

Patofiziološki mehanizmi nastanka i liječenje zatajivanja srca s očuvanom ejakcijskom frakcijom

Bešić, Dijana

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:105:253484>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dijana Bešić

**Patofiziološki mehanizmi nastanka i liječenje
zatajivanja srca s očuvanom ejakcijskom
frakcijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dijana Bešić

**Patofiziološki mehanizmi nastanka i liječenje
zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom
frakcijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Martine Lovrić-Benčić i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

EF – ejekcijska frakcija

HFpEF – srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*)

HFrfEF - srčano zatajivanje sa sniženom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*)

HFmrEF – srčano zatajivanje s blagom sniženom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*)

ADHERE - Nacionalni registar za akutnu dekompenzaciju srčanog zatajivanja (engl. *Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)

OPTIMIZE-HF - *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*

EKG – elektrokardiogram

AF – atrijska fibrilacija

ESC – Europsko udruženje za kardiologiju (engl. *European Society of Cardiology*)

E/E' omjer - omjer rane transmitralne brzine protoka (engl. *mitral peak velocity of early filling - E / early diastolic mitral annular velocity - E'*)

E/A omjer – omjer rane i kasne atrijske transmitralne brzine protoka (engl. *mitral peak velocity of early filling - E / late diastolic filling velocity - A*)

BNP – moždani natriuretski peptid

NT-proBNP – N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid

peak **VO₂** – vršni volumen kisika (engl. *peak oxygen volume*)

MR – magnetska rezonancija

OR – omjer šansi (engl. *odds ratio*)

I-PRESERVE – *Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*

CRP – C-reaktivni protein

AGE - produkti uznapredovale glikacije (engl. *advanced glycation end products*)

ATP – adenzin-trifosfat

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration ratio*)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

RWT - relativna debljina zida (engl. *relative wall thickness*)

mRNA - glasnička ribonukleinska kiselina

IGF-1 - čimbenik rasta sličan inzulinu 1 (engl. *insulin-like growth factor 1*)

TGF-β₃ - transformirajući čimbenik rasta beta 3 (engl. *transforming growth factor-beta 3*)

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat

NO – dušikov oksid

PDE 5 – fosfodiesteraza 5

VCAM – vaskularna stanična adhezijska molekula (engl. *vascular cell adhesion molecule*)

TGF-β - transformirajući čimbenik rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta*)

MMP-9 – matriks metaloproteinaza 9

MMP-1 – matriks metaloproteinaza 1

TIMP-1 – tkivni inhibitor metaloproteinaze 1

PKG – protein kinaza G

sGC - topljiva gvanilat-ciklaza (engl. *particulate guanylate cyclase*)

SERCA – kalcijska ATP-aza sarkoplazmatskog/endoplazmatskog retikuluma (engl. *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase*)

NOS – sintaza dušikovog oksida (engl. *nitric oxide synthase*)

PDE 9 – fosfodiesteraza 9

A-FABP - masne kiseline-vezujućeg proteina adipocita (engl. *adipocyte fatty acid-binding protein*)

IL-10 – interleukin 10

PKA – protein kinaza A

NPR – receptor natriuretskih peptida (engl. *natriuretic peptide receptor*)

pGC - čestična gvanilat-ciklaza (engl. *soluble guanylate cyclase*)

AV zalistak – atrioventrikularni zalistak

ANP - atrijski natriuretski peptid

CNP - C-tip natriuretskog peptida

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

ATP-aza – adenzin-trifosfataza

SMV – srčani minutni volumen

ACA/AHA – Američki fakultet za kardiologiju/Američko udruženje za srce (engl.

American College of Cardiology/American Heart Association)

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

RR – relativni rizik (engl. *relative risk*)

HR – omjer ugroženosti (engl. *hazard ratio*)

HMG-coA – hidroksimetil-glutaril koenzim A

CORONA - *Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure*

CHART-2 - *Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku district-2*

PPAR - agonisti receptora aktiviranih peroksisomalnim proliferatorima (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor agonists*)

DPP-4 - inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*)

MRA - antagonist mineralokortikoidnog receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonist*)

TOPCAT - *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with Aldosterone Antagonist*

PEP-DHF – *The perindopril in elderly people with chronic heart failure study*

CHARM - *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*

NYHA – *New York Heart Association*

ARNI – angiotenzin receptor - neprilizin inhibitor

PARAMOUNT - *Prospective comparison of ARni with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction*

PARAGON-HF - *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction*

PARADIGM-HF - *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

ELANDD - *Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction*

J-DHF - *Japanese Diastolic Heart Failure Study*

RELAX – *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*

NEAT-HFpEF - *Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*

DIG – *Digitalis Investigation Group*

CHAMPION - *CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients*

IRR - omjer stopa incidencije (engl. *incidence rate ratio*)

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration*)

BH4 – tetrahidrobiopterin

eNOS – endotelna sintaza dušikovog oksida

D-HART-2 - *The Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2*

IL-1 – interleukin 1

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1 Definicija.....	1
1.2 Epidemiologija.....	1
1.3 Dijagnoza.....	2
1.3.1 <i>Klinička slika</i>	2
1.3.2 <i>Ejekcijska frakcija</i>	3
1.3.3 <i>Dodatne dijagnostičke pretrage</i>	3
1.3.4 <i>Diferencijalna dijagnoza</i>	4
1.4 Prognoza.....	5
2. ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI	6
2.1 Degenerativne promjene i asimptomatska dijastolička disfunkcija.....	7
2.2 Metabolički sindrom.....	7
2.3 Miokardijalna ishemija.....	8
2.4 Bubrežna bolest.....	9
2.5 Kronična opstruktivna plućna bolest.....	9
3. PATOFIZIOLOGIJA	11
3.1 Dijastolička srčana disfunkcija.....	11
3.1.1 <i>Strukturne makroskopske abnormalnosti</i>	12
3.1.2 <i>Strukturne mikroskopske abnormalnosti</i>	13
3.1.3 <i>Unutarstanični signalni mehanizmi</i>	15
3.1.4 <i>Funkcionalne abnormalnosti</i>	18
3.2 Nedijastolički i nekardijalni mehanizmi.....	21
3.2.1 <i>Sistolička srčana disfunkcija</i>	21
3.2.2 <i>Lijeva pretkljetka</i>	21
3.2.3 <i>Atrijska fibrilacija</i>	21

3.2.4	<i>Plućna hipertenzija</i>	22
3.2.5	<i>Desna klijetka</i>	22
3.2.6	<i>Kronotropna inkompetencija</i>	22
3.2.7	<i>Vaskularna disfunkcija</i>	23
3.2.8	<i>Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav</i>	23
3.2.9	<i>Natriuretski peptidi</i>	24
3.2.10	<i>Skeletna muskulatura</i>	25
3.3	Intolerancija fizičkog opterećenja - zaključak	26
4.	TERAPIJA	28
4.1	Liječenje pridruženih stanja.....	28
4.1.1	<i>Hipertenzija</i>	29
4.1.2	<i>Atrijska fibrilacija</i>	30
4.1.3	<i>Prekomjerna tjelesna masa i poboljšanje kondicije</i>	31
4.1.4	<i>Hiperlipidemija</i>	32
4.1.5	<i>Inzulinska rezistencija</i>	32
4.1.6	<i>Miokardijalna ishemija</i>	33
4.1.7	<i>Ostale preporuke</i>	33
4.2	Farmakološka terapija.....	34
4.2.1	<i>Antagonisti aldosteronskih receptora</i>	34
4.2.2	<i>ACE inhibitori</i>	35
4.2.3	<i>Antagonisti angiotenzinskih receptora</i>	36
4.2.4	<i>Inhibicija RAAS-a</i>	37
4.2.5	<i>Kombinacija sakubitrila i valsartana</i>	38
4.2.6	<i>Diuretici</i>	39
4.2.7	<i>Blokatori beta adrenergičkih receptora</i>	39
4.2.8	<i>Inhibitori fosfodiesteraze</i>	41
4.2.9	<i>Vazodilatatori - nitrati</i>	41
4.2.10	<i>Digoksin</i>	42

4.2.11 <i>Farmakološka terapija temeljena na invazivnom praćenju hemodinamskih parametara</i>	42
4.2.12 <i>Novi lijekovi s antifibrotičkim, antiapoptotičkim, antiprolifacijskim i antiinflamatornim djelovanjem</i>	44
4.3 Zaključak o farmakoterapiji.....	47
5. ZAKLJUČAK	49
6. ZAHVALE	50
7. POPIS LITERATURE	51
8. ŽIVOTOPIS	63

Patofiziološki mehanizmi nastanka i liječenje zatajivanja srca s očuvanom ejakcijskom frakcijom

Autor: Dijana Bešić

SAŽETAK

Srčano zatajivanje s očuvanom ejakcijskom frakcijom klinički je sindrom definiran prisutnošću tipičnih simptoma srčanog zatajivanja te ehokardiografskim pokazateljima dijastoličke srčane disfunkcije uz ejakcijsku frakciju jednaku ili veću od 50%. Čini više od polovice svih srčanih zatajivanja. U usporedbi sa srčanim zatajivanjem sa sniženom ejakcijskom frakcijom pokazuje drugačiju etiopatogenezu, patofiziologiju, lošiji odgovor na uobičajenu terapiju srčanog zatajivanja te nepotpune terapijske smjernice. Ključno obilježje, dijastolička srčana disfunkcija, rezultat je patofizioloških mehanizama na unutarstaničnoj i mikroskopskoj razini koji obuhvaćaju poremećaj funkcije funkcionalnih i strukturnih proteina unutar srčanih mišićnih stanica te kroničnu sistemnu upalu, oksidativni stres, intersticijsku fibrozu u izvanstaničnom matriksu. Nastaju strukturne promjene u smislu koncentrične hipertrofije miokarda te funkcionalni poremećaji u smislu otežane dijastoličke relaksacije i povećane napetosti srčanog mišića. Smatra se da su najvažniji rizični čimbenici za nastanak ovih abnormalnosti strukture i funkcije miokarda komorbiditeti koji se često javljaju u ovih bolesnika. To su pretilost, dijabetes, hipertenzija, miokardijalna ishemija, kronična bubrežna bolest i kronična opstruktivna bolest pluća, a glavni etiopatogenetski mehanizam kronična sistemna upala. Razvoju najčešćeg simptoma, intolerancije napora, osim poremećaja u dijastoličkoj funkciji srca pridonose i sistolička disfunkcija srca, proširenje lijeve pretklijetke i atrijska fibrilacija, plućna hipertenzija i disfunkcija desne klijetke, kronotropna inkompetencija, prekomjerna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, poremećaj funkcije natriuretskih peptida te poremećaji krvožilnog sustava i skeletne muskulature. Terapijski postupci obuhvaćaju liječenje i kontrolu komorbiditeta te uobičajenu farmakoterapiju srčanog zatajivanja. S obzirom da dosadašnja klinička istraživanja nisu ponudila dovoljno snažne dokaze o učinkovitosti najčešće primjenjivanih lijekova za srčano zatajivanje i jasne preporuke o optimalnoj farmakoterapiji, potrebno je opsežnije razumijevanje heterogenosti i kompleksnosti ovoga sindroma.

ključne riječi: srčano zatajivanje s očuvanom ejakcijskom frakcijom, dijastolička srčana disfunkcija, patofiziološki mehanizmi, kronična sistemna upala, koncentrična hipertrofija miokarda, komorbiditeti, intolerancija napora, farmakoterapija

Pathophysiological mechanisms and treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Author: Dijana Bešić

SUMMARY

Heart failure with preserved ejection fraction is a clinical syndrome defined by typical symptoms of heart failure and echocardiographic findings of diastolic cardiac dysfunction with ejection fraction equal or higher than 50%. It accounts for more than a half of all heart failure cases. Compared to heart failure with reduced ejection fraction it demonstrates different etiopathogenesis, pathophysiology, poorer response to ordinary heart failure pharmacotherapy and incomplete therapeutic guidelines. The main characteristic, diastolic cardiac dysfunction, is a result of intracellular and microscopical pathophysiological mechanisms that include impaired function of structural and functional proteins inside cardiomyocytes, as well as chronic systemic inflammation, oxidative stress and interstitial fibrosis in the extracellular matrix. These mechanisms generate structural alterations of myocardium, such as concentric cardiac hypertrophy, and functional alterations that include impaired diastolic relaxation and elevated diastolic cardiac stiffness. The most relevant risk factors are considered to be obesity, diabetes, hypertension, myocardial ischaemia, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease. These conditions are common comorbidities of heart failure with preserved ejection fraction and are characterized by chronic systemic inflammatory environment that plays central role in the development of heart failure. The most frequent symptom is exercise intolerance and it is not only caused by diastolic cardiac dysfunction, but by systolic dysfunction, dilatated left atrium and atrial fibrillation, pulmonary hypertension and right ventricle dysfunction, chronotropic incompetence, overactivation of renin-angiotensin-aldosterone system, impaired function of natriuretic peptides, vascular and skeletal muscle dysfunction. Therapeutic strategies are separated into the treatment of comorbidities and the ordinary heart failure pharmacotherapy. Given that past clinical studies did not produce strong evidence and clear recommendations for use of the usual drugs, more comprehensive understanding of heterogeneity and complexity of this syndrome is required.

keywords: heart failure with preserved ejection fraction, diastolic cardiac dysfunction, pathophysiological mechanisms, chronic systemic inflammation, concentric cardiac hypertrophy, comorbidities, exercise intolerance, pharmacotherapy

1. UVOD

Zatajivanje srca definira se kao klinički sindrom koji nastaje zbog nemogućnosti srca da uz normalni intrakavitarni tlak uspostavi srčani minutni volumen dovoljan za adekvatnu perfuziju svih tkiva. [1] Donedavno je podjela zatajivanja srca na temelju vrijednosti ejeckijske frakcije (EF) obuhvaćala sistoličko i dijastoličko srčano zatajivanje. Na temelju novih patofizioloških i dijagnostičkih spoznaja spomenuti termini zamijenjeni su, a definicija dvaju tipova srčanog zatajivanja dopunjena. Danas govorimo o srčanom zatajivanju s očuvanom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF) i srčanom zatajivanju sa sniženom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF). Granični iznos ejeckijske frakcije je 50%, a razlike u epideomilogiji, etiologiji, patofiziologiji, mikroskopskoj i makroskopskoj patologiji [2], odgovoru na terapiju i prognozi [3] dodatno naglašavaju potrebu za navedenom podjelom.

Ovaj pregledni rad orijentiran je na srčano zatajivanje s očuvanom ejeckijskom frakcijom, objašnjenje uzroka, rizičnih čimbenika i patofizioloških procesa koji su u podlozi navedenog entiteta te prikaza dijagnostičkih i terapijskih smjernica, glavnih terapijskih ciljeva, uspjeha dosada korištenih lijekova te potencijalnih novih načina liječenja.

1.1 Definicija

HFpEF definirano je prisutnošću dvaju komponenata: kliničkih simptoma i znakova srčanog zatajivanja te dijastoličke srčane disfunkcije uz izbačajnu frakciju veću od 50%. [3]

U literaturi izdvaja se i treća vrsta srčanog zatajivanja s ejeckijskom frakcijom od 40 do 49%, službenog naziva srčano zatajivanje s blagom sniženom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction* – HFmrEF). HFmrEF je takozvana „siva zona“ [3], a sadrži karakteristike obiju vrsta srčanog zatajivanja. [1]

Postojanje kliničkih manifestacija srčanog zatajivanja razlikuje HFpEF od asimptomatske dijastoličke disfunkcije, čija učestalost raste sa životnom dobi i koja predstavlja rizični čimbenik za nastanak HFpEF-a. [4]

1.2 Epidemiologija

Smatra se da HFpEF čini malo više od polovice svih slučajeva srčanog zatajivanja iako udio u pojedinim istraživanjima varira od 22 do 73% (zbog različitih dijagnostičkih kriterija). [3] Uzimajući u obzir prevalencija ovog entiteta raste 1% godišnje [5], procjenjuje se da će do kraja 2020. godine relativna

prevalencija prelaziti 69%, a relativna prevalencija među starijima od 65 godina iznositi 8%. [6] Prema izvoru podataka ADHERE [2] i OPTIMIZE-HF [25] među oboljelima veći udio čine žene, stariji bolesnici i hipertoničari. Također, manje su šanse da su imali infarkt miokarda ili da koriste lijekove koji inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav. [2] Bolesnici sa HFpEF-om prema pojedinim opservacijskim studijama četiri do osam godina stariji su od bolesnika sa HFrEF-om. [7]

1.3 Dijagnoza

Postoje četiri komponente koje je potrebno procijeniti da bi dijagnoza HFpEF-a bila kompletna. U ovu svrhu koriste se tri važna koraka: klinički procjena (anamneza i klinički pregled) i ehokardiografija kao obavezni dijelovi dijagnostičkog postupka [8], te kateterizacija kao alternativna pretraga u posebnim indikacijama. [1]

1.3.1 *Klinička slika*

Prva komponenta obuhvaća simptome i znakove srčanog zatajivanja, to jest postavljanje kliničke dijagnoze srčanog zatajivanja na temelju Framinghamskih kriterija [9], Bostonskih kriterija [10] ili drugih službenih dijagnostičkih smjernica. [8]

Iz osobne anamneze pacijenta potrebno je prikupiti podatke o preegzistentnoj hipertenziji, koronarnoj srčanog bolesti, uporabi diuretika, prethodnoj hospitalizaciji zbog srčanog zatajivanja i ostalim rizičnim čimbenicima (kasnije navedenima u ovome pregledu). [11]

Najčešći simptom je nepodošenje napora, to jest pojava dispneje i umora tijekom fizičkog opterećenja. [12,88] U kasnijim stadijama javljaju se simptomi i u mirovanju. Respiratorni simptomi tipični za srčano zatajivanje uključuju: dispneju (u naporu ili u mirovanju), paroksizmalnu noćnu dispneju, noćni kašalj i ortopneju. Bolesnici osjećaju umor i slabost, bolove u prsima, a pregledom se ustanove tahikardija, proširene vratne vene, protodijastolički srčani galop, patološki plućni nalaz, hepatomegalija, hepatojugularni refluks, obostrani edemi donjih ekstremiteta. [9,10,13] Navedeni simptomi mogu se razvijati postupno ili nastati naglo u sklopu epizode akutne srčane dekompenzacije. Slična klinička slika prisutna je i u bolesnika sa HFrEF-om, što su pokazali Kitzman et al. [14] u istraživanju slučajeva i kontrola iz 2002. godine.

Elektrokardiografski (EKG) nalaz nespecifičan je, s eventualnim znakovima miokardijalne ishemije, hipertrofije lijeve klijetke ili atrijske fibrilacije (AF). [3,8]

Radiološka obrada učinjena rutinski prilikom ambulantnog primitka bolesnika s akutnim srčanim zatajivanjem obuhvaća rentgensku snimku torakalnih organa, koja može prikazati kardiomegaliju i tipične

radiološke znakove plućnog zastoja te pleuralni izljev [13], ali uporaba rentgenskih pretraga ograničena je na akutne epizode srčanog zatajivanja. [11]

1.3.2 Ejekcijska frakcija

Druga komponenta odnosi se na utvrđivanje iznosa ejekcijske frakcije ehokardiografski, koja je neophodna jer su Framinghamski kriteriji visokoosjetljivi (92%), ali nedovoljno specifični (79%). [15]

Već ranije navedena je granična vrijednost od 50%. S obzirom na uredan nalaz EF-e u ovih bolesnika, zaključak je da je sistolička funkcija u HFpEF-u održana. Ipak, baš kao što EF možda nije dovoljno dobar pokazatelj sistoličke funkcije te se koristi u gruboj procjeni sistoličke funkcije lijeve klijetke [8], tako i nije neophodno da bolesnici sa HFpEF-om imaju urednu sistoličku funkciju što će kasnije biti objašnjeno. Upravo je ovo razlog za izbjegavanje pojmova „dijastoličko“ i „sistoličko“ srčano zatajivanje.

