

# Prognostički pokazatelji rehospitalizacija pacijenata sa srčanim zatajavanjem s reduciranom ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke

---

**Tomić, Mato**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:122569>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mato Tomić**

**PROGNOSTIČKI POKAZATELJI  
REHOSPITALIZACIJE KOD  
PACIJENATA SA SRČANIM  
ZATAJIVANJEM S REDUCIRANOM  
EJEKCIJSKOM FRAKCIJOM LIJEVE  
KLIJETKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mato Tomić**

**PROGNOSTIČKI POKAZATELJI  
REHOSPITALIZACIJE KOD  
PACIJENATA SA SRČANIM  
ZATAJIVANJEM S REDUCIRANOM  
EJEKCIJSKOM FRAKCIJOM LIJEVE  
KLIJETKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Kristina Selthofer-Relatić, dr. med.

specijalist interne medicine - kardiolog, Zavod za bolesti srca i krvnih žila,  
Klinički bolnički centar Osijek

izv. prof. dr. sc. na Katedri za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest  
medicine, Medicinski fakultet Osijek

Rad ima 28 listova i 10 tablica.

## **ZAHVALE**

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Kristini Selthofer-Relatić, dr. med., na strpljivosti, suradljivosti i stručnom vodstvu potrebnom za nastanak ovog rada.

Velika hvala Kristini Kralik, prof., na pomoći pri obradi statističkih podataka.

Hvala svim mojim prijateljima iz osnovne i srednje škole koji su uvijek bili uz mene.

Hvala mojim prijateljima i kolegama s fakulteta koji su ovih šest godina učinili lakšim i ljepšim.

Na kraju, hvala mojoj obitelji na trudu, odricanju i bezuvjetnoj potpori i podršci koju su mi pružali sve ove godine. Posebno hvala mojoj majci i sestri koje su i same sudjelovale u izradi diplomskoga rada.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Srčano zatajivanje sa sniženom ejakcijskom frakcijom.....	1
1.1.1. Klinička slika.....	1
1.1.2. Dijagnostika .....	2
1.1.3. Liječenje .....	3
1.1.4. Prognoza.....	3
2. CILJ.....	5
3. ISPITANICI I METODE .....	6
3.1. Ustroj studije .....	6
3.2. Ispitanici.....	6
3.3. Metode.....	6
3.4. Statističke metode .....	6
4. REZULTATI.....	7
5. RASPRAVA .....	13
6. ZAKLJUČAK .....	21
7. SAŽETAK.....	22
8. SUMMARY .....	23
9. LITERATURA.....	24
10. ŽIVOTOPIS .....	28

## KRATICE

NYHA	engl. <i>New York Heart Association</i>
NTproBNP	engl. <i>N-terminal pro b-type natriuretic peptide</i>
EF	ejekcijska frakcija (engl. <i>ejection fraction</i> )
LK	lijeva klijetka (engl. <i>left ventricle</i> )
ACE-inhibitori	inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. <i>angiotensin converting enzyme inhibitors</i> )
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav
TIBC	engl. <i>Total iron binding capacity</i>
UIBC	engl. <i>Unsaturated iron binding capacity</i>
CRP	C-reaktivni protein
EKG	elektrokardiografija
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. <i>Percutaneous coronary intervention</i> )
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. <i>Coronary artery bypass grafting</i> )
ICD	implantabilni kardioverter defibrilator (engl. <i>Implantable cardioverter-defibrillator</i> )
CRT-D	engl. <i>Cardiac resynchronisation therapy defibrillator</i>
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
MCV	engl. <i>mean corpuscular volume</i>
LDL	lipoprotein male gustoće (engl. <i>low-density lipoprotein</i> )
HDL	lipoprotein velike gustoće (engl. <i>high-density lipoprotein</i> )
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobin A <sub>1c</sub>
RR	relativni rizik (engl. <i>relative risk</i> )
eGFR	engl. <i>glomerular filtration rate</i>
STEMI	infarkt miokarda sa ST-elevacijom (engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i> )
KKS	kompletna krvna slika (engl. <i>complete blood count</i> )
Fe	željezo

## 1. UVOD

### 1.1. Srčano zatajivanje sa sniženom ejekcijskom frakcijom

Srčano zatajivanje predstavlja klinički sindrom uzrokovan strukturalnim ili funkcionalnim poremećajima miokarda koji rezultira oštećenjem sistoličke, dijastoličke ili objiju funkcija miokarda. Iako je najčešće uzrokovano bolestima koje zahvaćaju miokard, ono može biti uzrokovano i poremećajima koji zahvaćaju perikard, endokard, srčane zaliske, krvne žile ili je uzrokovano patološkim promjenama srčanog ritma (1). Stanja koja najčešće dovode do srčanog zatajivanja uključuju ishemijsku bolest srca, arterijsku hipertenziju, kardiomiopatije, šećernu bolest, fibrilaciju atriya i dr. (2). Promjene u strukturi ili funkciji srca dovode do smanjene sposobnosti srca kao pumpe, čime ono ne može zadovoljiti potrebe vlastitog organizma.

Srčano zatajivanje može biti akutno ili kronično. Akutno nastaje iznenada, a u podlozi oboljenja najčešće su nagli događaji poput masivnog infarkta miokarda ili rupture papilarnog mišića. To može dovesti do razvoja kardiogenog šoka sa zastojem u sistemnim venama. S druge strane, kronično srčano zatajivanje sporijeg je, ali progresivnog tijeka. Ono je najčešće uzrokovano infarktomiokarda, povišenim krvnim tlakom, kardiomiopatijama, bolestima srčanih zalistaka i sl. Srčano zatajivanje može zahvatiti lijevu, desnu ili obje strane srca. Uslijed toga može doći do zastoja krvi u drugim dijelovima tijela kod desne strane ili u plućima kod zatajivanja lijeve strane srca (3).

Epidemiologija je srčanog zatajivanja u porastu. Srčano zatajivanje zahvaća više od 35 milijuna ljudi širom svijeta, od čega gotovo 6 milijuna živi u Sjedinjenim Američkim Državama. Ono je glavni uzrok svih hospitalizacija, s gotovo milijun hospitalizacija godišnje, kako u Sjedinjenim Američkim Državama, tako i u Europi (4). Ukupna prevalencija u općoj populaciji u razvijenim zemljama iznosi 1 – 2 %. Ona raste proporcionalno porastu dobi bolesnika pa tako manje od 1 % populacije mlađe od pedeset godina boluje od srčanog zatajivanja, dok ono zahvaća i do 10 % populacije starije od sedamdeset godina, s velikim opterećenjem javnozdravstvenog sustava uslijed potrebe za hospitalizacijama i velikim rizikom morbiditeta i mortaliteta (5).

#### 1.1.1. Klinička slika

Srčano zatajivanje karakterizirano je klasičnim simptomima poput dispneje, koja se u početku javlja u naporu, a u uznapredovalom stadiju i u mirovanju, ortopneje koja se javlja u



ležećem položaju, pri čemu bolesnici zauzimaju povišeni položaj ne bi li olakšali disanje, paroksizmalne noćne dispneje koja ih budi iz sna, nikturije, umora i slabosti. Simptomi su najčešće popraćeni znakovima koji uključuju distendirane jugularne vratne vene, auskultacijski nalaz na srcu u obliku trećeg srčanog tona (galopni ritam), bilateralni auskultacijski nalaz na plućima u obliku hropaca, hepatomegaliju i periferne simetrične, tjestaste edeme nogu (6). Također, moguće je izazvati hepatojugularni refleks pritiskom na jetru, što dovodi do povećanja volumena vratnih vena.

