

Klinička istraživanja zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom funkcijom

Sabljak, Dorja

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:981937>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Dorja Sabljak

**Klinička istraživanja zatajivanja srca s očuvanom
ejekcijskom funkcijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i Krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Maja Čikeš, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Kratice

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (eng. *Angiotensin Converting Enzyme*)

ARB – antagonisti angiotenzinskih receptora (eng. *Angiotensin Receptor Blockers*)

AIM – akutni infarkt miokarda

CVI – moždani udar (eng. *cerebrovascular insult*)

cGMP – ciklična gvanozin monofosfataza

DK – desna klijetka

DA – desni atrij

Ees – telesistolička elastičnost (eng. *End Systolic Elastance*)

ESC – Europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*)

GLS – globalni longitudinalni *strain*

HFpEF – zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom (eng. *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*)

HFmrEF – zatajivanje srca s istisnom frakcijom srednjeg raspona (eng. *Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction*)

HFrEF – zatajivanje srca s reduciranom istisnom frakcijom (eng. *Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*)

KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća

KVB – kardiovaskularne bolesti

LAVI – indeks volumena lijevog atrija (eng. *Left Atrial Volume Index*)

LK – lijeva klijetka

LVEDP – teledijastolički tlak lijeve klijetke (eng. *Left Ventricular End Diastolic Pressure*)

LVEF – istisna frakcija lijeve klijetke (eng. *Left Ventricular Ejection Fraction*)

LVMI – indeks mase lijeve klijetke (eng. *Left Atrial Mass Index*)

LA – lijevi atrij

MACCRE – značajni srčani, cerebrovaskularni i bubrežni događaji (od eng. *Major Adverse Cardiac, Cerebrovascular, Embolic, Or Renal Events*)

MMP – matriksna metaloproteinaza

PAP – plućni arterijski tlak (eng. *pulmonary artery pressure*)

PKG – protein kinaza G

PDE5I – inhibitori fosfodiesteraze 5

RVDA – površina desne klijetke u dijastoli (eng. *right ventricular diastolic area*)

TRV – brzina trikuspidne regurgitacije (eng. *tricuspid regurgitant velocity*)

ZS – zatajivanje srca

TIMP – tkivni inhibitor metaloproteinaze

1. SAŽETAK

Naslov rada: Klinička istraživanja zatajivanja srca s očuvanom e젝cijskom funkcijom

Autorica: Dorja Sabljak

Zatajivanje srca je sindrom složene etiopatogeneze i jedan od najčešćih uzroka mortaliteta i morbiditeta u svijetu u osoba starijih od 65 godina. Unazad trideset godina predmet je proučavanja mnogih epidemioloških istraživanja, kliničkih randomiziranih studija i registara zatajivanja srca koji su dokazali različitost odgovora na farmakoterapiju ovisno o istisnoj frakciji lijeve klijetke i naglasili potrebu za izdvajanjem različitih podskupina zatajivanja srca na toj osnovi. Izdvojene su tri velike podskupine: zatajivanje srca s reduciranom istisnom frakcijom (HF_rEF), zatajivanje srca s istisnom frakcijom srednjeg raspona (HF_{mr}EF) i zatajivanje srca s normalnom to jest očuvanom istisnom frakcijom (HF_pEF).

Definicija očuvane ili normalne istisne frakcije mijenjala se kroz godine i za sada ostala neistražen izazov za znanstvenike i kliničare. Bolesnici s HF_pEF ne ostvaruju bolje ishode na terapiji ACE inhibitorima, ARB-ovima, beta-blokatorima i diureticima koji već dokazano smanjuju mortalitet i morbiditet u HF_rEF bolesnika. HF_pEF proporcija iznosi više od pedeset posto oboljelih od zatajivanja srca, a terapija je uglavnom empirijska prema komorbiditetima.

Obzirom na neuspjeh istraživanja terapija koje su učinkovite u HF_rEF bolesnika, zaključeno je da su patofiziološki mehanizmi nastanka HF_pEF-a različiti. Klinička istraživanja su se potom usmjerila na lijekove koji utječu na povećanje cGMP, ali bez uspjeha. Istraživanja sakubitril valsartana – neprilizinskog inhibitora u kombinaciji s ARB-om jedina su pokazala djelotvornost u fazi II istraživanja, a razmatraju se i brojne druge mogućnosti za liječenje oboljelih od HF_pEF.

Ključne riječi: zatajivanje srca, HF_pEF, kliničko istraživanje

2. SUMMARY

Title: Clinical trials of heart failure with preserved ejection function

Author: Dorja Sabljak

Heart failure is a syndrome of a complex etiopathogenesis and one of the most common causes of mortality and morbidity in the world in people over the age of 65. In the past thirty years, it has been studied through many epidemiological studies, clinical randomized trials and heart failure registries that have proven the difference in response to pharmacotherapy depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) and stressed the need to isolate various subgroups of heart failure on that basis. Three major subgroups were included: heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), heart failure with a normal/preserved fraction (HFpEF) and heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF).

The definition of preserved or normal ejection fraction has changed over the years and for now, remains a challenge for scientists and clinicians. Patients with HFpEF do not achieve better outcomes on ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers, and diuretics that have already been shown to reduce mortality and morbidity in HFrEF patients. HFpEF burdens more than fifty percent of heart failure patients, and therapy is mainly empirical according to comorbidities.

Given the failure to investigate therapies that are effective in HFrEF patients, it was concluded that the pathophysiological mechanisms of HFpEF are different. Clinical studies were then directed to drugs that affect cGMP increase, but without success. Investigations of sacubitril/valsartan - neprilysin inhibitor in combination with ARB were the only ones that demonstrated efficacy in phase II research, and many other possibilities are being considered for the treatment of HFpEF patients.

Key words: heart failure, HFpEF, clinical trial

1.SAŽETAK

2.SUMMARY

3. UVOD.....	1
3.1. DEFINICIJA, ETIOLOGIJA I PODJELA ZATAJIVANJA SRCA	1
3.2. SIMPTOMI I ZNAKOVI ZATAJIVANJA SRCA	2
3.3. PODJELA PREMA NYHA KLASIFIKACIJI I TEŽINI SIMPTOMA.....	3
4. EPIDEMIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA	3
5. PATOFIZIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA	4
4.1. DIJASTOLIČKA DISFUNKCIJA U HFPEF-U	6
4.1.1. EKSTRACELULARNI MATRIKS	6
4.1.2. KARDIOMIOCITI.....	7
4.2. SISTOLIČKA DISFUNKCIJA U HFPEF-U	7
4.3. ULOGA LVEF U ZATAJIVANJU SRCA.....	8
4.4. ULOGA DISFUNKCIJE DK U HFPEF	9
6. DIJAGNOSTIKA.....	10
6.1 LABORATORIJSKE PRETRAGE	10
6.2. EKG	10
6.3. EHOKARDIOGRAFIJA	11
7. RAZVOJ KLINIČKIH STUDIJA O HFPEF-U	11
7.1 KLINIČKA ISTRAŽIVANJA UČINKA ACE INHIBITORA I ARB NA HFPEF	15
7.2. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA O UTJECAJU TERAPIJE BETA-BLOKATORIMA NA HFPEF	17
7.3. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA O UTJECAJU ANTAGONISTA MINERALOKORTIKOIDNIH RECEPTORA NA HFPEF	18
7.5 NOVI PRISTUPI TERAPIJI HFPEF	20
8. PREPORUKE LIJEČENJA BOLESNIKA S HFPEF PREMA KOMORBIDITETIMA ...	23
9. ZAKLJUČAK.....	24
10.ZAHVALE	26
11. LITERATURA	27
12.ŽIVOTOPIS.....	35

3. UVOD

3.1. Definicija, etiologija i podjela zatajivanja srca

Zatajivanje srca (ZS) je raznolik sindrom koji nastaje kao posljedica poremećaja srčane strukture i funkcije (1), a prema smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2016. (European society of cardiology – ESC) obuhvaća bolesnike s kliničkim simptomima poput dispneje, oticanja nogu i umora koji su često popraćeni nalazom povišenog jugularnog venskog tlaka, perimaleolarnim edemima te auskultacijskim hropcima nad plućima (2). Simptomi i znakovi plućne i sistemske venske kongestije nastaju zbog nemogućnosti srca da se puni i/ili istiskuje krv sukladno metaboličkim potrebama organizma (3).

U podlozi sindroma najčešće su bolesti miokarda koje uzrokuje koronarna bolest srca, u 70% slučajeva, a zatim posljedice hipertenzivne bolesti te velika skupina kardiomiopatija, bolesti zalistaka, miokarditisi i drugi rjeđi uzroci koji dovode do remodeliranja opterećenog miokarda i nastanka ZS (1).

