 godina viša od 10% te je akutizacija zatajivanja glavni uzrok hospitalizacije osoba starijih od 65 godina (12,13).

Prema studiji iz 2015. godine najveći broj pacijenata imao je zatajivanje sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HF<sub>r</sub>EF), čak 60% pacijenata, dok je 24% pacijenata imalo zatajivanje sa srednje očuvanom ejekcijskom frakcijom (HE<sub>m</sub>rEF), a 16% njih je imalo zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HF<sub>p</sub>EF) (14). Danas je prevalencija HF<sub>p</sub>EF u porastu te iznosi više od 50% dok je prevalencija HF<sub>r</sub>EF u padu (15). Razlog za takvu promjenu je u tome

što imamo bolje liječenje ishemijske srčane bolesti koja je najčešći uzrok HFrEF te je stanovništvo sve starije s više komorbiditeta kod kojih prevladava HFpEF.

Muškarci i žene imaju jednaki rizik za razvoj zatajivanja srca, ali muškarci imaju veću predispoziciju za razvoj HFrEF dok je u žena znatno češći HFpEF. Također stope hospitalizacija i rehospitalizacija zbog dekompenzacije srčane insuficijencije češće su u muškaraca koji imaju HFrEF nego kod žena. Žena obično imaju nižu kvalitetu života te veća ograničenja tjelesne aktivnosti, ali bolje preživljenje nego muškarci. Šećerna bolest, pretilost i hipertenzija predstavljaju čimbenik rizika za razvoj srčane insuficijencije, ali predstavljaju znatno veći rizik za žene (16).

Zatajivanje srca za sobom vuče izrazito veliki morbiditet i mortalitet koji prema nekim studijama iznosi 16,5% te je najviši u Africi (34%) i Indiji (23%), a najniži u Kini (7%), Južnoj Americi (9%) i Bliskom istoku (9%) (17). Najviše stope smrtnosti su kod pacijenata koji imaju HFrEF kao i najviše stope hospitalizacija. S druge strane pacijenti s HFpEF i HFmrEF su imali veću stopu smrtnosti zbog ne-kardioloških uzroka (14).

### **1.3 Etiologija**

Uzroci zatajivanja srca su mnogobrojni te zapravo svaka bolest koja uzrokuje strukturnu, mehaničku ili električnu abnormalnost srca može dovesti do razvoja srčane insuficijencije (18). Unatoč tome što je etiologija toliko različita potrebno je za svaku osobu odrediti uzrok zatajivanja kako bi se mogla primijeniti odgovarajuća terapija te tako smanjiti mortalitet i povećati kvaliteta života (3). Etiologiju zatajivanja možemo podijeliti u tri kategorije uzroka, a to su predisponirajući, odlučujući i percipitirajući (19).

Predisponirajući uzroci, odnosno čimbenici rizika su stanja koja povećavaju rizik za razvoj srčane insuficijencije u populaciji koja nema bolesti srca ili simptome zatajivanja. Tu ubrajamo koronarnu arterijsku bolest, hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, pušenje. Glavni čimbenik rizika je arterijska koronarna bolest koja je odgovorna za više od 50% slučajeva zatajivanja u SAD-u (19). Koronarnu arterijsku bolest češće nalazimo u muškaraca, glavni je uzrok HFrEF te od svih predisponirajućih čimbenika najbrže dovodi do razvoja insuficijencije (19,20). Drugi po učestalosti čimbenik rizika je arterijska hipertenzija. Osobe koje imaju povišeni arterijski tlak imaju duplo veći rizik za razvoj insuficijencije od ostatka populacije, a povišeni sistolički tlak predstavlja veći rizik od povišenog dijastoličkog tlaka (19). Hipertenzija predstavlja veći čimbenik rizika za žene nego li muškarce te je najčešći uzrok HFpEF (14,16). Šećerna bolest i pretilost također predstavljaju značajan čimbenik rizika za razvoj srčane

insuficijencije i to češće uzrokuju HFpEF nego HFrEF kod oba spola s tim da su veći rizik za žene (16,19). Ovo su čimbenici rizika koji su preventibilni i na koje možemo utjecati pravilnom edukacijom populacije te liječenjem tih stanja i na taj način smanjiti incidenciju srčanog zatajivanja, ali postoje i čimbenici na koje ne možemo utjecati, a to su starija životna dob, muški spol, kardiomegalija.

Čimbenici koji utječu na funkciju klijetke, srčano punjenje i ritam čine odlučujuće uzroke. Tu u prvom redu ubrajamo kardiomiopatije koje dovode do poremećaja funkcije klijetki. Idiopatska dilatativna kardiomiopatija uzrokuje sistoličku disfunkciju lijeve klijetke te se pronalazi u do 50% slučajeva srčanog zatajivanja. Iako sam naziv bolesti sugerira da ne znamo točan uzrok ona može bit posljedica virusne infekcije, toksina, tahiaritmija ili može biti nasljedna, a jednako pogađa oba spola (19,21). Hipertrofična kardiomiopatija nasljedna je bolest koju karakterizira hipertrofija lijeve klijetke zbog čega nastupi dijastolička disfunkcija dok je ejekcijska frakcija normalna do povišena (22). Najrjeđa kardiomiopatija je restriktivna kardiomiopatija koja uzrokuje dijastoličku disfunkciju te ima vrlo lošu prognozu. Srčano zatajivanje može biti uzrokovano poremećajima punjenja koji nastaju kao posljedica hipertenzije, insuficijencije i stenozе srčanih zalistaka te srčane tamponade. Do zatajivanja vode tlačno i volumno opterećenje srca. Tlačno opterećenje je uzrokovano stenozom aortnog i plućnog zaliska, a volumno opterećenje je uzrokovano insuficijencijom zalistaka i drugih stanja koja vode do hipervolemije (23). Kao čest uzrok insuficijencije nalaze se i poremećaji srčanog ritma, češće tahiaritmije, ali i bradiaritmije mogu bit uzrok.

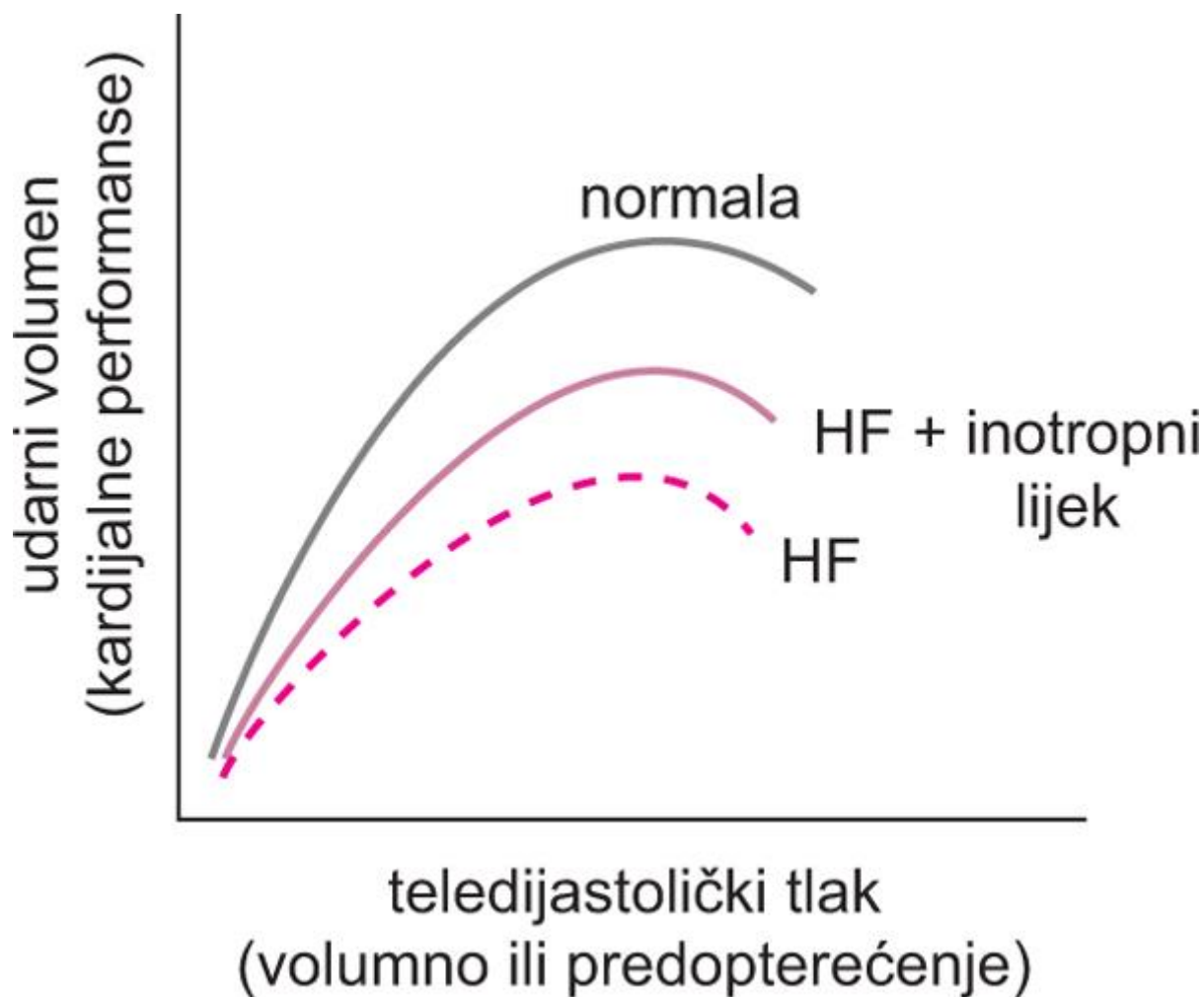
Percipitirajući čimbenici su faktori koji uzrokuju dekompenzaciju stabilnih pacijenata koji imaju već potvrđenu dijagnozu HF ili koji imaju podležeću srčanu bolest. Ti faktori se mogu podijeliti na srčane i izvansrčane. U srčane faktore ubrajamo aritmije, akutni infarkt te upotreba ionotropnih lijekova kao što su blokatori kalcijevih kanala, beta blokatori, antiaritmici. U ekstrakardijalne uzroke ubrajamo infekcije, najčešće dišnog sustava, plućnu emboliju, stres, operacije, anemiju i ne pridržavanje propisane terapije (19,24).