Za funkcionalnu klasifikaciju srčanog zatajivanja najčešće se koristi jednostavno kliničko stupnjevanje temeljeno na simptomima, tzv. NYHA klasifikacija (engl. New York Heart Association). NYHA klasifikacija razvrstava bolesnike u četiri stupnja, obzirom na svakodnevna ograničenja do kojih srčano zatajivanje dovodi te javljaju li se simptomi samo pri naporu ili i u mirovanju. Stupnjevi uključuju:

- NYHA I – Nema ograničenja tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje pretjerani umor, dispneju i palpitacije.
- NYHA II – Blaže ograničenje tjelesne aktivnosti bez tegoba u mirovanju. Obična aktivnost dovodi do zamora, palpitacija i dispneje.
- NYHA III – Znatno ograničenje tjelesne aktivnosti, bez tegoba u mirovanju. Pri tome i najmanja aktivnost može dovesti do pokazatelja oboljenja.
- NYHA IV – Nesposobnost provođenja bilo kakve tjelesne aktivnosti bez tegoba. Simptomi zatajivanja srca prisutni su čak i u mirovanju, a veće tegobe vidljive su kod bilo kakve tjelesne aktivnosti (7).

Simptomi su, međutim, nespecifični i otežavaju razlikovanje srčanog zatajivanja od ostalih bolesti. Posebno ih je teško identificirati i interpretirati kod osoba povišene tjelesne mase, u starijih osoba te u bolesnika s kroničnom plućnom bolešću (8). S druge strane, bolesnici mlađe životne dobi često imaju različitu etiologiju, kliničku prezentaciju i ishod bolesti u usporedbi sa starijim bolesnicima (9).

### **1.1.2. Dijagnostika**

U dijagnostici srčanog zatajivanja iznimno je važan klinički pregled jer se već pri pregledu može posumnjati na ovo stanje. Nadalje, kao početni dijagnostički test može se koristiti plazmatska koncentracija natriuretskih peptida (NTproBNP) kao markera srčanog zatajivanja. Gornja granica kod kroničnog srčanog zatajivanja ne smije prelaziti 125 pg/mL

kod NTproBNP-a (engl. N-terminal pro-BNP). Kod akutnog srčanog zatajivanja uzimaju se nešto više razine (NTproBNP 300 pg/mL) (1). Međutim, bolesnikova dob, fibrilacija atrijska, septična stanja ili bubrežna insuficijencija pripadaju čimbenicima koji mogu povisiti plazmatske koncentracije natriuretskih peptida. One mogu biti snižene kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, što smanjuje dijagnostičku vrijednost testa (10). Bolesnici s normalnim plazmatskim koncentracijama natriuretskih peptida najvjerojatnije nemaju srčano zatajivanje, za razliku od onih s povišenim plazmatskim vrijednostima koji zahtijevaju daljnju ehokardiografsku obradu. Ehokardiografija je najkorisniji test u bolesnika sa sumnjom na srčano zatajivanje za postavljanje dijagnoze. Ona nam pruža informacije o funkciji i strukturi miokarda, bolestima srčanih zalistaka, volumenima srčanih komora i hemodinamici (11).

Prema posljednjim smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2016. godine srčano popuštanje dijeli se prema ejekcijskoj frakciji (EF) lijeve klijetke na srčano popuštanje sa sniženom EF (< 40 %), "mid range" EF (40 - 49 %) i očuvanom EF ( $\geq$  50 %) (1).

### **1.1.3. Liječenje**

Srčano zatajivanje vrlo je rijetko izoliran slučaj. Ono je obično povezano s drugim ozbiljnim bolestima, što bitno utječe na stabilnost bolesti i potrebu za rehospitalizacijom. Brojni komorbiditeti značajno pogoršavaju klinički status i prediktori su lošijeg ishoda. Oni mogu utjecati na izbor lijekova za liječenje srčanog zatajivanja. S druge strane, uporaba lijekova za liječenje komorbiditeta može dovesti do pogoršanja srčanog zatajivanja, a moguće su i interakcije između lijekova za liječenje komorbiditeta i same srčane bolesti. Lijekovi koji se najčešće koriste kod srčanog zatajivanja uključuju ACE inhibitore,  $\beta$  – blokatore, blokatore angiotenzinskih receptora i antagoniste aldosterona. Navedeni su lijekovi nužni u liječenju srčanog zatajivanja, ali mogu uzrokovati nuspojave, obično uslijed kardiorrenalnog sindroma te poremećaja provodnog sustava. Jedna od težih nuspojava uključuje hiperkalijemiju koja uzrokuje daljnje pogoršanje srčane funkcije i može dovesti do malignih ventrikulskih aritmija (12). Zbog toga primjena navedenih lijekova zahtijeva oprez.

### **1.1.4. Prognoza**

Na prognozu bolesti i potrebu za hospitalizacijom utječu brojni čimbenici poput životne dobi, spola, etiologije samog srčanog zatajivanja, ejekcijske frakcije, NYHA klasifikacije, koncentracije plazmatskih natriuretskih peptida te prisutnosti komorbiditeta.

U najčešće komorbiditete povezane sa srčanim zatajivanjem ubrajaju se fibrilacija atrijska, astma i kronična opstruktivna plućna bolest, arterijska hipertenzija, koronarna bolest srca, šećerna bolest, periferna arterijska bolest, anemija, hiperlipidemija, maligne bolesti te valvularne srčane greške (13).

Bolesnici hospitalizirani zbog srčanog zatajivanja imaju visok rizik za mnoge druge uzroke rehospitalizacija, osobito za ponovnu hospitalizaciju unutar prvih mjesec dana. Potreba za rehospitalizacijom ujedno je i indikator daljnjeg pogoršanja ejekcijske frakcije lijeve klijetke. Tijekom posljednjih trideset godina napredak liječenja i njegove primjene povećali su preživljavanje i smanjili potrebu za hospitalizacijom u bolesnika sa srčanim zatajivanjem sa sniženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke, iako ishod često nije zadovoljavajući (1).

## **2. CILJ**

Cilj je istraživanja ispitati povezanost bubrežne funkcije, crvene krvne slike, ritma rada srca, markera srčane ishemije, upale i markera srčanog zatajivanja kod bolesnika sa sniženom ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke i potrebom rehospitalizacije.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je presječna studija s povijesnim podacima bolesnika liječenih na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek (14). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek i Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek.

#### 3.2. Ispitanici

U studiju je uključeno 50 bolesnika odrasle dobi od 55 do 89 godina, oba spola, liječenih zbog srčanog zatajivanja sa sniženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (< 40 %) na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek, u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2019. godine.

Isključeni su svi bolesnici s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke višom od 40 %.