Unutar te brojne populacije bolesnika došlo je do razdiobe na tri glavne skupine prema istisnoj frakciji lijeve klijetke (LVEF): zatajivanje srca s reduciranom (HFrEF), srednjeg raspona (HFmrEF) i očuvanom e젝cijskom frakcijom (HFpEF) (2). Dok je za HFrEF populaciju bolesnika unazad tri desetljeća postignut značajan pomak u terapiji, za HFmrEF i HFpEF bolesnike korištenjem istih ili sličnih lijekova nisu dobivene promjene u ishodima što je dovelo do zaključka da se radi o različitim patogenetskim mehanizmima (4).

Prema sadašnjim smjernicama ESC-a kriteriji za postavljanje dijagnoze HFpEF su LVEF veća od 50% (iako su brojna klinička istraživanja do sada obuhvaćala i LVEF HFmrEF bolesnika - 40-

49%), tipični simptomi i znakovi za ZS, povišeni natriuretski peptidi u serumu i relevantna strukturna bolest srca poput hipertrofije lijevog klijetke ili dijasolička disfunkcija (2) (**Tablica 1**).

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

Tablica 1. Definicija zatajivanja srca s reduciranom (HFrEF), srednjeg – raspona (HFmrEF) i očuvanom e젝cijskom frakcijom (HFpEF) prema ESC smjernicama iz 2016. Prema Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i suradnici s ljubaznim dopuštenjem 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J (2)

Temeljitim i sveobuhvatnim istraživanjima HFpEF-a (pomoću populacijskih epidemioloških studija, velikih registara ZS i randomiziranih kliničkih studija) dobiveni su značajni pomaci u otkrivanju karakteristika tog sindroma te je postalo jasno kako postaje rastući svjetski javnozdravstveni teret (3).

3.2. Simptomi i znakovi zatajivanja srca

Simptomi su često nespecifični i nedovoljni za usmjeravanje dijagnostike prema ZS unutar drugih diferencijalnih dijagnoza, osobito u pretilih, starijih i bolesnika s opstruktivnom bolesti pluća (KOPB). U tipične simptome pripada zaduha, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, nepodnošenje napora, umor i oticanje gležnjeva, a u tipične znakove pripada povišen jugularni

venski tlak, hepatojugularni refluks, galopni ritam srca (treći srčani ton) i lateralno pomaknut apeks srca (2).

3.3. Podjela prema NYHA klasifikaciji i težini simptoma

Zatajivanje srca stupnjeva se prema NYHA funkcijskoj klasifikaciji (New York Heart Association). Težina simptoma se gradira od NYHA I do NYHA IV. Prema ESC smjericama iz 2016. (2) bolesnici koji imaju reduciranu LVEF bez drugih kliničkih znakova srčanog zatajivanja okarakterizirani su kao asimptomatska sistolička disfunkcija lijeve klijetke, dok su bolesnici s perzistentnim simptomima zatajivanja srca okarakterizirani kao kronični bolesnici. Ako im uz liječenje simptomi ostaju nepromijenjeni, bolesnici su u stabilnoj fazi ZS, a kada se stabilno stanje naglo pogorša govorimo o dekompenzaciji koja se može dogoditi naglo ili sporo i često završava hospitalizacijom.

„De novo“ zatajivanje srca često nastaje akutno u sklopu infarkta miokarda, a može se razviti i subakutno u bolesnika s dilatacijskom kardiomiopijom (2). Reverzibilne etiologije poput infektivnog virusnog miokarditisa i tahikardiomiopatije također mogu uzrokovati zatajivanje srca. Ako su prisutni klinički znakovi nakupljanja tekućine u tijelu, zatajivanje srca nazivamo kongestivnim (2).

4. EPIDEMIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA

Prevalencija ZS ovisi o tome koju definiciju koristimo, ali aproksimacija je da 1-2% odrasle populacije i više od 10% populacije starijih od 70 godina u razvijenim zemljama boluje od ZS (2). To je ujedno i najčešći razlog hospitalizacije u skupini starijih od 65 godina (3). Unutar skupine starijih od 65 godina, jedan od šest ima neprepoznato ZS što govori o važnosti pravodobne

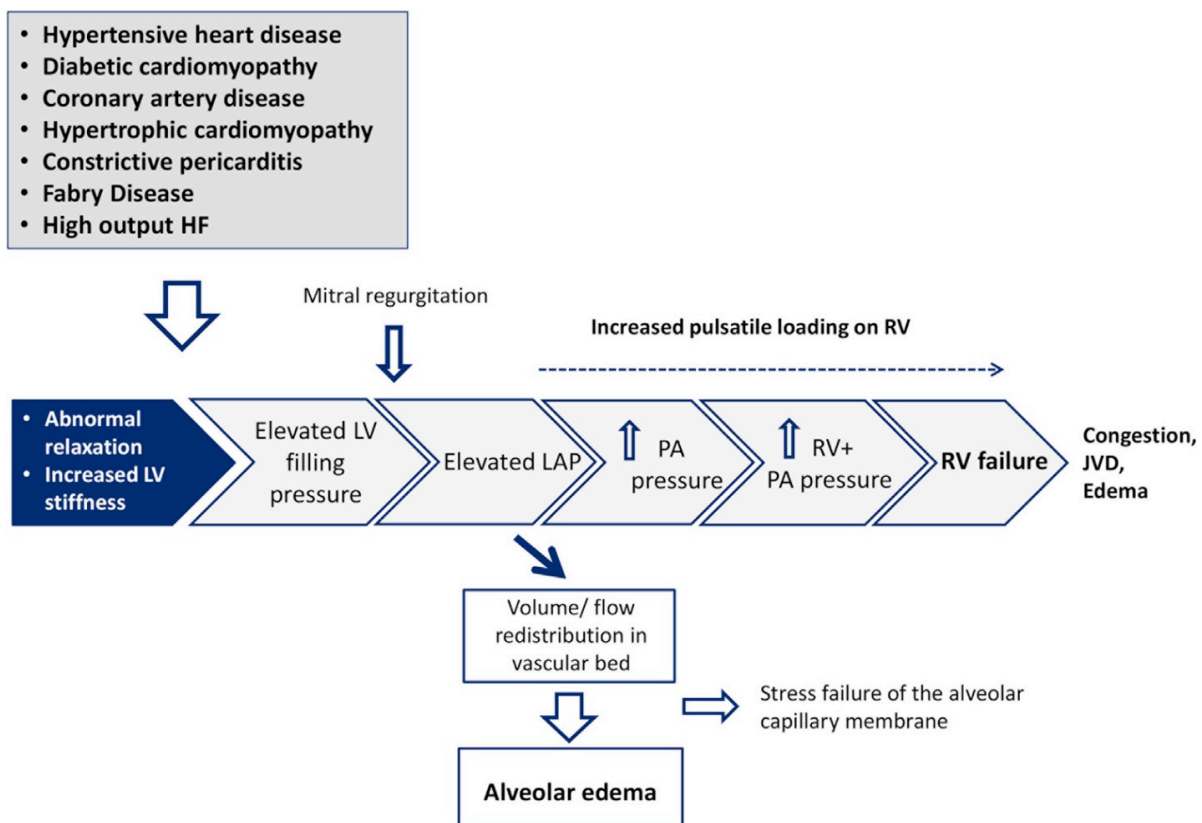
dijagnostike ZS. Proporcija HFpEF bolesnika unutar skupine oboljelih od ZS je od 22% do 73% ovisno o dobnoj skupini, etiologiji, spolu itd (2). Trendovi ukupne hospitalizacije pacijenata radi HFrEF (kardiovaskularne i druge etiologije) se unazad 30 godina smanjuju što je većinom posljedica bolje dijagnostike i napredne mehaničke i medikamentne terapije, ali od 2000. do 2010. nije se promijenio trend u hospitalizaciji zbog kardiovaskularnih uzroka (2). Studije su pokazale kako su pacijenti s HFpEF češće starije žene s hipertenzijom i fibrilacijom atriya dok je AIM u anamnezi rjeđa etiologija ovog oblika ZS (2). Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom je sindrom primarno zapažen među starijom populacijom žena (>65 godina) s visokom prevalencijom komorbiditeta povezanih s HFpEF, a pokazuje obrnut trend prevalencije u usporedbi s HFrEF (5).

5. PATOFIZIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA

Patofiziološka osnova HFrEF-a leži u strukturnim i/ili funkcijskim poremećajima srca koji dovode do smanjenog srčanog udarnog volumena te povišenog tlaka punjenja LK u mirovanju i tijekom napora. Pojavi simptoma prethode sistolička i/ili dijastolička disfunkcija LK koje su ujedno i podloga nastanka zatajivanja srca, a njihovo rano otkrivanje značajno umanjuje mortalitet od zatajivanja srca. Osnova nastanka zatajivanja srca može biti infarkt miokarda (u najvećem broju slučajeva), ali i bolesti zalistaka, perikarda, endokarda, poremećaji srčanog ritma i provođenja (2). Kada se govori o HFpEF-u, patofiziološki mehanizmi su heterogeni i još nepotpuno razjašnjeni (6).