## **1.4 Patofiziologija**

Patofiziologija srčanog zatajivanja obuhvaća kompleksne procese u kojem sudjeluju hemodinamske, neurohormonalne i strukturne promjene te rezultira smanjenim minutnim volumenom.

### **1.4.1 Hemodinamske promjene**

S hemodinamskog stajališta srčana insuficijencija može nastati zbog sistoličke ili dijastoličke disfunkcije, a često je prisutna i kombinacija obje. Sistolička disfunkcija podrazumijeva smanjenu kontraktilnost lijeve klijetke što znači da srce izbacuje manji udarni volumen (25). Kako bi se održao srčani minutni volumen koji je umnožak udarnog volumena i frekvencije aktiviraju se kompenzacijski mehanizmi. Prvi mehanizam je Frank-Starling mehanizam gdje se udarni volumen povećava na račun povećanja predopterećenja, odnosno povećanja volumena i tlaka na kraju dijastole koje rastezanjem sarkomera povećava snagu kontrakcije. On ovisi o kontraktilnosti miokarda; ako je smanjena kontraktilnost krivulja koja opisuje mehanizam je položena i pomaknuta u desno što znači da je povećanje udarnog volumena razmjerno manje od povećanja dijastoličkog volumena i tlaka (Slika 1) (26). Drugi mehanizam je aktivacija neurohormonalnog sustava, odnosno renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) i aktivacija simpatikusa. RAAS uzrokuje retenciju natrija i vode te uzrokuje perifernu vazokonstrikciju i na taj način povećava povrat krvi u srce (predopterećenje), a aktivacija simpatičkog adrenergičkog sustava povećava minutni volumen na račun povećanja srčane frekvencije. Treći mehanizam je remodeliranje srca odnosno hipertrofija srčanog mišića i povećanje volumena klijetki. Ovi kompenzacijski mehanizmi u početku održavaju srčani minutni volumen, ali ukoliko se uzrok oštećenja srca ne liječi oni napreduju te predstavljaju dodatno opterećenje za srce i dovode do pogoršanja funkcije (26,27).



**Slika 1.** Krivulja Frank-Starling mehanizma u normalnom srcu i u srčanom zatajivanju (HF) (preuzeto s Hrvatska P d o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Zatajivanje srca [Internet].)

Dijastolička disfunkcija označava poremećaj punjenja klijetki. Može nastati kao posljedica smanjenje relaksacije, smanjenog elastičnog povlačenja i povećane napetosti klijetke. Kontraktilnost klijetke je normalna te su udarni volumen i ejeckijska frakcija očuvani, ali se klijetke se pune pod povećanim tlakom. Na grafu tlak - volumen klijetke petlja je pomaknuta prema gore što znači da je za isti volumen na kraju dijastole tlak veći (26,28). Povišeni tlak se prenosi na pretklijetku i plućne vene te uzrokuje plućnu kongestiju i plućni edem. Iako je u dijastoličkoj disfunkciji očuvana ejeckijska frakcija i udarni volumen, a u sistoličkoj disfunkciji normalno punjenje klijetke, s vremenom jedna disfunkcija utječe i dovodi do disfunkcije druge komponentne srčanog ciklusa te se stoga srčano zatajivanje može smatrati kao jedan spektar, a sistolička i dijastolička disfunkcija njegova dva krajnja fenotipa (28).

U dijastoličkoj disfunkciji očuvana je ejeckijska frakcija što ne znači da je to sinonim za HFpEF. Kod dijastoličke disfunkcije osnovni poremećaj je poremećaj punjenja klijetki te njegova dijagnoza ne ovisi o LVEF niti o prisutnosti simptoma kao za HFpEF. Dijastolička disfunkcija normalan je dio starenja, nalazimo je kod velikog broja ljudi koji nemaju zatajenje srca, ali predstavlja faktor rizika za razvoj HFpEF (29).

#### **1.4.2 Neurohormonalne promjene**

Oštećenje srčane funkcije dovodi do pada srčanog minutnog volumena i tlaka te preko baroreceptora dovodi do aktivacije simpatičkog adrenergičkog sustava, RAAS te otpuštanja citokina i drugih vazoaktivnih supstanci (30). Simpatički sustav preko  $\beta$ -receptora povećava srčanu frekvenciju i kontraktilnost, a preko  $\alpha$  receptora uzrokuje vazokonstrikciju i povećava povrat krvi i tlačno opterećenje. Uloga RAAS-a je povećanje predopterećenja pojačanom retencijom vode i natrija djelovanjem aldosterona i antidiuretičkog (ADH) hormona te povećan povrat krvi i redistribucija krvotoka djelovanjem angiotenzina II (31). U početku ovi mehanizmi kompenziraju narušenu srčanu funkciju i održavaju srčani minutni volumen, ali s vremenom zbog produljenje aktivacija sustava dolazi do desenzibilizacije  $\beta$  receptora, povećane potrebe za kisikom što dovodi do srčane ishemije, aktivacije signalnih putova za hipertrofiju srca i apoptozu miocita te povećavaju rizik od aritmija što u konačnici dodatno naruši funkciju srca (30,31).

U srčanom zatajivanju dokazana je povišena razina proupalnih citokina, naročito TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-10 te njihovih receptora. Njihova koncentracija raste s pogoršanjem srčane funkcije i povezana je s većim mortalitetom, ali povišene razine citokina ne uzrokuju srčanu insuficijenciju, nego pridonose njenoj progresiji (30,32).

#### **1.4.3 Remodeliranje srca**

Remodeliranje srca je cjelovita degeneracijska preobrazba miokarda koja nastaje kao odgovor na ozljedu srca ili povećanu napetost srčanog mišića, a uključuje procese apoptoze, nekroze, hipertrofije, dilatacije i fibroze srčanog tkiva pod utjecajem neuroendokrinih, parakrinih i autokrinih faktora (33,34).

Napetost srčanog mišića proporcionalna je tlaku u srčanim šupljinama i polumjeru srčanih šupljina, a obrnuto proporcionalna debljini srčane stijenke. U sistoličkoj disfunkciji kako bi se održao udarni volumen povećava se volumno opterećenje klijetke na kraju dijastole što dovodi do povećanja polumjera klijetke i posljedično povećanja napetosti, a u dijastoličkoj disfunkciji zbog poremećaja punjenja klijetki uz isti volumen povećan je tlak na kraju dijastole

što opet rezultira povećanjem napetosti. Oštećenje srčane funkcije i povećanje napetosti aktivira kompenzacijske mehanizme koji aktiviraju signalne putove te dovode do remodeliranja srca. Kardiomiociti su terminalno diferencirane stanice zbog čega bilo kakvo oštećenje vodi u apoptozu i nekrozu. Stoga preostali neoštećeni kardiomiociti hipertrofiraju kako bi kompenzirali manjak stanica. U podlozi prethodno navedenih mehanizama leži aktivacija neurohormonskog sustava, proupalnih citokina, protoonkogenih te oslobađanja faktora rasta u miokardu. Aktivacijom fibroblasta dolazi do pojačanog odlaganja kolagena u intersticijski prostor što dovodi do povećanja udjela vezivnog tkiva u srčanom mišiću. Posljedično tome, neizbježno dolazi do pogoršanja već narušene dijastoličke funkcije, a s vremenom se, zbog volumnog opterećenja, naknadno razvija dilatacija ventrikula (26,35).

Procesi remodeliranja srca razlikuju se kod HFpEF i HFrEF. Kod HFpEF češće nalazimo koncentričnu hipertrofiju miokarda gdje je povećana debljina srčane stijenke, povećan je omjer masa/volumen klijetke te relativna debljina stijenke dok je volumen na kraju dijastole normalan. Za HFrEF češće nalazimo ekscentričnu hipertrofiju miokarda u kojoj prevladava dilatacija klijetke; povećana je masa lijeve klijetke, dok su debljina stijenke i omjer masa/volumen sniženi te je volumen na kraju dijastole povišen (29).

### **1.5 Simptomi i znakovi**

Dijagnoza srčanog zatajivanja temelji se na prisutnosti tipičnih simptoma i znakova. Simptomi su slični bez obzira na ejekcijsku frakciju. U tipične simptome ubrajamo dispneju, ortopneju, parkosizmalnu noćnu dispneju, smanjenu toleranciju napora i periferni edemi, a tipični znakovi su povišeni jugularni tlak, hepatojugularni refluks, prisutnost S3 srčanog tona te lateralni pomak srčanog apeksa. Osim tih simptoma pacijenti se mogu prezentirati i s drugim, manje tipičnim simptomima i znakovima koji su prikazani u Tablici 3 (1,36).

Simptomi su posljedica povišenja tlaka u srčanim šupljinama koji se prenosi se na pluća i periferiju te zbog toga nastaju plućni i periferni edemi, a intolerancija napora, umor i slabost su posljedica smanjenog srčanog volumena i mikrovaskularne disfunkcije.

Kod pretežno ljevostranog oštećenja dominiraju simptomi zbog plućne kongestije odnosno dispneja, ortopneja, kašalj, umor, intolerancija napora, pad kognitivnih funkcija, dok kod pretežno desnostranog srčanog zatajivanja se javljaju mučnina, distenzija abdomena, bolovi u desnom hemiabdomenu, edemi potkoljenica te povećanje tjelesne težine (37).