#### 3.3. Metode

Relevantni demografski i klinički podatci prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti iz elektroničke baze podataka) Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek. Bilježeni su dob, spol, elektroliti (natrij i kalij), bubrežna funkcija (urea, kreatinin), crvena krvna slika (eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV), ferogram (Fe, TIBC, UIBC, feritin, transferin), upalni parametri (CRP), EKG (ritam rada srca, fibrilacija atrijska (frekvencija)), markeri srčane ishemije (troponini I), marker zatajivanja srca (NTproBNP) i ehokardiografski parametri (ejekcijska frakcija lijeve klijetke (EF LK), dijametar lijeve klijetke u dijastoli i sistoli, dijastolička funkcija i dimenzije lijevog atrijsa).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Povezanost varijabli ocijenili smo Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho) (15). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 50 bolesnika, od kojih je 35 (70 %) muškaraca i 15 (30 %) žena. Medijan je dobi bolesnika 76 godina (interkvartilnog raspona od 66 do 82 godine) u rasponu od 55 do 89 godina. Kod 21 (42 %) bolesnika radi se o prvoj hospitalizaciji, a kod 29 (58 %) bolesnika o rehospitalizaciji. Bolesnici s rehospitalizacijom imali su broj ranijih hospitalizacija medijana 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 2) u rasponu od jedne do pet hospitalizacija. Šećerna se bolest bilježi kod 20 (40 %) bolesnika, arterijska hipertenzija kod njih 40 (82 %), a koronarna bolest kod 27 (54 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na to radi li se o prvoj hospitalizaciji ili o rehospitalizaciji. S obzirom na intervenciju kod koronarne bolesti, 8/27 bolesnika ima perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) ili aortokoronarno premoštenje (CABG), dok ih je 11/27 na konzervativnoj terapiji. Stenoza aortne valvule prisutna je kod 12 (24 %) bolesnika, a mitralna regurgitacija kod njih 7 (14 %), bez značajne razlike u odnosu na broj hospitalizacija (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja bolesnika

	Broj (%) ispitanika			P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	Ukupno	
Spol				
Muškarci	13 (62)	22 (76)	35 (70)	0,36
Žene	8 (38)	7 (24)	15 (30)	
Šećerna bolest	8 (38)	12 (41)	20 (40)	> 0,99
Arterijska hipertenzija	19 (91)	21 (75)	40 (82)	0,27
Koronarna bolest	13 (62)	14 (48)	27 (54)	0,40
Primjena terapije				
Perkutana koronarna intervencija (PCI)	2/13	6/14	8/27	
Konzervativna terapija	7/13	4/14	11/27	0,31
Aortokoronarno premoštenje (CABG)	4/13	4/14	8/27	
Stenoza aortne valvule	3 (14)	9 (31)	12 (24)	0,20
Mitralna regurgitacija	4 (19)	3 (10)	7 (14)	0,43

\*Fisherov egzakti test

Elektrostimulirano je 12 (24 %) bolesnika, 6/12 ima ugrađen implantabilni kardioverter defibrilator (ICD), 5/12 elektrostimulator (engl. pacemaker), a jedan bolesnik CRT-D (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema obliku elektrostimulacije i broja hospitalizacija

	Broj (%) ispitanika			P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	Ukupno	
Elektrostimulacija	3 (14)	9 (31)	12 (24)	0,20
Oblik elektrostimulacije				
Implantabilni kardioverter defibrilator (ICD)	2/3	4/9	6/12	
Elektrostimulator (pacemaker)	1/3	4/9	5/12	> 0,99
Cardiac resynchronisation therapy defibrillator (CRT-D)	0/3	1/9	1/12	
Ukupno	3/3	9/9	12/12	

\*Fisherov egzaktni test

Najučestaliji je komorbiditet kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), kod 10 (20 %) bolesnika, a značajno je više bolesnika s upalom pluća (Fisherov egzaktni test, P = 0,03) koji su prvi put hospitalizirani (Tablica 3).

Tablica 3. Prisutni komorbiditeti u odnosu na broj hospitalizacija

Komorbiditeti	Broj (%) ispitanika			P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	Ukupno	
Non-Hodgkinov limfom	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Karcinom dojke	2 (9)	0	2 (4)	0,17
Karcinom prostate	0	2 (7)	2 (4)	0,50
Kronična opstruktivna plućna bolest	3 (14)	7 (24)	10 (20)	0,49
Plućna silikoza	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Gastritis	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Moždani udar	2 (9)	4 (14)	6 (12)	> 0,99
Anemija	1 (5)	2 (7)	3 (6)	> 0,99
Periferna arterijska bolest	0	2 (7)	2 (4)	0,50
Tumor mokraćnog mjehura	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Upala pluća	4 (19)	0	4 (8)	<b>0,03</b>
Reumatoidni artritis	1 (5)	0	1 (2)	0,42
Stenoza unutarnje karotidne arterije	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Hipertireoza	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Polipi debelog crijeva	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Aneurizma abdominalne aorte	1 (5)	0	1 (2)	0,42
St. post nefrektomija	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Trombofilija	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Plućna tromboembolija	0	2 (7)	2 (4)	0,50
Duboka venska tromboza	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Kolagenoza	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Bazocelularni karcinom	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99

Vrijednosti su krvnog tlaka za sistolički tlak medijan 120 mmHg (interkvartilnog raspona od 110 do 131 mmHg), a dijastoličkog 70 mmHg (interkvartilnog raspona od 64 do 80 mmHg). Frekvencija je srca izmjerena EKG-om medijana 94 (interkvartilnog raspona od 83 do 114), s tim da je značajno niža u skupini bolesnika s rehospitalizacijom (Mann Whitney U test, P = 0,04) (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti krvnog tlaka kod bolesnika s obzirom na broj hospitalizacija

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	Ukupno	
Sistolički krvni tlak	128 (110 – 158)	120 (106,5 – 130)	120 (110 – 131)	0,09
Dijastolički krvni tlak	70 (67 – 100)	70 (63 – 80)	70 (64 – 80)	0,38
Frekvencija srca – EKG	100 (92 – 121)	90 (71 – 109)	94 (83 – 114)	<b>0,04</b>

\*Mann Whitney U test

Sinusni ritam uočava se kod 24 (48 %) bolesnika, a fibrilacija atriya kod 26 (52 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na broj hospitalizacija (Tablica 5).

Tablica 5. EKG ritam u odnosu na broj hospitalizacija

EKG ritam	Broj (%) ispitanika			P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	Ukupno	
Sinusni ritam	10 (48)	14 (48)	24 (48)	> 0,99
Fibrilacija atriya	11 (52)	15 (52)	26 (52)	
Ukupno	21 (100)	29 (100)	50 (100)	

\*Fisherov egzaktini test

Među vrijednostima markera srčane ishemije (troponin I) i srčanog zatajivanja (NTproBNP) nema značajnih razlika u odnosu na broj hospitalizacija (Tablica 6).

Tablica 6. Vrijednosti troponina i NTproBNP u odnosu na broj hospitalizacija

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	
Troponin I	0,051 (0,024 – 0,186)	0,191 (0,041 – 0,554)	0,10
NTproBNP	4537 (3091 – 10469)	8422 (2935,5 – 17144)	0,26

\*Mann Whitney U test



Nema značajnih razlika u bubrežnoj funkciji, lipidogramu, crvenoj krvnoj slici, upalnim parametrima, ferogramu i elektrolitima u odnosu na broj hospitalizacija (Tablica 7).

