

# Patogenetski mehanizmi i pretkazatelji reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije i plućne hipertenzije u bolesnika s kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca

---

Pašalić, Marijan

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:728854>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marijan Pašalić**

**Patogenetski mehanizmi i  
prekazatelji reverzibilnosti povišene  
plućne vaskularne rezistencije i  
plućne hipertenzije u bolesnika s  
kroničnim sistoličkim zatajivanjem  
srca**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marijan Pašalić**

**Patogenetski mehanizmi i  
pretkazatelji reverzibilnosti povišene  
plućne vaskularne rezistencije i  
plućne hipertenzije u bolesnika s  
kroničnim sistoličkim zatajivanjem  
srca**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2020.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: akademik **Davor Miličić**, dr.med.

*„Jer anđelima Svojim zapovjedi  
da te čuvaju na svim putevima tvojim.“*

Zahvaljujem se mentoru akademiku Davoru Miličiću na podršci koju mi je pružio  
tijekom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se svim kolegama iz Klinike za bolesti srca i krvnih žila koji su  
pridonijeli ovoj disertaciji svojim nesebičnim savjetom.

Najviše se zahvaljujem svojoj obitelji na ljubavi, strpljenju, razumijevanju i  
podršci koju su mi svakodnevno pružali.

# SADRŽAJ:

POPIS SLIKA.....	I
POPIS TABLICA.....	IX
KRATICE.....	XIX
<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Srčano zatajivanje.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Plućna hipertenzija.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3. Patofiziologija srčanog zatajivanja.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4. Patofiziologija i patogeneza promjena plućne cirkulacije u plućnoj hipertenziji.....</b>	<b>20</b>
<b>1.5. Desna klijetka u srčanom zatajivanju i plućnoj hipertenziji.....</b>	<b>23</b>
<b>1.6. Tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji u plućnoj hipertenziji.....</b>	<b>31</b>
<b>1.7. Trombociti u plućnoj hipertenziji.....</b>	<b>33</b>
<b>1.8. Uloga spola u plućnoj hipertenziji.....</b>	<b>35</b>
<b>1.9. Bubrežna funkcija u plućnoj hipertenziji.....</b>	<b>38</b>
<b>1.10. Uloga troponina T i NT-proBNP-a u plućnoj hipertenziji.....</b>	<b>40</b>
<b>2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>45</b>
<b>3. PRETPOSTAVKE ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>48</b>
<b>4. BOLESNICI I METODE.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1. Bolesnici.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2. Dijagnostička evaluacija.....</b>	<b>54</b>
4.2.1. Demografski, anamnestički i klinički podaci.....	55
4.2.2. Elektrokardiografski nalazi.....	58
4.2.3. Nalazi funkcijskog testiranja.....	59
4.2.4. Ultrazvuk srca.....	60
4.2.5. Magnetna rezonancija srca.....	65
4.2.6. Desnostrana kateterizacija srca.....	66
4.2.7. Laboratorijski nalazi.....	68
4.2.8. Agregometrijski testovi.....	69
<b>4.3. Modaliteti kardiološkog liječenja.....</b>	<b>71</b>

4.4.	<b>Praćenje i ishodi</b> .....	76
4.5.	<b>Analiza podataka</b> .....	78
<b>5.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>85</b>
<b>5.1.</b>	<b>Opće karakteristike istraživane populacije</b> .....	<b>85</b>
5.1.1.	Demografski podaci istraživane populacije .....	85
5.1.2.	Etiologija srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji .....	87
5.1.3.	Vremenski interval do evaluacije zbog teškog srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji.....	88
5.1.4.	Kardijalni komorbiditeti u istraživanoj populaciji .....	89
5.1.5.	Ostali komorbiditeti u istraživanoj populaciji.....	94
5.1.6.	Porodična sklonost kardiovaskularnim oboljenjima u istraživanoj populaciji ..	97
5.1.7.	Štetne životne navike u istraživanoj populaciji .....	97
<b>5.2.</b>	<b>Kliničke, elektrokardiografske, ehokardiografske i laboratorijske karakteristike istraživane populacije</b> .....	<b>98</b>
5.2.1.	Kliničke karakteristike istraživane populacije .....	98
5.2.2.	Elektrokardiografski nalazi u istraživanoj populaciji.....	101
5.2.3.	Nalazi funkcijskog testiranja u istraživanoj populaciji .....	103
5.2.4.	Nalazi slikovnih metoda u istraživanoj populaciji.....	105
5.2.5.	Laboratorijski nalazi u istraživanoj populaciji.....	108
<b>5.3.</b>	<b>Međuodnosi klinički relevantnih parametara u istraživanoj populaciji</b> .....	<b>114</b>
5.3.1.	Međuodnosi demografskih karakteristika .....	115
5.3.2.	Međuodnosi kliničkih karakteristika .....	119
5.3.3.	Međuodnosi elektrokardiografskih nalaza .....	125
5.3.4.	Međuodnosi nalaza funkcijskog testiranja.....	127
5.3.5.	Međuodnosi ehokardiografskih nalaza.....	128
5.3.6.	Međuodnosi laboratorijskih parametara .....	129
5.3.7.	Dodatna analiza specifičnih međuodnosa.....	130
5.3.8.	Uloga etiologije srčanog zatajivanja.....	131
5.3.9.	Ostali rezultati analize međuodnosa .....	136
<b>5.4.</b>	<b>Hemodinamski nalazi desnostrane kateterizacije srca</b> .....	<b>139</b>
5.4.1.	Pregled hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca .....	139
5.4.2.	Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i kliničkih karakteristika bolesnika .....	145
5.4.3.	Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i elektrokardiografskih parametara.....	147
5.4.4.	Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i parametara funkcijskog testiranja .....	150