**Tablica 3.** Klinički simptomi i znakovi zatajivanja srca

<b>SIMPTOMI</b>	<b>ZNAKOVI</b>
<b>Tipični</b>	<b>Specifični</b>
Dispneja Ortopneja Parkosizmalna noćna dispneja Smanjena tolerancija napora Umor Oticanje gležnjeva	Povišeni jugularni venski tlak Hepatojugularni refluks S3 srčani ton Lateralno pomaknut apikalni impuls
<b>Manje tipični</b>	<b>Manje specifični</b>
Noćni kašalj Osjećaj napuhanosti Gubitak apetita Smanjena kognitivna funkcija Depresija Palpitacije Sinkopa Vrtoglavica Bendopneja	Povećanje tjelesne težine(>2kg/tjedno) Gubitak tjelesne težine Kaheksija Srčani šum Periferni edemi Plućne krepitacije Tahikardija Nepravilni puls Tahipneja Hepatomegalija Ascites Oligurija Smanjena razlika sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka

### 1.6 Dijagnoza

Prema ESC smjernicama zatajivanje srca je klinički sindrom što znači da bi se nekome postavila dijagnoza srčane insuficijencije osoba mora imati prisutne simptome (dispneja, umor, periferni edemi) i/ili znakove zatajivanja. S obzirom da ti simptomi nisu specifični isključivo za srčano zatajivanje nego mogu biti posljedica drugih stanja, postavljanje dijagnoze predstavlja izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi stoga se slijede ESC kriteriji za postavljanje dijagnoze. Za HFrEF i HFmrEF postoje dva dijagnostička kriterija, a to su prisutnost simptoma i znakova zatajivanje te ultrazvučno određena ejijska frakcija lijeve klijetke, dok za HFpEF

uz ta dva postoje i dva dodatna kriterija, a to su povišene vrijednosti natriuretskog peptida i objektivno dokazana strukturna i/ili funkcionalna abnormalnost srca (dijastolička disfunkcija, povišeni tlakovi punjenja) (Tablica 4) (1).

**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 2. Barem jedan od sljedećih kriterija: a) Povezana strukturna srčana bolest b) Dijastolička disfunkcija

Osim kriterija za postavljanje dijagnoze, ESC je predložio i algoritam za obradu pacijenata kojima se sumnja na srčanu insuficijenciju (38). Svim pacijentima koji se jave s tipičnim simptomima potrebno je uzeti temeljitu povijest bolesti i napraviti fizikalni pregled. U anamnezi potrebno je obratiti pažnju i procijeniti faktore rizika za razvoj srčanog zatajivanja kao što su dugogodišnja hipertenzija, kardiomiopatije, bolesti zalistaka, šećerna bolest, pretjerana konzumacija alkohola ili korištenje kardiotskičnih lijekova (1). Tijekom fizikalnog pregleda trebamo obratiti pažnju na tipične znakove zatajivanja, a to su nabrekle vratne vene, krepitacije nad plućima, srčani šum, čujan S3 srčani ton i periferni edemi. Od znakova u fizikalnom pregledu najveću specifičnost ima čujan S3 ton (39). Nakon anamneze i pregleda potrebno je snimiti elektrokardiogram (EKG) koji nema specifične promjene ukoliko se radi o insuficijenciji, ali uredan EKG može isključiti sumnju na srčani uzrok simptoma. Ukoliko osoba ima simptome/znakove, rizične faktore i promjene u EKG-u sljedeći korak je određivanje N-terminalnog moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-Terminal pro-brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP*) ili moždanog natriuretskog peptida (engl. *Brain Natriuretic Peptide, BNP*) u plazmi.

BNP je peptid koji se uglavnom oslobađa iz lijeve klijetke kao odgovor na prekomjerno istezanje zbog tlačnog ili volumnog opterećenja. Oslobađa se u formi prohormona (proBNP) koji se onda cijepa na biološki aktivan BNP koji ima 32 aminokiseline i na neaktivni NT-

proBNP koji ima 76 aminokiselina. NT-proBNP i BNP imaju veliku negativnu prediktivnu vrijednost te se stoga koriste za isključenje zatajivanja srca. Gornja granica NT-proBNP-a za isključiti zatajivanje srca u neakutnom zbiljanju je 125 pg/ml, a u akutnom zbiljanju 300 pg/ml, dok je za BNP gornja granica u neakutnom zbiljanju 35 pg/ml, a u akutnom zbiljanju 100 pg/ml (40). Vrijednosti ovih markera nisu povišene samo u zatajivanju nego i u drugim stanjima kao što su viša životna dob, plućna embolija, bubrežno zatajenje, sepsa, metabolički i hormonalni poremećaji. Kod pretilih osoba vrijednosti su niže nego očekivane, te pretilost više utječe na vrijednosti BNP nego NT-proBNP. Ovi biomarkeri se koriste za isključenje zatajivanje, procjenu ozbiljnosti stanja, procjenu prognoze i praćenje odgovora na terapiju (1,2,41).

Ukoliko NT-proBNP i BNP nisu dostupni u bolnici ili su povišeni idući korak u dijagnostici zatajivanja je transtorakalni ultrazvuk srca kojim određujemo ejekcijsku frakciju te na osnovu nje određujemo tip zatajivanja. Ultrazvukom osim EF možemo određivati veličine klijetki, prisutnost i tip hipertrofije, funkciju zalistaka, pokretljivost miokarda, prisutnost ožiljka i drugo što pomaže u dijagnostici HFpEF. Ako ehokardiografijom ne možemo sa sigurnošću postaviti dijagnozu srčane insuficijencije možemo napraviti dodatne pretrage kao što su rendgenski snimak srca i pluća, transezofagealni ultrazvuk srca, stres ehosonografija, magnetska rezonanca, kompjuterizirana tomografija, pozitronska emisijska tomografija srca (1,40).

## **1.7 Liječenje**

Ciljevi liječenja kroničnog srčanog zatajivanja su smanjenje mortaliteta i morbiditeta, ublažavanje simptoma te poboljšanje kvalitete života. Dosada je smanjenje morbiditeta i mortaliteta ostvareno jedino u skupini HFrfEF. Za pacijente s HFmrEF, s obzirom da je ta klasifikacija tek nedavno uvedena, još nisu provedena randomizirana klinička ispitivanja koja bi potvrdila specifičnu terapiju stoga se preporučuje primjena lijekova kao i za HFrfEF. Pacijenti s HFpEF su uglavnom starije osobe s brojnim komorbiditetima te za sada nije pronađena terapija koja bi poboljšala kliničke ishode stoga je liječenje zatajivanja usmjereno na ublažavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života (1,42).

### **1.7.1 Farmakološko liječenje**

Lijekovi koji poboljšavaju preživljenje i smanjuju rizik od hospitalizacije su lijekovi koji blokiraju neurohormonski odgovor, odnosno beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi*), blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin II type 1 receptor blockers, ARB*), angiotenzin

receptor- neprilizin inhibitor (engl. *angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI*) te antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists, MRA*). Prema zadnjim istraživanjima, još jedna skupina lijekova smanjuje mortalitet i dekompenzaciju srčanog popuštanja a to su inhibitor natrij-glukoznog kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2 inhibitor*) (1).

Beta blokatori su prva linija liječenja HFrEF jer dokazano smanjuju ukupni mortalitet, mortalitet od kardiovaskularnih uzroka (KV mortalitet), stopu hospitalizacije te ublažavaju simptome. Iz te skupine za liječenje HFrEF se koriste metaprolol, bisoprolol, nebivolol i karvedilol. Liječenje beta blokatorima treba započeti što prije nakon postavljanja dijagnoze srčanog zatajivanja te dozu lijeka treba postupno povećavati do maksimalno podnošljive doze (43,44). Uz beta blokatore pacijentima treba odmah prepisati i ACEi, također u maksimalno podnošljivoj dozi. Ukoliko pacijenti ne toleriraju ACEi kao zamjena se može propisati ARNI. Prema ESC smjernicama iz 2021.godine ARNI se može propisati i kao prva linija terapije jer je u PARADIGM-HF studiji pokazao bolju učinkovitost od enalapрила (1). Kombinacija sakubitril/valsartan je u usporedbi s enalaprilom smanjila stopu hospitalizacije, KV mortalitet, ukupni mortalitet i poboljšala kvalitetu života u pacijenata s HFrEF. Također, ARNI je usporio pad glomerularne filtracije, smanjio stopu hiperkalijemije, smanjio potrebu za diureticima Henleove petlje i u pacijenata s dijabetesom smanjio potrebu za inzulinskom terapijom. Inhibicijom neprilizina povećava se koncentracija natriuretskog peptida što dovodi do molekularne kaskade koja rezultira smanjenjem upale, apoptoze miocita, hipertrofije i fibroze lijeve klijetke (45). Od nuspojava uzrokuje češće simptomatsku hipotenziju, stoga ukoliko pacijenti ne podnose dobro ni ACEi ni ARNI propisuje im se ARB. Kandesartan smanjuje KV mortalitet i stopu hospitalizacije, ali ne smanjuje ukupni mortalitet kao ni jedan lijek iz ove skupine. Uz ACEi i beta blokatore pacijentima se preporučuje i uzimanje MRA koji također utječe na morbiditet i mortalitet. Iz te skupine ESC preporučuju spironolakton i eplerenon koji imaju dokazani učinak na stopu smrtnosti i pogoršanje zatajivanja. Bolja opcija bio bi eplerenon jer je selektivniji za receptore aldosterona te uzrokuje manju stopu ginekomastije od spironolaktona. Ove tri skupine lijekova (ACEi/ARNI/ARB, beta blokator i MRA) čine osnovnu terapiju za sve pacijente s HFrEF. Prema najnovijim smjernica za još jednu skupinu lijekova je dokazano da smanjuje morbiditet i mortalitet te da poboljšavaju kvalitetu života, a to su SGLT2 inhibitori. Iz te skupine za liječenje srčane insuficijencije odobreni su dapagliflozin i empagliflozin. Ovi lijekovi u početku mogu izazvati reverzibilan pad

glomerularne filtracije i veću učestalost genitalnih gljivičnih infekcija koje se mogu spriječiti boljom osobnom higijenom (1,46).