Potrebno je istaknuti da su u pojedinim kliničkim istraživanjima bolesnici s ejekcijskom frakcijom u vrijednostima od 40% do 49% svrstavani u HFpEF. Prema smjernicama Europskog društva za kardiologiju (engl. *European Society of Cardiology – ESC*) preporučljivo je ove slučajeve klasificirati kao HFmrEF. [3]

1.3.3 Dodatni dijagnostički kriteriji

Da bi dijagnoza HFpEF-a bila sigurna, uz prethodno navedenu kliničku sliku i $EF \geq 50\%$ mora biti pronađeno barem tri od sljedećih šest dodatnih karakteristika. [16]

Tri od njih su ehokardiografski dokazi strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti: ventrikularna hipertrofija ili koncentrično remodeliranje (relativna debljina zida lijeve klijetke $> 0,42$; masa lijeve klijetke $> 95 \text{ g/m}^2$ u žena i $> 115 \text{ g/m}^2$ u muškaraca; volumen lijeve pretklijetke $> 34 \text{ mL/m}^2$); povećan tlak u lijevoj pretklijetci: $E/E' \geq 15$ (omjer rane transmitralne brzine protoka - engl. *mitral peak velocity of early filling/early diastolic mitral annular velocity*), $E/A > 2,0$ (omjer rane i kasne atrijske transmitralne brzine protoka - engl. *mitral peak velocity of early filling/late diastolic filling velocity*), smanjenje E/A omjera za 0,5-1,0 Valsalvinim manevrom, deceleracija E-vala $\leq 140 \text{ msec}$); abnormalna relaksacija lijeve klijetke ($E' < 8$). [11,17,18]

Četvrta je karakteristika dodatni ehokardiografski nalaz koji može uključiti neku od sljedeće tri abnormalnosti: povećan plućni arterijski sistolički tlak ($>35 \text{ mmHg}$), povećanje desne klijetke ili sistoličku disfunkciju. [11,16]

Peti dodatni dijagnostički kriteriji laboratorijski je nalaz plazmatske koncentracije moždanog natriuretskog peptida (BNP) veće od 35 pg/mL i/ili N-terminalnog pro-BNP (NT-proBNP) veće od 125 pg/mL. [3,11] Niže vrijednost nisu apsolutan čimbenik isključenja, ali umanjuju vjerojatnost dijagnoze [8] jer je osjetljivost sniženih koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a 94% i 92% za isključenje dijagnoze [13], odnosno negativna prediktivna vrijednost prema istraživanju slučajeva i kontrola Maisela et al. [19] iznosi 96%, a osjetljivost povišene koncentracije 86%, što znači da precizno razlikuju osobe sa i bez srčanog zatajivanja. Sva tri tipa srčanog zatajivanja mogu imati povišene vrijednosti BNP-a ili NT-proBNP-a [14], iako pojedine studije pokazuju da su vrijednosti u HF_rEF više nego u HF_pEF [5,19,25], ali Maisel et al. [19] zaključili su da BNP i NT-proBNP nisu dovoljno precizni razlikovanje sistoličkog i dijastoličkog srčanog zatajivanja. Specifičnosti povišenih koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a iznose 66% i 65% [13], stoga je prilikom interpretacije rezultata potreban oprez: vrijednosti mogu biti povišene i u bubrežnoj bolesti bez srčanog zatajivanja [8], a lažno negativni rezultati javljaju se u pretilih bolesnika ili u mirovanju. [19] Patofiziološka uloga natriuretskih peptida u srčanom zatajivanju bit će kasnije objašnjena.

Šesti dodatni dijagnostički nalaz odnosi se na vrijednost maksimalnog primitka kisika (engl. *peak oxygen volume* - VO₂) koja je statistički značajno snižena u odnosu na zdrave kontrole. [14,20] Dijagnostički je značajan nalaz niži od 80% predviđenog izmjeren tijekom fizičkog opterećenja. [8] Načini mjerenja i važnost ovoga nalaza bit će kasnije navedeni.

Dijagnoza HF_pEF nesigurna je ako uz EF \geq 50% i nalaz neproširene lijeve klijetke ehokardiografski nisu nađena barem tri dodatne karakteristike. U ovakvim graničnim slučajevima preporuča se invazivno mjerenje plućnog arterijskog tlaka kateterizacijom plućne arterije. [8] Posebno je važan nalaz plućnog arterijskog sistoličkog tlaka \geq 45 mmHg tijekom kateterizacije pod fizičkim opterećenjem, s osjetljivošću od 96% i specifičnošću od 95%. [21,22]

1.3.4 Diferencijalna dijagnoza

Tijekom dijagnostičke obrade potrebno je isključiti sve druge uzroke srčanog zatajivanja s ejijskom frakcijom većom od 50%. Navedena stanja uključuju: kardiomiopatije (restriktivnu i hipertrofičnu), valvularne srčane bolesti, perikardijalne bolesti (poput konstriktivnog perikarditisa), desnostrano srčano zatajivanje (uzrokovano infarktom desnog ventrikula, aritmogenom ventrikularnom displazijom ili primarnom plućnom hipertenzijom), zatajivanje srca s visokim srčanim minutnim volumenom (anemija, hipertireoza) te obstruktivne lezije u srcu ili plućnoj arteriji (intrakardijalni tumor ili plućna arterijska stenoza). [8] Za isključenje ovih bolesti koriste magnetna rezonancija srca (MR), scintigrafija ili invazivne dijagnostičke metode s biopsijom. [3,11]

1.4 Prognoza

Metaanaliza objavljena 2012. [23] pokazala je da je stopa smrtnosti niža u bolesnika sa HFpEF-om nego u onih sa HFrEF-om. Stopa preživljenja bolesnika sa HFpEF-om statistički je značajno niža u odnosu na populaciju bez srčanog zatajivanja. S druge strane, podatci iz OPTIMIZE-HF registra (Fonarow et al. [25]) pokazuju da su mortalitet i učestalost ponovne hospitalizacije slični između dviju skupina bolesnika, iako je nakon multivarijantne analize ustanovljeno da je šansa za smrt unutar bolnice bila za 28% veća u bolesnika sa HFrEF-om (omjer šansi, engl. *odds ratio* - OR 1,28 [1,13-1,46]; $p=0,0002$).

Mortalitet i uzroci smrti

Zile et al. [24] uvdili su (prema podacima iz I-PRESERVE istraživanja) da godišnja kumulativna incidencija mortaliteta među oboljelima od HFpEF-a iznosi 5,2%, a stopa incidencije mortaliteta 52,4/1000 osoba-godina. Bolesnici s HFpEF-om češće umiru od nekardiovaskularnih uzroka smrti nego oboljeli od HFrEF-a: 60% uzroka smrti su kardiovaskularne (nagla srčana smrt, infarkt miokarda, akutno srčano zatajivanje, moždani udar i dr.), 30% su nekardiovaskularni uzroci smrti (infekcija i sepsa, maligni tumor, bubrežna bolest i dr.), a u 10% slučajeva uzrok je nepoznat. [24]

Morbiditet

Opterećenje bolestima mjeri se pomoću nekoliko parametara: učestalost hospitalizacije, količina konzumiranog kisika, šestominutna prohodana udaljenost, dobro oblikovani upitnici (koji se odnose na kvalitetu života) [16]. Većina studija ne pokazuje statistički značajnu razliku navedenih parametara između bolesnika sa HFpEF-om i HFrEF-om. [2]

2. ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

HFpEF povezuje se s nekoliko skupina procesa, odnosno patoloških stanja, koji se u literaturi spominju se i kao česti komorbiditeti HFpEF-a, odnosno pridružena stanja. [25] Nejasno je jesu li ovi komorbiditeti neposredni ili posredni uzrok HFpEF-a ili samo jedan dio kompleksnih etiopatoloških procesa. Bez obzira na to, iz epidemioloških studija jasan je njihov negativan utjecaj na brzinu razvoja kliničke slike [25,26], odgovor na terapijske postupke, prognozu i mortalitet bolesnika. Tablica 2. prikazuje najvažnije rizične čimbenike i njihove moguće etiopatogenetske utjecaje na nastanak i razvoj HFpEF-a. Trenutačni terapijski ciljevi između ostaloga fokusirani su i na liječenje i kontrolu ovih stanja. [7]

Osim dolje opisanih u bolesnika sa HFpEF-om česti su anemija i opstruktivna apneja u snu. [1,7,8,11] Razvoj ili pogoršanje nekog od ovih komorbiditeta može biti pokretač epizode dekompenzacije srčane funkcije i potrebe za ambulantnim ili bolničkim liječenjem. [1] Među pokretače („trigere“ – engl. *triggers*) srčane dekompenzacije ubrajaju se i poremećaji ritma (AF ili druge tahiaritmije), infekcije te povećano opterećenje volumenom nastalo zbog povećanog unosa soli i vode. [1,3] Ujedno, hipovolemija i hipotenzija (sistolički tlak ≤ 125 mmHg i povišena plazmatska koncentracija ureje) također su važni rizični čimbenici za nastanak akutne srčane dekompenzacije. [2]

Tablica 2. Najvažniji rizični čimbenici/komorbiditeti i njihova uloga u etiopatogenezi srčanog zatajivanja s očuvanom ejskijskom frakcijom. ATP– adenzin trifosfat.

rizični čimbenici / komorbiditeti	etiopatogenetski mehanizmi
asimptomatska srčana disfunkcija	starenje, ubrzani degenerativni procesi [4,27,28]
pretilost	proupalni čimbenici, citokini i adipokini iz masnog tkiva [32]
dijabetes	sistemna upala, oksidativni stres i oštećenje endotela [33,34]
hipertenzija	hipertrofija stijenke srca kao odgovor na tlačno preopterećenje [47] oksidativni stres, proupalni čimbenici i endotelna disfunkcija [36]
miokardijalna ishemija	smanjenje koncentracije ATP-a → nemogućnost relaksacije miokarda [38,39] porast plućnih tlakova u tijeku akutnog koronarnog sindroma [42]
kronična bubrežna bolest	prekomjerno zadržavanje soli i vode, anemija, proupalno stanje i poremećaj renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava [7]
kronična opstruktivna bolest pluća	opstrukcija dišnih puteva, kronična sistemna upala [44]

2.1 Degenerativne promjene i asimptomatska dijastolička disfunkcija

Degenerativne promjene stijenke srca koje nastaju tijekom normalnog starenja dovode do poremećaja dijastoličke funkcije srca. [4]

Presječno istraživanje, objavljeno 2002. godine (Redfield et al. [27]), ispitalo je udio sistoličke i dijastoličke srčane disfunkcije u skupini ispitanika starijih od 45 godina. Prevalencija prethodno dijagnosticiranog srčanog zatajivanja bila je 2,2% (od kojih je 44% imalo ejekcijsku frakciju $\geq 50\%$). Od ukupnog broja ispitanika 28,1% imalo je blagu do tešku dijastoličku disfunkciju srca, a 5,6% ispitanika dijastoličku srčanu disfunkciju s urednom ejekcijskom frakcijom. Učestalost sistoličke disfunkcije bila je samo 6,0% što pokazuje da je s porastom životne dobi učestalije pogoršanje dijastoličke funkcije nego pogoršanje sistoličke funkcije srca.

Kohortnim istraživanjem objavljenim 2013. godine (Borlaug et al. [28]), koje je pratilo ehokardiografske parametre sistoličke i dijastoličke funkcije srca 788 zdravih ispitanika tijekom 4 godine, ustanovljeno je da se učestalost dijastoličke disfunkcije povećava sa životnom dobi.

Dijastolička srčana disfunkcija neovisan je čimbenik rizika za razvoj HFpEF-a [4]. Smatra se da su osobe sa srčanim zatajivanjem imale ubrzane degenerativne procese srčane stijenke u odnosu na osobe koje nisu za vrijeme života razvile srčano zatajivanje. [8]

2.2 Metabolički sindrom

Razvoj HFpEF-a povezuje se s inzulinskom rezistencijom, hipertenzijom, pretilošću i sjedilačkim načinom života. [1,4] Pretilost, hipertenzija te dijabetes tipa 2 češći su komorbiditeti u bolesnika s HFpEF-om nego u onih sa HFrEF-om, a ovi komorbiditeti ujedno i povećavaju rizik za hospitalizaciju i povećavaju stopu ukupnog mortaliteta. [29,30]

Pretilost

Smatra se da više od 80% bolesnika sa HFpEF-om ima prekomjernu tjelesnu težinu ili je pretilo [12,87]. Pretili bolesnici sa srčanim zatajivanjem u usporedbi s onima uredne tjelesne mase (sa i bez srčanog zatajivanja) imaju opsežnije remodeliranje lijeve klijetke i opsežniju dilataciju desne klijetke i teži poremećaj funkcije desne klijetke, veće vrijednosti ukupnog volumena plazme, veći ukupni epikardijalni volumen srca, veću količinu epikardijalnog masnog tkiva. [31] Visceralno masno tkivo sadrži makrofage koji kao i same masne stanice luče proupalne čimbenike, citokine i adipokine [32], koji posreduju remodeliranju stijenke srca molekularnim mehanizmima koji će kasnije biti navedeni.

Dijabetes

Bolesnici koji istodobno boluju i od dijabetesa tipa 2 imaju povećan rizik za hospitalizaciju i teže podnose fizičko opterećenje, češće su pretili, češće boluju od hipertenzije i bubrežne bolesti, imaju opsežniju hipertrofiju lijeve klijetke te više vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), mokraćne kiseline, endotelina-1, C-terminalnog telopeptida kolagena tipa 1 (biomarkeri kronične upale). [33] Mehanizmi kojim inzulinska rezistencija pogoduje razvoju HFpEF-a uključuju kroničnu sistemnu upalnu reakciju (što potvrđuju ranije navedeni povišeni upalni parametri), oksidativni stres i oštećenje endotela djelovanjem produkata uznapredovale glikacije (engl. *advanced glycation end products* - AGE) te povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina. [7] Potvrdu o potencijalnoj ulozi AGE-ova pružili su Heerebeek et al. [34] uočivši pojačano odlaganje kolagena u prisutnosti AGE-ova u bolesnika s dijabetesom i HFpEF-om. Dijabetička autonomna neuropatija mogla bi biti uzrok neadekvatnoj aktivaciji simatičkog živčanog sustava, odnosno nastanku kronotropne inkompetencije (koja će kasnije biti objašnjena) i posljedično smanjenom podnošenju napora. [33]

Hipertenzija

Hipertenzija, to jest tlačno preopterećenje srca, odavno je prepoznata kao jedan od pokretača kompenzatorne hipertrofije lijeve klijetke [47] koja tijekom godina pogoduje razvoju dijastoličke srčane disfunkcije. Prevalencija arterijske hipertenzije u bolesnika sa HFpEF-om iz različitih istraživanja iznosi 55-86%, a bolesnici imaju veću učestalost povišenog sistoličkog arterijskog tlaka u usporedbi s bolesnicima s HFrEF-om. [29] Hipertenzija je češći etiološki čimbenik u HFpEF-u nego u HFrEF-u. [25] Osim tlačnog preopterećenja hipertenzija pogoduje nastanku strukturnih promjena srca posredstvom osidativnog stresa, proupalnih čimbenika i endotelnom disfunkcijom. [7,35] Tian et al. [36] u eksperimentu na miševima pokazali su da je o soli ovisna hipertenzija dovela do nastanka oksidativnog stresa, sistemske upale te bubrežnog oštećenja.

2.3 Miokardijalna ishemija

Ishemijska bolest srca najčešći je uzrok HFrEF-a [8], rjeđa je kao etiološki čimbenik u HFpEF-u [25], a u HFpEF-u zabilježena je manja incidencija koronarne srčane bolesti [37]. Usprkos tomu, dvije trećine bolesnika sa HFpEF-om ima razvijenu koronarnu srčanu bolest [37,38], koja nije nužno neposredni uzrok, već možda i posljedica morfoloških promjena miokarda, ali značajno doprinosi pogoršanju dijastoličke funkcije i povezana je s lošijom prognozom i komplikacijama. [37,38]

Mohammed et al. [38] usporedili su patohistološke postmortalne uzorke tkiva miokarda bolesnika koji su bolovali od HFpEF-a (n=124) i uzorke tkiva miokarda zdravih kontrola (n=104). Pronađeno je statistički

značajno više tkiva s kardijalnom hipertrofijom, epikardijalnom koronarnom arterijskom bolešću, smanjenom gustoćom kapilara u miokardu (engl. *capillary rarefaction*) i miokardijalnom fibrozom.

Dvije su vrste miokardijalne ishemije: zahtjevna (engl. *demand*), koja nastaje zbog prevelikih metaboličkih potreba hipertrofičnog miokarda, i opskrba (engl. *supply*) ishemija, koja nastaje zbog otežanog protoka krvi kroz tkivo miokarda, zbog gubitka kapilara, suženja koronarnih arterija ili srčanog remodeliranja. [1,38,39]

Relaksacija miofibrila nastaje odvajanjem aktinskih nožica od miozinskih glavica, procesom koji zahtijeva energiju adenozin trifosfata (ATP). U slučaju smanjene količine ATP-a (zbog nedovoljne opskrbe miokarda krvlju) aktin ne može se odvojiti od miozina što rezultira nastankom takozvanog rigora, odnosno nemogućnosti relaksacije miokarda. [1,40,41] Na taj način ishemija pogoduje pogoršanju dijasboličke srčane funkcije. [39,40]

Pepine et al. [42] pokazali su da odmah po nastanku ishemije miokarda rastu dijasbolički tlak lijeve klijetke i plućni kapilarni tlakovi te povećava se otpor u dišnim putevima, što rezultira respiratornim simptomima (zaduha, vizing, otežan izdisaj). Ovi respiratorni simptomi u akutnom koronarnom sindromu nazivaju se anginalnim ekvivalentima i nalikuju simptomima u HFpEF-u. [1,8] Stoga pektoralna angina, osim što može biti uzrok i posljedica HFpEF-a, ulazi u diferencijalnu dijagnozu srčanog zatajivanja. [8]

2.4 Bubrežna bolest

Pokazalo se da bolesnici sa sniženom glomerularnom filtracijom ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) imaju lošije ehokardiografske strukturne i funkcionalne nalaze te lošije kliničke ishode. [43] Čak 50% bolesnika sa HFpEF-om hospitaliziranih zbog akutnog srčanog zatajivanja ima barem blagi poremećaj bubrežne funkcije prilikom hospitalizacije. [7]

Prekomjerno zadržavanje soli i vode, anemija, proupalno stanje i poremećaj renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava mehanizmi su kojim oštećenje bubrežne funkcije pridonosi razvoju i pogoršanju srčanog zatajivanja. [7]

2.5. Kronična opstruktivna plućna bolest

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB) nezavisni je čimbenik rizika koji povećava učestalost hospitalizacije i ukupni mortalitet bolesnika sa HFpEF-om. [7,29] Aether et al. [29] su među 2843 bolesnika sa HFpEF-om zabilježili statistički značajno veću prevalenciju KOPB-a u odnosu na bolesnike sa HFrEF-om, iako u obje skupine KOPB pogoršava prognozu.

KOPB je ujedno i diferencijalno dijagnostički relevantan zato što su i ovdje prisutni simptomi poput zaduhe i umora, a zbog parenhimskih promjena pluća moguć je i sličan ehokardiografski nalaz tlakova lijeve klijetke i radiološki nalaz plućne kongestije. [7]

Kronična hipoksemija, sistemna upalna reakcija te povećanje vaskularnog otpora u plućnom parenhimu koje smanjuje dijastoličko punjenje lijeve klijetke u etiopatogenetskoj su svezi s nastankom i razvojem HF-pEF-a. [7] Sin et al. [44] utvrdili su da opstrukcija dišnih puteva te kronična sistemna upala u bolesnika s KOPB-om predstavljaju povećan rizik za nastanak oštećenja miokarda.

3. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Patofiziološke abnormalnosti identificirane bolesnika sa HFpEF-om možemo podijeliti na dvije skupine. Prva skupina odnosi se na poremećaj dijastoličke funkcije i mehanizme koji ju uzrokuju. Druga skupina obuhvaća se nedijastoličke promjene srčane funkcije te nekardijalne (izvansrčane) mehanizme. [1]

3.1 Dijastolička srčana disfunkcija

Dijastolički poremećaj srčane funkcije definiran je nemogućnošću održavanja niskog dijastoličkog tlaka nužnog za fiziološko punjenje lijeve klijetke tijekom dijastole. [1] Četiri su razine patofizioloških poremećaja odgovorne za nastanak dijastoličke disfunkcije, a koje je potrebno razjasniti za kompletno razumijevanje etiopatogeneze HFpEF-a. To su strukturne mikroskopske i makroskopske abnormalnosti miokarda, poremećaji unutarstaničnih signalnih mehanizama u kardiomiocitima te funkcionalne abnormalnosti miokarda. [6] Međusobni odnos ovih četiriju razina prikazuje Figura 3.1.