5.4.5.	Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i ehokardiografske studije .....	154
5.4.6.	Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca .....	172
5.4.7.	Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i laboratorijskih nalaza .....	186
<b>5.5.</b>	<b>Ishodi u istraživanoj populaciji .....</b>	<b>199</b>
5.5.1.	Ishodi inicijalne hospitalizacije .....	200
5.5.2.	Sveukupna i smrtnost vezana uz srčano zatajivanje .....	208
5.5.3.	Specifični ishodi u ovisnosti o terapijskom modalitetu .....	225
<b>5.6.</b>	<b>Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne hipertenzije .....</b>	<b>257</b>
<b>5.7.</b>	<b>Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne vaskularne rezistencije .....</b>	<b>266</b>
<b>5.8.</b>	<b>Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije .....</b>	<b>275</b>
<b>5.9.</b>	<b>Uloga desne klijetke u plućnoj hipertenziji i plućnoj vaskularnoj rezistenciji u bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem .....</b>	<b>282</b>
5.9.1.	Međuodnosi pokazatelja funkcije desne klijetke i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije .....	286
5.9.2.	Međuodnosi pokazatelja funkcije desne klijetke i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca .....	298
5.9.3.	Funkcija desne klijetke i reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije .....	309
5.9.4.	Funkcija desne klijetke i ishodi bolesnika .....	310
<b>5.10.</b>	<b>Uloga tlaka pulsa u plućnoj hipertenziji i plućnoj vaskularnoj rezistenciji u bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem .....</b>	<b>312</b>
5.10.1.	Analiza međuodnosa pulsatilnosti u plućnoj cirkulaciji i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije .....	313
5.10.2.	Analiza međuodnosa pulsatilnosti u plućnoj cirkulaciji i invazivnih hemodinamskih parametara .....	319
5.10.3.	Pulsatilnost u plućnoj cirkulaciji i reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije .....	325
5.10.4.	Analiza međuodnosa pulsatilnosti u plućnoj cirkulaciji i ostalih karakteristika bolesnika .....	326
5.10.5.	Pulsatilnost u plućnoj cirkulaciji i ishodi bolesnika .....	330
<b>5.11.</b>	<b>Uloga trombocita u plućnoj hipertenziji i plućnoj vaskularnoj rezistenciji u bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem .....</b>	<b>332</b>
5.11.1.	Analiza međuodnosa karakteristika trombocita i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije .....	338
5.11.2.	Analiza međuodnosa karakteristika trombocita i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca .....	339
5.11.3.	Ostali međuodnosi karakteristika trombocita .....	340
5.11.4.	Karakteristike trombocita i ishodi bolesnika .....	342

5.12. Uloga spola u plućnoj hipertenziji i plućnoj vaskularnoj rezistenciji u bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem .....	346
5.13. Funkcija bubrega u plućnoj hipertenziji i plućnoj vaskularnoj rezistenciji u bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem .....	349
5.14. Troponin T i NT-proBNP u plućnoj hipertenziji i plućnoj vaskularnoj rezistenciji u bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem .....	362
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>365</b>
6.1. Rasprava o karakteristikama istraživane populacije .....	365
6.2. Rasprava o rezultatima određenim primarnim ciljevima istraživanja.....	373
6.3. Pregled literature relevantne za tumačenje primarnih ciljeva istraživanja.....	379
6.4. Rasprava o rezultatima određenim sekundarnim ciljevima istraživanja .....	391
6.4.1. Rasprava o rezultatima analize međuodnosa .....	392
6.4.2. Rasprava o rezultatima analize ishoda .....	400
6.4.3. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po terapijskim modalitetima kardiološkog liječenja .....	403
6.4.4. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne hipertenzije .....	408
6.4.5. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne vaskularne rezistencije .....	411
6.4.6. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih prema reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije .....	414
6.4.7. Rasprava o rezultatima dodatne analize funkcije desne klijetke, tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, reaktivnosti trombocita, funkcije bubrega i biomarkera u definiranju karakteristika plućne cirkulacije .....	415
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>419</b>
7.1. Zaključci proizašli iz primarnih ciljeva istraživanja .....	419
7.2. Zaključci proizašli iz sekundarnih ciljeva istraživanja.....	423
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>428</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>431</b>
<b>10. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>434</b>
<b>11. BIOGRAFIJA .....</b>	<b>456</b>