Na srčanu funkciju utječu geometrija, orijentacija vlakana, elastičnost te tlačno i volumno opterećenje srca. Funkciju najbolje procjenjujemo pomoću ehokardiografije računajući LVEF prema Simpsonovom pristupu kao razliku teledijastoličkog volumena i telesistoličkog volumena podijeljeno s teledijastoličkim volumenom $[(ED \text{ volumen} - ES \text{ volumen})/ED \text{ volumen}]$ (7).

HFpEF definira očuvana istisna frakcija bez značajne dilatacije LK, s primarno koncentričnom hipertrofijom i povećanim omjerom mase/volumena LK za razliku od HFrEF gdje je taj omjer smanjen (4). Najizrazitije vidljiva patološka osnova HFpEF-a je upravo u zadebljanju LK s proširenim LA (8) uz disfunkciju relaksacije i krutost miokarda koja je uzrokovana smanjenom elastičnošću arterija i povećanim tlačnim opterećenjem. Navedeno dovodi do povišenja tlakova punjenja LK i kompenzatornog povećanja atrija i smanjenja njegove kontraktilne sposobnosti što s vremenom dovodi do cirkulacijskih promjena koje uzrokuju povećanje plućnog arterijskog tlaka (PAP) i posljedičnog pulzatilnog opterećenja desne klijetke (DK) te konačno do zatajivanja obaju klijetki (9). (Slika 1.)



Slika 1: Kaskada razvoja plućne hipertenzije, od etiologije do glavnih odrednica: poremećena relaksacija i krutost LK, povišeni tlakovi u plućnim kapilarama i arterijama te zatajenje DK prema

Guazzi i suradnici (2015) s ljubaznim dopuštenjem The Journal of Heart and Lung Transplantation (9).

4.1. Dijastolička disfunkcija u HFpEF-u

Dijastolička disfunkcija nije specifična karakteristika HFpEF-a budući da je primijećena i u HFrEF-u, što je jedan od razloga izmjene naziva iz „dijastoličkog zatajivanja srca“ u HFpEF. Invazivne studije (10) pokazale su da je u HFpEF-u prisutna spora relaksacija i povećana dijastolička krutost LK što onemogućuje normalnu srčanu aktivnost. U odsustvu endokardne ili perikardne bolesti, dijastolička disfunkcija potječe od krutosti miokarda to jest iz dva glavna odjeljka: miocita i ekstracelularnog matriksa (10).

4.1.1. Ekstracelularni matriks

Sva tri mehanizma održavanja krutosti ekstracelularnog matriksa: količina kolagena, zastupljenost kolagena tipa I i križno povezivanje uključena su u nastanak dijastoličke disfunkcije u HFpEF-u (10). Konkretno, u hipertenzivnih bolesnika s HFpEF-om i u pacijenata s aortnom stenozom postoji smanjena degradacija matriksa zbog smanjene aktivnosti metaloproteinaza (MMP) i povećane aktivnosti tkivnih inhibitora matriksnih MMP (TIMP). Iz tog je razloga povećanje koncentracije TIMP-1 predloženo kao potencijalni biomarker za nastanak HFpEF-a u hipertoničara.

4.1.2. Kardiomiociti

Budući da trećina bolesnika nema poremećaj ekstracelularnog odlaganja kolagena, postalo je očito da postoji i intrinzična krutost u samim srčanim stanicama koja doprinosi disfunkciji LK. Ta povećana krutost miocita povezana je s proteinom titinom koji ima dvije izoforme N2B i N2BA. Studije su pokazale kako povećan omjer tih dviju izoforma (N2B/N2BA) može govoriti u prilog ekscentričnoj hipertrofiji radi dilatacijske kardiomiopatije, a istražuju se i fosforilacija i oksidacija titina (10). Relaksacija LK je ovisna o PKG inhibiciji odvajanja poprečnih mostova za što je potrebna energija iz fosforiliranih spojeva poput kreatin fosfata, aktiviranje cGMP preko NO – signalnog puta i o oslobađanju Ca^{2+} iz sarkoplazmatskog retikuluma (10). Iz tih se razloga se istražuje i korelacija između HFpEF bolesnika i deficita energije potrebne za fosforilaciju prilikom relaksacije pa je tako i nedugo dokazan smanjen omjer srčane kreatin fosfataze/adenozin fosfataze u HFpEF pacijenata u usporedbi s kontrolom (11).

Istraživanja se usmjeravaju i na natriuretske peptide i NO budući da oboje povećavaju cGMP sintezu aktivirajući cGMP-ovisnu protein kinazu (PKG) . U RELAX kliničkom istraživanju zapažen je i utjecaj PDE5I (inhibitori fosfodiesteraze 5) poput sildenafil na poboljšanje plućnog arterijskog tlaka (PAP), funkcije DK i LK mehanizmom inhibicije degradacije cGMP i povećanjem PKG (12) .

4.2. Sistolička disfunkcija u HFpEF-u

Istisna frakcija LK tek je jedan od oblika procjene sistoličke funkcije LK. Iako se u HFpEF-u govori o očuvanoj istisnoj frakciji, detaljniji uvid u funkciju LK preciznijim metodama procjene deformacije miokarda poput *strain*-a miokarda ehokardiografijom jasno ukazuju da sistolička funkcija u ove skupine bolesnika nije u potpunosti normalna (13). Brojne su studije pokazale da

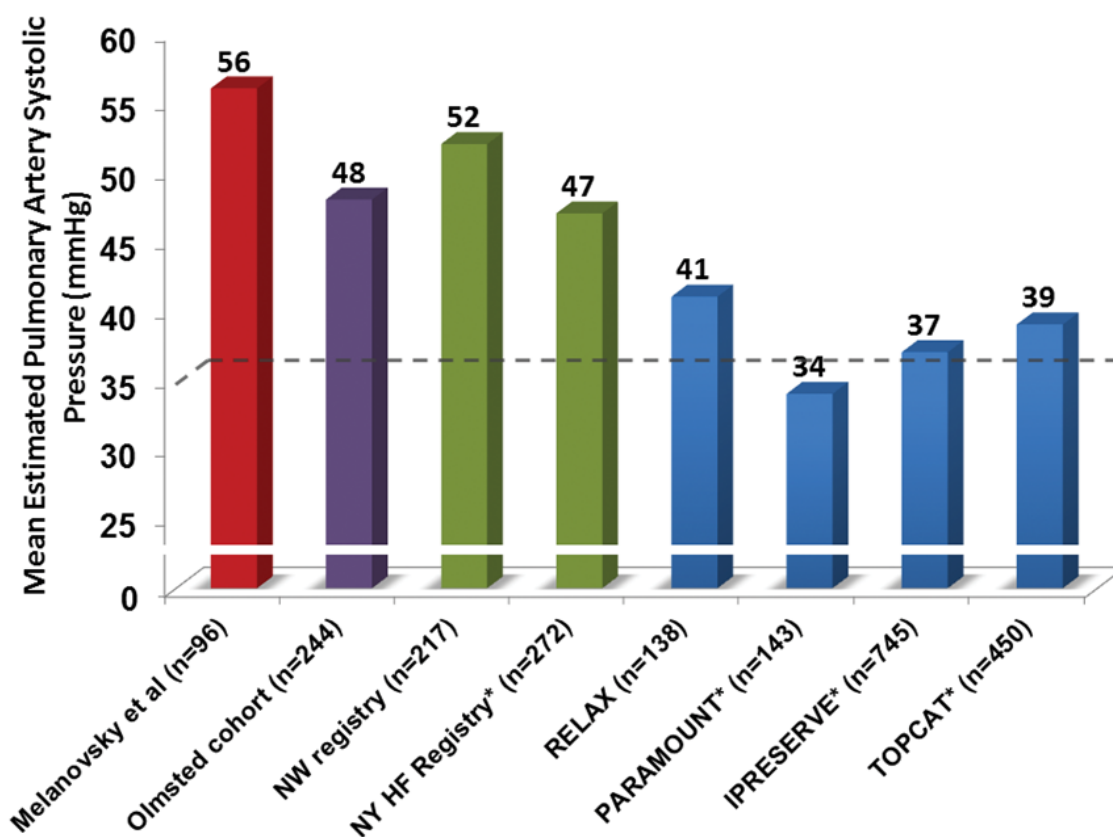
postoji snižena longitudinalna (14) i radijalna deformacija (*strain*) u HFpEF-u (15), a najrecentnija istraživanja ukazuju na upravo dodatan pad radijalnog *straina* kao moguć mehanizam prelaska iz hipertenzivne bolesti srca u HFpEF (13). Međutim zlatnim standardom mjerenja kontraktiliteta smatra se telesistolička elastičnost (Ees) koja raste s promjenama geometrije klijetke poput koncentričnog remodeliranja i pasivnog povećanja krutosti miokarda. Zanimljivo je da bolesnici s hipertenzijom bez zatajivanja srca često imaju pojačanu Ees i kontraktilnost dok je u HFpEF bolesnika Ees povećana unatoč smanjenoj kontraktilnosti, a te su razlike neovisne o geometriji (16). Neke velike populacijske studije su dokazale da su veličina srčanih komora i kontraktilnost diskretno, ali značajno smanjene u HFpEF bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom te povezane s višim mortalitetom pa se proučavaju kao mogući medijatori ili nominalni markeri puno težeg oblika bolesti (10) što otvara potrebu za proučavanjem terapije ciljane na procese koji utječu na kontraktilnost (16).