Tablica 7. Biokemijski pokazatelji u odnosu na broj hospitalizacija

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	
<b>Crvena krvna slika</b>			
Eritrociti	4,32 (4,1 - 4,8)	4,46 (4,1 - 4,96)	0,86
Hemoglobin	138 (117,5 - 147,5)	134 (119,5 - 146)	0,52
Htc	0,41 (0,4 - 0,4)	0,4 (0,36 - 0,43)	0,55
MCV	90,1 (83,6 - 95,8)	87,2 (84,1 - 89,6)	0,20
<b>GUK</b>	<b>7,5 (6,4 - 10,3)</b>	<b>7 (5,5 - 9,6)</b>	<b>0,35</b>
<b>Ferogram</b>			
Željezo (Fe)	3,3 (n = 1)	5,2 (2,9 - 12)	-
TIBC	24,1 (n = 1)	56,25 (26,78 - 60,6)	-
UIBC	63,5 (n = 1)	52,2 (22,88 - 58,43)	-
Feritin	28,6 (n = 1)	342,15 (6,45 - 509,78)	-
Transferin	3,14 (n = 1)	1,67 (n = 1)	-
<b>Elektroliti</b>			
Natrij	139 (137,5 - 140,5)	139 (134 - 141)	0,40
Kalij	4,3 (3,8 - 4,6)	4,2 (4 - 4,6)	0,59
<b>Bubrežna funkcija</b>			
Urea	7,9 (5,8 - 12,1)	8,4 (7,3 - 13,4)	0,37
Kreatinin	93 (77 - 139)	98 (82,5 - 135)	0,81
<b>C-reaktivni protein</b>	<b>12,2 (3,9 - 38,2)</b>	<b>7,7 (3,4 - 17,4)</b>	<b>0,21</b>
<b>Lipidogram</b>			
Kolesterol	3,46 (3,2 - 5,2)	3,4 (2,8 - 4,5)	0,13
LDL	2,13 (1,9 - 3,3)	2,1 (1,6 - 2,4)	0,17
HDL	1,14 (0,8 - 1,3)	0,9 (0,8 - 1,1)	0,09
Trigliceridi	1,13 (0,92 - 1,42)	1,02 (0,8 - 1,2)	0,14

\*Mann Whitney U test

Značajno su veće vrijednosti dijametra lijeve klijetke tijekom sistole (Mann Whitney U test, P = 0,003) medijana 51 (interkvartilnog raspona od 49 do 55) kod bolesnika koji su na rehospitalizaciji u odnosu na one kojima je prva hospitalizacija, kao i diastolička disfunkcija, koja je kod rehospitaliziranih bolesnika značajno veća u odnosu na one koji su hospitalizirani prvi put (Mann Whitney U test, P = 0,04) (Tablica 8).

Tablica 8. Ehokardiografski pokazatelji prema broju hospitalizacija

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prva hospitalizacija	Rehospitalizacija	
Ejekcijska frakcija lijeve klijetke	30 (25 - 35)	27 (21 - 32)	0,18
Dijametar lijeve klijetke u dijastoli	56 (49,5 - 60)	59,5 (54,3 - 63,8)	0,09
Dijametar lijeve klijetke u sistoli	46 (40 - 50)	51 (49 - 55)	<b>0,003</b>
Dijastolička disfunkcija (stupanj)	1 (1 - 2)	2 (2 - 2)	<b>0,04</b>
Tricuspid annular plane systolic excursion	16,5 (13,3 - 19,8)	14 (12 - 17)	0,16
Lijevi atrij (dimenzije)	48,5 (44,5 - 50,3)	51 (46,3 - 56,8)	0,08

\*Mann Whitney U test

S obzirom na EKG ritam, bolesnici s fibrilacijom atriya koji su prvi put hospitalizirani imaju značajno više vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke u odnosu na bolesnike koji su rehospitalizirani više puta (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ), medijana 31 (interkvartilnog raspon od 28 do 35) (Tablica 9).

Tablica 9. Vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke prema EKG ritmu

	Medijan (interkvartilni raspon) ejekcijske frakcije lijeve klijetke		P*
	kod prve hospitalizacija	kod rehospitalizacije	
Sinusni ritam	25,5 (23,75 – 34,25)	28 (21 – 35,25)	0,68
Fibrilacija atriya	31 (28 – 35)	25 (20 – 30)	<b>0,03</b>

\*Mann Whitney U test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost ejekcijske frakcije lijeve klijetke s bubrežnom funkcijom, crvenom krvnom slikom te markerima srčane ishemije i srčanog zatajivanja. U skupini svih bolesnika značajna je negativna korelacija hematokrita s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ( $Rho = -0,293$ ,  $P = 0,04$ ), odnosno kod viših vrijednosti hematokrita bilježe se niže vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke, dok u skupinama bolesnika prema broju hospitalizacija nema značajnih povezanosti biokemijskih pokazatelja s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (Tablica 10).

Tablica 10. Povezanost biokemijskih pokazatelja s ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) ejakcijske frakcije lijeve klijetke	
	Rho	P vrijednost
<b>Svi ispitanici</b>		
Urea	-0,080	0,58
Kreatinin	-0,077	0,59
Eritrociti	-0,242	0,09
Hemoglobin	-0,257	0,07
Hematokrit	<b>-0,293</b>	<b>0,04</b>
MCV	-0,204	0,16
Troponin	-0,070	0,63
NTproBNP	-0,127	0,41
<b>Prva hospitalizacija</b>		
Urea	0,090	0,69
Kreatinin	0,036	0,88
Eritrociti	-0,252	0,27
Hemoglobin	-0,311	0,17
Hematokrit	-0,364	0,11
MCV	-0,158	0,49
Troponin	0,193	0,40
NTproBNP	0,161	0,51
<b>Rehospitalizacija</b>		
Urea	-0,181	0,35
Kreatinin	-0,130	0,50
Eritrociti	-0,207	0,28
Hemoglobin	-0,262	0,17
Hematokrit	-0,282	0,14
MCV	-0,334	0,08
Troponin	-0,099	0,62
NTproBNP	-0,333	0,09

## 5. RASPRAVA

Srčano zatajivanje kronični je sindrom progresivnog tijeka koji uzrokuje gubitak funkcije i kvalitete bolesnikova života. Prema studiji provedenoj na 585 bolesnika starijih od 65 godina sa simptomima dispneje u naporu, u gotovo 16 % izostala je dijagnoza srčanog zatajivanja. Drugim riječima, čak 1 od 6 bolesnika sa srčanim zatajivanjem ostane klinički neprepoznato (16). Navedeno dovodi do opterećenja zdravstvenog sustava i povećane potrebe za rehospitalizacijom, istodobno povećavajući rizik morbiditeta i mortaliteta.

U provedeno istraživanje uključeno je 50 ispitanika, od kojih je 35 (70 %) muškaraca i 15 (30 %) žena. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. U prvoj skupini nalaze se bolesnici kojima je ovo prva hospitalizacija, dok se u drugoj skupini nalaze bolesnici koji su više puta rehospitalizirani. Medijan dobi svih bolesnika iznosi 76 godina (interkvartilnog raspona 66 do 82 godine), što je u skladu s kohortnom studijom provedenom u Rotterdamu na 7983 bolesnika starijih od 55 godina koji su hospitalizirani pod dijagnozom srčanog zatajivanja. Navedena studija utvrdila je porast prevalencije srčanog zatajivanja s 0,9 % (55 - 64 godine), preko 4,0 % (65 - 74 godine) i 9,7 % (75 - 84 godine) na 17,4 % u bolesnika starijih od 85 godina. Medijan dobi svih bolesnika bio je 74,5 godina i bolest je češće pogađala muškarce (17).