## POPIS SLIKA:

<b>Slika 4.1.</b> Postupnik istraživanja.....	53
<b>Slika 4.2.</b> Postupnik statističke obrade.....	84
<b>Slika 5.1.</b> Distribucija dobi u istraživanoj populaciji bolesnika u inicijalnoj hospitalizaciji.....	85
<b>Slika 5.2.</b> Dobno spolna piramida istraživane populacije u inicijalnoj hospitalizaciji.....	85
<b>Slika 5.3.</b> Distribucija prebivališta bolesnika po županijama Republike Hrvatske .....	86
<b>Slika 5.4.</b> Učestalost pojedinih uzroka CHF-a u istraživanoj populaciji.....	87
<b>Slika 5.5.</b> Vrijeme od postavljanja dijagnoze do kardiološke evaluacije zbog teškog CHF-a .....	88
<b>Slika 5.6.</b> Perfuzijska područja preboljelih IM-a u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om .....	89
<b>Slika 5.7.</b> Udio CABG-a po perfuzijskom području i po prohodnosti u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om .....	90
<b>Slika 5.8.</b> Broj bolesnika prema kombinaciji kardiokirurških zahvata na zaliscima.....	91
<b>Slika 5.9.</b> Udio bolesnika s anamnestičkim podacima o sekundarnoj mitralnoj i trikuspidnoj insuficijenciji, odnosno kombinaciji istih, u ukupnoj populaciji.....	92
<b>Slika 5.10.</b> Učestalost anamnestičkog podatka o FA u istraživanoj populaciji .....	92
<b>Slika 5.11.</b> Učestalost poremećaja u provodnom sustavu miokarda u istraživanoj populaciji .....	93
<b>Slika 5.12.</b> Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (prvi dio).....	94
<b>Slika 5.13.</b> Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (drugi dio).....	95
<b>Slika 5.14.</b> Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (treći dio).....	96
<b>Slika 5.15.</b> Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (četvrti dio) .....	96
<b>Slika 5.16.</b> Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (peti dio) .....	97
<b>Slika 5.17.</b> Razlozi inicijalne hospitalizacije bolesnika .....	98
<b>Slika 5.18.</b> Učestalost uzimanja pojedinih skupina lijekova za kronično zatajivanje srca u istraživanoj populaciji .....	99
<b>Slika 5.19.</b> Učestalost uzimanja ostalih (kardiološki relevantnih) skupina lijekova u istraživanoj populaciji .....	100
<b>Slika 5.20.</b> Osnovni ritam u ulaznom EKG-u u inicijalnoj hospitalizaciji .....	101
<b>Slika 5.21.</b> Učestalost poremećaja u provodnom sustavu miokarda u istraživanoj populaciji .....	101
<b>Slika 5.22.</b> Udio bolesnika prema stupnjevima EFLV-a .....	107
<b>Slika 5.23.</b> Udio bolesnika prema stupnjevima DD-a.....	107

<b>Slika 5.24.</b> Udio bolesnika prema stupnjevima procijenjenog sistoličkog PAP-a.....	107
<b>Slika 5.25.</b> Distribucija koncentracije Hb-a u istraživanoj populaciji.....	110
<b>Slika 5.26.</b> Distribucija broja trombocita u istraživanoj populaciji .....	110
<b>Slika 5.27.</b> Distribucija vrijednosti eGFR-a u istraživanoj populaciji.....	111
<b>Slika 5.28.</b> Distribucija vrijednosti GFR-a u istraživanoj populaciji.....	111
<b>Slika 5.29.</b> Distribucija serumskih koncentracija bilirubina u istraživanoj populaciji .....	112
<b>Slika 5.30.</b> Distribucija serumskih koncentracija LDL-a u istraživanoj populaciji.....	112
<b>Slika 5.31.</b> Distribucija serumskih razina troponina T u istraživanoj populaciji.....	113
<b>Slika 5.32.</b> Distribucija serumskih razina NT-proBNP-a u istraživanoj populaciji .....	113
<b>Slika 5.33.</b> Usporedba vremena od postavljanja dijagnoze do kardiološke evaluacije zbog teškog HF-a u ovisnosti o etiologiji.....	132
<b>Slika 5.34.</b> Distribucija srednjeg sistemskog tlaka u istraživanoj populaciji.....	141
<b>Slika 5.35.</b> Distribucija SVR-a u istraživanoj populaciji.....	141
<b>Slika 5.36.</b> Distribucija CVT-a u istraživanoj populaciji .....	142
<b>Slika 5.37.</b> Distribucija srednjeg PAP-a u istraživanoj populaciji.....	142
<b>Slika 5.38.</b> Distribucija PCWP-a u istraživanoj populaciji.....	143
<b>Slika 5.39.</b> Distribucija PVR-a u istraživanoj populaciji.....	143
<b>Slika 5.40.</b> Distribucija CI-ja u istraživanoj populaciji.....	144
<b>Slika 5.41.</b> Distribucija promjene PVR-a u testu reverzibilnosti u istraživanoj populaciji .....	144
<b>Slika 5.42.</b> Linearni regresijski odnos broja VES i RAP-a.....	148
<b>Slika 5.43.</b> Linearni regresijski odnos broja epizoda nsVT-a i RAP-a .....	148
<b>Slika 5.44.</b> Linearni regresijski odnos broja VES i PCWP-a .....	149
<b>Slika 5.45.</b> Linearni regresijski odnos broja epizoda nsVT-a i PCWP-a.....	149
<b>Slika 5.46.</b> Nelinearni regresijski odnos hodne pruge na 6MWT-u i TPG-a .....	150
<b>Slika 5.47.</b> Nelinearni regresijski odnos hodne pruge na 6MWT-u i PVR-a .....	150
<b>Slika 5.48.</b> Nelinearni regresijski odnos maxVO <sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju i srednjeg PAP-a .....	151
<b>Slika 5.49.</b> Nelinearni regresijski odnos maxVO <sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju i PCWP-a .....	151
<b>Slika 5.50.</b> Linearni regresijski odnos maxVO <sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju i ΔPVR-a u WU .....	152
<b>Slika 5.51.</b> Nelinearni regresijski odnos maxVO <sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju i ΔPVR-a u %.....	152
<b>Slika 5.52.</b> Distribucija vrijednosti EFLV-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija .....	155
<b>Slika 5.53.</b> Distribucija vrijednosti LV GLS-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija .....	155