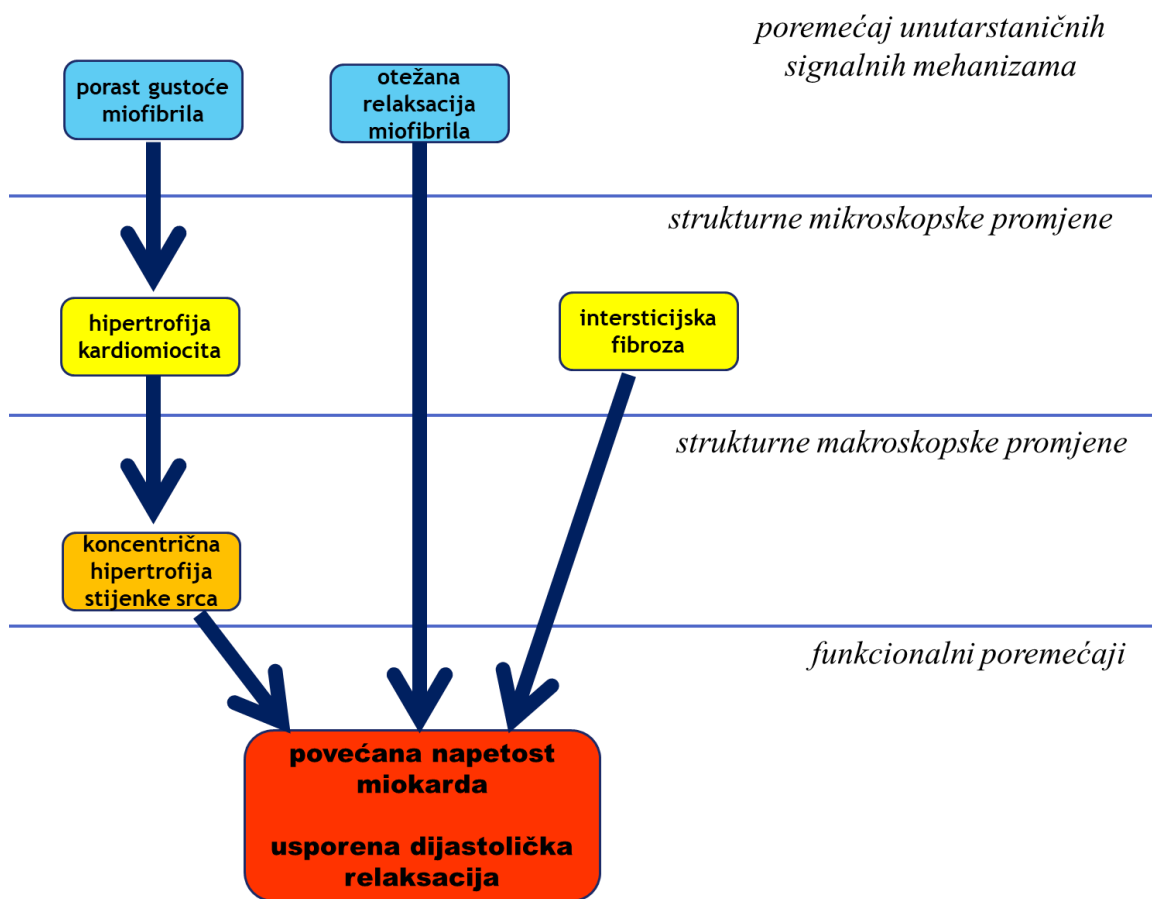


Figura 3.1. Razine patogenetskih poremećaja u HFpEF-u i njihovi međusobni odnosi. Prema Prema Van Heerebeek et al. Table 1. Str. 228. [6] i Aurigemma et al. [45]

3.1.1 Strukturne makroskopske abnormalnosti

Ovdje ubrajamo koncentričnu hipertrofiju stijenke lijeve klijetke [6], koja nastaje kao kompenzacija reakcija na dugogodišnju arterijsku hipertenziju, čestu u bolesnika s HFpEF-om [2].

Hipertrofija miokarda, osim prilikom obdukcije, dijagnosticira se i ehokardiografskim metodama na temelju pet parametara. Završni dijastolički volumen normalan je ili blago povećan. [45] Stijenka lijeve klijetke zadebljana je i/ili je masa lijeve klijetke povećana. [46,47] Povećan je omjer mase miokarda i intrakavitarnog volumena. [14,46,47] Povećana je relativna debljina stijenke lijeve klijetke (engl. *relative wall thickness* - RWT). [45,47] RWT predstavlja omjer dvostruke debljine stražnje stijenke lijeve klijetke i dijastoličkog promjera lijeve klijetke, a drugi način izračuna RWT-a je omjer zbroja debljine stijenke interventrikularnog septuma i debljine stražnje stijenke lijeve klijetke i dijastoličkog promjera lijeve klijetke. [1]

Za usporedbu, ehokardiografski nalaz bolesnika s HFrEF-om posve je drugačiji. Završni je dijastolički volumen povećan. Stijenka lijeve klijetke je vrlo blago zadebljana, a masa lijeve klijetke povećana. [46] Smanjen je omjer mase miokarda i unutarkavitarnog volumena. Smanjen je i RWT lijeve klijetke. [4]

Usporedbu ehokardiografskog nalaza u HFpEF-u i HFrEF-u prikazuje Tablica 3.1.

Tablica 3.1. Razlike ehokardiografskog nalaza u HFpEF-u i HFrEF-u. RWT – relativna debljina stijenke lijeve klijetke (engl. *relative wall thickness*). [1,45,46,47]

	HFpEF	HFrEF
završni dijastolički volumen	normalan/blago povećan	povećan
stijenka lijeve klijetke	zadebljana	vrlo blago zadebljana
masa lijeve klijetke	povećana	povećana
masa miokarda/intrakavitarni volumen	povećan	smanjen
RWT lijeve klijetke	povećan	smanjen

Ipak, ovakve strukturne promjene ponekad mogu nedostajati, što znači da njihova odsutnost ne isključuje mogućnost dijagnoze HFpEF-a. [1]

3.1.2 Strukturne mikroskopske abnormalnosti

Strukturne mikroskopske abnormalnosti predstavljaju patohistološke promjene srčanih mišićnih stanica i izvanstaničnog matriksa. Ovdje ubrajamo hipertrofiju kardiomiocita, intersticijsku fibrozu i smanjenje gustoće kapilara u miokardu. [6] U kombinaciji ove tri promjene povećavaju napetost i otežavaju relaksaciju miokarda u dijastoli, s posljedičnim smanjenjem dijastoličkog punjenja odnosno dijastoličkom srčanom disfunkcijom.

Hipertrofija srčanih mišićnih stanica

Hipertrofija kardiomiocita očekivana je kompenzacijska reakcija miokarda na povećano tlačno opterećenje i manifestira se koncentričnom hipertrofijom stijenke lijeve klijetke na makroskopskoj razini. Promjer kardiomiocita povećan je u slučaju HFpEF-a, dok su promjene stanične dužine neznatne. Upravo suprotno, u slučaju HFrEF-a kardiomiociti pokazuju povećanje stanične duljine, uz malo ili nikakvo povećanje promjera. [46]

Calderone et al. [48] mjerenjem razine glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA) u miokardu štakora pokazali su da tlačno preopterećenje stimulira sintezu čimbenika rasta sličnog inzulinu 1 (engl. *insulin-like-growth factor 1* – IGF-1) i transformirajućeg čimbenika rasta beta 3 (engl. *transforming growth factor-beta 3* – TGF- β 3), kao i sintezu teškog lanca beta-miozina i skeletnog alfa-aktina. Povećane razine ovih peptida i proteina dovode do sinteze novih miofibrila, povećanja gustoće miofibrila, odnosno hipertrofije srčane mišićne stanice.

Smatra se da snižena sarkoplazmatska koncentracija cikličkog gvanin-monofosfata (cGMP) dovodi do inhibicije antihipertrofičnih signala u miokardu pa bi uz tlačno preopterećenje i poremećaj metabolizma dušikovog oksida (NO) i cGMP-a mogao biti uzrok hipertrofije kardiomiocita, a inhibitor enzima fosfodiesteraze 5 (PDE 5) koja razgrađuje cGMP, sildenafil, mogao imati antihipertrofično terapijsko djelovanje. [58]

Intersticijska fibroza

Intersticijska fibroza nastaje zbog povećane proizvodnje kolagena tipa 1, uz povećanje udjela kolagena tipa 1 u odnosu na udio kolagena tipa 3 u vezivnom tkivu miokarda. [49] Proupalni mikrookoliš, koji prevlada u cijelom organizmu u stanjima blage kronične upale, preduvjet je za pojačanu sintezu kolagena. Endotelne stanice koronarnih krvnih žila luče vaskularne stanične adhezijske molekule (engl. *vascular cell adhesion molecule* - VCAM) i E-selektin [6,7] koji pridonose pojačanom izlasku monocita iz krvožilnog sustava u miokardijalno tkivo. Monociti u izvanstaničnom matriksu miokarda proizvode transformirajući

čimbenik rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta* - TGF- β) koji potiče pretvorbu fibroblasta u miofibroblaste, a rezultat je pojačano odlaganje kolagena u tkivu miokarda. [50] Osim sinteze kolagena povećana je i učestalost međusobnog povezivanja lanaca kolagena (mjerena koncentracijom hidroksiprolina u tkivu miokarda). [50]

Istražuju se serumski biomarkeri intersticijske miokardijalne fibroze. Serumaska razina prokolagena tipa I korelira sa stupnjem intersticijske fibroze i smatra se da bi mogla imati ulogu u ranoj dijagnostici HFpEF-a. [45] Presječno istraživanje McDonalddovog laboratorija utvrdilo je korist mjerenja serumske koncentracije matriks metaloproteinaze 9 (engl. *matrix metalloproteinase 9* - MMP-9), koja je bila povećana u skupini bolesnika sa HFpEF-om u usporedbi s bolesnicima s asimptomatskom hipertenzijom. [51] Smanjena količina matriks metaloproteinaze 1 (engl. *matrix metalloproteinase 1* - MMP-1) ustanovljena prilikom endomiokardijalne biopsije [50] u kombinaciji sa povišenom razinom MMP-9 i tkivnog inhibitora metaloproteinaza 1 (engl. *tissue inhibitor of metalloproteinase 1* - TIMP-1), čija je koncentracija također povišena, doprinosi nastanku opisanog poremećaja metabolizma kolagena i njegovog abnormalnog nakupljanja u tkivu miokarda. [18]

Za usporedbu, u ekstracelularnom matriks miokarda bolesnika sa HFpEF-om u početnim stadijima događaju se upravo suprotni procesi. Izvanstanični kolagen razgrađuje se i nestaje njegova vlaknasta građa. [45] U kasnijim stadijima srčanog zatajivanja primijećena je povećana količina fibroznog tkiva koje nadomješta ishemijskom oštećeno miokardijalno tkivo. [1]

Smanjenje gustoće kapilara

Smanjenje gustoće kapilara (engl. *capillary rarefaction*) u tkivu miokarda nastaje neovisno o postojanju koronarne arterijske bolesti, odnosno aterosklerotskih promjena epikardijalnih arterija. [6] Smatra se da nastaje zbog neravnoteže proangiogenetskih i antiangiogenetskih čimbenika i korelira s miokardijalnom fibrozom [52], a povezuje se s endotelnom disfunkcijom koja je prisutna u stanjima pretilosti i dijabetesa. [49] Posljedice su smanjenje perfuzije miokarda, smanjena sinteza ATP-a, potrebnog za relaksaciju miofibrila u srčanim mišićnim stanicama, te konačno nemogućnost adekvatne relaksacije miokarda. [1]

3.1.3 Unutarstanični signalni mehanizmi

Osim poremećaja izvanstanične strukture tkiva miokarda i hipertrofije kardiomiocita, važnu ulogu imaju promjene unutar srčanih mišićnih stanica. Borbély et al. [52] utvrdili su da u 30% bioptičkih uzoraka miokarda bolesnika sa HFpEF-om nije bilo porasta količine kolagena u međustaničnom prostoru miokardu. Ujedno, Heerebeek et al. [46] utvrdili su da ne utječe samo povećana gustoća miofibrila (tj. hipertrofija srčanih mišićnih stanica) na njihovu povećanu napetost. Mogući je uzrok porasta dijastoličke napetosti u ovih bolesnika povećanje napetosti sarkomera unutar srčanih mišićnih stanica u stanjima povećanog oksidativnog stresa i kronične upale.

Dva najvažnija uzroka povećane napetosti su porast sarkoplazmatske koncentracije kalcijevih iona (Ca^{2+}) te poremećaj sarkoplazmatskih proteina koji sudjeluju u mehanizmu kontrakcije sarkomere. [40] Da bi nastanak ovih dviju pojava bio jasan, potrebno je najprije objasniti biološku ulogu i poremećaje koncentracije NO-a.

Fiziološka uloga NO-a

NO aktivira topljivu gvanilat-ciklazu (engl. *soluble guanylate cyclase* - sGC) koja potiče sintezu cGMP-a. cGMP aktivira protein kinazu G (PKG) koja zatim fosforilira sarkoplazmatske proteine (titin i troponin I), što omogućava odvajanje aktinski nožica od miozinskih glavica, relaksaciju srčanih mišićnih stanica i smanjenje napetosti miokarda. [7]

Druga je važna uloga NO-a smanjenje sarkoplazmatske koncentracije Ca^{2+} aktivacijom enzima ATP-aze (engl. *sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase* - SERCA) koja sudjeluje u prijenosu Ca^{2+} (koji su neophodni za aktivaciju troponina C i čija povišena citoplazmatska koncentracija onemogućava relaksaciju kardiomiocita) iz sarkoplazme u sarkoplazmatsku mrežicu. [53, 54]

Poremećaj metabolizma NO-a

Oksidativni stres snižava koncentraciju NO-a. [7] Reaktivni kisikovi radikali troše molekule dušikovog oksida povećavajući nastanak peroksinitrita, a i ometaju funkciju sintaze dušikovog oksida (NOS) interferirajući s njezinom tercijalnom strukturom. [18] U bolesnika sa HFpEF-om smanjena je količina cGMP-a i smanjena je aktivnost PKG-a. [7] Povećana je i koncentracija i ekspresija enzima PDE 5 i fosfodiesteraze 9 (PDE 9) koje razgrađuju cGMP i na taj način remete metabolizam cGMP-a i NO-a. [6, 55] Smanjenju koncentracije NO-a pogoduju i snižena koncentracija adiponektina i interleukina 10 (IL-10) te povećana koncentracija masne kiseline-vezujućeg proteina adipocita (engl. *adipocyte fatty acid-binding protein* - A-FABP) u pretilih bolesnika. [32]

Smanjena bioraspoloživost NO-a oteževa uklanjanje Ca^{2+} iz sarkoplazme i time otežava relaksaciju kardiomiocita. [6]

Titin

Oksidativni stres i smanjena bioraspoloživost NO-a dovode i do poremećaja fosforilacije sarkoplazmatskih proteina. Najvažniji od njih je titin. Titin je veliki citoskeletni protein koji unutar sarkomere djeluje kao dvosmjerna opruga, omogućujući relaksaciju u ranoj dijastoli i povećanje rastegljivosti klijetke u kasnoj dijastoli. [56] Dvije su izoforme ovoga proteina: N2BA i N2B.

Fosforilirana N2BA izoforma nastaje posttranslacijskom modifikacijom djelovanjem enzima protein kinaze A (PKA) i PKG-a [56,57] i pokazuje manju napetost od nefosforilirane N2BA forme [46,52]. Snižena unutarstanična koncentracija cGMP-a smanjuje koncentraciju PKG-a, a time i fosforilaciju titina.

Osim ovog posrednog djelovanja oksidativnog stresa na titin, reaktivni kisikovi radikali imaju i izravan učinak na cisteinske ostatke N2B izoforme, čime raste njezina pasivna napetost. [55,56]

U bolesnika s očuvanom ejakcijskom frakcijom pronađen je povišen omjer N2B/N2BA u usporedbi s bolesnicima sa sniženom ejakcijskom frakcijom [46,52], što korelira sa spoznajom da izoforma N2B pokazuje veću pasivnu napetost i manju popustljivost u usporedbi s izoformom N2BA [7,56,57].

Poremećana sarkoplazmatska koncentracija Ca^{2+}

Osim djelovanja na titin reaktivni dušikovi radikali, poput peroksinitrita (OONO^{\cdot}), povećavaju aktivnost i protein fosfataze 2a koja smanjuje fosforilaciju fosfolambana [7], proteina koji uklanja Ca^{2+} iz sarkoplazme. Na taj način smanjenje fosforilirane forme fosfolambana pridonosi povećanju sarkoplazmatske koncentracije Ca^{2+} . [6]

Natriuretski peptidi

Na cGMP utječu i natriuretski peptidi poput BNP-a. Vežanje BNP-a na receptor za natriuretske peptide (engl. *natriuretic peptide receptor* – NPR) aktivira čestičnu gvanilat-ciklazu (engl. *particulate guanylate cyclase* – pGC) koja potiče sintezu cGMP-a. [58] Osjetljivost arterija na natriuretske peptide smanjena je u HFpEF-u [59], što će kasnije biti navedeno, a koncentracija natriuretskih peptida smanjena je u pretilih osoba i u osoba s inzuliskom rezistencijom [60].

Zaključak

Ukratko, svi navedeni molekularni mehanizmi (snižena količina NO-a, porast količine reaktivnih kisikovih i dušikovih radikala, poremećaj sarkoplazmatskih proteina i poremećana sarkoplazmatska koncentracija Ca^{2+}) dio su nekontroliranih upalnih procesa i oksidativnog stresa u etiopatogenezi starenja, dijabetesa, pretilosti, bubrežne bolesti, hipertenzije, što podupire ulogu ovih komorbiditeta u razvoju HFpEF-a. [7,56] Ovi mehanizmi pojednostavljeno su prikazani na Figuri 3.2.

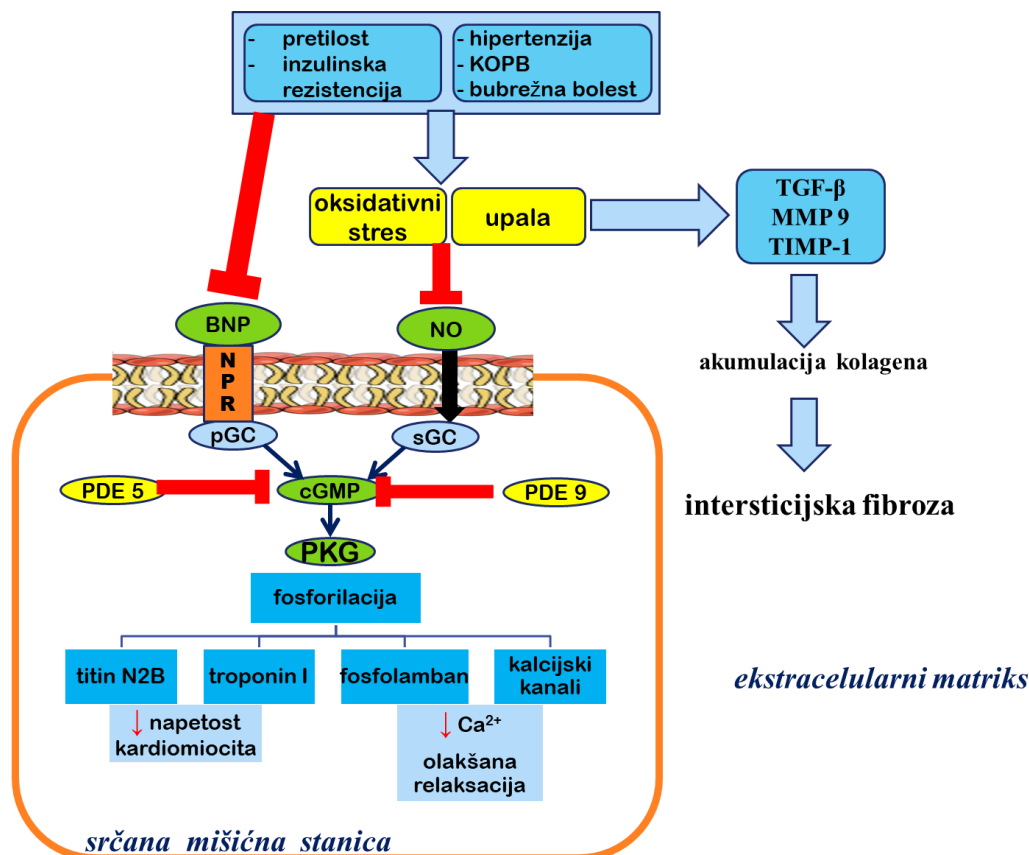


Figura 3.2. Pojednostavljen prikaz najvažnijih molekularnih mehanizama u HFpEF-u. BNP - moždani natriuretski peptid; NPR – receptor natriuretskih peptida; NO – dušikov oksid; sGC - topljiva gvanilat-ciklaza (engl. *particulate guanylate cyclase*); pGC - čestična gvanilat-ciklaza (engl. *soluble guanylate cyclase*); cGMP - ciklički gvanozin monofosfat; PKG – protein kinaza G; PDE 5 i 9 – fosfodiesteraza 5 i 9; TGF-β - transformirajući čimbenik rasta beta. MMP-9 - matriks metaloproteinaza 9 (engl. *matrix metalloproteinase 9*). TIMP-1 - tkivni inhibitor metaloproteinaze 1 (engl. *tissue inhibitor of metalloproteinase 1*). Prema Van Heerebeek et al., Figure 2, Str. 229. [6] i Takimoto et al. Figure, Str. 1820. [58].

3.1.4 Funkcionalne abnormalnosti miokarda

Povećana napetost miokarda tijekom dijastole te usporena i otežana relaksacija lijeve klijetke funkcionalni su poremećaji i neposredni uzroci poremećene dijastoličke funkcije. [6,11,47,61] Posljedica su prethodno navedenih poremećaja makroskopske strukture srca, patohistološke abnormalnosti i poremećaja unutarstaničnih procesa.