Brojni komorbiditeti utječu na ishod srčanog zatajivanja. Među najčešće ubrajaju se koronarna bolest srca, arterijska hipertenzija, šećerna bolest i kronična opstruktivna plućna bolest.

Šećerna bolest metabolički je poremećaj karakteriziran povišenom razinom glukoze u krvi i snažno je povezana s kardiovaskularnim bolestima. U provedenom istraživanju šećerna je bolest zabilježena u ukupno 40 % bolesnika, neovisno radi li se o prvoj hospitalizaciji ili rehospitalizaciji. Neke studije pokazale su povezanost između glikoziliranog hemoglobina (HbA<sub>1C</sub>) i kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Točan se uzrok ne zna, ali se smatra da je oštećena struktura i funkcija miokarda pojačano osjetljiva na štetne učinke povišene razine glukoze u krvi. Istraživanje provedeno na 2412 bolesnika, kojima je mjerena razina HbA<sub>1C</sub> kroz 38 mjeseci, pokazala je značajnu povezanost između porasta razine glikoziliranog hemoglobina i kardiovaskularnih događaja. Naime, porast razine HbA<sub>1C</sub> iznad 8,6 % uzrokovao je porast broja hospitalizacija zbog pogoršanja srčanog zatajivanja od 36,2 % (18). Prema tome, neliječena šećerna bolest negativan je prognostički

pokazatelj srčanog zatajivanja sa sniženom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke i dovodi do povećane potrebe za rehospitalizacijom.

Arterijska hipertenzija ili povišeni krvni tlak trajno je povišenje sistoličke ( $\geq 140$  mmHg), dijastoličke ( $\geq 90$  mmHg) ili obiju vrijednosti krvnog tlaka u mirovanju. U provedenom istraživanju čak 40 (82 %) bolesnika ima dijagnozu arterijske hipertenzije, neovisno o tome radi li se o prvoj hospitalizaciji ili o rehospitalizaciji. Prisutnost arterijske hipertenzije negativan je prognostički pokazatelj i u korelaciji je s povišenim rizikom za nastanak srčanog zatajivanja. Neliječena arterijska hipertenzija povećava rizik morbiditeta i mortaliteta. Iako je vrlo čest komorbiditet, neke studije pokazale su da je arterijska hipertenzija u bolesnika sa sniženom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke obično dobro regulirana (1). U skladu su s tim i vrijednosti krvnog tlaka mjerene u provedenom istraživanju. Vrijednosti su krvnog tlaka za sistolički tlak medijan 120 mmHg (interkvartilnog raspona od 110 do 131 mmHg), dok su vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka medijan 70 mmHg (interkvartilnog raspona od 64 do 80 mmHg). Dobra regulacija krvnog tlaka može uvelike smanjiti rizik za nastanak srčanog zatajivanja.

Srčana frekvencija prognostički je pokazatelj srčanog zatajivanja sa sniženom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke. Mnoge studije pokazale su da je niža frekvencija srca bolji prediktor ishoda srčanog zatajivanja. Böhm i suradnici 2010. godine proveli su randomiziranu studiju na više od 6000 bolesnika koje su podijelili u dvije skupine. Jedna je skupina primala ivabradin, lijek za usporavanje frekvencije srca, dok je druga primala placebo. U grupi koja je primala placebo dokazano je da rizik neželjenog ishoda (hospitalizacija ili smrt) raste za 16 % za svakih 5 otkucaja srca više u minuti. U skupini koja je primala lijek ivabradin dokazan je značajno niži rizik neželjenog ishoda u odnosu na one više frekvencije (19). Istraživanje provedeno na 50 bolesnika na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila pokazala je da je značajno niža frekvencija srca kod bolesnika koji su rehospitalizirani više puta u odnosu na one kojima je to prva hospitalizacija (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ). To je u skladu s činjenicom da su bolesnici koji su više puta hospitalizirani liječeni lijekovima za usporavanje rada srca. Međutim, bolesnici koji se duže vrijeme liječe od srčanog zatajivanja imaju i lošiju sistoličku te dijastoličku funkciju srca. Njihovo srce gubi sposobnost mišićne crpke, što također može sniziti srčanu frekvenciju. Snižavanje srčane frekvencije mora biti cilj liječenja srčanog zatajivanja.

Fibrilacija atrija označava brz, nepravilan atrijski ritam. Jedna je od najčešćih aritmija i negativni je prognostički pokazatelj srčanog zatajivanja sa sniženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke, a može dovesti do lošijeg ishoda i povećane smrtnosti. Istraživanje provedeno na 3029 bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem pokazalo je da atrijska fibrilacija značajno povećava mortalitet (relativni rizik (RR) 1,29,  $P < 0,0001$ ), ukupnu smrtnost ili hospitalizaciju (RR 1,25) te smrt zbog kardiovaskularnih bolesti (RR 1,34) (20). Istraživanje provedeno na 50 bolesnika u KBC-u Osijek pokazalo je da 26 (52 %) bolesnika ima dijagnosticiranu fibrilaciju atrija. Nema značajnih razlika u odnosu na broj hospitalizacija. Međutim, bolesnici s fibrilacijom atrija, koji su prvi put hospitalizirani, imaju značajno više vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke u odnosu na bolesnike koji su rehospitalizirani više puta (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ), medijana 31 (interkvartilnog raspon od 28 do 35), što sugerira da dugotrajna fibrilacija atrija s ostalim komorbiditetima vodi u pogoršanje ejekcijske frakcije lijeve klijetke.

Koronarna bolest srca obično nastaje zbog smanjenog protoka kroz koronarne arterije, najčešće kao posljedica aterosklerotskih promjena. Vodeći je uzrok smrti u svijetu i negativan prognostički pokazatelj za nastanak i razvoj srčanog zatajivanja. U provedenom istraživanju koronarna bolest srca zastupljena je u 27 (54 %) bolesnika. Po 8 bolesnika liječeno je perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aortokoronarnim premoštenjem (CABG), dok ih je 11 liječeno konzervativnom terapijom, neovisno o prvoj hospitalizaciji ili rehospitalizaciji. Petogodišnja studija provedena na 1212 bolesnika sa srčanim zatajivanjem sa sniženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (35 % i manje) svrstala je bolesnike u dvije skupine. Jedna skupina liječena je konzervativno, dok je druga liječena kombinacijom konzervativne terapije i CABG-om. Iako je postotak smrtnog ishoda zbog bilo kojeg razloga uslijed ili tijekom hospitalizacije bio niži kod kombinirane terapije, smrtnost je ipak bila visoka (68 % naprema 58 %) (21). Sukladno tome, bolesnici liječeni bilo kojim načinom, konzervativnom terapijom ili operativno, imaju lošiju prognozu i lošiji ishod od bolesnika bez koronarne bolesti srca.