Osim lijekova koji utječu na klinički ishod srčanog zatajivanja i produljuju preživljenje pacijenata koriste se i lijekovi koji ublažavaju simptome. U prvom redu to su diuretici. Oni smanjuju kongestiju i poboljšavaju simptome i znakove popuštanja srca. Najčešće se propisuju diuretici Henleove petlje i tiazidni diuretici, s tim da diuretici Henleove petlje imaju prednost pred tiazidnim jer uzrokuju intenzivniju diurezu i manju stopu hipokalijemije i hiponatrijemije koje su povezane s većim mortalitetom. Ova skupina lijekova ima isti učinak bez obzira na ejskijsku frakciju lijeve klijetke stoga se primjenjuje u svim tipovima zatajivanja. Cilj je terapije postići euvolemiju s najnižom dozom diuretika te educirati pacijente da sami korigiraju terapiju kako bi izbjegli prekomjerno smanjenje punjenja srca i hipotenziju (1,47).

Prema ESC smjernicama osim ovih lijekova u posebnim skupinama pacijenata mogu se koristiti i drugi lijekovi koji imaju nižu razinu dokaza da smanjuju stopu smrtnosti i hospitalizacije. Ivabradin, blokator If kanala u sinus čvoru, se može propisati pacijentima koji su u sinus ritmu, imaju LVEF nižu od 35% i frekvenciju veću od 75 otkucaja u minuti, ali tek nakon što liječenje maksimalno podnošljivim dozama beta blokatora ne pokaže rezultate. Kombinacija hidralazin i izosorbid dinitrat se preporučuje pacijentima s HFrEF koji ne toleriraju ni ACEi, ARNI ni ARB. Digoksin se može razmotriti za liječenje pacijenata s HFrEF u sinus ritmu i pacijenata koji imaju simptomatsko zatajivanje te fibrilaciju atrijsku, ali treba biti oprezan u njegovoj primjeni jer ima uzak terapijski prozor. Još dva lijeka su u fazi istraživanja te se zasada mogu preporučiti kao dodatak standardnoj terapiji za smanjenje stope hospitalizacije a to su vericiguat, topljivi stimulator gvanilat ciklaze te omecamtiv mecarbil, aktivator srčanog miozina (1,43).

Za liječenje HFmrEF nisu provedena randomizirana klinička ispitivanja, ali na osnovu dosadašnjih istraživanja ESC preporučuje liječiti ove pacijente s diureticima za olakšanje simptoma, a za smanjenje smrtnosti i dekompenzacije preporučuju se ACEi, ARB, ARNI, MRA i beta blokatori.

Za pacijente s HFpEF su provedena brojna istraživanja, ali nije pronađen nijedan lijek koji produljuje preživljenje, stoga je terapija usmjerena na olakšavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života. S obzirom da se većinom radi o starijim osobama s brojnim komorbiditetima ESC smjernice preporučuju liječenje komorbiditeta, dakle održavanje normotenzije, euglikemije, kontrola ritma i frekvencije u pacijenata s atrijskom fibrilacijom, liječenje anemije

i kroničnog bubrežnog zatajivanja. U ovoj skupini pacijenta kao uspješna metoda liječenja se pokazala promjena životnih navika odnosno održavanje normalne tjelesne težine, bavljenje tjelesnom aktivnošću te dijeta primjerena zdravstvenom stanju (1,42).

### **1.7.2 Invazivne metode liječenja**

Veliki udio pacijenta sa srčanim zatajenjem umru iznenadnom smrću uzrokovanom aritmijama. U svrhu prevencije iznenadne smrti i smanjenja smrtnosti zbog svih uzroka preporučuje se ugradnja implatibilnog kardioverter defibrilatora (engl. *implantable cardioverter-defibrillators, ICD*) ili srčana resinkronizacijska terapija (engl. *Cardiac resynchronization therapy, CRT*). ICD se preporučuje kao sekundarna prevencija u pacijenata s HFrEF koji su preživjeli ventrikularnu aritmiju koja je izazvala hemodinamsku nestabilnost te čije je očekivano preživljenje dulje od jedne godine. Preporučuje se i kao primarna prevencija u pacijenata s ishemijskom srčanom bolesti ili dilatacijskom kardiomiopatijom koji imaju ejskijsku frakciju manju ili jednaku od 35%, simptomatsko zatajivanje (NYHA II-III) unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji duljoj od tri mjeseca i čije je očekivano preživljenje dulje od jedne godine. CRT se preporučuje simptomatskim pacijentima kako bi se olakšali simptomi i smanjio mortalitet i morbiditet. Ugrađuje se pacijentima u sinus ritmu s ejskijskom frakcijom manjom ili jednakom od 35%, čiji je QRS kompleks veći od 130ms te koji imaju simptome (NYHA status II-III) unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji dužoj od tri mjeseca. Pacijentima koji imaju uznapredovalo srčano zatajivanje (NYHA status IV), koji nisu kandidati za transplantaciju srca i koji imaju komorbiditete koji skraćuju životni vijek i čije je očekivano preživljenje manje od godinu dana nemaju benefit od terapije ICD-om ili CRT-om (1).

### **1.7.3 Nefarmakološko liječenje**

Pacijentima sa srčanim popuštanjem za poboljšanje kvalitete života i smanjenje morbiditeta i mortaliteta osim redovnog uzimanja terapije bitna je i promjena životnih navika. Za ove pacijente postoji preporuka ograničenog unosa soli i tekućine na <1g soli dnevno te do 2l tekućine kako ne bi volumno opteretili srce (48). Također prema istraživanjima bitna je i tjelesna aktivnost; dokazano je da dugoročna aerobna aktivnost pozitivno utječe na remodeliranje srca (49).

S obzirom da je jedan od najčešćih razloga hospitalizacije pacijenata neredovito uzimanje terapije, ulaže se puno truda kako bi se povećala adherencija pacijenata (24). ESC smjernice predlažu redovite kontrole pacijenata u klinikama specijaliziranim za liječenje zatajivanja, optimalno svako šest mjeseci, kućni posjeti patronažne službe, davanje fiksnih

kombinacija lijekova ukoliko je moguće, praćenje pacijenata putem telemedicine, odnosno uporaba aplikacija i sličnih alata kako bi se pratilo opće stanje pacijenta te edukacija pacijenata kako da se skrbe za sebe, da znaju prilagoditi dozu lijekova, prepoznati rane znakove dekompenzacije i sl. (1,42).

## **2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA**



## **2.1 Ciljevi istraživanja**

1. Utvrditi najčešće propisivane lijekove u otpusnoj terapiji bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca hospitaliziranih u KBC-u Split.
2. Utvrditi prati li propisana terapija zadnje ESC smjernice za liječenje zatajivanja srca.
3. Utvrditi dobno-spolnu raspodjelu bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca s očuvanom, srednje očuvanom i sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

## **2.2 Hipoteza istraživanja**

1. U pacijenata s kroničnim zatajivanjem srca najčešće se koristi medikamentozna terapija.
2. U pacijenta s HFrEF najčešće propisivani lijekovi su Beta blokatori, ACEi/ARNI/ARB i MRA.
3. U liječenju pacijenata s HFpEF i HFmrEF koriste se iste skupine lijekova kao i za liječenje HFrEF, ali s manjom učestalošću.

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

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

Prema ustroju ovo istraživanje je retrospektivna opažajna studija na prigodnom uzorku bolesnika. U istraživanje su uključeni bolesnici hospitalizirani zbog simptoma zatajivanja srca u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 2022. do 2023. godine, a dio su Hrvatskog Registra pacijenata sa zatajivanjem srca. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine s obzirom na ejeckijsku frakciju lijeve klijetke prema smjernicama Europskog Kardiološkog Društva iz 2021.godine. U studiju je uključeno 115 pacijenta, od toga 60 pacijenta ima srčano zatajivanje sa sniženom ejeckijskom frakcijom, 18 pacijenata ima srčano zatajivanje sa srednje očuvanom ejeckijskom frakcijom, a 37 pacijenata ima srčano zatajivanje s očuvanom ejeckijskom frakcijom. Pacijenti bez poznate ejeckijske frakcije i oni koji su umrli za vrijeme hospitalizacije nisu uključeni u studiju.

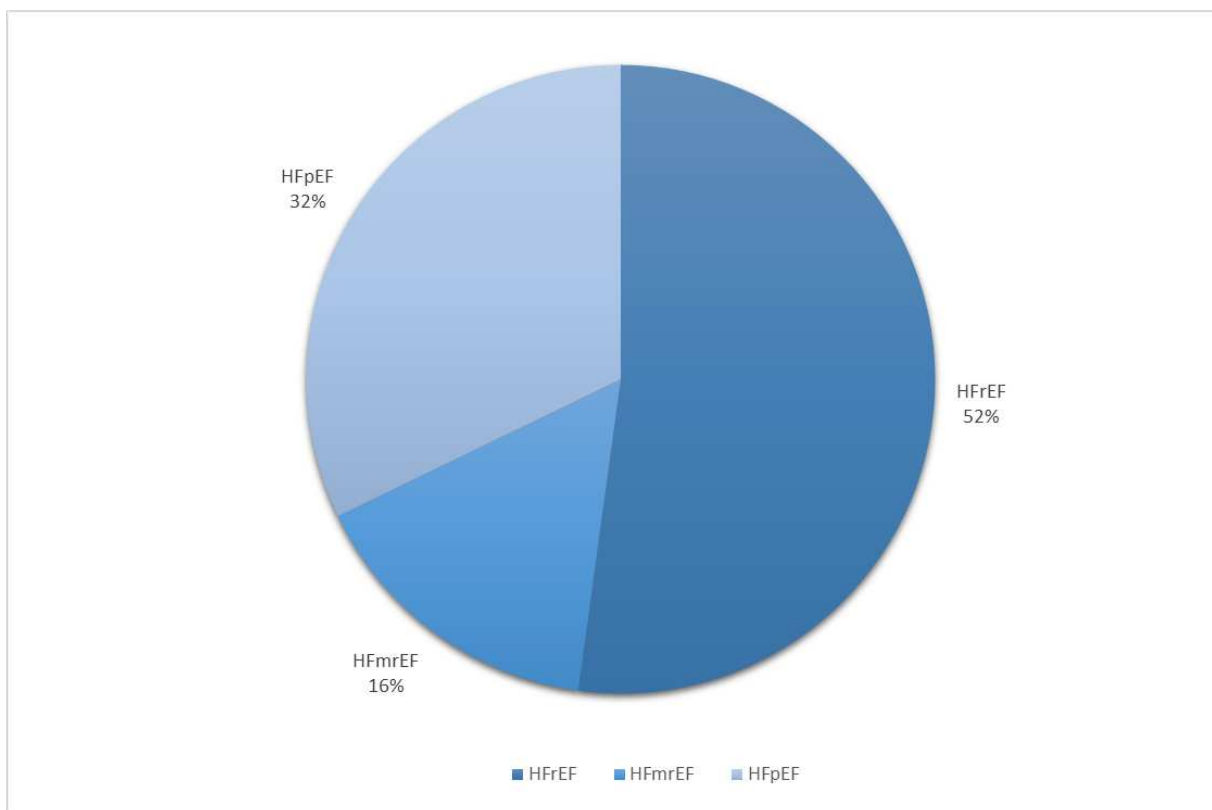
### **3.2 Metode i obrada podataka**

Za prikupljanje podataka korišteni su medicinski zapisi pacijenata uzeti iz Hrvatskog registra bolesnika sa zatajivanjem srca te su se unosili u tablicu programa Microsoft Excel 2016. Od podataka gledali smo laboratorijske nalaze (vrijednosti NTpro-BNP), ultrazvučne parametre (LVEF), najčešće simptome s kojima su se pacijenti javljali te otpusnu terapiju.