Funkcionalni poremećaji miokarda utvrđuju se mjerenjem tlakova u srčanim šupljinama invazivnim metodama, to jest kateterizacijom srca, te ehokardiografijom koja registrira ejekecijsku frakciju i brzine protoka krvi Dopplerskom tehnikom. [45,61]

Uredna srčana dijastolička funkcija

Uredna srčana funkcija ovisi o adekvatnom punjenju klijetki tijekom dijastole (engl. *input*) i ejekecijskoj frakciji (engl. *output*). [1]

Punjenje klijetki odvija se tijekom cijele dijastole, ali u najvećem opsegu u prvoj trećini dijastole. [62] Kraj sistole, to jest početak dijastole period je između zatvaranja semilunarnih zalistaka i otvaranja atrioventrikularnih (AV) zalistaka, a naziva se izovolumna relaksacija u kojoj se snižava intraventrikularni tlak na dijastoličke vrijednosti bez povećanja intrakavitarnog volumena klijetki, odnosno bez širenja klijetki i bez povećanja promjera klijetki. [1,62] To se postiže smanjenjem napetosti stijenke klijetke, odnosno naglom relaksacijom srčanih mišićnih stanica bez promjena duljine stanice tijekom izovolumne relaksacije. [52] Ovaj proces zahtjeva energiju ATP-a radi razdvajanja aktinskih nožica od miozinskih glavica. [40,62]

Pad intrakavitarnog tlaka tijekom izovolumne relaksacije uzrokuje otvaranje AV zalistaka [62], a gradijent tlaka između atrija i ventrikula izaziva učinak sukcije krvi, to jest učinak usisavanja, koji omogućuje naglo i brzo punjenje klijetki. [1] Ovaj dio dijastole nakon otvaranja AV zalistaka naziva se auksotonička relaksacija i tijekom nje klijetka se napuni za 70 do 80% konačnog dijastoličkog volumena. [1] Auksotonička relaksacija posljedica je produljenja kardiomiocita na mikroskopskoj razini [52], odnosno razdvajanja aktinskih nožica od miozinskih glavica na molekularnoj razini. Srčane mišićne stanice relaksirane su i rastezljivije, što omogućuje širenje klijetke.

U završnoj trećini dijastole atrijska kontrakcija puni klijetku za 20 do 30% konačnog dijastoličkog volumena. [1,62]

Fizičko opterećenje u fiziološkim uvjetima

Tijekom fizičkog opterećenja mijenja se trajanje i sistole i dijastole. Kompenzacijski mehanizmi koji povećavaju srčani minutni volumen uključuju: porast srčane frekvencije i za 100% one u mirovanju [62], porast udarnog volumena (output) za maksimalno 40-50% udarnog volumena u mirovanju [63,62] te smanjenje perifernog vaskularnog otpora radi bolje perfuzije tkiva [63]. Porast srčanog minutnog volumena mora biti praćen proporcionalnim povećanjem dijastoličkog punjenja klijetke, što je otežano zbog porasta srčane frekvencije koja skraćuje vrijeme dijastole. [1] Pri tome tlakovi unutar klijetke, pretklijetke i tlakovi u plućnim krvnim žilama moraju ostati na niskim vrijednostima. [63]

Dva su glavna načina kojima se u fiziološkim uvjetima tijekom fizičkog opterećenja postiže porast dijastoličkog punjenja uz održanje niskog završnog dijastoličkog tlaka. [1] Prvo, povećanje kontraktilnosti klijetke tijekom fizičkog opterećenja te manji završni dijastolički volumen (nastao zbog snažnije kontrakcije miokarda) pogoduju povećanju rastegljivosti i popustljivosti miokarda. [64] Drugo, porast srčane frekvencije pozitivno korelira s povećanjem kontraktilne i relaksacijske sposobnosti miokarda. Ovaj mehanizam naziva se Treppe učinak. [1]

U slučaju uredne rastegljivosti klijetki Frank-Starlingov učinak tijekom fizičke aktivnosti omogućuje porast udarnog volumena za isti iznos porasta dijastoličkog punjenja. [1,62,63] Time je ispunjen jedan od tri ranije navedena kompenzacijska mehanizma koji tijekom opterećenja povećavaju srčani minutni volumen, odnosno omogućuju podnošenje fizičkog napora.

Poremećaj dijastoličke funkcije

Završni dijastolički tlak klijetke ovisi o trima čimbenicima: završnom dijastoličkom volumenu krvi, rastegljivosti ili popustljivosti klijetke te vanjskom tlaku koji djeluje na klijetku (npr. tlak perikardijalne šupljine ili desne klijetke). Poremećaj jednog od ovih čimbenika dovodi do porasta dijastoličkog tlaka. [1]

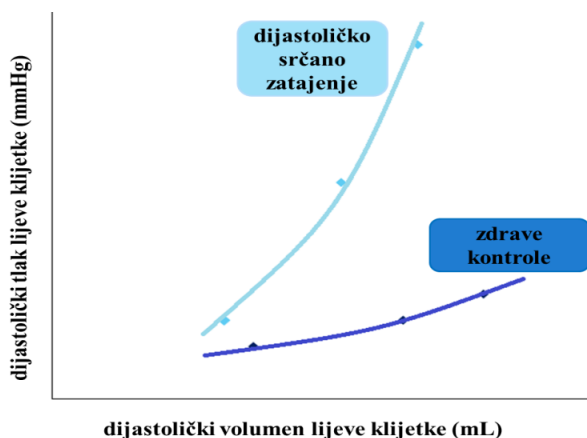


Figura 3.3. Pojednostavljen grafički prikaz ovisnosti dijastoličkog intraventrikularnog tlaka o dijastoličkom intraventrikularnom volumenu u bolesnika s dijastoličkim srčanim zatajivanjem u usporedbi sa zdravim kontrolama. Prema Zile et al. Figure 2. Str. 1957. [61]

U hipertrofičnom i strukturno promijenjenom miokardu otežana relaksacija te povećana napetost miokarda tijekom dijastole uzrokuju veći porast dijastoličkog tlaka za jednak porast volumena dijastoličkog punjenja u usporedbi sa zdravim miokardom [45,47,61], što pikazuje Figura 3.3. I obrnuto, veći tlak punjenja potreban je za jednak volumen dijastoličkog punjenja. [1]

Naime, izostaje adekvatna izovolumna relaksacija na početku dijastole i time i nagli pad intraventrikularnog tlaka. Nema učinka sukucije (usisavanja) krvi jer je smanjen gradijent tlaka između pretkljetke i kljetke. Time se smanjuje volumen dijastoličkog punjenja i povećava dijastolički intraventrikularni tlak. [1] Uz otežanu relaksaciju ovome doprinosi i povećana napetost miokarda. [45,61]

Fizičko opterećenje u HFpEF-u

Dva su uzroka otežanog podnošenja napora u HFpEF-u, nastala zbog dijastoličke disfunkcije miokarda. [61]

Prvi je uzrok porast završnog dijastoličkog tlaka koji se prenosi retrogradno te uzrokuje porast tlaka u lijevoj pretkljetci, plućnim venama i plućnom parenhimu. [45] Nastaje plućna venska kongestija koja uzrokuje nedovoljnu oksigenaciju krvi u plućima kisikom, time i smanjenje opskrbe tkiva kisikom, a posljedica su zaduha i nepodnošenje opterećenja. [65] Moguć je i nastanak plućnog edema i akutne dekompenzacije srčanog zatajivanja s tipičnom kliničkom slikom ranije navedenom u ovom radu. [45] Porast dijastoličkog tlaka nastaje na nekoliko načina. Porast srčane frekvencije tijekom opterećenja skraćuje vrijeme dijastoličke relaksacije zbog čega rastu završni dijastolički tlak i plućni tlakovi. [1,66] U ovom slučaju terapija β -blokatorima teoretski imala bi povoljan učinak na simptome. Gubitak Treppe učinka tijekom fizičkog opterećenja (prethodno objašnjen) također doprinosi porastu dijastoličkog tlaka. [1]

Drugi je uzrok neadekvatno dijastoličko punjenje kljetke koje smanjuje mogućnost porasta udarnog volumena Frank-Starlingovim mehanizmom, čime se smanjuje i srčani minutni volumen, što također smanjuje podnošenje fizičkog napora. [81] Kompenzacijski mehanizam za povećanje dijastoličkog punjenja tijekom opterećenja je porast dijastoličkog tlaka punjenja, odnosno porast tlaka u lijevoj pretkljetci. [1, 66] Time se dodatno pogoršava plućna kongestija [65] i posljedično dispneja [66].

3.2 Nedijastolički i nekardijalni mehanizmi

Identificirano je desetak dodatnih patofizioloških mehanizama koji pridonose razvoju HFpEF-a. [1] Neke od njih nisu pokazatelji dijastoličke disfunkcije, već drugih strukturnih i funkcionalnih poremećaja miokarda. Ostale predstavljaju izvansrčane abnormalnosti koje su patofiziološki ili klinički povezane sa srčanim zatajivanjem. Zajedno s pridruženim stanjima, to jest komorbititetima, dočaravaju heterogenost i kompleksnost HFpEF-a. Upravo ovakva heterogenost otežava njegovu identifikaciju i klasifikaciju te umanjuje odgovor na terapiju, umanjuje vjerodostojnost registara bolesnika te interferira s rezultatima randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja. [6] Tablica 3.2 prikazuje neke od ovih patofizioloških mehanizama kao potencijalna mjesta djelovanja farmakoterapije.

3.2.1 Sistolička disfunkcija srca

Sistolička srčana disfunkcija naizgled je kontradiktorna samom nazivu i definiciji ovoga entiteta, ali ejekcijska frakcija smatra se nedovoljno specifičnim pokazateljem sistoličke funkcije. [1] U usporedbi s zdravim ispitanicima i onima s asimptomatskom hipertenzijom bolesnici s HFpEF-om imaju značajno slabiju sistoličku funkciju. [67] Kontraktilna disfunkcija, u najvećem opsegu ehokardiografski primjećena u bazalnom dijelu lijeve klijetke oko mitralnog prstena [68], smanjuje srčanu rezervu, to jest mogućnost povećanja srčanog minutnog volumena prilikom opterećenja [69]. Na taj način dodatno pogoršava simptome i kvalitetu života.

3.2.2 Lijeva prekljetka

Porast tlaka u lijevoj klijetki povećava tlak u lijevom atriju i retrogradno plućnog venskog tlaka pridonosi nastanku respiratornih simptoma u bolesnika. [47] Retrogradno raste tlak u lijevoj prekljetki, koja također podliježe patološkim promjenama. Prekljetka se dilatira u odgovoru na povećano tlačno opterećenje koje potječe iz lijeve klijetke. [47] Smanjuje se funkcija prekljetke što dodatno pridonosi smanjenju dijastoličkog punjenja i razvoju simptoma (nepodnošenje napora). Daljnje povećanje tlakova prenosi se i na plućne vene i plućne kapilare. [45]

3.2.3 Atrijska fibrilacija

Atrijska fibrilacija bila je prisutna u dvije trećine bolesnika sa HFpEF-om jednog američkog presječnog istraživanja. [70] Atrijska fibrilacija uzrokuje gubitak atrijskog doprinosa punjenju klijetki [1], koji je važniji je u stanjima dijastoličke disfunkcije u odnosu na zdravo srce, posebno tijekom opterećenja. Rezultat je smanjena sposobnost povećanja srčanog minutnog volumena tijekom vježbanja. [71] Nadalje, atrijska fibrilacija prognostički je čimbenik i povećava mortalitet. [70,71]

3.2.4 Plućna hipertenzija

Plućna hipertenzija očekivana je posljedica porasta završnog dijastoličkog tlaka u lijevom ventrikulu koji retrogradno povećava tlak redom u lijevoj pretkljetci, plućnim venama, plućnim kapilarama i u konačnici u plućnoj arteriji. [1]

Prema jednom američkom presječnom istraživanju [72] prevalencija plućne hipertenzije u bolesnika s HFpEF-om iznosi 83%. Vrijednost kojom je plućna hipertenzije bila definirana iznosila je 35 mmHg, a srednja vrijednost među ispitivanim bolesnicima iznosila je 48 mmHg. Utvrđena je i pozitivna korelacija plućne hipertenzije i povećanog mortaliteta navedenih bolesnika.

Diuretici, koji se preporučuju u terapiji HFpEF-a (kasnije navedeno), smanjuju učestalost hospitalizacije zbog HFpEF-a smanjujući plućni arterijski tlak. [73]

Razvoju plućne hipertenzije dodatno doprinosi povećana vaskularna rezistencija nastala zbog reaktivne hipertrofije stijenke plućnih krvnih žila. Zbog ovoga razmatra se učinkovitost inhibitora PDE5 na smanjenje plućne vaskularne rezistencije u liječenju HFpEF-a [73], što će biti kasnije opisano.

3.2.5 Funkcija desne klijetke

Sljedeći događaj nakon razvoja plućne hipertenzije svakako je desnostrano srčano zatajivanje. Povišeno tlačno opterećenje desne klijetke, odnosno plućna hipertenzija, uzrokuje koncentričnu hipertrofiju i remodeliranje desne klijetke. [74] Procjenjuje se da prevalencija iznosi prosječno 33%, a kao i plućna hipertenzija, disfunkcija desne klijetke povezana je s težom kliničkom slikom i većim morbiditetom. [75] Smatra se da u HFpEF-u dijastolička disfunkcija desne klijetke ne nastaje samo zbog plućne hipertenzije, već i istim mehanizmima koju uzrokuju dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke, odnosno da isti komorbiditeti i kronični upalni procesi dovode do remodeliranja stijenke i lijeve i desne klijetke. [75]

3.2.6 Kronotropna inkompetencija

Neadekvatna sposobnost prilagodbe srčane frekvencije, kronotropna inkompetencija, česta je u HFpEF-u. [76] Smatra se da je prisutna u 57% do 77% bolesnika. [68,77] Bolesnici s HFpEF-om imaju sporiji porast srčane frekvencije tijekom te sporije sniženje nakon fizičkog opterećenja, nižu maksimalnu i submaksimalnu frekvenciju te nestabilnost frekvencije [73,76]. Mogući uzrok je autonomna disfunkcija, to jest smanjen odgovor baroreceptora na uobičajene podražaje dok sama plazmatska koncentracija katekolamina tijekom opterećenja nije snižena. [63,73]

Uz prethodno navedeni porast plućnog kapilarnog tlaka i smanjenje dijastoličkog punjenja kronotropna inkompetencija dodatni mehanizam je nastanka otežanog ponošenja tjelesnog napora. [81,82]

Uporaba blokatora β -adrenergičkih receptora smanjenjem srčane frekvencije produljila bi trajanje dijastoličkog punjenja i tako smanjila porast dijastoličkog tlaka u lijevoj klijetci i retrogradni porast tlaka u plućima. [1] S druge strane, β -blokatori dodatno pogoršavaju kronotropnu inkompetenciju, znači da na jedan mehanizam nastanka nepodnošenja napora djeluju pozitivno, a na drugi negativno. Navedeno umanjuje opravdanosti njihovog korištenja u terapiji HFpEF-a. [73] Ipak, postoje naznake da u bolesnika sa srčanim zatajivanjem za razliku od zdravih pojedinaca β -blokatori ne izazivaju kronotropnu inkompetenciju. [76] Rezultati kliničkih studija u svezi s β -blokatorima bit će kasnije navedeni.

3.2.7 Vaskularna disfunkcija

Nastanku simptoma u bolesnika s HFpEF-om doprinose i periferni mehanizmi, to jest poremećaj krvožilnog sustava. Sistemna endotelna disfunkcija te smanjena razina NO-a, koja ja već prethodno opisana, doprinosi poremećaju perifernog vaskularnog otpora. [7,73] Vazodilatacija potrebna tijekom fizičkog opterećenja otežana je i time se smanjuje protok kroz skeletne mišiće [68,73] i ubrzava nastanak mišićnog umora s posljedičnom smanjenom tolerancijom napora.

Smanjena je i elastičnost velikih arterija, povećano tlačno opterećenje lijeve klijetke. [47,68]

Rezultat poremećene kontrole perifernog vaskularnog otpora u kombinaciji s neprimjerenim dozama antihipertenziva velike su oscilacije krvnog arterijskog tlaka, od hipotenzije do nekontrolirane hipertenzije. Na taj način povećana je i osjetljivost bolesnika na nadoknadu volumenom i naglašava se potreba za pažljivom titracijom tekućine. [73]

3.2.8 Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS)

Aktivacija RAAS-a, to jest djelovanje bubrežne hemodinamske funkcije, jedan je od dva izvansrčana kompenzacijska mehanizma kojima organizam reagira na sniženje tlaka nastalo kao rezultat neadekvatnog srčanog minutnog volumena, odnosno poremećene srčane funkcije. Drugi mehanizam je aktivacija autonomnog simpatičkog živčanog sustava. [62]

Sniženje sistemnog srčanijskog tlaka smanjuje protok kroz aferentne arteriole nefrona bubrega. Time se smanjuje glomerularna filtracija i protok tekućine kroz zavijeni distalni kanalić nefrona. Makula densa aferentne arteriole zbog smanjenog tlaka i distalnog zavijenog kanalića zbog smanjenja koncentracije natrijevog klorida luči hormon renin. Renin potiče proizvodnju hormona angiotenzina II koji dovodi do sistemne vazokonstrikcije i povećane proizvodnje aldosterona. Aldosteron u distalnom zavijenom kanaliću

povećava reapsorpciju natrijevog klorida i time i vode. Vazokonstrikcija i povećanje intravaskularnog volumena pridonose povećanju sistemnog arterijskog tlaka. [62]

Smatra se da je aktivacija RAAS-a snažnija u HFpEF-u nego u HFrEF-u, dok je s aktivacijom simpatičkog živčanog sustava obrnut slučaj, to jest čini se da simpatikus kao kompenzacijski mehanizam prevladava u HFrEF-u. [78] Ovo čini RAAS značajnim mjesto terapijskog djelovanja, za razliku od simpatikusa koji bi prema ovoj hipotezi imao puno manju važnost.

Aldosteron ujedno djeluje profibrotički na tkivo miokarda, stoga uporaba antagonista RAAS-a i antagonista aldosterona može smanjiti strukturne promjene i remodeliranje miokarda. [6,79]

3.2.9 Natriuretski peptidi

U srčanom zatajivanju smanjuje se odgovor arterija na natriuretske peptide. [59] Tri su natriuretska peptida: moždani natriuretski peptid (BNP), atrijski natriuretski peptid (ANP) i C-tip natriuretskog peptida (CNP). [59,60] Luče se iz desne pretklijetke pri volumnom preopterećenju [79], kada je stijenka srca u takozvanom stanju stresa (engl. *myocardial wall stress*) [60].

Glavna funkcija im je da inhibiraju reapsorpciju natrijevih iona i vode u proksimalnom i distalnom kanaliću nefrona. [79] Ujedno natriuretski peptidi uzrokuju vazodilataciju krvnih žila povećanjem koncentracije cGMP-a što je ranije objašnjeno. [7] Vazodilatacija aferentne arteriole bubrega povećava protok kroz glomerule i povećava glomerularnu filtraciju. [60] Navedena dva učinka povećavaju natriurezu i diurezu u bubregu i time smanjuju intravaskularni volumen krvi i volumno preopterećenje srca. Dodatno interferiraju s RAAS-om i inhibiraju ga, a smanjuju i lučenje endotelina, poznatog vazokonstriktora iz endotelinih stanica. [60,79]

Iz svega navedenog jasno je da smanjeno djelovanje natriuretskih peptida dovodi do volumnog preopterećenja srca i pogoršanja njegove funkcije.

Tri su mehanizma kojima se u bolesnika sa srčanim zatajivanjem smanjuje učinak natriuretskih peptida: povećanja razgradnja natriuretskih peptida djelovanjem enzima, smanjena količina receptora za natriuretske peptide i poremećaj unutarstaničnog signalnog puta receptora za natriuretske peptide. [60,79] Ova tri mehanizma odgovor su na dugotrajno povišenu serumsku koncentraciju natriuretskih peptida u kroničnom srčanom zatajivanju. [79]

Razgradnjom BNP-a nastaje NT-proBNP, serumski marker čija je koncentracija ulazi u ranije nevedene dijagnostičke kriterije srčanog zatajivanja. Koncentracija NT-proBNP-a pozitivno korelira s lošijim kliničkim ishodom bolesnika sa srčanim zatajivanjem. [24,79,87]

3.2.10 Skeletna muskulatura

Histološke i patofiziološke promjene skeletne muskulature bolesnika sa HFpEF-om dodatni su čimbenici koji pogoršavaju toleranciju fizičkog napora i negativno utječu na kvalitetu života bolesnika. Primjeri su povećanje količine i promjene u distribuciji masnog tkiva u skeletnim mišićima, smanjenje gustoće kapilara u mišićima te porastom oksidativnog stresa. [39,81] Slične abnormalnosti prisutne su i u srčanom mišiću, što podupire pretpostavku o ključnoj ulozi sistemnog kroničnog upalnog procesa. [80]

Smanjenje funkcije skeletnih mišića smanjuje već ionako oslabljeno podnošenje napora u bolesnika sa HFpEF-om. [81]

Tablica 3.2. Patofiziološki mehanizmi srčanog zatajivanja s očuvanom e젝cijskom frakcijom te moguća farmakoterapija. RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav; MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora; ACE– angiotenzin-konvertirajući enzim; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; ARNI – angiotenzin receptor-neprilizin inhibitori; PDE5 – fosfodiesteraza 5; NO – dušikov oksid.

patofiziološki mehanizmi u HFpEF-u	moguće rješenje
zadržavanje soli i vode [79] intersticijska fibroza miokarda [79,95]	MRA
prekomjerna aktivacija RAAS-a → volumno preopterećenje [79]	ACE inhibitori
	ARB
prekomjerna aktivacija RAAS-a → volumno preopterećenje [79] poremećaj funkcije natriuretskih peptida [79,105]	ARNI
plućna hipertenzija [71] plućna kongestija [72]	diuretici
skraćanje vremena dijastoličkog punjenja [1,76] kronotropna inkompetencija [76,78]*	β-blokatori <i>*možda mogu pogoršati kronotropnu inkompetenciju [72,78]</i>
poremećaj metabolizma NO-a [55] povećana napetost miokarda [55] hipertrofija miokarda [58] plućna hipertenzija [71]	PDE5 inhibitori
poremećaj metabolizma NO-a [55]	nitrati
poremećaj metabolizma NO-a [55] protuupalni, antioksidativni, antihipertrofijski učinci [90]	statini

3.3 Intolerancija fizičkog opterećenja - zaključak

Već je ranije navedeno da je glavni simptom kroničnog HFpEF-a smanjeno podnošenje tjelesnog napora. Uzrok je smanjenje aerobnog kapaciteta organizma, koje je moguće objektivizirati spiroergometrijskim mjerenjem volumena izdahnutog kisika i ugljikovog dioksida tijekom aerobne aktivnosti (odnosno mjerenjem maksimalnog primitka kisika, *peak VO₂*). [14,20] Tijekom aerobnog treninga (hodaње ili vožnja bicikl-ergometra) primitak kisika može se povećati i do četiri puta. [76] Tri su glavna mehanizma ovoga povećanja: porast srčane frekvencije, porast udarnog volumena i pojačan unos kisika iz arterija u tkiva (mišiće). [76] Sniženje jednog od ova tri parametra dovodi do smanjenog unosa kisika.