<b>Slika 5.54.</b> Distribucija vrijednosti LVEDV-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija .....	156
<b>Slika 5.55.</b> Distribucija vrijednosti indeksa mase LV-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija .....	156
<b>Slika 5.56.</b> Distribucija vrijednosti LAVI-ja u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija .....	157
<b>Slika 5.57.</b> Distribucija vrijednosti E/A u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija .....	157
<b>Slika 5.58.</b> Distribucija vrijednosti mitralnog regurgitirajućeg volumena u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.....	158
<b>Slika 5.59.</b> Distribucija vrijednosti trikuspidnog regurgitirajućeg volumena u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.....	158
<b>Slika 5.60.</b> Nelinearni regresijski odnos CI-ja i EFLV-a .....	161
<b>Slika 5.61.</b> Nelinearni regresijski odnos CI-ja i LV GLS-a.....	161
<b>Slika 5.62.</b> Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i brzine E vala.....	162
<b>Slika 5.63.</b> Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i brzine E vala.....	162
<b>Slika 5.64.</b> Nelinearni regresijski odnos TPG-a i brzine E vala .....	163
<b>Slika 5.65.</b> Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i E/E' .....	163
<b>Slika 5.66.</b> Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i E/E' .....	164
<b>Slika 5.67.</b> Linearni regresijski odnos TPG-a i E/E' .....	164
<b>Slika 5.68.</b> Linearni regresijski odnos PVR-a i E/E' .....	165
<b>Slika 5.69.</b> Nelinearni regresijski odnos RAP-a i LAVI-ja.....	166
<b>Slika 5.70.</b> Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i LAVI-ja .....	166
<b>Slika 5.71.</b> Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i LAVI-ja .....	167
<b>Slika 5.72.</b> Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i LVEDV-a .....	167
<b>Slika 5.73.</b> Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i LVEDV-a .....	168
<b>Slika 5.74.</b> Linearni regresijski odnos mitralnog regurgitirajućeg volumena i srednjeg PAP-a .....	169
<b>Slika 5.75.</b> Linearni regresijski odnos mitralnog regurgitirajućeg volumena i PCWP-a .....	169
<b>Slika 5.76.</b> Linearni regresijski odnos trikuspidnog regurgitirajućeg volumena i RAP-a .....	170
<b>Slika 5.77.</b> Linearni regresijski odnos RAP-a i srednjeg PAP-a .....	173
<b>Slika 5.78.</b> Linearni regresijski odnos RAP-a i PCWP-a.....	173
<b>Slika 5.79.</b> Nelinearni regresijski odnos RAP-a i TPG-a.....	174
<b>Slika 5.80.</b> Nelinearni regresijski odnos RAP-a i PVR-a.....	174
<b>Slika 5.81.</b> Linearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i PCWP-a.....	175
<b>Slika 5.82.</b> Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i TPG-a.....	175
<b>Slika 5.83.</b> Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i PVR-a.....	176

<b>Slika 5.84.</b> Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i CI-ja.....	176
<b>Slika 5.85.</b> Nelinearni regresijski odnos TPG-a i srednjeg PAP-a.....	177
<b>Slika 5.86.</b> Nelinearni regresijski odnos TPG-a i PCWP-a.....	177
<b>Slika 5.87.</b> Linearni regresijski odnos CI-ja i RAP-a .....	178
<b>Slika 5.88.</b> Linearni regresijski odnos CI-ja i PCWP-a .....	178
<b>Slika 5.89.</b> Linearni regresijski odnos PVR-a i TPG-a .....	179
<b>Slika 5.90.</b> Nelinearni regresijski odnos PVR-a i CI-ja.....	179
<b>Slika 5.91.</b> Nelinearni regresijski odnos PVR-a i PCWP-a.....	180
<b>Slika 5.92.</b> Nelinearni regresijski odnos PVR-a i srednjeg PAP-a.....	180
<b>Slika 5.93.</b> Linearni regresijski odnos $\Delta$ PVR-a i srednjeg PAP-a.....	181
<b>Slika 5.94.</b> Linearni regresijski odnos $\Delta$ PVR-a i PVR-a.....	181
<b>Slika 5.95.</b> Nelinearni regresijski odnos $\Delta$ PVR-a i CI-ja.....	182
<b>Slika 5.96.</b> Nelinearni regresijski odnos $\Delta$ PVR-a i srednjeg PAP-a .....	182
<b>Slika 5.97.</b> Linearni regresijski odnos PVR-a i SVR-a .....	183
<b>Slika 5.98.</b> Linearni regresijski odnos sistemskog tlaka i SVR-a.....	183
<b>Slika 5.99.</b> Multipli linearni regresijski odnos srednjeg PAP-a, RAP-a i PCWP-a.....	184
<b>Slika 5.100.</b> Multipli nelinearni regresijski odnos PVR-a, SVR-a i CI-ja .....	184
<b>Slika 5.101.</b> Linearni regresijski odnos serumskih koncentracija kreatinina i RAP-a.....	187
<b>Slika 5.102.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i RAP-a.....	187
<b>Slika 5.103.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i RAP-a .....	188
<b>Slika 5.104.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i RAP-a .....	188
<b>Slika 5.105.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija kreatinina i srednjeg PAP-a .....	189
<b>Slika 5.106.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i srednjeg PAP-a .....	189
<b>Slika 5.107.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i srednjeg PAP-a .....	190
<b>Slika 5.108.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i srednjeg PAP-a .....	190
<b>Slika 5.109.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija kreatinina i PCWP-a ....	191
<b>Slika 5.110.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i PCWP-a .....	191
<b>Slika 5.111.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i PCWP-a.....	192
<b>Slika 5.112.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i PCWP-a .....	192
<b>Slika 5.113.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i TPG-a.....	193
<b>Slika 5.114.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i TPG-a.....	193
<b>Slika 5.115.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i TPG-a .....	194