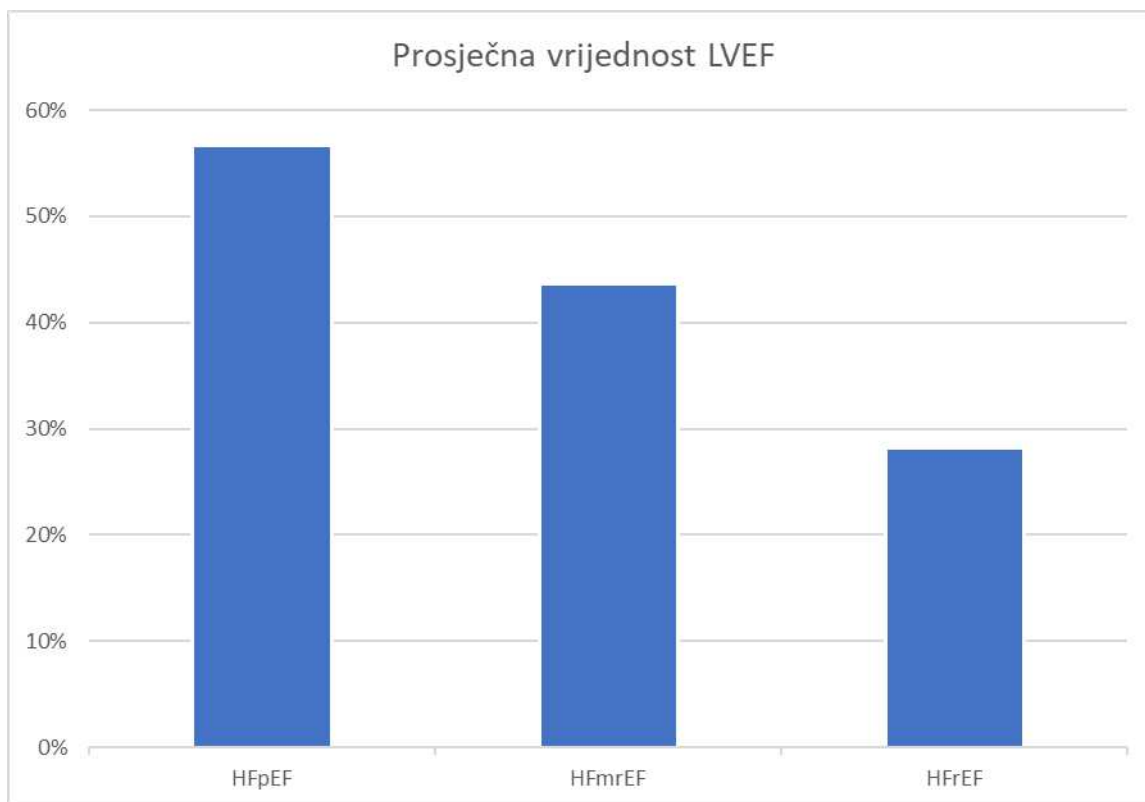
Podaci su statistički obrađeni u programu Microsoft Excel, 2016 (Microsoft Inc, USA) i softverski paket IBM SPSS Statistics, version 20 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Kvantitativne vrijednosti su prikazane kao prosječna vrijednost i standardna devijacija, a nominalne varijable su prikazane kao cijeli broj i postotak. Za usporedbu varijabli korišten je Fisherov test, a statistička značajnost je postavljena na vrijednost  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U ovo istraživanje uključeno je 115 pacijenata, od toga 76 (66%) muškaraca i 39 (34%) žena. Prosječna dob pacijenata je  $73 \pm 10,7$  godine. Pacijenti su podijeljeni u tri skupine prema ejeckijskoj frakciji lijeve klijetke prema smjernicama Europskog Kardiološkog Društva iz 2021.godine. U skupini pacijenata s očuvanom ejeckijskom frakcijom bilo je 37 pacijenata (32%) te je prosječna vrijednost ejeckijske frakcije bila 57%. U skupini pacijenata sa srčanim zatajivanjem sa srednje očuvanom ejeckijskom frakcijom bilo je 18 (16%) pacijenata te je njihova prosječna ejeckijska frakcija iznosila 44%, a u skupini pacijenata sa srčanim zatajivanjem sa sniženom ejeckijskom frakcijom bilo je 60 (52%) pacijenata s prosječnom ejeckijskom frakcijom 28% (Slika 2, Slika 3).



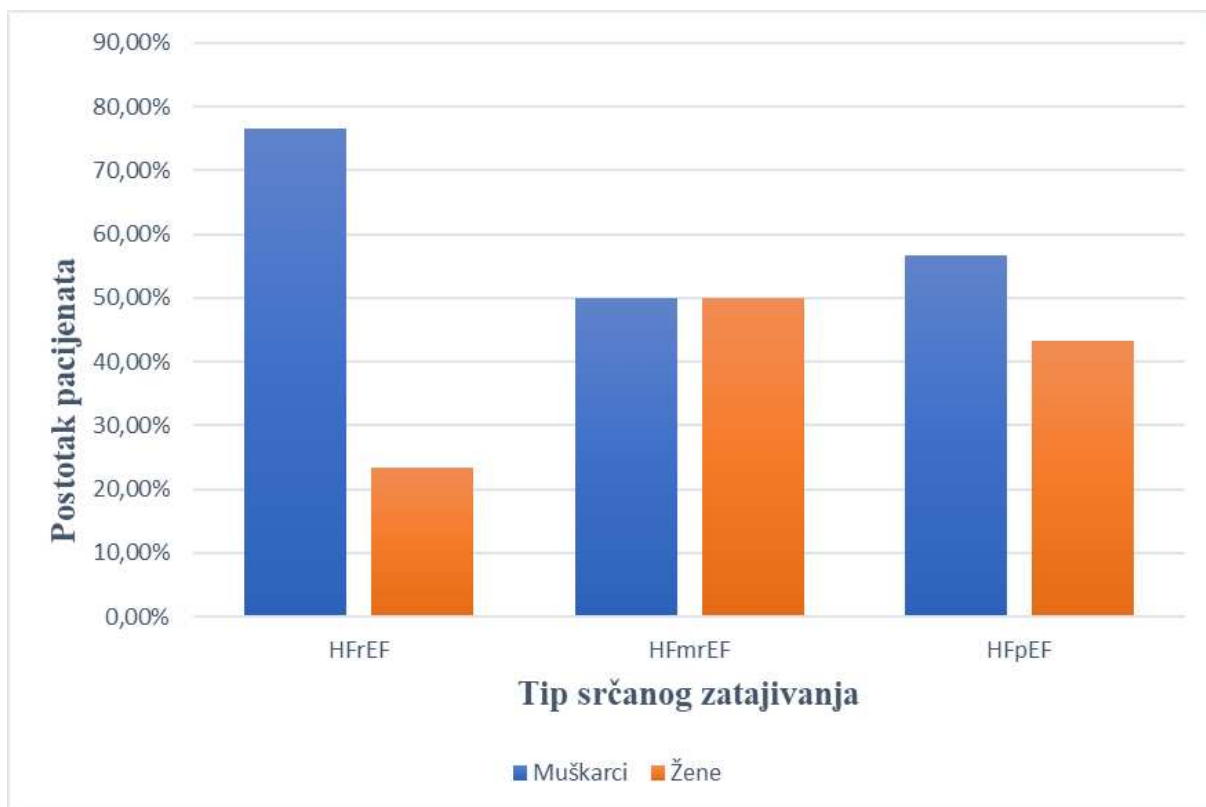
**Slika 2.** Udio pacijenta po skupini s obzirom na ejeckijsku frakciju. Kratice: HFrEF- srčano zatajivanje sa sniženom ejeckijskom frakcijom, HFmrEF- srčano zatajivanje sa srednje očuvanom ejeckijskom frakcijom, HFpEF- srčano zatajivanje s očuvanom ejeckijskom frakcijom