4.3. Uloga LVEF u zatajivanju srca

Istisna frakcija LK se pokazala važnim prognostičkim markerom koji definira ishode i odgovor na terapiju unutar sindroma zatajivanja srca (17). Iako LVEF korelira s ishodima poput ukupnog mortaliteta, mortaliteta od KVB, hospitalizacije radi ZS, smrtonosnog AIM i mortaliteta zbog ZS, korelacija s ozbiljnošću simptoma ZS je slaba (7). Tri već spomenute skupine bolesnika sa ZS se osim po LVEF razlikuju i po etiologiji bolesti, demografskim pokazateljima, komorbiditetima te odgovoru na terapiju no najviše kliničkih istraživanja je dokazalo učinak određenih terapija i prediktivnu vrijednost LVEF za bolesnike s HF_rEF dijagnozom dok je za HFpEF i HF_{mr}EF to ostao neistražen izazov (2).

4.4. Uloga disfunkcije DK u HFpEF

Za HFrEF skupinu bolesnika utjecaj funkcije DK na prognozu je dobro definiran, dok za HFpEF i dalje postoje dvoznačni rezultati. Melenovsky i suradnici dokazali su kako su u HFpEF bolesnika značajno povećani volumeni DA i dimenzije DK. Površina DK u dijastoli (RVDA) je u korelaciji s plućnim kapilarnim tlakom (PCWP) u HFpEF bolesnika dok u kontrolnoj skupini nije bilo te povezanosti. Dokazali su da je disfunkcija DK u HFpEF-u povezana s lošijim ukupnim mortalitetom te je bolji prediktor ishoda od dilatacije DK (18). Na pitanje koju ulogu ima povišen, i je li uopće povišen srednji plućni tlak u HFpEF srcu odgovori različitih istraživanja su i dalje dvoznačni (Slika 2.)



Slika 2. Srednje vrijednosti plućnog arterijskog sistoličkog tlaka (podrazumijeva tlak u desnom atriju od 10 mmHg) u publikacijama koje obuhvaćaju HFpEF bolesnike, uključujući Melenovsky i sur. (crveno), epidemiološke kohorte (ljubičasto), registre (zeleno) i randomizirana klinička

istraživanja (plavo) prema Amil M. Shah and Marc A. Pfeffer s ljubaznim dopuštenjem European Heart Journal (19).

6. DIJAGNOSTIKA

Postavljanje dijagnoze ZS obuhvaća klinički pristup bolesniku te različite dijagnostičke metode koje se koriste u postavljanju dijagnoze, razlučivanju etiologije bolesti ali i određivanju stupnja bolesti i prognoze bolesnika.

6.1 Laboratorijske pretrage

Kao inicijalni dijagnostički test za postavljanje radne dijagnoze ZS koristi se serumska koncentracija natriuretskih peptida, osobito ako ehokardiografija nije dostupna. Najčešće se koriste NT-proBNP i BNP te imaju jednaku dijagnostičku vrijednost u HFpEF bolesnika kao i u bolesnika s HFrEF, samo što su prosječno niže vrijednosti unutar HFpEF skupine (2). Natriuretski peptidi su također povišeni u zatajenju bubrega, atrijskoj fibrilaciji i u starijih ljudi pa je potrebno nakon prvotne sumnje na ZS krenuti u daljnju kardiološku obradu (2).

6.2. EKG

EKG je nisko specifičan u ovom slučaju i prvenstveno se koristi kako bi dokazao postojanje bilo kakve srčane patologije i potvrdio sumnju na ZS to jest eliminirao ZS iz diferencijalnih dijagnoza ako je negativan nalaz (senzitivnost 89%) (2).

6.3. Ehokardiografija

Ehokardiografija je najčešće korištena dijagnostička metoda u ZS i daje podatke o građi klijetki uključujući masu miokarda i volumene komora, sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji klijetki, građi i funkciji srčanih zalistaka te hemodinamske procjene poput stupnja plućne hipertenzije.

U dijagnostici HFpEFa radnu dijagnozu valja ehokardiografski potkrijepiti: u HFpEF bolesnika indeks volumena lijevog atrija (LAVI) treba biti veći od 34 mL/m² ili indeks mase lijeve klijetke (LVMI) veći ili jednak 115 g/m² za muškarce i veći ili jednak 95 g/m² za žene. Ključna je promjena E/e' veća ili jednaka 13 i srednja e' septalnog i lateralnog zida manja od 9 cm/s (2). Mjere se i globalna longitudinalna deformacija (GLS) ili brzina trikuspidne regurgitacije (TRV). U dijagnostici se još koristi i procjena pomoću dijastoličkog stres testa s ehokardiografijom koristeći poluležeći bicikl ergometar te invazivna hemodinamika u kojoj se procjenjuje PCWP koji bi trebao biti veći ili jednak 15 mmHg i teledijastolički tlak LK (LVEDP) veći ili jednak 16 mmHg u naporu. Fibrilacija atrija koja je često povezana s HFpEF uvelike otežava dijagnostiku.

7. RAZVOJ KLINIČKIH STUDIJA O HFPEF-U

U kasnim sedamdesetim godinama prošlog stoljeća, prve su studije pokazale da dijastolička disfunkcija LK ima veliku ulogu u nastanku ZS u etiologijama poput hipertrofijske kardiomiopatije, aortne stenoze i hipertenzivne bolesti srca. Tada je i po prvi puta stvorena potreba za definiranjem HFpEF-a kao „nusprodukta“ velikih studija o utjecaju ACE-inhibitora u zatajivanju srca u HFpEF-u i post-infarktnom remodeliranju (10).

Hipertenzija je najčešći rizični faktor za nastanak HF, osobito s onog očuvanom ejekcijskom frakcijom pa je i dobro regulirana hipertenzija ključni čimbenik u prevenciji nastanka HFpEF-a (20), a antihipertenzivni lijekovi temelj početaka kliničkih istraživanja medikamentne terapije.

Kliničke studije pokazale su kako pravilna kontrola tlaka značajno smanjuje rizik od nastanka kardiovaskularnih događaja poput moždanog udara (smanjenje 35 do 40%), infarkta miokarda (smanjenje 15 do 25%) i zatajivanja srca (smanjenje do 64%) (8).

Primarni ishodi velike ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) studije iz 2002. koja je istraživala razliku u ukupnom mortalitetu od ZS i ne fatalnom AIM u bolesnika starijih od 55 godina s rizikom za kronično ZS nisu pokazali razlike u terapiji kortalidonom u usporedbi s lizinoprilom, ali su sekundarni ishodi pokazali kako je terapija diureticima (klortalidon) u usporedbi s blokatorima alfa-receptora (doksazosin), amlodipinom ili lizinoprilom superiorna i u pet godina praćenja uzrokuje manju incidenciju ZS (8). Bolesnici liječeni amlodipinom imali su 38.5% veći rizik za pojavnost ZS s „normalnom“ e젝cijskom frakcijom ($p < 0.001$), 35% veći rizik za hospitalizaciju radi ZS ili fatalno ZS ($p < 0.001$) te 6-godišnju razliku apsolutnog rizika od 2.5 % za hospitalizaciju/fatalno ZS (21). Međutim, navedeni rezultati nisu zabilježeni u skupini bolesnika s HF_rEF (4), što je također uputilo na moguće različito remodeliranje miokarda u bolesnika s HF_pEF i HF_rEF kao moguću podlogu različitog odgovora na farmakoterapiju (4).