<b>Slika 5.116.</b> Nelinearni regresijski odnos GFR-a i PVR-a.....	195
<b>Slika 5.117.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i PVR-a.....	195
<b>Slika 5.118.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i PVR-a .....	196
<b>Slika 5.119.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i PVR-a .....	196
<b>Slika 5.120.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i CI-ja .....	197
<b>Slika 5.121.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i CI-ja.....	197
<b>Slika 5.122.</b> Učestalost različitih ishoda u inicijalnoj hospitalizaciji .....	200
<b>Slika 5.123.</b> Kaplan-Meierova krivulja preživljenja cjelokupne populacije, neovisno o modalitetu liječenja .....	208
<b>Slika 5.124.</b> Omjer ugroženosti za HF smrtnost, neovisno o modalitetu liječenja .....	209
<b>Slika 5.125.</b> Omjer ugroženosti za smrtnost uzrokovanu drugim uzrocima, neovisno o modalitetu liječenja HF-a.....	209
<b>Slika 5.126.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o dobi u inicijalnoj hospitalizaciji.....	214
<b>Slika 5.127.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o hodnoj prugi u inicijalnoj hospitalizaciji.....	214
<b>Slika 5.128.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o GFR-u iz inicijalne hospitalizacije .....	215
<b>Slika 5.129.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o serumskim razinama troponina T iz inicijalne hospitalizacije.....	215
<b>Slika 5.130.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o srednjem PAP-u iz inicijalne hospitalizacije .....	216
<b>Slika 5.131.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o TPG-u iz inicijalne hospitalizacije .....	216
<b>Slika 5.132.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o PVR-u iz inicijalne hospitalizacije .....	217
<b>Slika 5.133.</b> Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o dobi u inicijalnoj hospitalizaciji.....	222
<b>Slika 5.134.</b> Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o serumskim razinama troponina iz inicijalne hospitalizacije.....	222
<b>Slika 5.135.</b> Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o srednjem PAP-u iz inicijalne hospitalizacije .....	223
<b>Slika 5.136.</b> Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o TPG-u iz inicijalne hospitalizacije .....	223
<b>Slika 5.137.</b> Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o PVR-u iz inicijalne hospitalizacije .....	224
<b>Slika 5.138.</b> Distribucija bolesnika prema modalitetima liječenja CHF-a.....	225
<b>Slika 5.139.</b> Stratifikacija bolesnika prema preživljenju i modalitetima liječenja CHF-a.....	225
<b>Slika 5.140.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o modalitetu liječenja .....	229

<b>Slika 5.141.</b> Funkcije sveukupnog preživljenja terapijskih skupina, samostalno (A), te u ovisnosti o TPG-u (B) i PVR-u (C).....	230
<b>Slika 5.142.</b> Preživljenje bez HF smrtnosti bolesnika u ovisnosti o modalitetu liječenja.....	231
<b>Slika 5.143.</b> Funkcije sveukupnog preživljenja terapijskih skupina, samostalno (A), te u ovisnosti o TPG-u (B) i PVR-u (C).....	232
<b>Slika 5.144.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika liječenih medikamentno u ovisnosti o ICD-u .....	242
<b>Slika 5.145.</b> Preživljenje vezano uz HF bolesnika liječenih medikamentno u ovisnosti o ICD-u .....	242
<b>Slika 5.146.</b> Distribucija vrijednosti TAPSE-a u istraživanoj populaciji bolesnika .....	283
<b>Slika 5.147.</b> Distribucija vrijednosti FAC-a u istraživanoj populaciji bolesnika .....	283
<b>Slika 5.148.</b> Distribucija vrijednosti EFRV-a u istraživanoj populaciji bolesnika .....	284
<b>Slika 5.149.</b> Distribucija vrijednosti RV GLS-a u istraživanoj populaciji bolesnika.....	284
<b>Slika 5.150.</b> Distribucija vrijednosti RVSWI-ja u istraživanoj populaciji bolesnika .....	285
<b>Slika 5.151.</b> Linearni regresijski odnos EFRV-a i TAPSE-a.....	287
<b>Slika 5.152.</b> Linearni regresijski odnos EFRV-a i FAC-a .....	287
<b>Slika 5.153.</b> Linearni regresijski odnos EFRV-a i RV GLS-a.....	288
<b>Slika 5.154.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i RVEDV-a .....	288
<b>Slika 5.155.</b> Linearni regresijski odnos EFRV-a i EFLV-a.....	289
<b>Slika 5.156.</b> Linearni regresijski odnos EFRV-a i LV GLS-a.....	289
<b>Slika 5.157.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i LVEDV-a.....	290
<b>Slika 5.158.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i LAVI-ja.....	290
<b>Slika 5.159.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i E/A.....	291
<b>Slika 5.160.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i mitralnog regurgitirajućeg volumena .....	291
<b>Slika 5.161.</b> Linearni regresijski odnos RV GLS-a i FAC-a.....	292
<b>Slika 5.162.</b> Linearni regresijski odnos RV GLS-a i TAPSE-a .....	292
<b>Slika 5.163.</b> Linearni regresijski odnos RV GLS-a i EFLV-a .....	293
<b>Slika 5.164.</b> Linearni regresijski odnos RV GLS-a i LV GLS-a.....	293
<b>Slika 5.165.</b> Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i E/A .....	294
<b>Slika 5.166.</b> Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i LVEDV-a.....	295
<b>Slika 5.167.</b> Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i E vala.....	295
<b>Slika 5.168.</b> Linearni regresijski odnos RVSWI-ja i E/E' .....	296
<b>Slika 5.169.</b> Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i trikuspidnog regurgitirajućeg volumena .....	296
<b>Slika 5.170.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i RAP-a.....	299
<b>Slika 5.171.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i srednjeg PAP-a.....	299