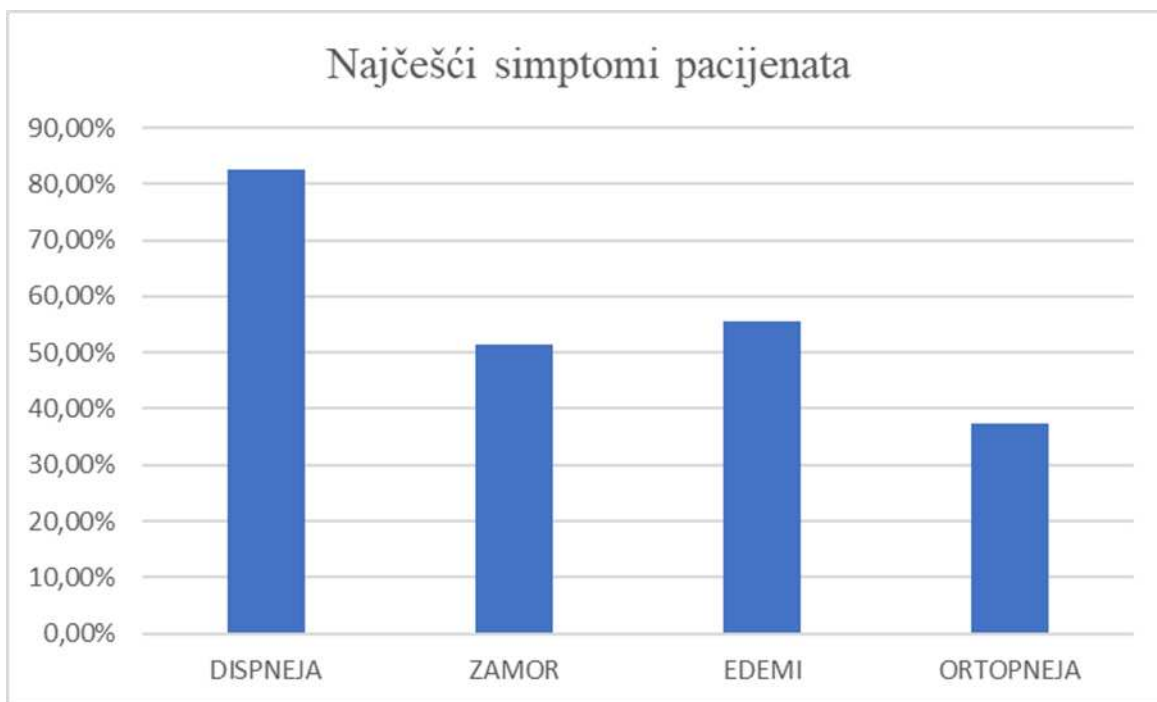
**Slika 3.** Prosječna vrijednost ejekeijske frakcije lijeve klijetke u pojedinoj skupini pacijenta. Kratice: LVEF- ejekeijska frakcija lijevog ventrikula, HFrEF- srčano zatajivanje sa sniženom ejekeijskom frakcijom, HFmrEF- srčano zatajivanje sa srednje očuvanom ejekeijskom frakcijom, HFpEF- srčano zatajivanje s očuvanom ejekeijskom frakcijom

U skupini pacijenata s HFrEF od 60 pacijenata bilo je 46 muškaraca (77%) i 14 žena (23%). U skupini pacijenata s HFmrEF bilo je 9 (50%) muškaraca i 9 (50%) žena, a u skupini pacijenata s HFpEF bio je 21 (57%) muškarac i 16 (43%) žena (Slika 4).

Pacijenti uključeni u studiju bili su hospitalizirani najčešće zbog dekompenzacije kroničnog popuštanja srca. Prezentirali su se u najvećem broju slučajeva s dispnejom koju je imalo 95 (83%) pacijenata, zatim edemi potkoljenica koji su bili prisutni u 64 (56%) pacijenta, zamor je imalo 59 (51%) pacijenata i ortopneju 43 (37%) pacijenta (Slika 5). Prosječna vrijednost NT-proBNP pri prijemu je bila 11551.



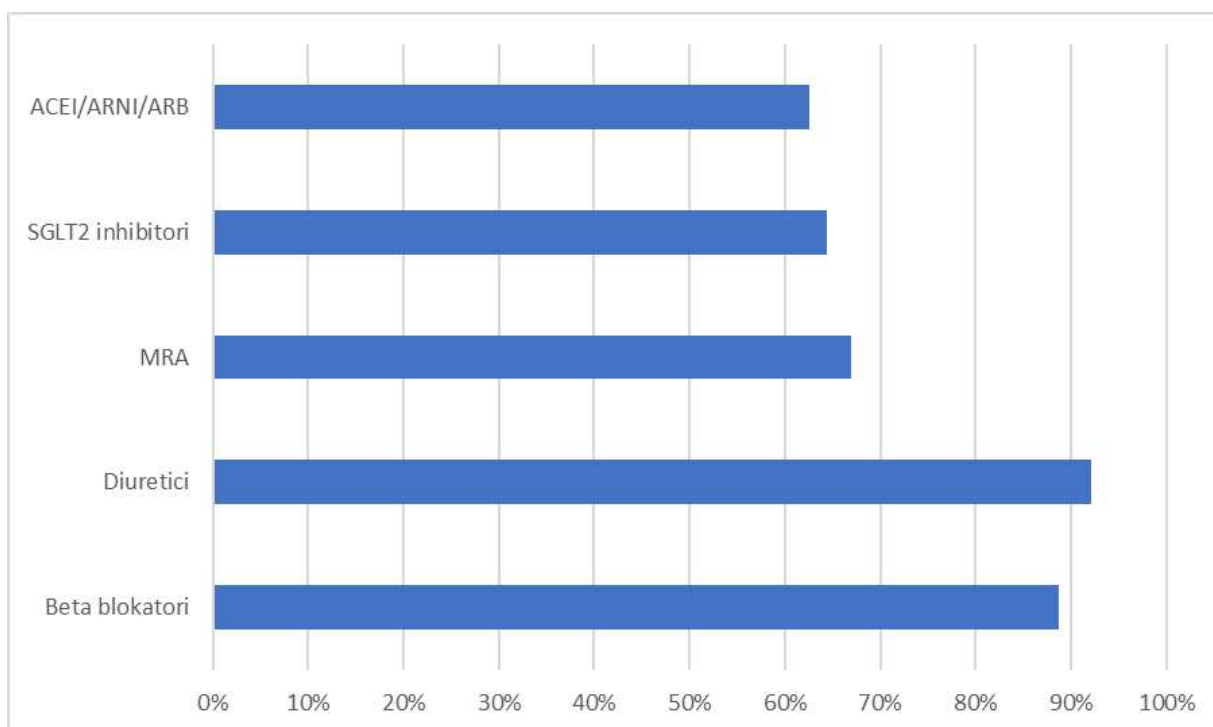
**Slika 4.** Podjela pacijenta po spolu unutar svake skupine. Kratice: HFrEF- srčano zatajivanje sa sniženom ejeckijskom frakcijom, HFmrEF- srčano zatajivanje s srednje očuvanom ejeckijskom frakcijom, HFpEF- srčano zatajivanje s očuvanom ejeckijskom frakcijom



**Slika 5.** Najčešći simptomi pacijenata

Pacijentima koji su bili hospitalizirani u KBC-u Split u protekloj godini zbog zatajivanja srca u otpusnoj terapiji najčešće su propisivani diuretici, njih je primalo 106 (92%) pacijenata, zatim beta blokatori su propisani za 102 (89%) pacijenta. Treći propisani lijek po učestalosti su antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) koji su propisani za 77 (67%) pacijenata, SGLT2 inhibitori su propisani za 74 (64%) pacijenta i 72 (63%) pacijenta su primala jedan od lijekova koji djeluju na RAAS sustav (ACEi, ARNI ili ARB) (Slika 6).





**Slika 6.** Najčešće propisani lijekovi. Kratice: ACEi- inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARNI- angiotenzin receptor- neprilizin inhibitor, ARB- blokator angiotenzinskih receptora, SGLT2 inhibitor- inhibitor natrij-glukoznog kotransportera 2, MRA- antagonist mineralokortikoidnih receptora

Podjela otpusne terapije po skupinama pacijenata s obzirom na ejekcijsku frakciju prikazana je u Tablici 5. Najčešće propisivana skupina lijekova su bili beta blokatori koje je primalo 57 (95%) pacijenata s HF<sub>r</sub>EF i 17 (94%) pacijenata s HF<sub>m</sub>rEF, dok su u skupini s HF<sub>p</sub>EF bili druga skupina lijekova po učestalosti i primalo ih je 28 (76%) pacijenata. Diuretici su najčešće propisivani lijekovi u skupini s HF<sub>p</sub>EF gdje ih je primalo 35 (95%) pacijenata i u skupini s HF<sub>r</sub>EF gdje ih uzimalo, kao i beta blokatore, 57 (95%) bolesnika. U skupini s HF<sub>m</sub>rEF su druga najčešća propisivana skupina lijekova koju je primalo 17 (78%) pacijenata. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora treći su po zastupljenosti lijek u svim skupinama, njega je primalo 48 (80%) pacijenata s HF<sub>r</sub>EF, 12 (67%) pacijenata s HF<sub>m</sub>rEF i 17 (46%) pacijenata s HF<sub>p</sub>EF. Sljedeći po zastupljenosti je lijek iz skupine ACEi/ARNI/ARB koje je primalo 47 (78%) pacijenata s HF<sub>r</sub>EF, 12 (67%) pacijenata s HF<sub>m</sub>rEF i 13 (35%) pacijenata s HF<sub>p</sub>EF. Najmanje zastupljeni lijek u svim skupinama je SGLT2 inhibitor koji je propisan za 47 (78%) pacijenata s HF<sub>r</sub>EF, 10 (56%) pacijenata s HF<sub>m</sub>rEF te 10 (27%) pacijenata s HF<sub>p</sub>EF. U

propisivanju diuretika nije postojala statistički značajna razlika ( $P=0.067$ ) među skupinama, dok za beta blokatore, MRA, ACEi/ARNI/ARB i SGLT2 inhibitore postoji statistički značajna razlika među skupinama ( $P=0.018$ ,  $P=0.003$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ), oni su se propisivali značajno manje u pacijenata s HFpEF nego u pacijenata s HFrEF i HFmrEF. U skupini s HFrEF 42 (70%) pacijenta su primala istovremeno beta blokatore, ACEi/ARNI/ARB i MRA kako predlažu ESC smjernice za sve pacijente s HFrEF.