Nekoliko studija pokušalo je odrediti glavni mehanizam smanjenog unosa kisika. Rezultati se razlikuju po mehanizmu koji najviše doprinosi, a time i potvrđuju heterogenost patofiziologije HFpEF-a i važnost navedenih i dijastoličkih, ali i nedijastoličkih i nekardijalnih poremećaja. Pojednostavljeno ove mehanizme moguće je podijeliti u tri skupine, čiji je nastanak već objašnjen ranije. Algoritam nastanka intolerancije fizičkog opterećenja prikazuje Figura 3.4.

Prvi mehanizam odnosi se na porast završnog dijastoličkog tlaka zbog smanjenje dijastoličke funkcije srca. Plućna kongestija koja posljedično nastaje otežava oksigenaciju krvi u plućima, što smanjuje količinu kisika u organizmu i doprinosi smanjenju rezerve kisika potrebnu za lakše podnošenje tjelesnog napora [67].

Drugi mehanizam je smanjenje srčanog minutnog volumena koje nastaje kao kombinacija dijastoličke, sistoličke disfunkcije srca i kronotropne inkompetencije. Rezultat je smanjena opskrba svih tkiva kisikom pa tako i skeletnih mišića.

Kitzmann et al. [82] su utvrdili statistički značajan porast plućnog kapilarnog tlaka tijekom fizičkog opterećenja u bolesnika sa HFpEF-om u odnosu na zdrave kontrole te značajno sniženo dijastoličko punjenje, značajno manji porast udarnog volumena i srčane frekvencije. Time su pokazali da je i porast plućnog kapilarnog tlaka te izostanak Frank-Starlingovog učinka na porast srčanog minutnog volumena doprinose intoleranciji fizičkog opterećenja.

Treći mehanizam, i ujedno i glavni mehanizam u dva istraživanja Haykowskyog et al. [81,83] te u istraživanju Borlauga et al. [78], smanjenje je arterijsko-venske razlike kisika zbog smanjenog iskorištavanja kisika na periferiji. To znači da mišići i ostala tkiva unose difuzijom manje kisika zbog čega je količina kisika u venama veća nego u fiziološkim uvjetima. Smatra se da smanjena utilizacija kisika nastaje zbog neadekvane vazodilatacije perifernih krvnih žila, endotelne disfunkcije, smanjenog protoka

krvi kroz mišiće i smanjene gustoće kapilara u mišićima, smanjenog broja mitohondrija u mišićnim vlaknima. [81]

Borlaug et al. [69] su sljedećom studijom utvrdili da je intolerancija napora rezultat svih navedenih mehanizama: inotropne, kronotropne, vaskularne i endotelne disfunkcije.

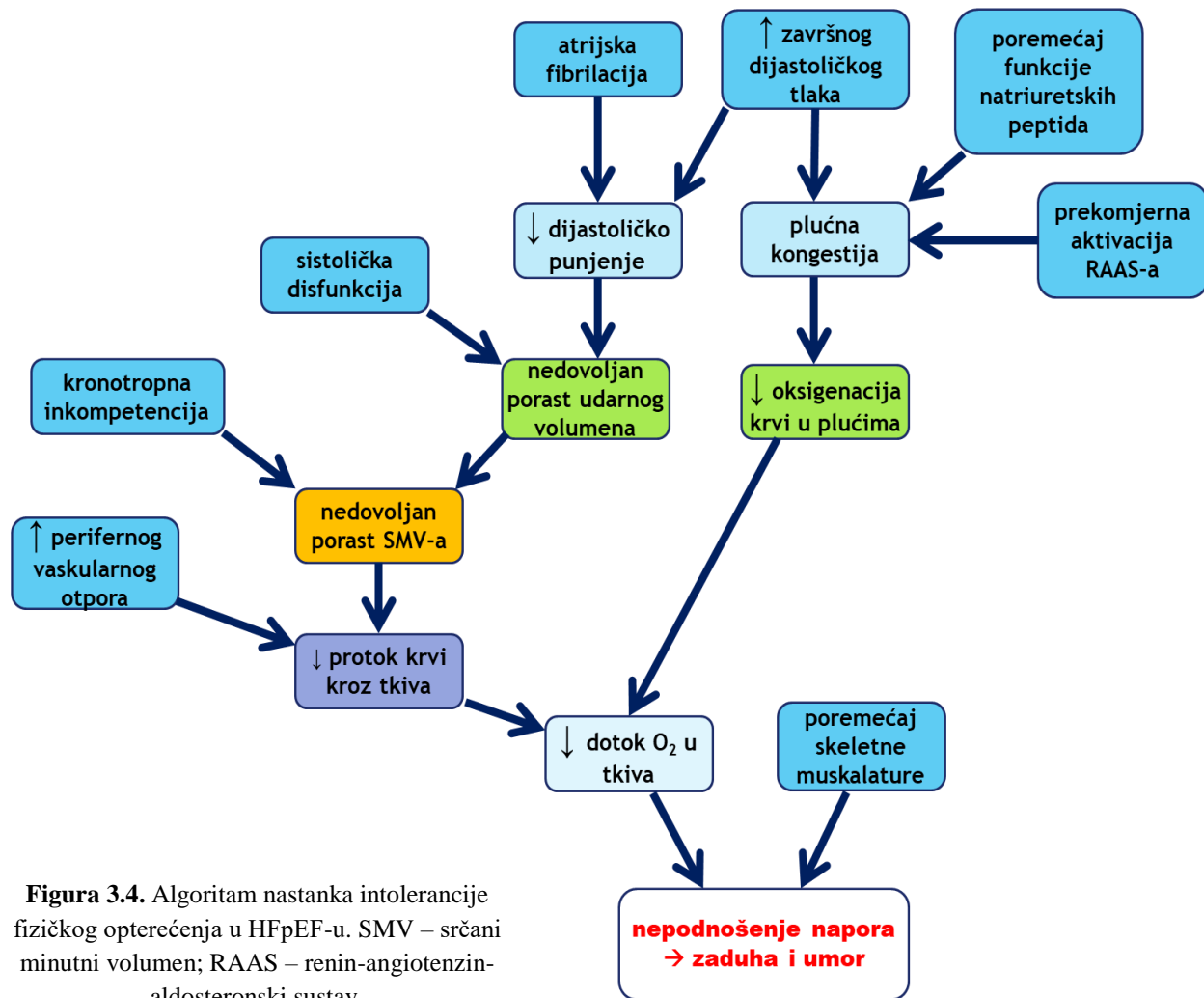


Figura 3.4. Algoritam nastanka intolerancije fizičkog opterećenja u HFpEF-u. SMV – srčani minutni volumen; RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav.

4. TERAPIJA

Postojeća istraživanja uključivala su bolesnike s ejekcijskom frakcijom većom od 40%, što znači da se rezultati i smjernice odnose na liječenje HFmrEF-a. U budućnost preporučljivo je razdvojiti bolesnike u ove dvije skupine i istraživati metode liječenja u svakoj posebno. [3]

Zaključak ESC smjernica iz 2016. godine je da nijedna terapijska metoda nije značajno snizila morbiditet ili mortalitet bolesnika sa HFpEF-om, a rezultati liječenja u usporedbi s rezultatima liječenja HFrEF-a značajno su skromniji. [3,16]

Terapijske ciljeve potrebno je podijeliti u dvije skupine: kontrolu i liječenje pridruženih stanja te farmakoterapiju. [11]

4.1 Pridružena stanja

U ovu skupinu pripadaju prethodno navedeni uzroci, rizični čimbenici, precipitirajući čimbenici i stanja koja pogoršavaju simptome i kvalitetu života. To su pretilost, hipertenzija, inzulinska rezistencija, ishemijska srčana bolest, poremećaji srčanog ritma, bubrežna bolest, kronične plućne bolesti, anemija, infekcije. [3,16] Najvažnije od njih prikazuje Tablica 4.1.

Tablica 4.1. Rizični čimbenici i pridružena stanja: sažet prikaz rezultata relevantnih istraživanja. KV – kardiovaskularna; HF – srčano zatajivanje (engl. *heart failure*); ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora.

	istraživanje	statistički značajni rezultati	napomena
hipertenzija	Beckett et al. [85]	terapija: - za 34% smanjuje učestalost KV smrti - za 64% smanjuje nastanak HF-a	nema podataka o učinku liječenja hipertenzije na kliničke ishode HFpEF-a
	Sciarretta et al. [86] - metaanaliza	uz terapiju manja šansa nastanka HF-a: - diuretici: 41% - ACE inhibitori: 29% - ARB: 24%	
pretilost	Haas et al. [87]	povećava: - ukupni mortalitet za 31% - učestalost hospitalizacija zbog HF-a za 52%	PREPORUČA SE smanjenje tjelesne mase
tjelesna aktivnost	Pandey et al. [89]	- poboljšanje kvalitete života - poboljšanje kardiorespiratorne kondicije	PREPORUČA SE - pokazala pozitivan učinak na kvalitetu života
hiperlipidemija		vidi Tablicu 4.2	

4.1.1 Hipertenzija

Preporuke ESC-a i ACA/AHA-a (Američki fakultet za kardiologiju/Američko udruženje za srce, engl. *American College of Cardiology/American Heart Association*) naglašavaju kontrolu sistoličke i dijastoličke hipertenzije. [3,84] Najučinkovitiji antihipertenzivni lijekovi koji se preporučuju za kontrolu arterijske hipertenzije u pacijenata sa srčanim zatajivanjem su diuretici, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) te antagonisti angiotenzinskih receptora (ARB).

Nekoliko je randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja koja su pokazala protektivnu ulogu liječenja arterijske hipertenzije u razvoju srčanog zatajivanja. Jedno od najnovijih [85], objavljeno 2008. godine, obuhvaćalo je 3845 bolesnika (stariji od 80 godina i dijagnoza sistoličke hipertenzije veće od 160 mmHg). Bolesnici u ispitivanoj skupini (n=1933) primali su tiazidski diuretik indapamid (1,5 mg), a kontrolna skupina (n=1912) placebo. Po potrebi je ispitivanoj skupini dodan ACE inhibitor perindopril (2-4 mg) radi postizanja ciljne vrijednosti arterijskog tlaka od 150/80 mmHg. Rezultati su bili statistički značajni: za 39% smanjila se učestalost smrti od moždanog udara ($p=0,046$), za 21% smanjila se učestalost smrti zbog bilo kojeg uzroka ($p=0,02$). Za čak 64% smanjila se učestalost nastanka srčanog zatajivanja (relativni rizik, engl. *relative risk*, RR 0,36 [0,28-0,58]; $p<0,001$), a za 34% smanjila se učestalost bilo kojeg kardiovaskularnog događaja sa smrtnim ishodom ($p<0,001$).

Metaanaliza objavljena 2011. godine [86] prikupila je i analizirala podatke o učinkovitosti šest skupina antihipertenzivnih lijekova u prevenciji srčanog zatajivanja iz randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja objavljivanim od 1997. do 2009. godine [87]. Ukupni uzorak uključio je 223,313 bolesnika. Najveću povezanost sa smanjenom učestalošću srčanog zatajivanja pokazali su diuretici (OR 0,59 [0,47-0,73]). Sljedeći su bili ACE inhibitori (OR 0,71 [0,59-0,85]), zatim antagonisti angiotenzinskih II receptora (OR 0,76 [0,62-0,90]). Kontrolne skupine za sve istraživane lijekove primale su placebo. Diuretici su se pokazali statistički značajno učinkovitijima u odnosu na ACE inhibitore (OR 0,83 [0,69-0,99]) te na antagoniste angiotenzinskih II receptora (OR 0,78 [0,63-0,97]). Blokatori kalcijevih kanala, β -blokatori i α -blokatori pokazali su se najmanje uspješnima u odnosu na prve tri skupine antihipertenziva.

Zasada nijedna objavljena metaanaliza ni randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje nisu istražili učinkovitost liječenja arterijske hipertenzije kao metode liječenja srčanog zatajivanja, odnosno utjecaj kontrole arterijske hipertenzije na simptome, kliničke ishode i prognozu. Navedeni podatci odnose se samo na učinkovitost antihipertenzivne terapije u sprječavanju nastanka srčanog zatajivanja u hipertenzivnih bolesnika. Stoga liječenje arterijske hipertenzije zasada ima samo preventivnu, ali ne i terapijsku važnost. [16] Ujedno, nema adekvatnih podataka koje se odnose samo na HFpEF.

4.1.2 Atrijska fibrilacija

Kontrola srčanog ritma neizostavna je mjera u poboljšanju simptoma i kvalitete bolesnikova života. Razlog je prethodno objašnjen: tahikardija i atrijska fibrilacija značajno doprinose smanjenju dijastoličkog punjenja lijeve klijetke.

ESC smjernice naglašavaju važnost antikoagulantne terapije, a antiagregacijska terapija se ne preporučuje [3].

Optimalni raspon srčane frekvencije je 60 do 100 otkucaja u minuti. Nema jasnih preporuka o terapiji za kontrolu srčanog ritma. U ESC smjernicama navedeno je da nije poznata učinkovitost dosada najkorištenijih lijekova i prve linije terapije za kontrolu srčanog ritma u bolesnika sa HFpEF-om: β -blokatora, digoksina i blokatora kalcijevih kanala. [3]

U kasnijem odlomku o terapiji β -blokatorima bit će objašnjena njihova uloga u terapiji HFpEF-a. Ukratko, nema statistički značajnih podataka o učinkovitosti β - blokatora u liječenju AF-a bolesnika sa srčanim zatajivanjem i bilo kojom vrijednosti ejekeijske frakcije na kliničke ishode. [108] Usprkos tome, njihova se uporaba u smjernicama preporučuje za kontrolu srčanog ritma i smatra se učinkovitijom od digoksina u bolesnika sa HFpEF-om. [3] Ipak, sudeći metaanalizi (kasnije opisanoj), β -blokatori u liječenju HFpEF-a nisu preporučljivi.

Digoksin se u terapiji HFpEF-a frakcijom preporuča samo za kontrolu ritma kada postoji AF. [6] Dokazi za njegovu terapijsku korist u kontroli ritma nedostatni su.

Za nedihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala (verapamil i diltiazem) smatra se da imaju više štete nego koristi u svim trima oblicima srčanog zatajivanja, stoga se ne preporučuju. [3]

Amiodaron se može koristiti u prevenciji AF-a, za održavanje sinus ritma nakon konverzije i kontrolu simptoma do maksimalno šest mjeseci zbog velike incidencije nuspojava (tireotoksikoza). Dronedaron je kontraindiciran u bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Ne preporučuju se ni kao terapija za kontrolu srčanog ritma. [3]

Nema dovoljno dokaza o koristi ablacije u liječenju AF-a u bolesnika sa HFpEF-om [3].

4.1.3 Prekomjerna tjelesna masa i poboljšanje kondicije

Usporedba bolesnika s normalnom tjelesnom masom i bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom pokazala je da potonji imaju ozbiljniju kliničku sliku srčanog zatajivanja, veći intravaskularni volumen, a time i veće volumno opterećenje srca, izraženije hemodinamske poremećaje i slabije podnošenje fizičkog opterećenja. [31]

Substudija I-PRESERVE istraživanja (kasnije opisanog) analizirala je povezanost indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index* - BMI) s kliničkim ishodima u 4109 bolesnika sa HFpEF-om. [87] Učestalost smrti zbog bilo kojeg uzroka i učestalost hospitalizacija zbog kardiovaskularnog uzroka bile su statistički značajno veće, za 27% u skupini bolesnika s BMI jednakim ili većim od 35 kg/m²: omjer ugroženosti (engl. *hazard ratio* – HR) 1,27 [1,06–1,52]; $p = 0,011$. Identično povećanje bilo je u skupini s BMI manjim od 23,5 kg/m²: HR 1,27 [1,04–1,56]; $p = 0,019$. U skupini bolesnika s BMI jednakim ili većim od 35 kg/m² učestalost ukupnog mortaliteta bila je za 31% povećana (HR 1,31 [1,03–1,67]; $p = 0,029$), a učestalost hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja za 52% (HR 1,52 [1,19–1,94]; $p = 0,001$). Iz navedenog jasno je da pretilost negativno djeluje na kliničke ishode, povećava broj hospitalizacija, povećava mortalitet i smanjuje preživljenje.

Aerobni trening preporučuje se svim bolesnicima zato što poboljšava fizičku izdržljivost i kvalitetu života. [88] Metaanaliza objavljena 2015. godine [89], koja je uključivala šest randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja i ukupni uzorak od 266 bolesnika sa HFpEF-om, nije pokazala statistički značajan učinak na poboljšanje dijastoličke funkcije srca (vrijednost ponderirane srednje razlike E/A omjera 0,08 [-0,01 do 0,16]). Nije bilo ni statistički značajnog poboljšanja sistoličke funkcije, ali su se zato kvaliteta života (procijenjena primjerenim upitnikom) i kardiorespiratorna kondicija (procijenjena maksimalnim pritiskom kisika) statistički značajno poboljšale.

Rezultati ove metaanalize potvrđeni su randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjem iz 2016. godine [12] koje je utvrdilo da gubitak na tjelesnoj masi i vježbanje pojedinačno povećavaju kardiorespiratornu kondiciju (maksimalni primitak kisika), ali i da imaju aditivan učinak. Istraživanje nije utvrdilo statistički značajno poboljšanje kvalitete života (procijenjene primjerenim upitnikom).

Iz navedenih znanstvenih radova vidljivo je smanjenje tjelesne mase pogoduje poboljšanju fizičke izdržljivosti [12,88,89] i povećanju kvalitete života [89]. Stoga je preporučljivo da bolesnici smanje i održavaju normalnu tjelesnu masu i redovito vježbaju. Kao optimalna fizička aktivnost izdvaja se hodanje umjerenim tempom. [3,12,88]

4.1.4 Hiperlipidemija

Terapija statinima, inhibitorima hidrosimetil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, preporučuje se bolesnicima s hiperlipidemijom i/ili visokim kardiovaskularnim rizikom i sa HFpEF-om [16]. U brojnim kliničkim istraživanjima pokazano je da statini nemaju učinka na smanjenje mortaliteta i morbiditeta u bolesnika sa srčanim zatajivanjem. [90] Ipak, ovdje su veći udio ispitanika zauzimali bolesnici sa HFrEF-om. U randomiziranoj kontroliranom kliničkom istraživanju CORONA (*Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure*) [90] nije pronađena statistički značajna razlika u primarnim ishodima (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar) između rosuvastatina i placeba. Ova studija obuhvaćala je 5000 bolesnika s ejekcijskom frakcijom manjom od 40%.

Metaanaliza objavljena 2014. godine koja je uključila 17,985 bolesnika sa HFpEF-om iz 11 istraživanja, pokazala je da je terapija statinima za 40% smanjila mortalitet (RR 0,60 [0,49-0,74]; $p < 0,001$) [91].

CHART-2 (*Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku district-2*) [92] prospektivno istraživanje objavljeno 2015. godine, pratilo je 3124 bolesnika sa HFpEF-om ($EF \geq 50\%$) tijekom 3 godine. Terapija je statinima ($n=1163$), u usporedbi s placebom ($n=1961$): za 29% smanjila je ukupni mortalitet (HR, 0,71 [0,62-0,82], $p < 0,001$), za 47% smanjila je učestalost kardiovaskularne smrti (HR 0,53 [0,43-0,66], $p < 0,001$), za 41% smanjila učestalost iznenadne smrti (HR 0,59 [0,36-0,98]; $p = 0,041$) i za 47% smanjenje smrti zbog infekcije (HR 0,53 [0,35-0,77]; $p = 0,001$). Za 1420 bolesnika sa HFrEF-om nisu dobiveni statistički značajni rezultati.