<b>Slika 5.172.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i PCWP-a.....	300
<b>Slika 5.173.</b> Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i PVR-a.....	300
<b>Slika 5.174.</b> Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i RAP-a .....	301
<b>Slika 5.175.</b> Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i srednjeg PAP-a .....	301
<b>Slika 5.176.</b> Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i PVR-a .....	302
<b>Slika 5.177.</b> Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i srednjeg PAP-a.....	303
<b>Slika 5.178.</b> Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i PCWP-a.....	303
<b>Slika 5.179.</b> Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i PVR-a .....	304
<b>Slika 5.180.</b> Nelinearni regresijski odnos CI-ja i EFRV-a.....	305
<b>Slika 5.181.</b> Nelinearni regresijski odnos CI-ja i RV GLS-a .....	305
<b>Slika 5.182.</b> Nelinearni regresijski odnos CI-ja i RVSWI-ja.....	306
<b>Slika 5.183.</b> Distribucija vrijednosti PAPP-a u istraživanoj populaciji.....	312
<b>Slika 5.184.</b> Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i brzine E vala .....	314
<b>Slika 5.185.</b> Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i brzine A vala.....	314
<b>Slika 5.186.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i E/A.....	315
<b>Slika 5.187.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i E/E' .....	315
<b>Slika 5.188.</b> Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i RVEDV-a .....	316
<b>Slika 5.189.</b> Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i EFRV-a.....	316
<b>Slika 5.190.</b> Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i FAC-a .....	317
<b>Slika 5.191.</b> Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i TAPSE-a.....	317
<b>Slika 5.192.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i RAP-a .....	320
<b>Slika 5.193.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i srednjeg PAP-a.....	320
<b>Slika 5.194.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i PCWP-a.....	321
<b>Slika 5.195.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i TPG-a .....	321
<b>Slika 5.196.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i PVR-a .....	322
<b>Slika 5.197.</b> Linearni regresijski odnos PAPP-a i RVSWI-ja .....	322
<b>Slika 5.198.</b> Nelinearni regresijski odnos hodne pruge na 6MWT-u i PAPP-a .....	327
<b>Slika 5.199.</b> Nelinearni regresijski odnos maxVO <sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju i PAPP-a.....	327
<b>Slika 5.200.</b> Linearni regresijski odnos GFR-a i PAPP-a .....	328
<b>Slika 5.201.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i PAPP-a.....	328
<b>Slika 5.202.</b> Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i PAPP-a .....	329
<b>Slika 5.203.</b> Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o PAPP-u iz inicijalne hospitalizacije .....	331
<b>Slika 5.204.</b> Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o PAPP-u iz inicijalne hospitalizacije .....	331

<b>Slika 5.205.</b> Distribucija broja trombocita u istraživanoj populaciji bolesnika .....	333
<b>Slika 5.206.</b> Distribucija MPV-a u istraživanoj populaciji bolesnika.....	333
<b>Slika 5.207.</b> Distribucija vrijednosti ASPI testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.....	334
<b>Slika 5.208.</b> Distribucija vrijednosti ADP testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.....	334
<b>Slika 5.209.</b> Distribucija vrijednosti COL testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.....	335
<b>Slika 5.210.</b> Distribucija vrijednosti TRAP testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.....	335
<b>Slika 5.211.</b> Distribucija vrijednosti promjene ASPI testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita .....	336
<b>Slika 5.212.</b> Distribucija vrijednosti promjene ADP testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita .....	336
<b>Slika 5.213.</b> Distribucija vrijednosti promjene COL testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita .....	337
<b>Slika 5.214.</b> Distribucija vrijednosti promjene TRAP testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita .....	337
<b>Slika 5.215.</b> Distribucija serumskih koncentracija kreatinina u istraživanoj populaciji bolesnika .....	350
<b>Slika 5.216.</b> Distribucija serumskih koncentracija ureje u istraživanoj populaciji bolesnika .....	350
<b>Slika 5.217.</b> Distribucija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje u istraživanoj populaciji bolesnika.....	351
<b>Slika 5.218.</b> Distribucija vrijednosti 24h proteinurije u istraživanoj populaciji bolesnika .....	351
<b>Slika 5.219.</b> Distribucija dnevne diureze u istraživanoj populaciji bolesnika .....	352