**Tablica 5.** Podjela najčešće propisivanih lijekova po skupinama pacijenata

	HFpEF(N=37)	HFmrEF(N=18)	HFrEF(N=60)	$P^*$
Beta blokatori	76%(N=28/37)	94%(N=17/18)	95%(N=57/60)	0.018
ACEi <sup>a</sup> /ARNI <sup>b</sup> /ARB <sup>c</sup>	35%(N=13/37)	67%(N=12/18)	78%(N=47/60)	<0.001
MRA <sup>d</sup>	46%(N=17/37)	67%(N=12/18)	80%(N=48/60)	0.003
SGLT2 <sup>e</sup> inhibitori	27%(N=10/37)	56%(N=10/18)	78%(N=47/60)	<0.001
Diuretici	95%(N=35/37)	78%(N=14/18)	95%(N=57/60)	0.067

Podaci su prikazi kao postotci i brojevi

\*Fisherov test

<sup>aa</sup> Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor*)

<sup>b</sup> Angiotenzin receptor- neprilizin inhibitor (engl. *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor*)

<sup>c</sup> Blokator angiotenzinskih II receptora (engl. *Angiotensin II receptor blockers*)

<sup>d</sup> Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*)

<sup>e</sup> Inhibitor natrij-glukoznog kotransportera 2 (engl. *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*)

Terapiju uređajem u protekloj godini primilo je 19 (17%) pacijenata, od toga implatibilni kardiodefibrilator (ICD) je dobilo 7 pacijenata, a srčanu resinkronizacijsku terapiju (CRT) 12 pacijenata. ICD je primijenjen u 5 pacijenata s HFrEF i 2 pacijenata s HFpEF, a CRT je primijenjen u 8 pacijenata s HFrEF, 3 pacijenta s HFpEF i 1 pacijenta s HFmrEF.

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju sudjelovalo je 115 pacijenata koji su bili hospitalizirani u KBC-u Split u periodu od 2022.godine do 2023.godine zbog srčanog zatajivanja. Od 115 pacijenata 66% su bili muškarci, a 34% pacijenata su bile žene što odgovara epidemiološkim podacima da srčano zatajivanje češće pogađa muškarce (8). Prosječna dob pacijenata bila je 73 godine što također odgovara dosadašnjim istraživanjima da je srčano zatajivanje sindrom koji češće pogađa stariju populaciju (50).

Pacijenti uključeni u istraživanje podijeljeni su u tri skupine prema ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke sukladno ESC smjernicama iz 2021.godine. Najviše pacijenata imalo je srčano zatajivanje sa sniženom ejekcijskom frakcijom, njih 52%, 32% pacijenata imalo je srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom, a 16% pacijenata je imalo srčano zatajivanje sa srednje očuvanom ejekcijskom frakcijom. Podaci našeg istraživanja o raspodjeli pacijenata u skupine prema EF odstupaju od podataka iz najnovijih epidemioloških istraživanja prema kojima najviše pacijenata sa srčanim zatajivanjem ima HFpEF; njegova prevalencija čini 40-50% svih pacijenata (50). Tu razliku možemo objasniti činjenicom da smo u naše istraživanje uključili pacijente koji su bili hospitalizirani zbog srčanog popuštanja, a prema provedenim istraživanjima stopa hospitalizacije je veća u skupini pacijenata s HFrEF nego li u skupini s HFpEF (14).

Svaka skupine pacijenata podijeljena je na podskupine s obzirom na spol. U skupini s HFrEF muškarci su činili 76% pacijenata, a žene 24%, dok su u skupini s HFmrEF muškarci i žene činili po 50% pacijenata, a u skupini s HFpEF bilo je 56% muškaraca i 44% žena. Raspodjela po spolu unutar skupine s HFrEF se podudara s epidemiološkim podacima gdje muškarci imaju veću incidenciju HFrEF od žena. Za skupinu pacijenta s HFpEF podjela po spolu odstupa od dostupnih epidemioloških podataka prema kojima se HFpEF češće javlja kod žena nego muškaraca. Mogući uzrok takvog odstupanja je mali uzorak pacijenata koji ne predstavlja cjelokupnu populaciju pacijenata s HFpEF.

Većina pacijenata je hospitalizirana zbog naglog pogoršanja već postojećeg kroničnog zatajivanja srca te su se prezentirali s tipičnim simptomima kao što su dispneja, ortopneja, edemi i zamor. Dispneju je imalo 83% pacijenata, periferne edeme 56%, zamor 51% pacijenata, a najmanje pacijenata je imalo ortopneju koja se javila u 37%. Kurmani i Squire su napravili pregled akutnog srčanog zatajivanja koje je pokazalo da znatno više pacijenata ima akutno pogoršanje kroničnog srčanog popuštanja nego zatajivanje srca de novo te da se većina tih

pacijenata prezentira sa simptomima kongestije (dispneja, ortopneja, edemi) što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (8).

U našem istraživanju cilj je bio usporediti propisanu otpusnu terapiju u KBC-u Split sa zadnjim ESC smjernicama za liječenje kroničnog zatajivanja srca. Gledali smo propisivanje lijekova koji dokazano smanjuju morbiditet i mortalitet, a to su beta blokatori, MRA, SGLT2 inhibitori, ACEi, ARNI i ARB. Lijekove ACEi, ARNI i ARB smo promatrali kao jednu skupinu lijekova jer svi djeluju na RAAS sustav te se pacijentima propisuje jedan od tih lijekova. ACEi je preporučen kao prva linija liječenja pacijenata s zatajivanjem srca. ARNI se koristio kao zamjena u slučaju nepodnošenja terapije ACEi, ali se prema najnovijim smjernicama može propisati i kao prva linija terapija, dok je ARB skupina lijekova i dalje preporučena kao druga linija liječenja. Osim ovih lijekova gledali smo i propisivanje diuretika kao najčešće simptomatske terapije. S obzirom da prema istraživanjima ove skupine lijekova smanjuju morbiditet i mortalitet samo u pacijenata s HFrEF očekivali smo da će biti najviše propisvani upravo u toj skupini pacijenata, što su rezultati istraživanja i pokazali (1). Najnovije smjernice preporučuju trojnu terapiju (beta blokator, MRA i ACEi/ARNI/ARB) kao osnovnu terapiju za sve pacijente s HFrEF koju je u našoj populaciji pacijenata s HFrEF primalo 70% pacijenata. S obzirom da nije provedeno dovoljno istraživanja za liječenje pacijenata s HFmrEF ESC smjernice preporučuju koristiti iste skupine lijekova kao i za HFrEF. U ovom istraživanju vidjeli smo da je skupina pacijenata s HFmrEF primala lijekove kao i skupina s HFrEF, ali u nešto manjem postotku. Za pacijente s HFpEF još uvijek nije pronađena terapija koja bi učinkovito smanjila morbiditet i mortalitet stoga ESC preporučuje simptomatsko liječenje te liječenje komorbiditeta što smo vidjeli i u našem istraživanju gdje su najčešća propisana skupina lijekova bili diuretici koje je primalo 95% pacijenata, dok su ostale skupine lijekova bile statistički značajno manje propisane.

Što se tiče invazivne terapije, gledali smo koliko pacijenata je primilo uređaj za liječenje poremećaja ritma, ICD ili CRT. Među našim pacijentima 19 ih je imalo ugrađen jedan od ova dva uređaja. ICD je imalo 7 pacijenata, od toga 5 pacijenata s HFrEF i 2 pacijenta s HFpEF, dok je CRT primilo 12 pacijenata, od toga 8 s HFrEF, 3 pacijenta s HFpEF i 1 pacijent s HFmrEF. Prema ESC smjernicama, u liječenju zatajivanja srca, terapija uređajem se preporuča u svrhu smanjenja rizika iznenadne smrti te smanjenje morbiditeta i mortaliteta samo pacijentima s HFrEF. Iako pacijenti s HFpEF i HFmrEF nemaju indikacije za ugradnju ovih uređaja moramo napomenuti da je većina obavljenih istraživanja uključivala pacijente s LVEF nižom od 40% te da je samo mali broj pacijenata u nekim studijama imao EF veću od 40% te

da je u tim istraživanjima ishod pacijenata s  $EF > 40\%$  bio sličan ishodu pacijenata sa sniženom ejekcijskom frakcijom (51). Također, moramo napomenuti da pacijenti s HFpEF imaju više komorbiditeta od kojih neki mogu biti indikacija za ugradnju uređaja što bi moglo objasniti naše rezultate.

Naša studija ima određena ograničenja. Prvo ograničenje bio bi uzorak od 115 pacijenata koji nije reprezentativan za populaciju pacijenata sa srčanim zatajivanjem. Drugo ograničenje bi bilo što smo gledali samo hospitalizirane pacijente; za iduće studije koje bi pratile propisanu terapiju pacijenata liječenih u KBC-u Split bilo bi poželjno uključiti i pacijente koji se prate ambulantno. Na taj način dobili bi reprezentativniji uzorak te bi mogli pratiti i uspješnost terapije s obzirom da se ambulantno prate pacijenti koji dobro odgovaraju na terapiju te imaju stabilnu bolest. Također, bilo bi poželjno osim usporedbe propisivanja skupina lijekova pratiti i doze propisanih lijekova jer pacijenti koji uzimaju manje doze od preporučenih imaju lošije ishode (52). Za kraj, kao izvor podataka koristili smo otpusna pisma koja nisu sadržavala sve relevantne informacije, za neke pacijente nisu navedene vrijednosti ejekcijske frakcije zbog čega su bili isključeni iz studije te bi za ubuduće bilo poželjno imati registar u kojem će biti navedeni razlozi zbog kojeg pacijentima nije propisana smjernicama preporučena terapija.