U PROFESS (Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes) studiji istraživana je usporedba dugo djelujućeg dipiridamola i aspirina te klopidogrela i telmisartana s placeboom u bolesnika koji su nedugo imali moždani udar (CVI, od eng. *cerebrovascular insult*) te su pod visokim rizikom za ponovni moždani udar, no nije nađena razlika među istraživanim skupinama lijekova u primarnom ishodu – ponovni CVI za te bolesnike, ali osobito je bilo zanimljivo da telmisartan nije djelovao učinkovitije na prevenciju hospitalizacije radi ZS od klopidogrela (27). Paralelno su se odvijala i druga dva značajna istraživanja. U TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) studiji s uključenih 6000 bolesnika s prethodnom koronarnom arterijskom, perifernom

arterijskom bolesti, CVI ili sa šećernom bolesti s terminalnim oštećenjem organa uspoređivao se utjecaj telmisartana/ramiprila u usporedbi s telmisartanom/placebom i ramiprilom/placebom. Primarni ishod bio je ukupan mortalitet od KVB, ne-fatalni AIM, CVI i hospitalizacija radi ZS i nije dokazana značajna razlika u korištenju lijekova zasebno uz to da su primarni ishodi bili češći u bolesnika s kombinacijom lijekova. Sekundarni ishodi su pokazali da terapija ARB-om ne smanjuje hospitalizacije radi ZS u usporedbi s placebom (22) (23), a u ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) studiji zaključeno je kako su ARB manje učinkoviti od ACE inhibitora u bolesnika starijih od 55 godina s prethodnim AIM najmanje dva dana prije randomizacije, stabilnom anginom barem 30 dana prije ili pozitivnim stres testom itd. (28). Jasno je da niti jedna od tih studija nije uključivala specifično bolesnike s HFpEF iako je unutar te skupine hipertenzija najčešća etiologija (**Tablica 2.**)

U kliničkoj studiji SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) uspoređivana liječenje hipertenzije s ciljnom vrijednosti tlaka nižom od 120 mmHg (intenzivno smanjenje tlaka) u usporedbi s do sada standardnom ciljnom vrijednošću manjom od 140 mmHg u 9361 bolesnika bez dijabetesa, starijih od 50 godina s povišenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (klinička ili subklinička kardiovaskularna bolest u koju ne pripada moždani udar, kronična bubrežna bolest bez policistične bubrežne bolesti s eGFR-om 20 do 60 mL po minuti, ili više od 15% rizik prema Framinghamskoj skali rizika). Dokazan je značajan pad smrtonosnih i ne smrtonosnih kardiovaskularnih događaja u skupini bolesnika s intenzivnim smanjenjem sistoličkog tlaka (24). Studija SPRINT upućuje na važnost smanjenja sistoličkog tlaka i tlačnog opterećenja srca u svih bolesnika s povećanim KV rizikom, a osobito se ističe 62% manja vjerojatnost nastanka ZS u skupini na intenzivnoj terapiji (HR 0.62, 95% CI 0.45–0.84, $p = 0.002$), uz napomenu da u istraživanje nisu bili uključeni bolesnici s postojećim ZS. Snižavanje tlaka radi se empirijski budući da još nema univerzalno djelotvornog lijeka unutar HFpEF skupine bolesnika.

Kliničko istraživanje	CONSENSUS (25) n = 253	SOLVD (26) n = 4228	ALLHAT (21) n=33 357	PROFESS (27) n = 20332	TRANSCEND (23) N= 6000	ONTARGET (28) N=25620	SPRINT (24) n= 9361
Randomizirane skupine	Enalapril vs placebo	Enalapril vs placebo uz digoksin i diuretike	klortalidon (n= 15255) vs amlodipin (n=9048) ili lisinopril *(n=9054)	ASK + ERD/telmisartan (n= 5086), ASK+ ERD/placebo (n=5095), clopidogrel/telmisartan(n=5060), klopidogrel/placebo (n= 5091)	Telmisartan/ramipril (n= 8502) vs telmisartan (n=8524) vs ramipril (n=8576)		Intenzivno snižavanje tlaka <120mmHg vs standardno <140 mmHg
Glavni uključni kriteriji	NYHA IV, EF <35%, bez AIM	CHF (EF <35%)	>55 god + hipertenzija +KVB bez HFH (EF >35%)	55=>. s CVI unutar 90 do 120 dana + hipertenzija pušenje,..	Prethodna KAB,PAB,CVI ili DM s terminalnim oštećenjem organa		>50 god, SBP -130 – 180 mmHg + KV rizik (>75 god, >15%rizik prema Framingamskoj ljestvici...
Primarni ishodi	-6-mj mortalitet - ukupni mortalitet	HFrEF s terapijom koja ne uključuje ACE inhibitor	Fatalni CHD ili nefatalni AIM	Broj pacijenata s prvim rekurentnim CVI	Ukupan mortalitet od KVB, ne-fatalni AIM i CVI, HFH		Incidencija KV događaja (AIM; CVI; CHF) i ukupna smrtnost od KVB
Rezultati	Enalapril značajno smanjuje progresiju kroničnog zatajivanja srca u NYHA IV	ACE inhibitori smanjuju incidenciju hospitalizacije u asimptomatskih LK disfunkcija	Nema razlike u primarnom EP između amlopina i klortalidona ni lisinopriila i klortalidona	Nema razlike među skupinama	telmisartan i ramipril nema razlike, ali u kombinaciji češći prim.ishodi		Bolji ishodi s <120mmHg (p <0.001)
Godina završetka	1987	1992	2002	2009	2008		2015

Tablica 2. Značajne kliničke studije koje povezuju utjecaj sniženja tlaka na ZS

**doksazosin je isključen ranije iz istraživanja radi dokazano slabijeg učinka*

AIM – akutni infarkt miokarda, CHF – kronično zatajivanje srca, CI – interval pouzdanosti, CVI – cerebrovaskularni inzult, DM - diabetes mellitus, ERD – dipiridamol s produljenim oslobađanjem, HR – hazard ratio, KAB - koronarna arterijska bolest, KVB – kardiovaskularne bolesti, PAB – periferna arterijska bolest

Populacija HFpEF bolesnika koju su uključivale ove velike studije, bila je ponešto različita od one koju definiramo danas budući da se većinom radilo o bolesnicima s post-infarktним ekscentričnim remodeliranjem, a danas znamo da HFpEF populacija podrazumijeva bolesnike s niskom prevalencijom akutnog koronarnog sindroma i dominantno koncentričnom hipertrofijom kao posljedicom debljine, arterijske hipertenzije i dijabetesa.

7.1 Klinička istraživanja učinka ACE inhibitora i ARB na HFpEF

Renin angiotensin aldosteronski sustav (RAAS) ima veliku ulogu u nastanku kardiovaskularnih bolesti te je medijator ateroskleroze i aterotrombotskih komplikacija. RAAS također promovira neželjeno remodeliranje oštećenog srca i nastanak ZS. Angiotenzin II stimulacija AT I receptora povisuje arterijski tlak, stvara oksidativni stres, stimulira protuupalni odgovor i poremećuje ravnotežu fibrinolitičkog stanja (28). ACE inhibitori i ARB mogu blokirati navedene procese i tako sudjeluju u poticanju fibrinolize i smanjivanju tromboze, iako je za ARB bilo dokaza i o protrombogenom djelovanju (28).

Prvo veliko kontrolirano randomizirano kliničko istraživanje koje je uključivalo HFpEF bilo je PEP-CHF. Uspoređivao se učinak ACE inhibitora (perindopril) u 850 bolesnika starijih od 70

godina s dijagnozom ZS, LVEF > 40% (što uključuje sadašnji HFmrEF uz HFpEF) te su uključni kriteriji sadržavali ehokardiografske dokaze o HFpEF-u poput dilatiranog LA ili hipertrofije LK uz abnormalno punjenje LK (29). Primarni ishod bio je ukupni mortalitet od svih uzroka i HFH koji su bili praćeni kroz median od 2.1 godina. Rezultati studije pokazali su kako perindopril nema značajno bolji učinak na primarni ishod (ukupni mortalitet i ZS hospitalizacije) u usporedbi s placebo skupinom kako je to dokazano u HFrEF bolesnika (29) što je objašnjeno malom snagom studije zbog malog broja ispitanika. Ovom je studijom među prvima potvrđen utjecaj farmakoterapije na HFpEF i to u sekundarnim ishodima u vidu poboljšanja NYHA razreda, udaljenosti prehodane 6-minutnim testom hodanja nakon godinu dana praćenja pacijenata na perindoprilu (29).

Nadalje, u CHARM – preserved kliničkoj studiji s uključenih 3023 bolesnika s HFpEF-om (LVEF > 40%) istraživao se učinak ARB-a kandesartana u usporedbi s placebo. Bolesnici su praćeni tijekom perioda mediana 36.6 mjeseci, a primaran ishod praćenja bio je ukupan mortalitet od svih uzroka i hospitalizacija radi ZS, kao i u PEP-CHF studiji. Nije dokazan smanjen ukupni mortalitet u aktivno liječenoj skupini u usporedbi s placebo, no zapažen je manji broj hospitalizacija u bolesnika liječenih kandesartaomu (30).

Iz tog razloga je u studiji I-PRESERVE obuhvaćena isključivo HFpEF populacija bolesnika (LVEF \geq 45%) (n= 4128) s 60 ili više godina i dokazanim ZS (NYHA II, III ili IV) te je dokazano da irbesartan nije učinkovitiji u usporedbi s placebo u sprječavanju hospitalizacije radi kardiovaskularnih događaja poput infarkta miokarda, zatajivanja srca, nestabilne angine, aritmije ili moždanog udara u tih bolesnika (31) (32). Praćenje je bilo mediana 49.5 mjeseci.

7.2. Klinička istraživanja o utjecaju terapije beta-blokatorima na HFpEF

OPTIMIZE-HF registar iz 2007. godine pokazao je kako je jednaka šansa da HFrEF i HFpEF bolesnici budu otpušteni iz bolnice sa simptomima kongestije te da se korištenje ACE-inhibitora i beta-blokatora tijekom hospitalizacije povećava (povećanje korištenja beta blokatora s 56% na 73%, $P= 0.0001$) u skupini s reduciranom, ali u manjem omjeru (povećanje korištenja beta blokatora s 52% na 60%, $P= 0.0001$) i u skupini s očuvanom ejskijskom frakcijom što bi govorilo u prilog mogućoj djelotvornosti beta blokatora uz ACE-inhibitore (33).

SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) kliničko istraživanje uključivalo je 2111 bolesnika starijih od 70 godina s anamnezom hospitalizacije radi ZS, randomiziranih na nebivolol ili placebo neovisno o LVEF. Primarni ishodi su bili ukupna smrtnost od bilo kojeg uzroka i hospitalizacija radi kardiovaskularnog uzroka uz median praćenja od 21 mjesec. Zabilježeno je 14 %, (HR 0.86, 95% CI 0.74–0.99; $p=0.039$) smanjenje primarnog ishoda u bolesnika liječenih nebivololom (4).

Dobre i suradnici su 2007 .godine objavili kohortnu studiju o utjecaju beta-blokatora u usporedbi s placeboom koja je uključivala 443 bolesnika (56% žene) s LVEF >40 %. Dokazano je 43% smanjenje primarnog ishoda (hospitalizacija radi ZS i ukupni KV mortalitet) (HR 0.57, 95% CI 0.37-0.88, $p=0.01$) u aktivno liječenoj skupini tijekom praćenja 25 mjeseci (34). Iako se radi o maloj snazi studije zbog broja sudionika i zbog završno malog broja bolesnika na lijeku (17 %), studijom je dokazana potreba za daljnjim traganjem rješenja za farmakoterapiju HFpEF-a u tom smjeru.

COHERE (Carvedilol Heart Failure Registry) je prospektivno opisno istraživanje provedeno na 4280 bolesnika o usporedbi farmakoterapije karvedilolom u odnosu na LVEF kojim je opisano da LVEF >40% korelira s manjom dozom karvedilola, no bez jasnih razloga (35). Karakteristike ovih

bolesnika bile su jednake kao i drugdje – starije žene opterećene komorbiditetima. To je ujedno i do tada najveće takvo opservacijsko istraživanje usmjereno na HFpEF i farmakoterapiju beta-blokatorima.

J-DHF (Japanese Diastolic Heart Failure Study) kliničko istraživanje od 245 uključenih pacijenata s LVEF > 40% istraživalo je utjecaj karvedilola u usporedbi s placeboom na primarne ishode (kardiovaskularni mortalitet i hospitalizacija radi ZS) tijekom perioda praćenja od 3.2 godine, no nije uspjelo dokazati značaj karvedilola u HFpEF bolesnika (36).

7.3. Klinička istraživanja o utjecaju antagonista mineralokortikoidnih receptora na HFpEF

Budući da je aldosteron povezan sa smanjenjem miokardne fibroze i hipertrofije u HFrEF bolesnika s NYHA II simptomima, 2010.godine ALDO-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) kliničko istraživanje nastaje s ciljem otkrivanja učinka aldosterona u HFpEF bolesnika (4). ALDO-DHF uključivalo je 422 ambulantna ZS pacijenta s NYHA razredom II ili III i LVEF $\geq 50\%$ uz dokaz o dijastoličkoj disfunkciji. Dokazano je da kronična farmakoterapija aldosteronom u dozi od 25 mg djeluje blagotvorno na disfunkciju LK u HFpEF-u, ali nažalost ne poboljšava ishode studije poput povećanog maksimalnog kapaciteta vježbanja, simptoma i kvalitete života (37).

TOPCAT (The Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) istraživanje započeto je hipotezom da aldosteron smanjuje morbiditet i mortalitet u HFpEF bolesnika. Ukupno 3445 bolesnika sa simptomatskim ZS i LVEF $\geq 45\%$ su bili randomizirani na spirinolakton i placebo. U periodu praćenja od 3.3 godine, istraživani primarni kompozitni ishod (smrt od KVB, srčani arrest, hospitalizacija radi ZS) nije bio značajno snižen u

aktivno liječenoj skupini. Međutim, pojava hospitalizacije radi zatajivanja srca bila je značajno niža u bolesnika liječenih spirinolaktonom: 206 bolesnika na placebo [12.0%] vs. 245 bolesnika na spirinolaktonu [14.2%]; hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.69 - 0.99, P = 0.04) (38). Daljnjim analizama dokazana je geografska varijabilnost u protokolu ove studije - neki pacijenti iz područja Rusije i Gruzije najvjerojatnije nisu niti imali zatajivanje srca ni bili na terapiji spirinolaktonom, a analizom koja je isključivala bolesnike iz tih regija dokazano je signifikantno smanjenjene primarnog ishoda (u bolesnika uključenih na Američkom kontinentu), no obzirom da je riječ o post-hoc analizi, njezini rezultati koriste samo kao sugestija, a ne i kao dokaz o učinkovitosti lijeka (39).

Kliničko istraživanje	Randomizirane skupine	Glavni uključni kriteriji	Primarni ishod	Rezultat	Godina završetka
CHARM-Preserved (30) (N=3023)	Kandesartan vs. placebo	NYHA II-IV + prethodno CVH, LVEF < 40 %	Prva pojava KVB ili hospitalizacije radi ZS	Nema značajne razlike između skupina HR 0.89 (95% CI 0.77–1.03), P=0.12; P=0.051	2003.
PEP-CHF (29) (N=850)	Perindopril vs. placebo	ZS s ≥ 3 znaka/simptoma ZS + ≥ 2 slijedeća : LAE, LKH, disfunkcija LK/AFib + prijašnja CVH	Prva pojava KVB ili hospitalizacije radi ZS	Nema značajne razlike između skupina HR 0.919 (95% CI 0.700–1.208), P=0.545	2006.
I-PRESERVE (32) (N=4128)	Irbesartan vs. placebo	NYHA II-IV uz povijest HFH / NYHA III-IV ako nema prethodno HFH + potkrijepljujući dokazi (kao: kongestija na CXR, HLK,	Prva pojava KVB ili hospitalizacije radi ZS	Nema značajne razlike između skupina CVH: HR 0.95 (95% CI 0.86-1.05), P=0.35	2011.

		LAE, LBBB)			
TOPCAT (38) (N=3445)	Spironolakton vs. placebo	≥1 ZS simptom + ≥1 ZS znak + povišeni natriuretski peptide ili hospitalizacija radi ZS	KVB, hospitalizacija radi ZS ili prekinuti srčani arest	Nema značajne razlike između skupina HR 0.89 (95% CI 0.77–1.04), P=0.14	2014.
PARAGON-HF (40) (N=4800)	Sakubitril/valsartan vs. valsartan	NYHA II-IV + povišen NT-proBNP (blago ako je prethodno HFH) + strukturna bolest srca (LAE or HLK)	KVB i ukupna hospitalizacija radi ZS prilikom početka studije i kroz praćenje	Očekivano u 2019.	/

Tablica 3. Značajne kliničke studije o utjecaju inhibicije RAAS na HFpEF

LAE – Povvećanje lijevog atrija (od eng. *Left Atrial Enlargment*), HLK – hipertrofija lijeve klijetke, CXR – rendgen snimka pluća (od eng. *Chest X-Ray*), CVH – hospitalizacija radi KVB (od eng. *cardiovascular hospitalization*), LBBB – blok lijeve grane (od eng. *Left Boundle Branch Block*)

7.5 Novi pristupi terapiji HFpEF

Već je do sada višestruko dokazano da HFpEF pripada drugačijem signalnom putu i remodeliranju od HFrEF-a, od CORONA kliničke studije gdje je u sekundarnim ishodima dokazano moguće blagotvorno djelovanje rosuvastatina na očuvanu ejekcijsku frakciju nadalje, krenulo se u potragu za drugačijim pristupom (41). Također je moguće da je to bio pleotropni učinak statina preko inhibicije rho-kinaza (fasudil i Y-27632) koje sudjeluju u stvaranju fibroze miokarda i zatajivanja srca, ali ta su istraživanja još zasada samo na animalnim modelima.

RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) studija proučava utjecaj inhibicije katabolizma cGMP (ranije spomenutog u uvodu) pomoću sildenafila na 216 pacijenata s LVEF $\geq 50\%$, povišenim NT-proBNP-om ili povišenim tlakovima punjenja LK i smanjenim kapacitetom vježbanja. Primarni ishodi su srednja promjena u maksimalnoj potrošnji kisika u usporedbi s randomizacijom, a sekundarni su bili promjena u kliničkom rezultatu 6 minutnog testa hoda u usporedbi s placeboom, ali nažalost nije bilo značajnih rezultata u aktivno liječenoj skupini (42).

Prema najrecentnijim studijama istražuju se TGF- β neutralizirajuća protutijela jer dokazano smanjuju fibrozu i razvoj dijastoličke disfunkcije, ali zasada samo u štakorskim modelima (10).