## POPIS TABLICA:

<b>Tablica 5.1.</b> Udjeli PCI-ja po segmentima koronarnih arterija u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om .....	89
<b>Tablica 5.2.</b> Udjeli angiografski značajnih stenoza po segmentima koronarnih arterija u broju bolesnika s ICMP-om .....	91
<b>Tablica 5.3.</b> Udjeli okludiranih arterija po segmentima u broju bolesnika s ICMP-om.....	91
<b>Tablica 5.4.</b> Nalazi različitih funkcijskih testova provedenih na istraživanoj populaciji .....	103
<b>Tablica 5.5.</b> Učestalost opstruktivnih poremećaja ventilacije u istraživanoj populaciji.....	104
<b>Tablica 5.6.</b> Učestalost restriktivnih poremećaja ventilacije u istraživanoj populaciji .....	104
<b>Tablica 5.7.</b> Učestalost poremećaja CO difuzije u istraživanoj populaciji.....	104
<b>Tablica 5.8.</b> Osnovni ehokardiografski nalazi u istraživanoj populaciji.....	105
<b>Tablica 5.9.</b> Veličina srčanih šupljina prema ultrazvučnom nalazu u istraživanoj populaciji .....	105
<b>Tablica 5.10.</b> Udio valvulnih grešaka prema ultrazvučnom nalazu u istraživanoj populaciji (dio prvi) .....	106
<b>Tablica 5.11.</b> Udio valvulnih grešaka prema ultrazvučnom nalazu u istraživanoj populaciji (dio drugi) .....	106
<b>Tablica 5.12.</b> Parametri veličine i funkcije obje klijetke prema nalazima magnetne rezonancije.....	106
<b>Tablica 5.13.</b> Prikaz prosječnih vrijednosti parametara krvne slike u istraživanoj populaciji .....	108
<b>Tablica 5.14.</b> Prikaz prosječnih vrijednosti parametara standardne biokemije u istraživanoj populaciji.....	109
<b>Tablica 5.15.</b> Prikaz prosječnih vrijednosti parametara posebne biokemije u istraživanoj populaciji.....	109
<b>Tablica 5.16.</b> Prikaz prosječnih serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a u istraživanoj populaciji.....	109
<b>Tablica 5.17.</b> Značajni međudnosi demografskih i kliničkih karakteristika u istraživanoj populaciji.....	115
<b>Tablica 5.18.</b> Udjeli muškaraca i žena, te razlike u vrijednostima dobi i BMI-a prema različitim kliničkim karakteristikama u istraživanoj populaciji .....	116
<b>Tablica 5.19.</b> Značajni međudnosi demografskih i ehokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.....	117
<b>Tablica 5.20.</b> Vrijednosti ehokardiografskih parametara prema spolu .....	117
<b>Tablica 5.21.</b> Značajni međudnosi demografskih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.....	118
<b>Tablica 5.22.</b> Vrijednosti laboratorijskih parametara prema spolu .....	118
<b>Tablica 5.23.</b> Značajni međudnosi različitih kliničkih karakteristika u istraž. populaciji.....	119

<b>Tablica 5.24.</b> Značajni međudnosi kliničkih i elektrokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.....	120
<b>Tablica 5.25.</b> Vrijednosti prosječne frekvencije klijetki zabilježene u Holteru EKG-a u ovisnosti o NYHA razredu, te razlozima hitne hospitalizacije .....	120
<b>Tablica 5.26.</b> Značajni međudnosi kliničkih i ehokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.....	121
<b>Tablica 5.27.</b> Vrijednosti ehokardiografskih parametara u ovisnosti o kliničkim karakteristikama (prvi dio) .....	122
<b>Tablica 5.28.</b> Vrijednosti ehokardiografskih parametara u ovisnosti o kliničkim karakteristikama (drugi dio) .....	122
<b>Tablica 5.29.</b> Značajni međudnosi kliničkih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.....	123
<b>Tablica 5.30.</b> Vrijednosti laboratorijskih parametara u ovisnosti o različitim kliničkim karakteristikama (prvi dio) .....	124
<b>Tablica 5.31.</b> Vrijednosti laboratorijskih parametara u ovisnosti o različitim kliničkim karakteristikama (drugi dio) .....	124
<b>Tablica 5.32.</b> Vrijednosti elektrokardiografskih parametara prema osnovnom ritmu.....	125
<b>Tablica 5.33.</b> Značajni međudnosi EKG parametara u istraživanoj populaciji.....	125
<b>Tablica 5.34.</b> Značajni međudnosi elektrokardiografskih i ehokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.....	126
<b>Tablica 5.35.</b> Značajni međudnosi elektrokardiografskih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.....	126
<b>Tablica 5.36.</b> Značajni međudnosi ehokardiografskih parametara u istraž. populaciji.....	128
<b>Tablica 5.37.</b> Značajni međudnosi ehokardiografskih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.....	128
<b>Tablica 5.38.</b> Značajni međudnosi laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji ....	129
<b>Tablica 5.39.</b> Međudnos spola i etiologije srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji ....	131
<b>Tablica 5.40.</b> Međudnos dobi i etiologije srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji.....	131
<b>Tablica 5.41.</b> Prikaz vremena u mjesecima proteklog od postavljanja dijagnoze CHF-a do inicijalne kardiološke evaluacije zbog teškog HF-a u ovisnosti o etiologiji .....	132
<b>Tablica 5.42.</b> Udio bolesnika s ishemijskom, odnosno neishemijskom etiologijom zatajivanja i različitim kardiološkim komorbiditetima .....	133
<b>Tablica 5.43.</b> Udio bolesnika s ishemijskom, odnosno neishemijskom etiologijom zatajivanja i različitim nekardiološkim komorbiditetima .....	133
<b>Tablica 5.44.</b> Udio bolesnika s ishemijskom, odnosno neishemijskom etiologijom zatajivanja i anamnestičkim podacima o specifičnoj terapiji u inicijalnoj hospitalizaciji .....	134
<b>Tablica 5.45.</b> Međudnosi stupnja MR i TR, te uvećanja desnih srčanih šupljina.....	135