Iz svega navedenog jasno je da terapija statinima značajno poboljšava kliničke ishode HFpEF-a. Smatra se da protuupalno, antioksidativno i antihipertrofično djelovanje statina ima ključnu ulogu u njihovoj terapijskoj učinkovitosti, što je i logično ako se uzme u obzir prethodno u ovom pregledu objašnjenja patofiziologija ovog oblika srčanog zatajivanja. [55,90] Statini su ujedno i jedina dokazano korisna farmakološka terapija HFpEF-a [90], dok se smatra da nemaju utjecaja na kliničke ishode u HFrEF-u. [90,92]

4.1.5 Inzulinska rezistencija

Za bolesnike s dijabetesom melitusom tipa 1 i HFpEF-om i dalje je optimalna terapija metformin. [3] Također se smatra da redovita fizička aktivnost poboljšava kliničke ishode i kvalitetu života. [34]

Prilikom liječenja dijabetesa hipoglikemijskom terapijom u bolesnika sa srčanim zatajivanjem potreban je oprez jer su Udell et al. [93] u metaanalizi 14 istraživanja ($n=95\ 502$), objavljenoj 2015. godine, utvrdili

da hipoglikemijska terapija za 14% povećava rizik za nastanak srčanog zatajivanja (RR 1,14 [1,01–1,30]; $p=0,041$). Najveći rizik pokazuju agonisti receptora aktiviranih peroksisomalnim aktivatorima (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor agonists* – PPAR) (RR 1,42 [1,15-1,76] - šest studija) te inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors* – DPP-4) (RR 1,25 [1,08-1,45] – dvije studije). Statistički značajni rezultati nisu dobiveni za dugodjelujući inzulin glargin.

U bolesnika sa dijabetesom i HFrEF-om u liječenju srčanog zatajivanja preporučuju se ACE inhibitori, ARB-ovi i antagonisti mineralkortikoidni receptora [94], ali pravih smjernica za HFpEF nema.

4.1.6 Miokardijalna ishemija

Preporuke za pacijente sa stabilnom anginom pectoris identične su u svim oblicima srčanog zatajivanja. Terapija ishemijske bolesti srca za kontrolu angine uključuje β -blokatore i ivabradin, iako ne postoje dokazi da su učinkoviti u liječenju HFpEF-a. Dihidropiridinski i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala se prema ESC smjernicama ne preporučuju. [3]

Nije jasno utvrđena korist perkutane koronarne intervencije ili kirurške revaskularizacije u povećanju preživljavanja i sprječavanju progresije bolesti. [18] Istraživanje objavljeno 2014. godine [37] pokazalo je da bolesnici sa HFpEF-om ($n=255$) koji su imali kompletnu kiruršku revaskularizaciju za 44% imaju nižu učestalost mortaliteta u usporedbi s bolesnicima ($n=121$) koji nisu kompletno revaskularizirani (HR 0,56 [0,33-0,93]; $p= 0,03$). Također je pokazano da je miokardijalna ishemija nezavisni čimbenik rizika koji za 71% povećava smrtnost i smanjuje ejskijsku frakciju (HR 1,71 [1,03-2,98]; $p= 0,04$).

Ipak, još uvijek je nedovoljno dokaza o učinkovitosti revaskularizacijske terapije. ESC smjernice naglašavaju da trenutačno ne postoji istraživanje koje je jasno podijelilo bolesnike u skupine na temelju ejskijske frakcije i evaluiralo korist revaskularizacije na kliničke ishode HFpEF-a. [3,6]

4.1.7 Ostale preporuke

Bolesnici bi trebali izbjegavati pušenje, alkohol [3] te prekomjeren unos soli [18]. I dalje su na snazi preporuke o godišnjem cijepljenju protiv gripe, kao i cijepljenju protiv streptokoka pneumonije. [18]

Kronična plućna bolest i opstruktivna apneja tijekom spavanja trebale bi se adekvatno liječiti i redovito pratiti jer mogu provocirati simptome srčanog zatajivanja i epizode akutne srčane dekompenzacije, a također predstavljaju diferencijalnu dijagnozu srčanog zatajivanja. [11]

Redoviti pregledi liječnika obiteljske medicine i kardiologa te njihova suradnja pokazali su se korisnima u svih bolesnika sa srčanim zatajivanjem. [3]

4.2 Farmakoterapija

4.2.1 *Antagonisti mineralokortikoidnih receptora*

Spironolakton

Antagonist mineralokortikoidnog receptora (MRA – engl. *mineralocorticoid receptor antagonist*) spironolakton trenutno se nalazi u smjernicama za liječenje srčanog zatajivanja. Unatoč tomu, terapija spironolaktonom pokazala se uspješnom samo u liječenju HFrEF-a. [95]

Dosad najveće istraživanje o koristi spironolaktina bilo je multicentrično (233 zdravstvene ustanove, šest država), dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with Aldosterone Antagonist*), objavljeno 2014. godine [95]. Uspoređivan je učinak spironolaktina (15 do 45 mg na dan) i placebo na uzorku od 3445 bolesnika (EF \geq 45%), uz vrijeme praćenja od 3,3 godine. Iako istraživanje nije ponudilo statistički značajan rezultat o nedvojbenom protektivnom učinku spironolaktina, pružilo je orijentaciju o koristi spironolaktina, objasnilo moguće čimbenike zabune i sustavne pogreške te izgradilo temelj za buduća istraživanja.

Primarne varijable ishoda TOPCAT istraživanja bile su: smrt od kardiovaskularnog uzroka, srčani zastoj i hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja. Odnos kombiniranih incidencija primarnih ishoda grupe koja je primala spironolakton i grupe koja je primala placebo bio je 18,6% na 20,4%. Uporaba spironolaktina za 11% smanjila je učestalost primarnih ishoda, ali rezultat nije statistički značajan: HR 0,89 [0,77-1,04].

Učestalost hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja bila je manja u grupi koja je primala spironolakton (12%) u usporedbi s grupom koja je primala placebo (14,1%). Rezultat je statistički značajan, odnosno terapija spironolaktonom za 17% smanjuje učestalost hospitalizacije od srčane dekompenzacije bolesnika kojima je prethodno dijagnosticiran HFpEF (HR 0,83 [0,69-0,99]; $p = 0,04$).

Nisu pronađene značajne razlike u incidenciji sekundarnih ishoda: smrti zbog bilo kojeg uzroka, hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka, infarkta miokarda, moždanog udara.

S druge strane, utvrđen je statistički značajan porast serumske koncentracije kalijevih iona i kreatinina u skupini bolesnika koji su uzimali spironolakton u odnosu na kontrolnu skupinu, što korelira prethodnim saznanjima o nuspojavama mineralokortikoidnih antagonista.

Uzimajući u obzir intervale pouzdanosti, jasno je da je potreban veći uzorak bolesnika u budućim kliničkim istraživanjima da bi rezultati postali značajni. Autori su predložili nekoliko čimbenika zabune i sustavnih pogrešaka koji su potencijalno utjecali na rezultate istraživanja: razlika u komorbiditetima,

neadekvatno postavljena dijagnoza srčanog zatajivanja, regionalne razlike u fenotipu bolesnika, ali i u obrascima korištenja zdravstvene službe te neredovito uzimanje terapije u pojedinim podskupinama bolesnika (npr. bolesnika iz Rusije).

Prema smjernicama spironolakton se usprkos nedostatku statističkih značajnih dokaza preporučuje u dugotrajnoj terapiji, ali samo u pacijenata kojima je moguće redovito pratiti koncentraciju kalijevih iona u serumu (preporučuje se da bude $< 5 \text{ mEq/L}$) i bubrežnu funkciju mjerenjem serumske koncentracije kreatinina ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). [3,16]

Eplerenon

Ulogu eplerenona, drugog antagonista mineralkortikoidnih receptora, potrebno je još dodatno istražiti. Dvostruko slijepo, randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje [96], objavljeno 2011. godine, uspoređivalo je učinak eplerenona u odnosu na placebo na uzorku od 44 bolesnika sa HFpEF-om. Rezultati koji su se odnosili na kliničke ishode nisu bili statistički značajni, ali zato je eplerenon poboljšao ehokardiografske nalaze dijastoličke funkcije (E/E' omjer, $p=0,01$) te u bolesnika se smanjila serumska razina biomarkera intersticijske fibroze prokolagena tipa 1 ($p=0,009$) i kolagena tipa 1 ($p=0,026$). Zaključak je da bi eplerenon mogao antifibrotičkim djelovanjem poboljšati i kliničke ishode bolesnika, ali potrebna su adekvatna randomizirana kontrolirana klinička istraživanja da bi ovu hipotezu potvrdio statistički značajan rezultat.

4.2.2 ACE inhibitori

Trenutačno ne postoje dokazi o povoljnom učinku inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima na ukupni morbiditet i mortalitet iz randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja. [16]

Najbolje provedena studija bila je PEP-CHF (*The perindopril in elderly people with chronic heart failure study*) iz 2006. godine. [97] Ovo multicentrično (53 zdravstvene ustanove, 8 država), dvostruko slijepo, randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje uspoređivalo je učinak perindopрила (4 mg na dan) i placeba na uzorku od 850 bolesnika (stariji od 69 godina, bez sistoličke srčane disfunkcije i valvularne bolesti). Srednje vrijeme praćenja iznosilo je 2,1 godinu. Varijabla primarnog ishoda bila je kombinacija ukupne stope mortaliteta i stope neočekivane hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja. Rezultat nije bio statistički značajan (HR 0,692 [0,474-1,010], $p=0,055$). Što se tiče hospitalizacije, rezultat je statistički značajan za prvu godinu praćenja (HR 0,628 [0,408-0,966], $p=0,033$): perindopril je za 37,2% smanjio učestalost hospitalizacija od srčanog zatajivanja. Terapija perindoprilom pokazala se korisnom za sekundarne ishode ovog istraživanja: promjenu NYHA klase ($p=0,03$) i povećanje udaljenosti tijekom 6-minutnog hodanja ($p=0,011$).

4.2.3 Antagonisti angiotenzinskih receptora

Dva su antagonista angiotenzinskih 2 receptora (engl. *angiotensin receptors blockers* – ARB) istraživana u randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama: kandesartan i irbesartan.

Kandesartan

CHARM-Preserved (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) studija [98] objavljena 2003. godine uspoređivala je učinak kandesartana (25 mg na dan) (n=1514) i placebo (n=1509). Obuhvatila je 3023 bolesnika (NYHA klase II ili III, ejekcijska frakcija veća od 40%), tijekom srednje razdoblja praćenja od 36,6 mjeseci, a prikazani su rezultati nakon provedbe kovarijantne analize podataka. Kandesartan je za 14% smanjio incidenciju primarnih ishoda (kardiovaskularne smrti i hospitalizacije od srčanog zatajivanja), ali taj je rezultat granično neznačajan (HR 0,86 [0,74-1,00]; $p=0,051$). Pojedinačno incidencija hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja statistički je značajno smanjena ($p=0,017$), a kombinirana incidencija infarkta miokarda i moždanog udara (koji nisu imali fatalan ishod) statistički se značajno smanjila se za 14% (HR 0,86 [0,75-0,99], $p=0,037$). Incidencija smrti zbog kardiovaskularnog uzroka nije se razlikovala između kandesartan-skupine i kontrolne skupine.

Irbesartan

I-PRESERVE (*Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*) istraživanje objavljeno 2008. godine uključilo je 4128 bolesnika (EF 45% i veća, NYHA II-IV, stariji od 60 godina) tijekom 49,5 mjeseci praćenja [99]. Rezultati nisu pokazali značajno poboljšanje kliničkih ishoda bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana na dan (n=742) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (n=763). Omjer ugroženosti za primarne ishode (smrt ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnog uzroka) iznosio je 0,95 [0,86-1,05; $p=0,35$], što nije statistički značajno, iako je rezultat jako blizu statističkoj značajnosti.

Antagonisti angiotenzinskih receptora - zaključak

Zasada nijedan od dva antagonista angiotenzinskih receptora nije statistički značajno poboljšao kliničke ishode bolesnika sa HFpEF-om. Moguće sustavne pogriješke u oba istraživanja bile su: neadekvatna terapijska doza irbesartana, diskontinuirano uzimanje terapije, istodobna terapija drugim lijekovima (ACE inhibitori, spironolakton, β -blokatori). [98,99]

4.2.4 Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Godine 2010. objavljena je metaanaliza tri prethodno navedena randomizirana kontrolirana klinička istraživanja: CHARM (kandesartan), I-PRESERVE (irbesartan) i PEP-CHF (perindopril) [100]. Rezultati metaanalize, koja je uključila 8021 bolesnika sa HFpEF-om, nisu se pokazali statistički značajnima ni za smrt zbog bilo kojeg uzroka (OR 1,03 [0,92-1,15]; $p=0,62$) ni za incidenciju hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja (OR 0,90 [0,80-1,02]; $p=0,09$).

Druga, veća metaanaliza koja je analizirala podatke 16 randomiziranih kontroliranih kliničkih studija (prikupljene od 1998. do 2014. godine, $n=54\ 621$) također je pokazala da nema statistički značajnog utjecaja RAAS inhibicije na ukupni mortalitet i mortalitet od kardiovaskularnog uzroka u bolesnika sa HFpEF-om [101]. Međutim, pokazalo se RAAS inhibicija za 12% smanjuje učestalost hospitalizacija (RR 0,88 [0,80-0,97]). S druge strane, za cijeli uzorak bolesnika s bilo kojom vrijednosti EF dobiven je statistički značajan rezultat (za 11% smanjen ukupni mortalitet, za 20% smanjen mortalitet od kardiovaskularnog uzroka, za 14% smanjena učestalost hospitalizacija), što znači da je inhibicija RAAS-a ima protektivnu ulogu u HFrEF-u.

Zaključak – ACE inhibitori i ARB

Lijekovi koji inhibiraju RAAS u terapiji HFpEF-a nemaju značajan utjecaj na smanjenje smrtnosti, usprkos prethodno razjašnjenom patofiziološkoj ulozi RAAS-a u ovom entitetu. Potrebne su daljnje kliničke studije koje će utvrditi postoji li statistički značajna povezanost inhibicije RAAS-a i preostalih kliničkih ishoda.

Postoji hipoteza da bi inhibicija RAAS-a mogla biti korisnija u ranijim stadijima HFpEF-a, to jest dok još nisu nastale ireverzibilne strukturne mikroskopske i makroskopske promjene miokarda. [6] Naravno, tada bi njihova učinkovitost ovisila o pravovremenom prepoznavanju ugroženih skupina i asimptomatske populacije te ranoj dijagnostici suptilnih strukturnih i funkcionalnih promjena miokarda.

Zasada preporučuje se koristiti ACE inhibitore i ARB-ove u liječenju hipertenzije i kronične bubrežne bolesti u sklopu HFpEF-a. [11] S obzirom da su RAAS inhibicija i kandesartan u navedenim studijama statistički značajno smanjili hospitalizaciju, i ESC smjernice ih navode [3], ali razine preporuke nisu jasno navedene, stoga njihovu uporabu treba kritički razmotriti.

4.2.5 Kombinacija valsartana i sakubitriila

Valsartan je antagonist angiotenzinskih 1 receptora. Sakubitril je inhibitor neprilizina. Njihova kombinacija (angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor - ARNI) spominje se pod tvorničkom šifrom LCZ696, generički sakubitril/valsartan. [3,102]

Neprilizin je tkivna metaloproteinaza koja razgrađuje natriuretski peptid i brojne druge vazoaktivne peptide. [79,102] Uloga natriuretskih peptida u srčanom zatajivanju opisana je prethodno u ulomku o patofiziologiji.

Godine 2005. kombinacija valsartana i sakubitriila odobrena je u liječenju HFrEF-a [102], a u liječenju HFpEF-a 2015. godine [80]. Učinkovitost je potvrđena PARADIGM-HF (*The Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure*) studijom i substudijom objavljenima 2016. godine, koje su pokazale statistički značajne povoljne učinke ARNI-a na mortalitet, učestalost hospitalizacije i kvalitetu života bolesnika sa srčanim zatajivanjem. [79,103]

PARAMOUNT (*Prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction*) studija [104], čiji su rezultati objavljeni 2012. godine, bila je multicentrično dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje. Na konačnom uzorku od 266 bolesnika sa HFpEF-om ispitala je učinak sakubitriila/valsartana (n=134) u odnosu na valsartan (kontrolna skupina: n=132). Primarni ishod bio je promjena koncentracije NT-proBNP-a u serumu, koja se smatra biomarkerom stresa stijenke klijetki. Rezultat je bio statistički značajan: koncentracija NT-proBNP-a snizila se za 23% u skupini koja je primala sakubitril/valsartan u odnosu na kontrolnu skupinu (RR 0,77 [0,64-0,92], $p=0,005$). Značajno je i smanjena veličina lijeve prekljetke ($p=0,003$) te sistolički arterijski tlak ($p=0,001$). Nije bilo statistički značajne razlike u kliničkim ishodima, kvaliteti života i ehokardiografskim ishodima, dok je incidencija neželjenih učinaka bila slična u dvije skupine.

Potrebno je istražiti korelira li ovaj učinak ARNI kombinacije na koncentraciju NT-proBNP-a s kliničkim ishodima. U tijeku je dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje PARAGON-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction*), koje uspoređuje učinke sakubitriila/valsartana u usporedbi s valsartanom na incidenciju smrti od kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije bolesnika sa kroničnim HFpEF-om. [105,106]

4.2.6 Diuretici

Diuretici su preporučena simptomatska terapija u bolesnika sa HFpEF-om koji imaju plućnu ili sistemnu kongestiju prema ESC smjericama iz 2016. godine, sa preporukama razine 1 i stupnjem dokaza B. [3]

Faris et al. [107] prikazali su rezultate 14 randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u metaanalizi koja je uključila ukupno 524 bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Smrtnost je bila statistički značajno niža u skupini bolesnika koji su primali diuretike u odnosu na kontrolnu skupinu (placebo): OR 0,24 [0,07-0,83]; $p = 0,02$. Hospitalizacija radi pogoršanja simptoma srčanog zatajivanja bila je statistički značajno smanjena: OR 0,07 [0,01-0,52], $p = 0,01$. Ipak, 2016. godine ovaj rad je povučen, a kao razlog navodi se nemogućnost autora da nastave s protokolom istraživanja i uključe novije radove u metaanalizu. [108] Osim toga, autori navode da u većini istraživanja dijastolička disfunkcija srca nije ehokardiografski potvrđena, a rezultati nisu prikazani nakon stratifikacije bolesnika prema ejekcijskoj frakciji, stoga je na temelju ove metaanalize teško donijeti zaključak o uporabi diuretika u liječenju HFpEF-a.

Posredne dokaze o učinkovitosti diuretika pruža CHAMPION studija [73], koja će kasnije biti objašnjena.

Još je nedovoljno dokaza da diuretici sprječavaju progresiju simptoma ili poboljšavaju preživljenje u bolesnika sa HFpEF-om. [1] Prilikom liječenja volumnog preopterećenja u bolesnika sa HFpEF-om (kao i u druga dva oblika srčanog zatajivanja) diureticima potrebno je pažljivo pratiti sistemni arterijski tlak i pravovremeno uočiti simptome i znakove dehidracije i hipotenzije. [16,107]

4.2.7 Blokatori beta-adrenergičkih receptora

Metaanaliza [109] objavljena 2018. godine objedinila je rezultate 11 randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja koja su uspoređivala učinak β -blokatora i placebo u uzorku od 18637 bolesnika. Bolesnici su podijeljeni ovisno o ejekcijskoj frakciji te prema srčanom ritmu (sinus ritam ili atrijska fibrilacija). Primarne varijable ishoda bile su smrt zbog bilo kojeg uzroka te smrt zbog kardiovaskularnog uzroka.

Od ukupnog broja bolesnika njih 3050 imalo je elektrokardiografski nalaz atrijske fibrilacije. Rezultati istraživanja u ovoj skupini nisu se pokazali statistički značajnima.

Rezultati za ostalih 14 262 bolesnika koji imali sinus ritmu na EKG snimanju razlikovali su se upravo ovisno o vrijednosti ejekcijske frakcije.

Za bolesnike sa sniženom ejekcijskom frakcijom ($EF < 40\%$, $n=13\ 443$) rezultati su bili statistički značajni, to jest terapija β -blokatorima u bolesnika sa HFrEF-om pokazala se protektivnom.

Za bolesnike sa HFmrEF-om (EF 40-49%, n=575) za 41% bila je manja učestalost smrtnih slučajeva u skupini koja je primala β -blokatore, ali rezultat nije statistički značajan (RR 0,59 [0,34-1,03]; $p=0,066$). β -blokatori su za 52% smanjili učestalost smrti od kardiovaskularnog rizika, te je rezultat bio statistički značajan (RR 0,48 [0,24-0,97]; $p=0,04$). Za 5% bila je manja učestalost hospitalizacija, ali rezultat nije statistički značajan (RR 0,95 [0,68-1,32]; $p=0,76$).