SOCRATES (The Soluble Guanylate Cyclase Stimulator in Heart Failure Studies) je istraživanje završeno 2017. godine koje je proučavalo utjecaj novih oralnih topivih stimulatora gvanilil ciklaza (vericiguat) u HFrEF bolesnika (SOCRATES-REDUCED) i HFpEF bolesnika (SOCRATES-PRESERVED). Uključni kriteriji u PRESERVED podstudiji bili su LVEF $\geq 45\%$ i uvećanje LA, ali nažalost nije bilo značajne razlike u primarnim ni sekundarnim ishodima unutar skupine na lijeku u usporedbi s placeboom (43).

Zasada najobčavavajuće studije su one bazirane na mehanizmu inhibitora angiotenzinskih receptora i neprilizina (ARNI) koji djeluju na inhibiciju RAAS sustava i na inhibiciju degradacije vazoaktivnih peptida – inhibirajući enzim neprilizin.

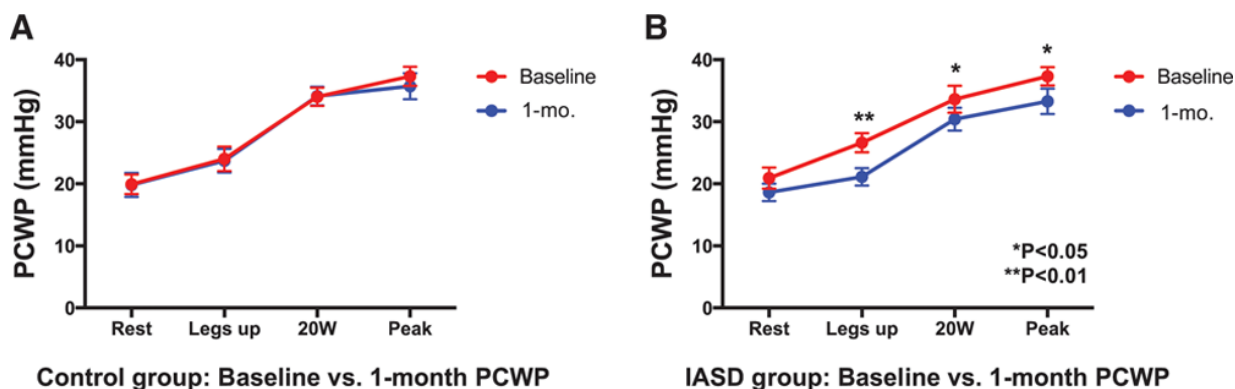
PARADIGM – HF bila je prva studija u kojoj je uspoređivan ARNI sakubitril-valsartan (LCZ696) s enalaprilom u pacijenata s HFrEF-om (prethodno je dokazano da enalapril poboljšava ishode u toj skupini pacijenata). Studija je zaustavljena u 27 mjesecu iz etičkih razloga tj zbog nadmoćne superiornosti sakubitril-valsartana (HR u LCZ696 grupi 0.80; 95% [CI], 0.73 to 0.87; $p < 0.001$). Na ukupno 8442 bolesnika ovom studijom je dokazana učinkovitost sakubitril-valsartana na kompozitni primarni ishod i sve njegove komponente (HFH, mortalitet) (44). Ovaj odličan ishod

studije potaknuo je početak novih studija.

Jedino do sada pozitivno istraživanje faze II u bolesnika s HFpEF bilo je PARAMOUNT (Prospective Comparison of ARNI with ARB on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) kliničko istraživanje u koje su bili uključeni samo pacijenti s očuvanom ejekcijskom frakcijom (45% i više) s NYHA II-III simptomima i NT-proBNP-om većim od 400 pg/L prilikom ulaska u studiju. Primarni ishod bio je promjena razine NT-proBNP od ulaska u studiju do 12.tjedna terapije, a dokazana je nadmoć sakubitril-valsartana u postizanju primarnog ishoda. Također su i neki sekundarni ishodi bili ostvareni poput redukcije u veličini LA i poboljšanja u NYHA funkcionalnom razredu (45).

Sada je, nakon pozitivnog rezultata PARAMOUNT studije, u toku i kliničko istraživanje faze III PARAGON - HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction) u kojem se istražuje hipoteza da kombinacija sakubitril/valsartana može poboljšati mortalitet i morbiditet u većem opsegu od valsartana (40).

Osim medikamentne terapije, u tijeku je i REDUCE-LAP II (Reduce Elevated Left Atrial Pressure) dvostruko slijepo randomizirano kliničko istraživanje koje koristi IASD (transkateterski interatrijski shunt uređaj) u bolesnika s $EF \geq 40\%$, NYHA III/IV i PWCP u vježbanju ≥ 25 mmHg u usporedbi s placeboom s ciljem smanjenjem tlaka u lijevom atriju i olakšavanja simptoma HFpEF-a. Primarni ishodi koji se prate su kardiovaskularni, cerebralni, embolijski i renalni morbiditet i mortalitet - MACCRE, dok je prema do sada provedenim istraživanjima smanjenje PCWP bilo značajno bolje u bolesnika s IASD uređajem u usporedbi s placeboom (**Slika 3**) (46).



Slika 3. Plućni kapilarni tlak (PCWP) tijekom vježbanja u hemodinamskom testiranju: u vrijeme inicijacije studije i mjesec dana nakon ugradnje IASD/placeba prema Ted Feldman, MD, Laura Mauri, MD, MSc, Rami Kahwash, MD, Sheldon Litwin, MD, Mark J. Ricciardi, MD, Pim van der Harst, MD, PhD, Martin Penicka, MD, PhD i sur., *Circulation* s ljubaznim dopuštenjem *AHA Journals* (46)

8. PREPORUKE LIJEČENJA BOLESNIKA s HFpEF PREMA KOMORBIDITETIMA

Dosadašnja klinička istraživanja su većinom uključivala zajedno HFpEF i HFmrEF skupinu tako da zasada nije moguće govoriti o odvojenim fenotipovima i pripadajućim terapijama nego o jednom kliničkom entitetu s ejijskom frakcijom većom od LVEF > 40% i pripadajućoj terapiji. U kliničkoj praksi i kliničkim istraživanjima ti pacijenti (s LVEF > 40%) primaju značajno manje diuretika, beta blokatora, inhibitora angiotenzinskih receptora (ACE/ARB) i antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) što bi moglo biti refleksija terapije pratećih komorbiditeta ZS (2). Najčešći već spomenuti komorbiditeti uz HFpEF su hipertenzija, anemija, atrijska fibrilacija i ishemijska bolest srca (47).

Za razliku od HFmrEF-a, HFpEF bolesnici često imaju nekardiovaskularne komorbiditete koji se moraju liječiti individualno terapijama koje ne utječu na egzacerbaciju ZS budući da za HFpEF i

HFmrEF nema još dokaza o terapiji koja smanjuje mortalitet ni morbiditet. Kako su to često starije pacijentice s narušenom kvalitetom života, cilj je unaprijediti kvalitetu života i umanjiti svakodnevne teškoće. Diuretici poboljšavaju kongestiju uzrokovanu zastojem krvi, dakle dokazano učinkovito djeluju na simptome i znakove ZS što se ne može reći za beta blokatore i MRA. Od ACE i ARB inhibitora jedino je za kandesartan (48) dokazano poboljšanje u funkcijskom NYHA razredu. Za bolesnike u sinusnom ritmu postoje dokazi kako nebivolol, digoksin, spironolakton i kandesartan mogu smanjiti hospitalizaciju radi ZS dok za pacijente u AF to nije slučaj (49). Klinička istraživanja su ukazala na važnost kontrole sistoličkog tlaka u pacijenata s LVEF>40% te da se ne preporuča uz ACE inhibitor i beta blokator koristiti i ARB (olmesartan) (2). Prva linija antidijabetika koja se mora koristiti u ovih pacijenata je metformin, a recentno je i dokazana korist empagliflozina u smanjenju hospitalizacije ZS pacijenata i ukupnom KV mortalitetu (50). Antidijabetike se mora koristiti pažljivo jer agresivna terapija disglukemije može biti štetna (2).

Za sada se za reguliranje hipertenzije u ZS bolesnika koristi empirijska terapija beta blokatorima i ACE/ARB dok su studije pokazale kako su kalcijski antagonisti manje učinkoviti u usporedbi s diureticima.

9. ZAKLJUČAK

U proteklih deset godina mnoga su se klinička istraživanja o zatajivanju srca fokusirala isključivo na populaciju s očuvanom ejekcijskom frakcijom što je dovelo do novih spoznaja o tom kliničkom entitetu koji čini više od pola populacije oboljelih od zatajivanja srca. Značajne i velike studije poput CHARM, I-PRESERVE, TOPCAT i PARADIGM pomogle su u definiranju i otkrivanju karakteristika bolesnika s očuvanom ejekcijskom frakcijom. Veliki doprinos se ostvario studijama koje su dokazale različitost patofiziologije srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom u usporedbi s reduciranom ejekcijskom frakcijom. Studije poput REDUCE-LAP i SOCRATES

otvaraju vrata novim različitim pristupima u farmakoterapiji i mehaničkoj terapiji. Zaključno, koncentrično remodeliranje i komorbiditeti poput hipertenzije, fibrilacije atrijske i šećerne bolesti i dalje su vodeći čimbenici u odabiru prave farmakoterapije za HFpEF bolesnike. Najviše uspjeha u dosadašnjim istraživanjima pokazale su studije o RAAS sustavu, a ponajviše inhibicija angiotenzinskih receptora i neprilizina sakubitril/valsartanom, čiji će učinak na morbiditet i mortalitet biti dokazan analizom podataka istraživanja PARAGON, dok se učinak na ostale sustave koji sudjeluju u zatajivanju srca tek treba dokazati.