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB) trajno je suženje dišnih putova, čiji je uzrok kronični bronhitis ili emfizem pluća. Srčano zatajivanje i KOPB globalne su epidemije i značajni uzroci morbiditeta i mortaliteta. Simptomi i znakovi ovih dviju bolesti najčešće se isprepliću te dijagnostika KOPB-a u bolesnika sa srčanim zatajivanjem sa sniženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke može biti otežana i često pogrešno dijagnosticirana. Prevalencija KOPB-a u bolesnika sa srčanim zatajivanjem varira ovisno o proučavanim

populacijama, dijagnostičkim kriterijima, načinu provedbe istraživanja i drugim rizičnim faktorima, kao što je pušenje (22). Cardiovascular Health studija dokazala je, na uzorku od gotovo 5000 ispitanika, da je kronična opstruktivna bolest pluća češća u bolesnika sa srčanim zatajivanjem nego u zdravih osoba (20 % naprema 13 %,  $p = 0,001$ ) (23). Rezultati navedene studije u skladu su s provedenim istraživanjem na 50 bolesnika KBC-a Osijek. U provedenom istraživanju kronična opstruktivna plućna bolest najučestaliji je komorbiditet koji zahvaća 10 (20 %) bolesnika, neovisno radi li se o prvoj hospitalizaciji ili rehospitalizaciji. KOPB je negativan prognostički pokazatelj srčanog zatajivanja i povećava rizik rehospitalizacija i smrtnog ishoda.

Otprilike 700 000 bolesnika u Sjedinjenim Američkim Državama hospitalizirano je svake godine zbog srčanog zatajivanja (24). Chin i Goldman su, od veljače 1993. do veljače 1994., proveli studiju koja je obuhvatila 435 bolesnika liječenih zbog kongestivnog srčanog zatajivanja, s ciljem identifikacije faktora rizika koji dovode do pogoršanja srčanog zatajivanja. Došli su do zaključka da bolesnici s poznatom anamnezom srčanog zatajivanja imaju više komorbiditeta nego novootkriveni bolesnici. Istraživanjem su ustvrdili da su najčešći uzroci akutnog pogoršanja i potrebe za hospitalizacijom angina (33 %) i respiratorna infekcija (16 %) (24). Istraživanje provedeno na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek pokazalo je da je značajno više bolesnika s upalom pluća (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,003$ ) koji su prvi put hospitalizirani u odnosu na one koji imaju poznatu dijagnozu srčane bolesti, što je u skladu s istraživanjem China i Goldmana. Bolesnici hospitalizirani prvi put imali su nešto više vrijednosti CRP-a u odnosu na rehospitalizirane bolesnike (12,2 naprema 7,7, medijan), iako upala pluća ne mora biti jedini uzrok povišenja istog.

Ehokardiografski je nalaz najkorisniji test za postavljanje dijagnoze u bolesnika sa sumnjom na srčano zatajivanje. Navedena pretraga daje nam informacije o sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji klijetki, volumenima srčanih komora, debljini stijenki i funkciji srčanih zalistaka (11). Provedenim istraživanjem na 50 bolesnika dobivene su značajno veće vrijednosti dijametra lijeve klijetke tijekom sistole (Mann Whitney U test,  $P = 0,003$ ), medijana 51 (interkvartilnog raspona od 49 do 55), kod bolesnika koji su na rehospitalizaciji u odnosu na one kojima je prva hospitalizacija. Progresijom srčanog zatajivanja slabi sistolička funkcija lijeve klijetke. Kod sistoličke disfunkcije lijeva se klijetka slabije kontrahira i prazni. Na ehokardiografskom prikazu navedeno vidimo kao veću vrijednost dijametra lijeve klijetke tijekom sistole. Bolesnici koji su rehospitalizirani imaju veće oštećenje sistoličke funkcije od bolesnika kojima je to prva hospitalizacija.

Nedvojbeno je dokazano da je dijastolička disfunkcija negativan prognostički pokazatelj nastanka srčanog zatajivanja te povećanog morbiditeta i mortaliteta. Brojni komorbiditeti imaju značajan utjecaj na dijastoličku funkciju te, ukoliko se ne liječe, mogu dovesti do pogoršanja iste. U posljednjih nekoliko desetljeća više se počela proučavati, a tek se trebaju utvrditi lijekovi čiji je cilj modeliranje dijastoličke funkcije. Postoje 4 stupnja dijastoličke disfunkcije, od kojih je svaki sljedeći teži od prethodnog. Stupnjevi su dijastoličke disfunkcije:

- I. poremećena relaksacija (blagi poremećaj)
- II. pseudonormalizacija (umjereni poremećaj)
- III. restrikcija (reverzibilna)
- IV. ireverzibilna restrikcija (teški poremećaj) (25)

Provedeno istraživanje na 50 bolesnika u KBC-u Osijek pokazalo je da je dijastolička disfunkcija kod rehospitaliziranih bolesnika značajno veća u odnosu na one koji su hospitalizirani prvi put (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ). Stupanj je dijastoličke disfunkcije u bolesnika koji su rehospitalizirani medijana 2, dok je stupanj dijastoličke disfunkcije bolesnika kojima je ovo prva hospitalizacija medijana 1. Dobiveni rezultati u skladu su s istraživanjem provedenim u Okrug Olmsted, u Minnesoti, kojim je na 2042 bolesnika starijih od 45 godina prospektivno praćen razvoj dijastoličke disfunkcije kroz 4 godine. U navedenom istraživanju dokazano je da je veći stupanj dijastoličke disfunkcije lošiji prediktor ishoda srčanog zatajivanja (26).

Bubrežna i srčana funkcija ovisne su jedna o drugoj. Srce izravno ovisi o regulaciji elektrolita i vode u tijelu putem bubrega i obrnuto. Bubrezi su izravno ovisni o protoku krvi i tlaku koji održava kardijalna funkcija. Mnoge studije nedvojbeno ukazuju na to da se bubrežna disfunkcija pojavljuje često u bolesnika sa srčanim zatajivanjem, a kada se pojavi, povezana je s visokim morbiditetom i mortalitetom. Velika metaanaliza provedena na više od milijun ljudi, objavljena 2014. godine, ukazuje na to da oko 4,5 % u općoj populaciji ima eGFR (engl. Glomerular filtration rate) manju od  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , dok slično stanje ima preko 50 % bolesnika sa srčanim zatajivanjem (27). Studije su pokazale da je i porast serumskog kreatinina za  $\geq 26,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  od referentnih vrijednosti negativan prognostički pokazatelj i ima lošiji ishod (28). Rezultati istraživanja provedenog na 50 bolesnika liječenih na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek ukazuju da nema značajnih razlika



između bolesnika kojima je to prva hospitalizacija i rehospitaliziranih bolesnika (medijan 93 naprema 98).