## **6. ZAKLJUČAK**



U skladu s rezultatima doneseni su sljedeći zaključci:

1. Srčano zatajivanje je sindrom koji češće pogađa muškarce nego žene.
2. Prevalencija srčanog zatajivanja veća je u starijoj životnoj dobi.
3. Najčešći simptomi akutnog pogoršanja kroničnog zatajivanja su dispneja, periferni edemi, zamor i ortopneja.
4. Najčešće propisivani lijekovi u kroničnom srčanom zatajivanju su diuretici, zatim beta blokatori, pa MRA, SGLT2 inhibitori i ACEi/ARNI/ARB.
5. U skupini pacijenta s HFrEF najčešće se propisuju beta blokatori i diuretici, zatim MRA pa SGLT2 inhibitori i ACEi/ARNI/ARB.
6. Pacijenti s HFpEF i HFmrEF primaju iste skupine lijekova kao i pacijenti s HFrEF, ali s manjom učestalošću.
7. Pacijenti su najčešće liječeni farmakološkom terapijom, a manji udio pacijenta je primio terapiju uređajem, to jest ICD i CRT.

## **7.LITERATURA**

1. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, i sur. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European J of Heart Fail.* 2022;4–131.
2. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of Clinical Medicine.* 2016:62.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, i sur. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure.* 2021;23:352–80.
4. Kosaraju A, Goyal A, Grigороva Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
5. Athilingam P, D'aoust R, Zambroski C, McMillan SC, Sahebzemani F. Predictive Validity of NYHA and ACC/AHA Classifications of Physical and Cognitive Functioning in Heart Failure. *International Journal of Nursing Science.* 2013;3:22–32.
6. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J.* 1994;15:303–10.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, i sur. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation.* 2013;128:1810–52.
8. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14:385–92.
9. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research.* 2022;118:3272–87.

10. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, i sur. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28:1682–90.
11. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342–56.
12. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:115–7.
13. Choi HM, Park MS, Youn JC. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med*. 2018;34:11–43.
14. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, i sur. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:1574–85.
15. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, i sur. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139–596.
16. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, i sur. Sex differences in heart failure. *European Heart Journal*. 2019;40:3859–3868c.
17. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, i sur. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e665–72.
18. Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2014;20:90–4.
19. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:250–9.
20. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk Factors for Heart Failure: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med*. 2009;122:1023–8.
21. Hazebroek M, Dennert R, Heymans S. Idiopathic dilated cardiomyopathy: possible triggers and treatment strategies. *Neth Heart J*. 2012;20:332–5.

22. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 2017;121:749–70.
23. Ashraf H. Characteristics of patients with preserved, mildly reduced and reduced ejection fraction heart failure treated in Split [Internet] [info:eu-repo/semantics/masterThesis]. University of Split. School of Medicine; 2022 [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:139212>
24. Salam AM, Sulaiman K, Alsheikh-Ali AA, Singh R, AlHabib KF, Al-Zakwani I, i sur. Precipitating Factors for Hospitalization with Heart Failure: Prevalence and Clinical Impact Observations from the Gulf CARE (Gulf aCute heArt failuRe rEgistry). *Med Princ Pract.* 2020;29:270–8.
25. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Zatajivanje srca [Internet]. [cited 2023 Jun 10]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/zatajivanje-srca-i-kardiomiopatije/zatajivanje-srca>
26. Gamulin Stjepan, Marušić Matko, Zdenko Kovač. *Patofiziologija*. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018. 1209 p.
27. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology.* 2012;21:365–71.
28. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2013;2013:824135.
29. 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;53:e9646.
30. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:263–76.
31. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:30–8.
32. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:i90–3.

33. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure: Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4:98–108.
34. Miličić D, Čatipović-Veselica K. Suvremena načela u dijagnostici i liječenju zatajivanja srca. *Medicus*. 2003;12:121–32.
35. Xie M, Burchfield JS, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128:388–400.
36. Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure and Ejection Fraction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115/>
37. Heart Failure - Symptoms | NHLBI, NIH [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 11]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-failure/symptoms>
38. Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L. Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. – što je novo? *Medicus*. 2016;25:199–206.
39. 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. *Acad Emerg Med*. 2016;23:223–42.
40. Marković D. Utjecaj liječenja karvedilolom u bolesnika sa zatajivanjem srca sa srednje očuvanom i očuvanom ejekcijskom frakcijom [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. University of Split. School of Medicine; 2019 [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:504403>
41. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1820.
42. Upadhyaya B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2019;43:145–55.
43. Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, De Angelis A, Torella D, Urbanek K, i sur. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacological Research*. 2022;175:106035.

44. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Filardi PP. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *European Journal of Internal Medicine*. 2021;88:9–14.
45. Książczyk M, Lelonek M. Angiotensin receptor/neprilysin inhibitor—a breakthrough in chronic heart failure therapy: summary of subanalysis on PARADIGM-HF trial findings. *Heart Fail Rev*. 2020;25:393–402.
46. Rashid AM, Khan MS, Fudim M, DeWald TA, DeVore A, Butler J. Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101596.
47. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, i sur. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21:137–55.
48. Patel Y, Joseph J. Sodium Intake and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9474.
49. Chen YM, Li ZB, Zhu M, Cao YM. Effects of exercise training on left ventricular remodelling in heart failure patients: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2012;66:782–91.
50. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. *afp*. 2012;85:1161–8.
51. Ahmed T. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Can Device Therapy Be Our Option? *Cureus*. 12(3):e7323.
52. Sabouret P, Attias D, Beauvais C, Berthelot E, Bouleti C, Gibault Genty G, i sur. Diagnosis and management of heart failure from hospital admission to discharge: A practical expert guidance. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2022;71:41–52.

## **8.SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Utvrditi najčešće propisivane lijekove u otpusnoj terapiji bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca hospitaliziranih u KBC-u Split prošle godine te prati li propisana terapija zadnje ESC smjernice.

**Ispitanici i postupci:** U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 115 bolesnika hospitaliziranih u kliničkom bolničkom centru Split zbog zatajivanja srca, od toga 60 pacijenata ima srčano zatajivanje sa sniženom ejskijskom frakcijom (HFrEF), 18 pacijenata ima srčano zatajivanje sa srednje očuvanom ejskijskom frakcijom (HFmrEF) te 37 pacijenata s očuvanom ejskijskom frakcijom (HFpEF). Podaci o bolesnicima nalaze se u tablicama programa Microsoft Excell. Obrada podataka izvršena je u programu Microsoft Excell i softverski paket IBM SPSS Statistics, version 20.

**Rezultati:** Od 115 pacijenata 66% su činili muškarci, a 34% pacijenata su bile žene. Prosječna dob pacijenata je 73 godine. Najčešće propisivani lijekovi su bili diuretici (92%), zatim beta blokatori (89%), MRA (67%), SGLT2 inhibitori (64%) i ACEi/ARNI/ARB (63%). U pacijenata s HFrEF najčešći su bili beta blokatori (95%) i diuretici (95%), zatim MRA (67%) te SGLT2 inhibitori (78%) i ACEi/ARNI/ARB (78%). Pacijenti s HFpEF su primali najčešće diuretike, dok su se beta blokatori, MRA, SGLT2 inhibitore i ACEi/ARNI/ARB propisivali značajno manje ( $P=0.018$ ,  $P=0.003$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ). Terapiju uređajem primilo je 19 (16,5%) pacijenata, od toga 7 ih je imalo ugrađen implatabilni kardioverter defibrilator (ICD), a 12 pacijenata je imalo srčanu resinkronizacijsku terapiju (CRT).

**Zaključak:** Srčano zatajivanje je klinički sindrom koji više pogađa muškarce i čija incidencija raste s dobi. Najčešće propisivani lijekovi su diuretici, beta blokatori, MRA, ACEi/ARNI/ARB i SGLT2 inhibitori. Ovi lijekovi se najviše propisuju u pacijenata s HFrEF kako ESC smjernice i preporučuju. Osim diuretika koji se jednako propisuju u svim skupinama, ostale skupine lijekova se značajno manje propisuju u pacijenta s HFpEF.

## **9.SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Comparison of the treatment of patients with chronic heart failure in the University Hospital of Split with the latest ESC guidelines for the treatment of heart failure.

**Objective:** The aim of the study is to determine the most frequently prescribed drugs in the discharge therapy of patients with chronic heart failure who were hospitalized in University Hospital of Split last year, and whether the prescribed therapy follows the latest ESC guidelines.

**Subjects and methods:** 115 patients hospitalized in the University Hospital of Split due to heart failure were included in this retrospective study, they were divided into subgroups based on the ejection fraction of the left ventricle. Patient data are extracted from their discharge letter, put in Excell table form and then analyzed with Microsoft Excell program and the IBM SPSS Statistics software package.

**Results:** Out of 115 patients, 66% were men and 34% were women. The average age of the patients is 73 years. The most frequently prescribed drugs were diuretics (92%), followed by beta blockers (89%), MRA (67%), SGLT2 inhibitors (64%) and ACEi/ARNI/ARB (63%). In patients with HFrEF, the most common were beta blockers (95%) and diuretics (95%), followed by MRA (67%), SGLT2 inhibitors (78%) and ACEi/ARNI/ARB (78%). Patients with HFpEF most commonly received diuretics, while beta blockers, MRA, SGLT2 inhibitors and ACEi/ARNI/ARB were prescribed significantly less ( $P=0.018$ ,  $P=0.003$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ). 19 (16.5%) patients received device therapy, of which 7 had an implantable cardioverter defibrillator (ICD), and 12 patients had cardiac resynchronization therapy (CRT).

**Conclusions:** Heart failure is a clinical syndrome that affects men more and whose incidence increases with age. The most commonly prescribed drugs are diuretics, beta blockers, MRA, ACEi/ARNI/ARB and SGLT2 inhibitors. These drugs are mostly prescribed in patients with HFrEF as recommended by the ESC guidelines. Apart from diuretics, which are equally prescribed in all groups, other drug groups are prescribed significantly less in patients with HFpEF.

## **10.ŽIVOTOPIS**

## OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Jelena Stipanović

[REDACTED]

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

[REDACTED]

[REDACTED]

## OBRAZOVANJE

2005. – 2013. Osnovna škola don Lovre Katića, Solin

2013. – 2017. IV. gimnazija Marko Marulić, Split

2017. – 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

## STRANI JEZICI

Engleski

Talijanski

## STRUČNA PRAKSA

Kolovoz 2022., Hospital Universitario Marques de Valdecilla - alergologija