10. ZAHVALE

Hvala dragoj mentorici docentici Maji Čikeš na pruženim prilikama, danom povjerenju i bezuvjetnoj podršci tijekom studija i pisanja ovog rada te na strpljenju i velikodušnosti kojom me uvela u znanstveno istraživački rad. Posebno hvala Dori, Nini i Filipu koji su velikodušno pomogli u svakom aspektu mog istraživanja. Hvala akademiku profesoru Davoru Miličiću i cijeloj Klinici za srce i krvne žile KBC Zagreb na pristupačnosti i velikodušnosti. Za kraj, beskrajno hvala mojoj obitelji i prijateljima, a posebno baki Ruži i Višnji na podršci tijekom studija i pisanja ovog rada.

11. LITERATURA

1. Ljubas Maček J. Zatajivanje srca u Hrvatskoj. *Cardiologia Croatica* [Internet]. 2014 [pristupljeno 28.06.2019.];9(11-12):539-542. doi: <https://doi.org/10.15836/ccar.2014.539>
2. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
3. Lam CSP, Donal E, Kraigher-krainger E, Vasani RS. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan;13(1):18-28. doi: 10.1093/eurjhf/hfq121. Epub 2010 Aug 3.
4. Paulus WJ, van Ballegoij JJM. Treatment of Heart Failure With Normal Ejection Fraction. An Inconvenient Truth! *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 9;55(6):526-37. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.067.
5. Komajda M, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction : a clinical dilemma. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(16):1022-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehu067. Epub 2014 Mar 11
6. Kraigher-Krainger E, Gupta DK, Zile MR, Pieske B, Voors AA, Lefkowitz MP, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: A speckle tracking echocardiography study. *Eur J Heart Fail*. 2014 Oct;16(10):1096-103. doi: 10.1002/ejhf.147. Epub 2014 Aug 19.

7. Bijmens B, Cikes M, Butakoff C, Sitges M, Crispi F. Myocardial motion and deformation: What does it tell us and how does it relate to function? *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):5-16. doi: 10.1159/000335649. Epub 2012 May 15.
8. Esc C, Cifkova R, Bo M, Republic C, Uk AD, Miguel L, et al. 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv151>
9. Guazzi M, Gomberg-maitland M., Arena R. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Mar;34(3):273-81. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.003. Epub 2014 Nov 8.
10. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction : pathophysiology , diagnosis , and treatment. *Eur Heart J.* 2011 Mar;32(6):670-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq426. Epub 2010 Dec 7.
11. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, Gerstenblith G, Weiss RG. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophied human myocardium. *Circulation.* 2006 Sep 12;114(11):1151-8. Epub 2006 Sep 4.
12. Desai AS. Heart failure with preserved ejection fraction: time for a new approach? *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 23;62(4):272-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.075>
13. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: An integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J.* 2016 Jun 1;37(21):1642-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv510. Epub 2015 Sep 28.
14. Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S, et al.

Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2005 Mar 1;95(5):603-6.

15. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2008 May;29(10):1283-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehn141. Epub 2008 Apr 2.
16. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease. Insights Into the Pathogenesis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 28;54(5):410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013.
17. Shah AM, Pfeffer MA. Heart failure: The many faces of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2012 Oct;9(10):555-6. doi: 10.1038/nrcardio.2012.123. Epub 2012 Sep 4.
18. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014 Dec 21;35(48):3452-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehu193. Epub 2014 May 29.
19. Shah AM, Pfeffer MA. Heart failure with preserved ejection fraction: A forest of a variety of trees. *Eur Heart J.* 2014 Dec 21;35(48):3410-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehu212. Epub 2014 Jun 4.
20. Lam CSP, Shah AM, Borlaug BA, Cheng S, Verma A, Izzo J, et al. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(9):676-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehs299. Epub 2012 Sep 10.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.

Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997. doi:10.1001/jama.288.23.2981

22. Lawton WA, Palesch Y, Ph D, Martin RH, Ph D, Albers GW, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1238-51. doi: 10.1056/NEJMoa0805002. Epub 2008 Aug 27.
23. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 27;372(9644):1174-83. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8. Epub 2008 Aug 29.
24. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM i sur. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9.
25. Swedberg K1, Held P, Kjerkshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H
Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):678-84.
26. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):685-91.

27. Diener HC. The PROfESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother*. 2007 Sep;7(9):1085-91.
28. Fitchett D. Clinical trial update : focus on the ONTARGET study. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(6):901-8.
29. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338-45. Epub 2006 Sep 8.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, et al. CHARM-Preserved. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):759-66.
31. Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Ph D, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450. Epub 2008 Nov 11.
32. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2491-501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011031. Epub 2011 Nov 7.
33. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768-77. Epub 2007 Aug 6.
34. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJL, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left

ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail.* 2007 Mar;9(3):280-6. Epub 2006 Oct 5.

35. Massie BM, Nelson JJ, Lukas MA, Greenberg B, Fowler MB, Gilbert EM, et al. Comparison of Outcomes and Usefulness of Carvedilol Across a Spectrum of Left Ventricular Ejection Fractions in Patients With Heart Failure in Clinical Practice. *Am J Cardiol.* 2007 May 1;99(9):1263-8. Epub 2007 Mar 13.
36. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail.* 2013 Jan;15(1):110-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs141. Epub 2012 Sep 14.
37. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-krainger E, Colantonio C, Durstewitz K, et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function. *JAMA.* 2013 Feb 27;309(8):781-91. doi: 10.1001/jama.2013.905.
38. Savill P. Spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
39. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015 Jan 6;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255. Epub 2014 Nov 18.
40. Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711>
41. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: The CORONA trial (controlled

- rosuvastatin multinational trial in heart failure). *JACC Heart Fail.* 2014 Jun;2(3):289-97. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.007. Epub 2014 Apr 30.
42. Wang H, Anstrom K, Ilkayeva O, Muehlbauer MJ, Bain JR, McNulty S, et al. Sildenafil treatment in heart failure with preserved ejection fraction: Targeted metabolomic profiling in the RELAX trial. *JAMA Cardiol.* 2017 Aug 1;2(8):896-901. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1239.
43. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: Results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1119–27 doi: 10.1093/eurheartj/ehw593
44. Pahlajani D, Mehta A, Pahlajani D. Chapter-87 Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30.
45. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Oct 20;380(9851):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6. Epub 2012 Aug 26.
46. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, Van Der Harst P, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF i [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure]): *Circulation.* 2018 Jan 23;137(4):364-375. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094. Epub 2017 Nov 15.

47. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF, et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: Baseline findings from the echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail.* 2014 Jan;7(1):104-15. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887. Epub 2013 Nov 18.
48. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2004 Oct 12;110(15):2180-3. Epub 2004 Oct 4.
49. Sartipy U1, Dahlström U2, Fu M3, Lund LH4. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017 Aug;5(8):565-574. doi: 10.1016/j.jchf.2017.05.001. Epub 2017 Jul 12.
50. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-34.

12. ŽIVOTOPIS

Upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2013.godine nakon završene Prve gimnazije Varaždin i International Baccalaureate programa.

Tijekom studija pomažem u nastavi kao demonstrator na nekoliko katedri : anatomija (2014.-2016.), patofiziologija (2016.-2017.), propedeutika (2018-2019.).

Aktivni sam član (2013.-2017.) Studentske sekcije za kardiologiju, a od 2017.prospektivno dio vodstva u sklopu kojeg sam sudjelovala u brojnim projektima za promociju zdravlja i prevenciju kardiovaskularnih bolesti (Čuvajmo naše srce, Čuvari srca, 162 stube...) i organizaciji radionica EKG-a i ehokardiografije.

Radim kao studijski koordinator: PARAGON-HF (KBC Zagreb, OB Varaždin) od 2017.godine i REDUCE-LAP (2018.-)

Dio sam volonterskog registra bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ISACS-CT na KBC Zagreb pod mentorstvom prof.dr.sc.Davora Miličića unazad tri godine u sklopu kojeg sam i nagrađena posebnom Rektorovom nagradom za doprinos akademskoj zajednici u akademskoj godini 2018/2019 i u sklopu kojeg je objavljeno sedam sažetaka.

Aktivna sudjelovanja: CROSS 14, CROSS 15, 12.Kongres Hrvatskog kardiološkog društva 2018 i 5.Barcelona Myocardial Strain Hands-on Work shop radionica ultrazvuka

Pasivna sudjelovanja: XI Brano Heart Failure Meeting