Za bolesnike sa HFpEF-om (EF \geq 50%, n=244) rezultati nisu bili statistički značajni: za 79% bila je veća učestalost smrtnih slučajeva (RR 1,79 [0,78-4,10]; $p=0,17$); za 77% bila je veća učestalost smrt od kardiovaskularnog uzroka (RR 1,77 [0,61-5,14]; $p=0,16$); za 33% smanjila se učestalost hospitalizacija (RR 0,67 [0,37-1,18]; $p=0,29$).

Broj bolesnika sa HFpEF-om (EF \geq 50%) bio je 317, a broj bolesnika sa HFmrEF-om (EF 40-49%) bio je 721. Ostalih 17 599 bolesnika imalo je sniženu ejekcijsku frakciju (< 40%). Moguće je da bi u budućim istraživanjima povećanje uzorka bolesnika sa HFpEF-om i HFmrEF-om omogućilo dobivanje statistički značajnih rezultata.

Dva randomizirana kontrolirana klinička istraživanja koja nisu bila uključena u ovu metaanalizu, ELANDD (*Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction - nebivolol*) iz 2012. godine [110] i J-DHF (*Japanese Diastolic Heart Failure Study - karvedilol*) iz 2013. godine [111], također su pokazala da terapija β -blokatorima nema statistički značajan učinak na kliničke ishode u liječenju HFpEF-a. Ipak, u J-DHF studiji ustanovljeno je da standardna doza karvedilola (jednaka i veća od 7,5 mg) za 46,1% smanjuje učestalost primarnih ishoda (kardiovaskularne smrti i neplanirane hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja) u odnosu na placebo (RR 0,539 [0,303-0,959], $p=0,0356$), dok doza manja od 7,5 mg nije imala značajnih učinaka.

Zasada preporuke su iz smjernica i iz literature da se β -blokatori ne koriste u terapiji HFpEF-a. [16] Za liječenje HFmrEF-a smatra se da bi trebala vrijediti jednaka pravila. [3]

S obzirom na malen uzorak bolesnika sa HFpEF-om u dosadašnjim istraživanjima i na mogućnost da učinak β -blokatora ovisi o dozi, potrebna su daljnja klinička istraživanja da bi se utvrdila njihova stvarna klinička važnost.

4.2.8 Inhibitor fosfodiesteraze

Inhibitor fosfodiesteraze 5 (PDE5) sildenafil vazodilacijski je lijek koji se koristi u terapiji plućne hipertenzije. Fosfodiesteraza 5 razgrađuje cGMP i na taj način posreduje vazokonstrukciji i porastu plućnog arterijskog tlaka. [58,73] S obzirom da se u srčanom zatajivanju javlja i sekundarna plućna hipertenzija, a i poremećen je metabolizam cGMP-a koji pridonosi razvoju dijastoličke disfunkcije srca, logična je potreba za utvrđivanjem učinkovitosti inhibitora fosfodiesteraze u liječenju HFpEF-a.

RELAX (*Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) multicentrično je dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje čiji su rezultati objavljeni 2013. godine. [78] Uključivalo je ukupno 216 bolesnika sa srčanim zatajivanjem ($EF \geq 50\%$, povišena koncentracija NT-proBNP-a, povišeni invazivno mjereni tlakovi lijeve klijetke i smanjeno podnošenje fizičkog opterećenja), koji su podijeljeni u dvije skupine: skupinu koja je primala sildenafil tri puta dnevno u dozi od 20 do 60 mg ($n=113$) i kontrolnu skupinu koja je primala placebo ($n=103$). Vrijeme praćenja bilo je 24 tjedna. Nije pronađena statistički značajna razlika u kliničkom statusu ili podnošenju opterećenja između dviju skupina.

Inhibitori fosfodiesteraza zasada se ne preporučuju u liječenju HFpEF-a. [3,16]

4.2.9 Vazodilatatori – nitrati

Dugodjelujući vazodilatatori koriste se u HFpEF-u zato što se ranije pokazalo da poboljšavaju podnošenje fizičkog napora. Dosadašnja klinička istraživanja o učinkovitosti nitrata u liječenju HFpEF-a nisu pružila dovoljno dokaza u njihovu korist. [112]

Randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje NEAT-HFpEF (*Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) [112] koje je uključivalo 110 bolesnika sa HFpEF-om, uspoređivalo je učinak izosorbid mononitrata (30 do 120 mg dnevno, $n=51$) i placebo ($n=59$) na dnevne aktivnosti bolesnika tijekom šest tjedana. Nije pronađena statistički značajna razlika kvalitete života (evaluirana adekvatnim upitnicima), NT-proBNP koncentracije i šestominutne prohodane udaljenosti između dviju skupina. Dnevna aktivnost bolesnika (koja je mjerena pomoću uređaja kojeg su bolesnici nosili oko struka tijekom dana - akcelerometar) koji su uzimali izosorbid mononitrat bila je statistički značajno snižena (-439 jedinica na akcelerometru [-792 do -86; $p=0,02$]).

Na temelju NEAT-HFpEF istraživanja proizašle su preporuke da se nitrati ne bi trebali koristiti u liječenju HFpEF-a [16] jer je sniženje dnevnih aktivnosti upravo u suprotnosti terapijskom konceptu koji promovira fizičku aktivnost kao jednu od najvažnijih nefarmakoloških mjera liječenja HFpEF-a.

4.2.10 Digoksin

Unutar DIG (*Digitalis Investigation Group*) istraživanja provedeno je randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje, pomoćna substudija objavljena 2006. godine [113]. Istraživala je učinak digitalisa (n=492) u usporedbi s placebo (n=496) u bolesnika sa HFpEF-om (EF > 45%). Digoksin nije imao utjecaja na incidenciju ukupnog mortaliteta ni na incidenciju smrti zbog kardiovaskularnog uzroka. Smanjen je broj hospitalizacija radi srčanog zatajivanja za 21% (RR 0,79 [0,59-1,04]; $p=0,094$), povećan je broj hospitalizacija radi nastabilne angine za 37% (RR 1,37 [0,99-1,91]; $p=0,061$), ali rezultati nisu statistički značajni.

Uporaba digitalisa se stoga ne preporuča liječenju HFpEF-a, osim za kontrolu ventrikularnog ritma u bolesnika s atrijskom fibrilacijom. [3,16]

4.2.11 Farmakološka terapija temeljena na invazivnom praćenju hemodinamskih parametara

CHAMPION (*CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients*) [73] multicentrično je, prospektivno, jednostruko slijepo, randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje. Ispitalo je korist implantabilnog hemodinamskog monitora koji je tijekom kateterizacije ugrađen u plućnu arteriju 550 bolesnika sa srčanim zatajivanjem, NYHA klase III. Bolesnici su zatim nasumično raspoređeni u dvije skupine: prvoj je skupini svakodnevno određivana farmakoterapija za srčano zatajivanje na temelju izmjerenih vrijednosti tlakova u plućnoj arteriji; u drugoj skupini terapija je određivana na temelju izmjerene tjelesne mase. Objema skupinama bolesnika svakodnevno su vrijednosti tlakova u srcu bile izmjerene implantabilnim monitorom i očitane, ali u drugoj, kontrolnoj skupini izmjerene vrijednosti nisu se smjele koristiti za titraciju terapije.

Relativno smanjenje rizika od hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka tijekom 17,6 mjeseci praćenja u bolesnika sa HFpEF-om (EF \geq 50%, n=66) bilo je 50%, a rezultat je bio statistički značajan: omjer stopa incidencije (engl. *incidence rate ratio* – IRR) bio je 0,50 [0,35–0,70]; $p<0,0001$. Relativno smanjenje rizika od hospitalizacije srčanog zatajivanja tijekom 17,6 mjeseci praćenja u bolesnika sa HFpEF-om bilo je 70%, a rezultat je bio statistički značajan: IRR = 0,30 [0,18–0,48]; $p<0,0001$. I u ostale dvije skupine bolesnika ovisno o ejekcijskoj frakciji (snižena EF, n=430 i blago snižena EF, n=119) korištenje hemodinamskog monitora statistički je značajno smanjilo incidenciju primarnih ishoda (hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja). Učestalost komplikacija vezanih uz uređaj ili sistemnih komplikacija bila je 1,5%.

Na temelju ovih rezultata Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration* - FDA) odobrila je 2014. godine primjenu implantabilnog hemodinamskog monitoringa u bolesnika sa srčanim zatajivanjem i simptomima NYHA klase III koji su bili tijekom prethodne godine jedanput

hospitalizirani. [16] Ovom odobrenju prethodio je sastanak FDA odbora za evaluaciju CHAMPION istraživanja 2011. godine [114] na kojem su iskazane sumnje u postojanje sustavnih pogrešaka tijekom provođenja, ali i tijekom statističke analize (nejednaka učestalost komunikacije između istraživača i zdravstvenih centara u liječenju istraživane i placebo skupine, neadevatne metode statističke analize i nesigurni rezultati za podgrupu ženskih bolesnika, problem razlikovanja koristi samog uređaja u usporedbi s koristi kombinacije uređaja i liječničke ekspertnosti i vještine liječenja bolesnika na temelju službenih smjernica, teškoće u procjeni sigurnosti uređaja jer su svi bolesnici imali implantiran uređaj i nije bilo kontrolne skupine...).

FDA je naposljetku zaključila da je hemodinamski monitoring dosada jedan od prvih način liječenja koji značajno smanjuje učestalost hospitalizacije u bolesnika s očuvanom ejskijskom frakcijom. Od 2014. godine započelo je sustavno praćenje bolesnika kojima je ugrađen ovaj uređaj, a jedanput godišnje FDA prima izvještaj.

Čini se da dosada objavljeni preliminarni rezultati praćenja demonstriraju slične pozitivne učinke kao i prvotna CHAMPION studija, međutim, potrebno je provesti opsežnu analizu ovih izvješća. [115]

Autori studije posebno su naglasili da je najčešće titrirana terapija obuhvaćala diuretike (tiazidske i diuretike Henleove petlje), a i diuretici Henleove petlje su bili dio terapije u najvećem udjelu bolesnika. [73] Ovi podatci pružaju posredne dokaze da su diuretici učinkovita terapija u HFpEF-u [18], ako bi bili adekvatno titrirani.

Na tržištu su se pojavili slični uređaji za hemodinamsko praćenje različitih proizvođača, a razvijene su i aplikacije koje bolesnici mogu instalirati na svoje mobilne uređaje te sami pratiti svoje hemodinamske parametre s ugrađenog uređaja i u dogovoru sa svojim liječnicima, koji također putem mobilnih aplikacija primaju podatke s bolesnikovog uređaja, sami iz svojih domova titrirati terapiju. [16,116] Ovo predstavlja novo razdoblje zdravstvene njege bolesnika sa srčanim zatajivanjem, ali razvijeni uređaji još uvijek nisu kritički evaluirani od strane neovisnih stručnjaka zbog čega ne postoji dovoljno dokaza za njihovu široku primjenu. [116]

4.2.12 Novi lijekovi s antifibrotičkim, antiapoptotičkim, antiprolifacijskim i antiinflamatornim djelovanjem

S obzirom na sve opsežnije znanje o etiopatogenezi i patofiziologiji HFpEF-a, istražuju se novi potencijalni lijekovi koji bi svoju učinkovitost postizali potpuno drugačijim farmakodinamskim putevima.

Ivabradin

Ivabradin je inhibitor ionskih kanala, koji postoje u provodnom tkivu miokarda, posebno je njihova gustoća velika u sino-atrijskom čvoru. Ovi kanali aktivirani su hiperpolarizacijom, a dopuštaju prolazak natrijevih i kalijevih iona. [117] Njihova inhibicija ivabradinom u miokardu mišjeg modela sa srčanim zatajivanjem s očuvanom ejekcijskom frakcijom imala je antifibrotički, protuupalni, antiapoptotički i antihipertrofični učinak. [118] U modelu miša s dijabetesom ivabradin je smanjio krutost stijenke aorte, poboljšao kontraktilnost lijeve klijetke i poboljšao dijastoličku funkciju. [119] Usporedbom antitahikardnog djelovanja ivabradina i selektivnog β_1 -blokatora metoprolola, utvrđeno je podjednako sniženje srčane frekvencije, ali ivabradin je imao snažniji utjecaj na dijastoličku funkciju. Kasnije je pokazano da je ovaj učinak ostvaren putem metabolizma proteina titina, to jest smanjenjem sinteze njegove N2B izoforme. [18]

Komajda et al. [120] nisu pronašli značajan utjecaj terapije ivabradinom na kliničke ishode, ehokardiografske i laboratorijske nalaze 171 bolesnika sa HFpEF-om. S druge strane, Kosmala et al. [121] utvrdili su porast tolerancije fizičkog opterećenja u 30 bolesnika sa HFpEF-om koji su uzimali ivabradin u usporedbi s 31 bolesnikom sa HFpEF-om koji su primali placebo.

Zbog različitih dosadašnjih rezultata potrebna su dodatna klinička istraživanja da bi potvrdili učinak ivabradina u ljudi.

MMP-9 inhibitori

MMP-9 inhibitori istraživani na mišjim modelima pokazali su antifibrotički učinak i posljedično su poboljšali dijastoličku funkciju. [122] Problem predstavlja njihova selektivnost. Njihova inhibicija matriks metaloproteinaze 1 (MMP-1) teoretski bi imala profibrotički učinak jer sniženje razine MMP-1 korelira s povećanjem akumulacijom kolagena u miokardijalnom tkivu. Pojedini eksperimenti, kao što je istraživanje Fields laboratorija, nude rješenje za sintezu selektivnih inhibitora MMP-9. [123] Potrebna su daljnja klinička istraživanja da bi bio utvrđen učinak inhibitora MMP-9 u ljudi.

BH4 i eNOS aktivatori

Metabolizam dušikovog oksida (NO) jedan je od potencijalnih terapijskih mjesta djelovanja. Funkcija enzima endotelne dušikov oksid sintaze (eNOS) ovisi o prisutnosti tetrahidrobiopterina (BH4): istraživanja su pokazala da je u nedostatku BH4 smanjena i sinteza NO. Smatra se da je intracelularni manjak BH4 jedan od glavnih uzroka endotelne disfunkcije u kardiovaskularnim bolestima. [124]

Aplikacija BH4 miševima u pretkliničkim istraživanjima poboljšava dijastoličku funkciju srca. [18]

Ipak, nakon oralnog unosa folna kiselina prolazi opsežan metabolizam, što smanjuje bioraspoloživost i čini je neprikladnom terapijom za stabilizaciju endotela u srčanom zatajivanju. [18,124] Reakcije oksidacije u patološki promijenjenim krvnim žilama smanjuju funkciju BH4, a pokazalo se da aktivatori enzima eNOS povećavaju koncentracije BH4 i sintezu NO u cirkulaciji. NO zatim aktivira protein kinaze koje posreduju relaksaciji miokarda putem smanjenja unutarstanične koncentracije kalcijevih iona i fosforilacije troponina. Na taj način, kombinacijom BH4 i aktivatora eNOS, spriječilo bi se da stanje kroničnog oksidativnog stresa onemogući funkciju folne kiseline i sintezu NO. [125]

Alagebrium

Alagebrium je tvar koja onemogućuje stvaranje ukriženih veza između vlakana kolagena i elastina. [125] U odlomku o patofiziologiji već je objašnjen učinak poremećenog metabolizma kolegena na pogoršanje dijastoličke funkcije srca. Uporaba lijekova koji interferiraju s abnormalnim povezivanjem lanaca kolagena mogla bi usporiti patološke promjene miokarda i progresiju srčanog zatajivanja. [18,126]

Zile et al. [127] utvrdili su smanjenje mase lijeve klijetke, poboljšanje dijastoličkog punjenja i kvalitete života u 23 bolesnika sa HFpEF-om koji su 16 tjedana uzimali alagebrium.

Potrebna su daljnja veća klinička istraživanja da bi potvrdila učinak alagebriuma u ljudi te utvrdila moguće neželjene učinke.

Anakinra

Već objašnjen proupalni okoliš, s IL-1 u jednoj od glavnih uloga, važan je za procese intersticijske fibroze i hipertrofije kardiomiocita koji rezultiraju dijastoličkom srčanom disfunkcijom. Inhibicija citokina i ostalih upalnih medijatora mogla bi biti važan terapijski cilj u liječenju HFpEF-a i pridruženih stanja koja su karakterizirana blagom kroničnom upalom. Ovakvo liječenje analogno je terapijskom pristupu brojnih autoimunskih i kroničnih upalnih bolesti, u kojem takozvani pametni lijekovi imaju važno mjesto. [128]

Anakinra je antagonist receptora interleukina 1 (IL-1), a njegovi učinci na kliničke ishode i nalaze 31 bolesnika sa HFpEF-om ispitani su u randomiziranom kontroliranom kliničkom istraživanju D-HART-2 (*The Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2*) koje je započelo 2014. godine. [129] Dosada objavljena analiza rezultata [130] nije pokazala kliničku korist terapije anakinrom, ali utvrđene su značajno smanjene razine NT-proBNP-a i CRP-a. Očekuju se daljni članci istraživača i analiza preostalih rezultata. [131]

4.3 Zaključak o terapiji

Preporučena terapija u liječenju bolesnika sa HFpEF-om odnosi se na kontrolu i liječenje pridruženih stanja te farmakoterapiju. Tablica 4.2 prikazuje najvažnija istraživanja i metaanalize farmakološke terapije za HFpEF.

Farmakoterapija koji bi trebalo razmotriti uključuje: antagoniste mineralokortikoidnih receptora (spironolakton) uz kontrolu serumske koncentracije kalijevih iona i bubrežne funkcije te diuretike kao simptomatsku terapiju u stanjima volumnog preopterećenja iako nema snažnih dokaza o njihovoj učinkovitosti. [16]

Trebalo bi izbjegavati β -blokatore, inhibitore fosfodiesteraze 5, organske nitrata i digoksin [6].

ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i blokatori kalcijevih kanala pokazali korisni kao antihipertenzivna terapija, ali njihovu uporabu u bolesnika bez navedenih pridruženih stanja potrebno je kritički sagledati, odnosno procijeniti omjer koristi i štete.

Očekuju se rezultati randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja novih potencijalnih lijekova, posebno kombinacije antagonista angiotenzinskog receptora i neprilizin inhibitora sakubitril/valsartana.

Za sada od farmakoterapije osim diuretika jedino se terapija statinima pokazala učinkovitom u randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima i metaanalizi.

Postoji nagovještaj da će terapija HFpEF-a morati postati individualizirana jer heterogenost i kompleksnost ovog kliničkog sindroma umanjuju učinak klasičnih terapijskih metoda. Za svakog bolesnika bit će u budućnosti potrebno procijeniti rizične čimbenike i pridružena stanja, kao i markere kronične upale, i u skladu s nalazima primijeniti terapiju koja djeluje na prevladavajuće patofiziološke mehanizme. U tu svrhu istražuju se noviji lijekovi s antifibrotičkim, antiapoptičkim, antiproliferacijskim i antiinflamatornim djelovanjem. [3] Također, zdravstveno stanje pojedinačnog bolesnika bit će moguće detaljno pratiti zahvaljujući razvoju uređaja za praćenje hemodinamskih parametara kao što je tlak u plućnoj arteriji. Na taj način odabir prikladne farmakoterapije i doziranje neće ovisiti o nedovoljno osjetljivim subjektivnim i neinvazivnim metodama kao što su simptomi i opće stanje bolesnika (posebno mjerenje tjelesne težine čija je osjetljivost 9% [99]), mjerenje arterijskog tlaka i srčane frekvencije, auskultacijski nalaz plućne kongestije, praćenje diureze i perifernih edema [100]. Ipak, učinkovitost ovih uređaja još uvijek nije ispitana i potrebna je opsežna metaanaliza dosadašnjih kliničkih ispitivanja da bi se jasno definirala uloga hemodinamskog praćenja bolesnika sa svim oblicima srčanog zatajivanja pa tako i HFpEF-a.