Anemija ili slabokrvnost predstavlja smanjenje broja eritrocita, smanjenje hematokrita i razine hemoglobina. Negativan je prognostički pokazatelj srčanog zatajivanja u bolesnika sa sniženom ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke te dovodi do produljenih hospitalizacija i veće smrtnosti. Istraživanje provedeno na 48 612 bolesnika u 259 američkih bolnica ustvrdilo je da polovina ispitanika ima hemoglobin niži od 121 g/L. Bolesnici također pokazuju veću intrahospitalnu smrtnost (4,8 % i 3,0 %, najniža i najviša kvartila) i duži boravak u bolnici (6,5 i 5,3 dana, najniža i najviša kvartila) te povećani broj rehospitalizacija unutar 3 mjeseca (33,1 % i 24,2 %, najniža i najviša kvartila). Za sve je navedene vrijednosti  $P < 0,0001$  (29). U istraživanju provedenom na 50 bolesnika na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila svi su dobiveni rezultati crvene krvne slike ili pri donjim granicama referentnih vrijednosti, ili niže (Tablica 7). Rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u odnosu na broj hospitalizacija. Međutim, Spearmanovim koeficijentom korelacije u skupini svih bolesnika dobivena je značajna negativna korelacija hematokrita s ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke ( $Rho = -0,293$ ,  $P = 0,04$ ). Drugim riječima, hemodinamski je izraženija kontraktilnost u sklopu nižih vrijednosti hematokrita, iako ona nije realan odraz bolje sistoličke funkcije lijeve klijetke. Naime, smanjenjem ejakcijske frakcije lijeve klijetke dolazi do slabljenja sistoličke funkcije miokarda, što dovodi do usporene hemodinamike i smanjene sustavne opskrbe krvlju. Neurohumoralni i hemodinamski odgovori na pojedinačnoj sustavnoj razini i sinergistički globalno odgovaraju s više kompenzacijskih mehanizama, između ostalog i pojačanim stvaranjem krvnih stanica u koštanoj srži. Slabljenjem funkcije srca dolazi do smanjenja bubrežnog protoka krvi i glomerularne filtracije. Bubrež pojačano reapsorbira natrij i vodu u zamjenu za kalij u bubrežnim tubulima. Zbog smanjene perfuzije bubrega krvlju, aktivira se renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS), koji pokreće slijed potencijalno štetnih učinaka, što može dovesti do pogoršanja srčanog zatajivanja (30). U konačnici, kompenzacijski mehanizmi iščezavaju. Uslijed vazokonstrikcije nastale aktivacijom RAAS sustava i simpatikusa, a uz povećanu retenciju natrija i vode, dolazi do povećanja koloidno-osmotskog tlaka u krvožilnom sustavu koji nadvladava hidrostatski tlak. To dovodi do prelaska krvne plazme u izvanžilni prostor. U kliničkoj slici navedeno vidimo kao edeme, dok unutar žila dolazi do relativnog povećanja hematokrita zbog krvnih stanica koje su ondje ostale.

Markeri srčane ishemije sastavnice su miocita koji se otpuštaju u krvotok nakon nekroze srčanih stanica. Srčani troponini najspecifičniji su dijagnostički i prognostički znak akutnog koronarnog sindroma, iako neke studije pokazuju i njihovu povezanost s akutnim srčanim zatajivanjem. Istraživanje provedeno u razdoblju od 2001. do 2004. godine na 67 924 bolesnika, među kojima je troponin I mjereno u 61 379 bolesnika, a troponin T u 7880 bolesnika, dokazalo je da su oni bili povišeni u 4240 bolesnika (6,2 %). Ti bolesnici imali su niži sistolički tlak i nižu ejekcijsku frakciju te višu intrahospitalnu smrtnost od onih čiji su troponini bili unutar referentnih vrijednosti (8 % naprema 2,7 %,  $P < 0,001$ ) (31). Iako je medijan vrijednosti troponina u studiji provedenoj na bolesnicima u KBC-u Osijek nešto viši kod bolesnika koji su rehospitalizirani, u odnosu na bolesnike kojima je to prva hospitalizacija (0,191 naprema 0,051), istraživanjem nije dokazana značajna razlika u odnosu na broj hospitalizacija.

Markere srčanog zatajivanja koristimo za postavljanje dijagnoze i u daljnjem stupnjevanju bolesti te kao odgovor na terapiju. U dijagnostici se najčešće koristi plazmatska koncentracija natriuretskih peptida (NT-proBNP). NT-proBNP terminalni je dio molekule iz koje nastaje BNP (engl. Brain natriuretic peptide). Njegovu sintezu kontroliraju mehanički faktori nastali rastezanjem srčane stijenke. Uslijed povećanja volumena i tlaka unutar klijetke, što nastaje kod srčanog zatajivanja, NT-proBNP otpušta se u krvotok. Bolesnici čije su plazmatske vrijednosti u granicama normale najčešće nemaju srčano zatajivanje, dok oni s povišenim vrijednostima zahtijevaju daljnju dijagnostičku obradu (1). Porast vrijednosti NT-proBNP-a iznad 300 pg/mL negativan je prognostički znak te ima lošiji ishod i povećan rizik morbiditeta i mortaliteta (32). Rezultati studije provedene na 50 bolesnika pokazuju porast razine NT-proBNP-a i u skupini bolesnika kojima je to prva hospitalizacija, i u skupini rehospitaliziranih bolesnika. Rehospitalizirani bolesnici imaju više vrijednosti markera srčanog zatajivanja u odnosu na bolesnike s prvom hospitalizacijom (medijan 8422 naprema 4537 pg/mL), što ukazuje na teži stupanj srčanog zatajivanja. Ipak, studijom nije dokazana statistička značajnost u vrijednostima srčanih markera u odnosu na broj hospitalizacija.

Sve je više studija koje dokazuju da upala igra značajnu ulogu u nastanku srčanog zatajivanja sa sniženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke. Najčešće se mjeri koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP). Normalne vrijednosti CRP-a u odraslih osoba iznose do 5 mg/L, dok su povišene vrijednosti negativan prognostički pokazatelj srčanog zatajivanja i povećavaju rizik morbiditeta i mortaliteta. Studija provedena na 81 bolesniku sa STEMI infarktom pokazuje da su bolesnici sa STEMI infarktom i znakovima srčanog zatajivanja

imali značajno veću razinu CRP-a od onih bez znakova srčanog zatajivanja (61,5 mg/L i 15 mg/L, medijan), što je utvrdilo negativnu korelaciju između porasta C-reaktivnog proteina i srčanog zatajivanja te dovelo do povećane smrtnosti u prvih 12 mjeseci nakon infarkta miokarda (33). U provedenoj studiji u KBC-u Osijek obje skupine bolesnika imale su više vrijednosti CRP-a od referentnih. U bolesnika kojima je to prva hospitalizacija te su razine više u odnosu na rehospitalizirane bolesnike (12,2 naprema 7,7, medijan), iako ta razlika nije pokazala statističku značajnost.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Medijan dobi svih bolesnika iznosi 76 godina (interkvartilnog raspona 66 do 82 godine), što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja pokazuju da se srčano zatajivanje vrlo rijetko javlja u bolesnika mlađih od 50 godina, dok je to jedan od najučestalijih problema u populaciji starijoj od 70 godina.
- Među najčešće komorbiditete povezane sa srčanim zatajivanjem ubrajaju se arterijska hipertenzija (82 %), koronarna bolest srca (54 %), šećerna bolest (40 %) i kronična opstruktivna plućna bolest (20 %).
- Bolesnici s fibrilacijom atrijske, koji su prvi put hospitalizirani, imaju značajno više vrijednosti ejekeijske frakcije lijeve klijetke u odnosu na bolesnike koji su rehospitalizirani više puta.
- Ehokardiografski dijametar lijeve klijetke tijekom sistole značajno je viši kod bolesnika koji su na rehospitalizaciji u odnosu na one kojima je prva hospitalizacija, što sugerira da je sistolički dijametar važniji u procjeni srčanog zatajivanja sa sniženom ejekeijskom frakcijom lijeve klijetke nego dijastolički dijametar.
- Dijastolička disfunkcija kod rehospitaliziranih bolesnika značajno je veća u odnosu na one koji su hospitalizirani prvi put.
- Značajno je više bolesnika s upalom pluća koji su prvi put hospitalizirani u odnosu na rehospitalizirane bolesnike.
- Nema značajnih razlika u bubrežnoj funkciji, crvenoj krvnoj slici, upalnim parametrima, markerima srčanog zatajivanja i markerima srčane ishemije u odnosu na broj hospitalizacija, iako neki odstupaju od referentnih vrijednosti (NT-proBNP, CRP).