Tablica 4.2. Prikaz relevantnih randomiziranih kontroliranih istraživanja i metaanaliza o farmakoterapiji i liječenju HFpEF-a. / – nije istraživano; **X** – rezultat nije statistički značajan; ostale kratice – vidi Popis korištenih kratica.

skupina lijekova, lijek, vrsta i naziv istraživanja			klinički ishodi – statistički značajni rezultati			
			mortalitet (ukupni i zbog HF-a)	hospitalizacija zbog HF-a	ostali ishodi	podnošenje napora i kvaliteta života
MRA	spironolakton	TOPCAT [95]	X	smanjenje za 12% (HR 0,83 [0,69-0,99])	X	/
ACE inhibitori	perindopril	PEP-CHF [97]	X	smanjenje za 37,2% (HR 0,628 [0,408- 0,966], $p=0,033$)	X	- povećanje udaljenosti tijekom 6- minutnog hodanja ($p=0,011$) - promjena NYHA klase ($p=0,03$)
ARB	kandesartan	CHARM- preserved [98]	X	smanjenje ($p=0,017$)	- infarkt miokarda i moždanog udara - smanjenje se za 14% (HR 0,86 [0,75- 0,99], $p=0,037$)	/
	irbesartan	I-PRESERVE [99]	X	X	X	X
ARNI	valsartan- sakubitril	PARAMOUNT [104]	X	X	- smanjen NT-proBNP za 23% ($p=0,005$) - smanjena veličina lijeve pretkljetke ($p=0,003$) - smanjen arterijski tlak ($p=0,001$)	X
		PARAGON- HF [105]	u tijeku, procjenjuje se da će završiti do 31. svibnja 2019. [106]			
β-blokatori	metaanaliza [109]		X	X	X	X
	neбиволol	ELANDD [110]	/	/	X	X
	karvedilol - 7,5 mg	J-DHF [111]	smanjenje za 46,1% (kardiovaskularna smrt i neplanirana hospitalizacija zbog HF-a) (RR 0,539 [0,303- 0,959], $p=0,0356$)		X	/
digitalis	DIG [113]	X	smanjenje za 34% (HR 0,66 [0,47- 0,91]; $p=0,012$) - samo tijekom prve 2 godine	X	/	
vazodilatatori	PDE 5 inhibitori	RELAX [78]	X	X	X	X
	nitрати	NEAT-HF [112]	/	/	/	smanjenje dnevnih aktivnosti ($p=0,02$)
statini	metaanaliza [91]		smanjenje za 40% (RR 0,60 [0,49- 0,74]; $p<0,001$)	/	/	/
	CHART-2 [92]		smanjenje za 29% (HR, 0,71 [0,62- 0,82], $p<0,001$)	smanjenje za 37% (HR 0,63 [0,50- 0,79]; $p<0,001$)	/	/
CardioMEMS	CHAMPION [73]	/	/	smanjenje za 70% (IRR = 0,30 [0,18- 0,48]; $p<0,0001$)	smanjenje hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka za 50% (IRR 0,50 [0,35- 0,70]; $p<0,0001$)	/

5. ZAKLJUČAK

Srčano zatajivanje s očuvanom ejakcijskom frakcijom heterogeni je klinički sindrom koji nastaje zbog remodeliranja srčane stijenke u sklopu kompleksnih patofizioloških procesa koji su kombinacija oksidativnog stresa, dugotrajnog sistemnog upalnog stanja, disfunkcije endotela, neravnoteže vazodilatatornih i vazokonstriktorskih čimbenika, arterijske hipertenzije i degenerativnih procesa. Ovi mehanizmi kao i brojni drugi čine začarani krug pozitivne povratne sprege koja pogoršava i ubrzava razvoj strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti miokarda. Nepodnošenje napora s brzim nastupom zaduhe i umora najčešći je simptom, a nije samo rezultat povećanih tlakova lijeve klijetke, pretlijetke i plućne kongestije i nedovoljnog porasta srčanog minutnog volumena, već i smanjene autonomne regulacije srčane frekvencije i krvnog tlaka te slabosti skeletne muskulature.

Terapijski ciljevi uključuju liječenje komorbiditeta, kao što su pretilost, dijabetes, hipertenziju i dr., koji prate HFpEF i predstavljaju nezavisne čimbenike rizika za lošije kliničke ishode i prognozu. Klasična farmakološka terapija za srčano zatajivanje pokazala se u većini kliničkih istraživanja neučinkovitom ili manje učinkovitom u usporedbi s terapijom za HFrEF.

Da bi buduća randomizirana kontrolirana klinička istraživanja pružila povoljnije rezultate, potrebno je izbjeći čimbenike zabune i sustavne pogreške koje neophodno nastaju upravo zbog heterogenosti i kompleksnosti HFpEF-a. Komorbiditeti i fenotipske karakteristike bolesnika, klinička slika i subjektivno stanje bolesnika, razlike u ehokardiografskim i laboratorijskim parametrima, dotadašnja farmakoterapija, samo su neki od parametara koji umanjuju učinkovitost terapije i koje je potrebno evaluirati i uključiti, ne samo prilikom odlučivanja o optimalnoj terapiji za pojedinog bolesnika, već i prilikom osmišljavanja dizajna kliničkog istraživanja.

Logično je zaključiti da odgovor leži u personalizaciji terapije koja bi se u budućnosti mogla temeljiti na anamnestičkim podacima i kliničkom pregledu, laboratorijskim i radiološkim pretragama, ali i na svakodnevnom praćenju tlakova u srcu i titraciji doza lijekova prema izmjenjenim vrijednostima.

Za sada poboljšanje kvalitete života ipak je dostižniji cilj, a postiže se kontrolom tjelesne mase, poboljšanjem fizičke izdržljivosti umjerenim treninzima, zdravom prehranom, prestankom pušenja i konzumacije alkohola te prevencijom infekcija ili drugih stanja koja mogu pogoršati srčanu funkciju. Kao i u svim ostalim bolestima liječnikova potpora i razumijevanje olakšavaju postizanje ovih ciljeva.

6. ZAHVALE

Najveća zasluga za sve moje dosadašnje i buduće uspjehe pripada mojim roditeljima, majci Jadranki i ocu Edvinu, koji su me godinama usmjeravali ka učenju, radu, trudu i stjecanju znanja. Moja majka ujedno je i moj najveći liječnički uzor zbog ljudskosti u odnosu prema svojim pacijentima te zbog pravih liječničkih vještina koje se stječu samo dugogodišnjim iskustvom.

Htjela bih zahvaliti i svojem bratu Dini koji je prije mene prošao cijeli ovaj studiji, dijelio sa mnom knjige, ali i iskustva s nastave i s ispita. Posebno mjesto u mojem životu i u ovoj zahvali zauzima moja mlađa sestra Edita, najbolja, najvelikodušnija i najobzirnija osoba na cijelom svijetu, a nadam se da će i kao liječnica jednoga dana biti takva.

Zahvaljujem i svim svojim prijateljima i kolegama na potpori i razumijevanju te zajedničkom proživljavanju svih poteškoća, prepreka, uspjeha i neuspjeha.

Posebnu zahvalnost dugujem svojim mlađim kolegama, studentima kojima sam bila demonstrator iz kliničke propedeutike. Puno smo naučili jedni od drugih o medicini i o životu.

Naposljetku htjela bih zahvaliti svojoj mentorici, profesorici Martini Lovrić-Benčić, koja mi je maksimalno olakšala pisanje ovoga diplomskog rada uvidom u najnoviju literaturu, kao i svojom pristupačnošću i ljubaznošću.

7. POPIS LITERAURE

1. Barry A. Borlaug. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11:507–505.
2. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A Report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76–84.
3. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats et al. ESC Scientific Document Group; 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* [Internet]. 2016 Jul;37(27):2129-2200. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
4. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA* 2011;306:856–863.
5. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126:65–75.
6. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today?. *Neth Heart J*. 2016;24(4):227-236.
7. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2281–2293.
8. Barry A Borlaug. UpToDate [Internet]. Clinical manifestations and diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. 2018; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction>.
9. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1441-1446.
10. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*. 1991 Mar;12(3):315-321.
11. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2017;376:897.

- 12.** Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:36–46.
- 13.** Michael King, Joe Kingery, and Baretta Casey. University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. *Am Fam Physician*. 2012 Jun;85 (12):1161-1168.
- 14.** Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144 –2150.
- 15.** Maestre A, Gil V, Gallego J, Aznar J, Mora A, Martin- Hidalgo A. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: cross-sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(1):60.
- 16.** Barry A Borlaug, Wilson S Colucci. Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:16.
- 17.** Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–2550.
- 18.** Zouein FA, de Castro Brás LE, da Costa DV, Lindsey ML, Kurdi M, Booz GW. Heart failure with preserved ejection fraction: emerging drug strategies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(1):13-21.
- 19.** Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010–2017i.
- 20.** Farr MJ, Lang CC, Lamanca JJ, et al. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102:203–206.
- 21.** Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588-595.
- 22.** Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124:540-543.
- 23.** Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750–1761.

- 24.** Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010;121:1393–1405.
- 25.** Fonorow GC, Stough WG, Abraham WT, OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals, 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;50:768–777.
- 26.** Walter J. Paulus, Carsten Tschöpe. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation, *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(4):263-271.
- 27.** Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194.
- 28.** Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail.* 2013;6:944.
- 29.** Vasani RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med.* 1996;156:1789.
- 30.** Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
- 31.** Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* [Internet]. 2017;136(1):6–19. Available from: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
- 32.** Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302:2148–2165.
- 33.** Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:541–549.
- 34.** Heerebeek L van, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation endproducts, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117:43–51.
- 35.** Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, et al. Low-sodium diet approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension.* 2012;60:1200–1206.

- 36.** Tian, N., Moore, R. S., Braddy, S., Rose, R. A., Gu, J.-W., Hughson, M. D., Manning, R. D., Jr. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(6):3388-3395.
- 37.** Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2817–2827.
- 38.** Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:550–559.
- 39.** Varma N, Eberli FR, Apstein CS. Left ventricular diastolic dysfunction during demand ischemia: rigor underlies increased stiffness without calcium-mediated tension. Amelioration by glycolytic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2144–2153.
- 40.** Rayment, I., H.M. Holden, M. Whittaker, C.B. Yohn, M. Lorenz, K.C. Holmes, and R.A. Milligan. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science (Wash. D.C.).* 1993;261:58–65.
- 41.** Varma, N., Eberli, F.R., Apstein, C.S., Increased Diastolic Chamber Stiffness During Demand Ischemia Response to Quick Length Change Differentiates Rigor-Activated From Calcium-Activated Tension. *Circulation.* 2000;101:2185-2192.
- 42.** Pepine CJ, Wiener L. Relationship of anginal symptoms to lung mechanics during myocardial ischemia. *Circulation* 1972;46:863–869.
- 43.** Unger ED, Dubin RF, Deo R, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:103–112.
- 44.** Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–1519.
- 45.** Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation* 2006;113:296–304.
- 46.** Heerebeek L van, Borbely A, Niessen HWM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006;113:1966–1973.
- 47.** Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007;115:1982–1990.

- 48.** Calderone A, Takahashi N, Izzo NJ, Thaik CM, Colucci WS. Pressure and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs. *Circulation*. 1995;92:2385–2390.
- 49.** Norton GR, Tsotetsi J, Trifunovic B, et al. Myocardial stiffness is attributed to alterations in crosslinked collagen rather than total collagen or phenotypes in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1997;96:1991–1998. Available from: [PubMed: 9323091]
- 50.** Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:44–52. Available from: [PubMed: 21075869]
- 51.** Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1087–1095. Available from: [PubMed: 21719449]
- 52.** Borbély A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:774–781. Available from: [PubMed: 15699264]
- 53.** Paulus WJ, Bronzwaer JG. Nitric oxide role in the heart: control of beating or breathing? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:8–13. Available from: [PubMed: 15210448]
- 54.** Adachi T. Modulation of vascular sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase in cardiovascular pathophysiology. *Adv Pharmacol*. 2010;59:165–195.
- 55.** Heerebeek L van, Hamdani N, Falcao-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126:830–839.
- 56.** Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res*. 2014;114:1052–1068.
- 57.** Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2013;23(5):165–171. Available from: doi:10.1016/j.tcm.2012.10.005.
- 58.** Takimoto E. Cyclic GMP-dependent signaling in cardiac myocytes. *Circ J*. 2012;76:1819–1825.
- 59.** Schmitt M, Gunaruwan P, Payne N, Taylor J, Lee L, Broadley AJ, Nightingale AK, Cockcroft JR, Struthers AD, Tyberg JV, Frenneaux MP. Effects of exogenous and endogenous natriuretic peptides on forearm vascular function in chronic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:911–917. Available from: [PubMed: 15001459]
- 60.** Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176:611–617.

- 61.** Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350:1953–1959.
- 62.** Hall, J. E., Guyton, A. C. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 13th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2011. p 109-122; p 227-243; 1085-1096.
- 63.** Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J.* 2014;78:20–32.
- 64.** Little WC, Cheng CP. Modulation of diastolic dysfunction in the intact heart. In: *Diastolic Relaxation of the Heart*, 2nd ed, Lorell B, Grossman W (Eds), Kluwer Academic Publishers, Boston 1994. p.167.
- 65.** Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:490–498.
- 66.** Hay I, Rich J, Ferber P, Burkhoff D, Maurer MS. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:1203-1208.
- 67.** Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, et al. 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;54:410–418.
- 68.** Yip G, Wang M, Zhang Y, et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart.* 2002;87:121–125.
- 69.** Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:845–854.
- 70.** Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2013;128:1085–1093.
- 71.** Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail* 2014;7:123-130.
- 72.** Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1119–1126
- 73.** Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2014;7:935–944.

- 74.** Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3452.
- 75.** Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1472–1487.
- 76.** Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123:1010–1020.
- 77.** Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, RELAX Trial, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–1277.
- 78.** Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:2138–2147. Available from: [PubMed: 17088459]
- 79.** Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *Circulation*. 2016;133(11):1115-1124.
- 80.** Upadhyia B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:294–304.
- 81.** Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, et al. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2544–2549.
- 82.** Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1065–1072.
- 83.** Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(8):968-975.
- 84.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 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;62:147.
- 85.** Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898.
- 86.** Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. *Arch Intern Med*. 2011;171:384–394.

- 87.** Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body Mass Index and Adverse Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction / Clinical Perspective. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2011 May;4(3):324–331. Available from: [PubMed: 21350053]
- 88.** Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3:659–667.
- 89.** Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:33–40.
- 90.** Ohte N, Little WC. Statins beneficial for heart failure with preserved ejection fraction but not heart failure with reduced ejection fraction? *Circ J*. 2015;79:508–509.
- 91.** Liu G, Zheng XX, Xu YL, Ru J, Hui RT, Huang XH. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2014;113(7):1198-1204. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK189722/>
- 92.** Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, et al; on behalf of the CHART-2 Investigators'. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A report from the CHART-2 study. *Circ J*. 2015;79:574-582.
- 93.** Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:356–366.
- 94.** Ryde'n L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
- 95.** Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, TOPCAT Investigators, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370:1383–1392. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
- 96.** Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail* [Internet]. 2011;17:634–642. Available from: [PubMed: 21807324]
- 97.** Cleland JG, Tendera M, Adamus J, PEP-CHF Investigators, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–2345.
- 98.** Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the

CHARM-Preserved Trial [Internet]. *Lancet*. 2003;362:777–781. Available from: [PubMed: 13678871]

- 99.** Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, I-PRESERVE Investigators, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359:2456–2467. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
- 100.** Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* [Internet]. 2010;16(3):260-267
- 101.** Connor A. Emdin, Tom Callender, Jun Cao, John J.V. McMurray, Kazem Rahimi. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure, *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2015;116(1):155-161. Available from: doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.052.
- 102.** King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2015;35:823–837. Available from: doi: 10.1002/phar.1629.
- 103.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371:993–1004. Available from: [PubMed: 25176015]
- 104.** Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [Internet]. *Lancet*. 2012; 380:1387–1395. Available from: [PubMed: 22932717]
- 105.** Scott D. Solomon et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC: Heart Fail* [Internet]. 2017; 5(7):471-482. Available from: doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.
- 106.** ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF); 2019 [updated March 5 2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711>
- 107.** Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;2:CD003838. Available from: doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub3.

- 108.** Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016;4:CD003838. Available from: doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub4.
- 109.** Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* [Internet]. 2018;39:26–35. Available from: doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
- 110.** Conraads VM, Metra M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2012;14:219–225. Available from: [PubMed: 22147202]
- 111.** Yamamoto K, Origasa H, Hori M. J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with reserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013;15:110–118. Available from: [PubMed: 22983988]
- 112.** Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314–2324.
- 113.** Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* [Internet]. 2006;114:397–403.
- 114.** Loh JP, Barbash IM, Waksman R. Overview of the 2011 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting on the CardioMEMS Champion Heart Failure Monitoring System. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61:1571–1576.
- 115.** Raj LM, Saxon LA. Haemodynamic Monitoring Devices in Heart Failure: Maximising Benefit with Digitally Enabled Patient Centric Care. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Internet]. 2018;7(4):294-298.
- 116.** William T. Abraham, Leor Perl. Implantable Hemodynamic Monitoring for Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology Jul* [Internet]. 2017;70(3):389-398; Available from: DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.052
- 117.** Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br. J. Pharmacol* [Internet]. 1994;112(1):37-42. Available from: doi:10.1111/j.1476-5381.1994.tb13025.
- 118.** Becher PM, Lindner D, Miteva K, et al. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β -receptor blockade. *Hypertension* [Internet]. 2012;59:949–957. Available from: [PubMed: 22493071]

- 119.** Reil JC, Hohl M, Reil GH, et al. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 2013;34(36):2839-2849. Available from: doi:10.1093/eurheartj/ehs218.
- 120.** Komajda, M. , Isnard, R. , Cohen-Solal, A. , Metra, M. , Pieske, B. , Ponikowski, P. , Voors, A. A., Dominjon, F. , Henon-Goburdhun, C. , Pannaux, M. , Böhm, M. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017;19:1495-1503. Available from: doi:10.1002/ejhf.876
- 121.** W. Kosmala, D.J. Holland, A. Rojek, L. Wright, M. Przewlocka-Kosmala, T.H.Marwick. Effect of If-channel inhibition on hemodynamics and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1330-1338.
- 122.** Chiao YA, Ramirez TA, Zamilpa R, et al. Matrix metalloproteinase-9 deletion attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in ageing mice. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2012; 96:444–455. Available from: [PubMed: 22918978]
- 123.** Lauer-Fields JL, Whitehead JK, Li S, et al. Selective modulation of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) functions via exosite inhibition. *J Biol Chem* [Internet]. 2008;283:20087–20095. Available from: [PubMed: 18499673]
- 124.** Verhaar MC, Westerweel PE, van Zonneveld AJ, Rabelink TJ. Free radical production by dysfunctional eNOS. *Heart*. 2004;90(5):494-495.
- 125.** Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2011;164:213–223. Available from: [PubMed: 21198553]
- 126.** Ziemann S, Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail* [Internet]. 2004;10:144–149. Available from: [PubMed: 15184729]
- 127.** Little WC, Zile MR, Kitzman DW, et al. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2005;11:191-195. Available from [PubMed: 15812746].
- 128.** Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* [Internet]. 2011;117:3720-3732. Available from: [PubMed: 21304099]
- 129.** Van Tassell BW, Buckley LF, Carbone S, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clin Cardiol*. 2017;40(9):626-632.

- 130.** Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D, Del Buono MG, Billingsley H, Wohlford G, Viscusi M, Oddi-Erdle C, Abouzaki NA, Dixon D, Biondi-Zoccai G, Arena R, Abbate A. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2018 Aug;11(8):e005036. Available from: doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036.
- 131.** ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Interleukin-1 Blockade in HF With Preserved EF (D-HART2); 2018 [updated June 19 2018]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02173548>

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14.11.1994. u Zagrebu, u Republici Hrvatskoj. Osnovnu školu i XV. gimnaziju završila sam u Zagrebu s odličnim uspjehom. Završila sam Osnovnu glazbenu školu “Zlatko Grgošević” (smjer flauta) godine 2010. Od školske godine 2012./2013. do akademske godine 2014./2015. bila sam učenički stipendist Grada Zagreba za izvrsnost.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2013./2014. i završila 2018./2019.

Nagrađena sam Dekanovom nagradom za najboljeg studenta druge godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za akademsku godinu 2014./2015.

Godine 2016. postala sam studentski stipendist Grada Zagreba za izvrsnost za akademsku godinu 2015./2016. i zadržala ovaj status do kraja studija.

Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju dvije akademske godine (2015./2016., 2016./2017.), tri akademske godine na Katedri za patofiziologiju (2016./2017., 2017./2018., 2018./2019.) te dvije akademske godine na Katedri za internističku propedeutiku (2017./2018., 2018./2019.).

Tijekom četvrte, pete i šeste godine sudjelovala sam u sklopu demonstrature iz patofiziologije na studentskim demonstratorskim predavanjima s temama *Zaštitni i toksični učinci hiperoksije u etiopatogenezi moždanih, Kromopleksija i kromotripsija u onkogenezi i Mehanizmi djelovanja žučnih soli (UDCA) u cirozi, hepatitisu i policističnoj bolesti jetre*. Zajedno s troje kolega demonstratora na Katedri za patofiziologiju predstavljala sam 2018. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na 16. međunarodnom kvizu iz fiziologije (*Intermedical School Pathophysiology Quiz – IMSPQ*) održanom u Kuala Lumpuru u Maleziji.

Sudjelovala sam u četiri stručna rada objavljena u *Cardiologica croatica* (2018;13(5-6):724-729) i predstavljena na 4.kongresu Radne skupine za bolesti srčanih zalistaka Hrvatskog kardiološkog društva (*Atrijaska fibrilacija u pacijenata s mitranom regurgitacijom, Primarna mitralna regurgitacija prema spolu, Sekundarna mitralna regurgitacija prema spolu te Mitraalna regurgitacija i druge bolesti srčanih zalistaka*), pod mentorstvom docentice Jozice Šikić (KB Sveti Duh).

Adresa elektronske pošte: dijana.besic94@gmail.com