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati povezanost bubrežne funkcije, KKS-a, ritma rada srca, markera srčane ishemije, upale i markera srčanog zatajivanja kod bolesnika sa sniženom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke i potrebom rehospitalizacije.

**Nacrt studije:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** U studiju je uključeno 50 odraslih bolesnika, oba spola, medijana dobi 76 godina, s dijagnozom srčanog zatajivanja sa sniženom ejeckijskom frakcijom LK. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Bilježeni su dob, spol, elektroliti (natrij i kalij), bubrežna funkcija (urea, kreatinin), KKS (eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV), ferogram (Fe, TIBC, UIBC, feritin, transferin), CRP, EKG (ritam rada srca, fibrilacija atriya), troponin I, NTproBNP te ehokardiografski parametri: EF LK, dijametar LK u dijastoli i sistoli, dijastolička funkcija i dimenzije lijevog atriya. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

**Rezultati:** Najučestaliji komorbiditeti uključuju hipertenziju, šećernu bolest, koronarnu bolest srca i KOPB. Upala pluća značajno je češća kod bolesnika hospitaliziranih prvi put ( $P = 0,03$ ), dok je frekvencija srca značajno niža kod rehospitaliziranih bolesnika (94 medijan,  $P = 0,04$ ). Značajno su veće vrijednosti dijametara LK tijekom sistole kod rehospitaliziranih bolesnika (51 medijan,  $P = 0,003$ ), kao i dijastolička disfunkcija ( $P = 0,04$ ). Bolesnici hospitalizirani prvi put imaju značajno veće vrijednosti EF lijeve klijetke ( $P = 0,03$ ). Ostali parametri nisu se pokazali značajnima prema broju hospitalizacija.

**Zaključak:** Istraživanjem je utvrđeno da rehospitalizirani bolesnici imaju veće oštećenje sistoličke i dijastoličke funkcije srca od bolesnika hospitaliziranih prvi put.

**Ključne riječi:** prognostički pokazatelj, snižena ejeckijska frakcija, srčano zatajivanje.

## 8. SUMMARY

### **PROGNOSTIC INDICATORS FOR REPEATED HOSPITALIZATION IN HEART FAILURE PATIENTS WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION**

**Objective:** The aim of the study was to examine the correlation between renal function, CBC, heart rhythm, markers of cardiac ischemia, inflammation and markers of heart failure in patients with reduced left ventricular ejection fraction, and the need for repeated hospitalization.

**Study design:** Cross-sectional study with historical data.

**Participants and Methods:** The study included 50 adult patients of both genders, median age 76 years old, with a diagnosis of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The data was collected from the patients' medical records. Age, sex, electrolytes (sodium and potassium), renal function (urea, creatinine), CBC (erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, MCV), ferrography (Fe, TIBC, UIBC, ferritin, transferrin), CRP, ECG (heart rhythm, atrial fibrillation), troponin I, NTproBNP and echocardiographic parameters including left ventricular EF, left ventricular diameter in diastole and systole, diastolic function, and left atrial dimensions were observed. The statistical program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) was used in the statistical analysis.

**Results:** The most common comorbidities are hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease and COPD. Pneumonia was more common in patients hospitalized for the first time ( $P = 0.03$ ), while heart rate was lower in patients with repeated hospitalizations (94 median,  $P = 0.04$ ). There were significantly higher values of left ventricular diameter during systole in patients with repeated hospitalizations (51 median,  $P = 0.003$ ), as well as diastolic dysfunction ( $P = 0.04$ ). Patients hospitalized for the first time recorded higher left ventricular EF values ( $P = 0.03$ ). Other parameters did not indicate significant value in relation to the number of hospitalizations.

**Conclusion:** The study found that patients with repeated hospitalizations had greater impairment of systolic and diastolic heart function than patients hospitalized for the first time.

**Key words:** heart failure, prognostic indicator, reduced ejection fraction.

## 9. LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016; Vol(37):2129-2200.
2. Selthofer-Relatić K, Drenjančević I. Čimbenici rizika za kronično zatajivanje srca. *Medix* 2014;112:84-88.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb. Naklada Ljevak. 2008.
4. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-378.
5. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385-392.
6. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(7):543-551.
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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):147-239.
8. Teixeira A, Arrigo M, Tolppanen H, Gayat E, Laribi S, Metra M, i sur. Management of acute heart failure in elderly patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(6-7):422-430.
9. Zepeda I, Li DL, Quispe R, Taub CC. Clinical Characteristics of Young Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in a Racially Diverse Cohort. *Crit Pathw Cardiol.* 2019;18(2):80-85.

10. Fedele D, Bicchiega V, Collo A, Barutta F, Pistone E, Gruden G, i sur. Short term variation in NTproBNP after lifestyle intervention in severe obesity. *PLoS One* 2017;12(7):181-212.
11. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med.* 2015;56 Suppl 4:31-38.
12. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, i sur. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol.* 2017;46(3):213-221.
13. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Heidenreich PA, Hernandez AF, DeVore AD, i sur. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476-2486.
14. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
15. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
16. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772–777.
17. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, i sur. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25(18):1614-1619.
18. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, i sur. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an



- analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699–1704.
19. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, i sur. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886–894.
20. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, i sur. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303–1308.
21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, i sur. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–1616.
22. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
23. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, i sur. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq 65$  years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 2001; 87:413-419.
24. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1997; 87:643-648.
25. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinicians` s Rosseta stone. *JACC* 1997; 30: 8-18.

- 
26. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194
27. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014; 35(7):455-69.
28. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J*. 2014; 35(48):3413-6.
29. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223–230.
30. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-38.
31. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple, FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117–2126.
32. 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(8):1820.
33. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, Schaefauer L, Schlundt C, Raaz D, et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1086–1093.

## 10. ŽIVOTOPIS

### MATO TOMIĆ

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Adresa: Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

### OSOBNI PODATCI:

Datum i mjesto rođenja: 13. travnja 1995., Našice

Adresa: Ulica Vatroslava Lisinskog 154, Našice

Mobitel: 091/2134-995

E-mail: tomic.mato95@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

- **2014. – 2020.** Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- **2010. – 2014.** Srednja škola Isidora Kršnjavoga – Prirodoslovno-matematička gimnazija, Našice
- **2002. – 2010.** Osnovna škola Dore Pejačević, Našice

### OSTALE AKTIVNOSTI:

- **2015./2016.** - demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost, kolegij Anatomija
- **13. – 16. listopada 2016.** - pasivno sudjelovanje na 4. PIN kongresu (Kongres psihijatrije, interne i neurologije za liječnike obiteljske medicine) u Opatiji
- **2017./2018., 2018./2019. i 2019./2020.** - demonstrator na Katedri za farmakologiju