<b>Tablica 5.46.</b> Značajni međudnosi anamnestičkih podataka i simptoma s prirodom inicijalne prezentacije .....	136
<b>Tablica 5.47.</b> Omjeri izgleda za inicijalnu prezentaciju akutizacijom CHF-a u ovisnosti o različitim anamnestičkim podacima .....	136
<b>Tablica 5.48.</b> Omjeri izgleda za inicijalnu prezentaciju u kardiogenom šoku u ovisnosti o različitim anamnestičkim podacima .....	137
<b>Tablica 5.49.</b> Omjeri izgleda za inicijalnu prezentaciju malignim aritmijama u ovisnosti o različitim anamnestičkim podacima .....	137
<b>Tablica 5.50.</b> Međudnosi različitih anamnestičkih podataka s težinom anginoznih tegoba .....	138
<b>Tablica 5.51.</b> Značajni međudnosi poremećaja ventilacije i CO difuzije s različitim kliničkim parametrima.....	138
<b>Tablica 5.52.</b> Prosječne vrijednosti hemodinamskih parametara u istraživanoj populacije .....	139
<b>Tablica 5.53.</b> Prosječne vrijednosti hemodinamskih parametara dobivenih tijekom testa reverzibilnosti .....	140
<b>Tablica 5.54.</b> Razlike u hemodinamskim parametrima prema spolu.....	145
<b>Tablica 5.55.</b> Razlike u hemodinamskim parametrima prema etiologiji CHF-a.....	145
<b>Tablica 5.56.</b> Vrijednosti hemodinamskih parametara prema NYHA funkcijskom razredu.....	146
<b>Tablica 5.57.</b> Vrijednosti hemodinamskih parametara po stupnju restriktivnog poremećaja ventilacije .....	153
<b>Tablica 5.58.</b> Vrijednosti hemodinamskih parametara po stupnju poremećaja CO difuzije.....	153
<b>Tablica 5.59.</b> Prosječne vrijednosti hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije .....	154
<b>Tablica 5.60.</b> Međudnosi nalaza ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca u istraživanoj populaciji .....	159
<b>Tablica 5.61.</b> Međudnosi nalaza ehokardiografske studije i MRI-ja srca u istraživanoj populaciji .....	159
<b>Tablica 5.62.</b> Značajni međudnosi EFLV-a i LV GLS-a te nalaza desnostrane kateterizacije srca.....	159
<b>Tablica 5.63.</b> Značajni međudnosi brzine E vala, E/E', DecT-a, LAVI-ja te nalaza desnostrane kateterizacije srca .....	160
<b>Tablica 5.64.</b> Značajni međudnosi LVEDV-a, mitralnog i trikuspidnog regurgitacijskog volumena te nalaza desnostrane kateterizacije srca.....	160
<b>Tablica 5.65.</b> Multivarijabilni model ovisnosti RAP-a o ehokardiografskim parametrima .....	171
<b>Tablica 5.66.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PAP-a o ehokardiografskim parametrima .....	171

<b>Tablica 5.67.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PCWP-a o ehokardiografskim parametrima .....	171
<b>Tablica 5.68.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o ehokardiografskim parametrima .....	171
<b>Tablica 5.69.</b> Značajni međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca u istraživanoj populaciji .....	172
<b>Tablica 5.70.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PAP-a o drugim hemodinamskim parametrima .....	185
<b>Tablica 5.71.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o drugim hemodinamskim parametrima .....	185
<b>Tablica 5.72.</b> Multivarijabilni model ovisnosti RAP-a i PCWP-a o drugim hemodinamskim parametrima .....	185
<b>Tablica 5.73.</b> Značajni međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i laboratorijskih nalaza u istraživanoj populaciji .....	186
<b>Tablica 5.74.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o hemodinamskim parametrima .....	198
<b>Tablica 5.75.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija bilirubina o hemodinamskim parametrima .....	198
<b>Tablica 5.76.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih razina troponina T o hemodinamskim parametrima .....	198
<b>Tablica 5.77.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih razina NT-proBNP-a o hemodinamskim parametrima .....	198
<b>Tablica 5.78.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji .....	201
<b>Tablica 5.79.</b> Razlike u spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji .....	202
<b>Tablica 5.80.</b> Razlike u hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji .....	203
<b>Tablica 5.81.</b> Omjeri izgleda za razvoj kardiogenog šoka u ovisnosti o prethodno definiranim potencijalnim pretkazateljima spomenutog ishoda .....	204
<b>Tablica 5.82.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti .....	205
<b>Tablica 5.83.</b> Razlike u spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti .....	206
<b>Tablica 5.84.</b> Razlike u hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti .....	207
<b>Tablica 5.85.</b> Omjeri izgleda za unutarbolničku smrtnost u ovisnosti o prethodno definiranim potencijalnim pretkazateljima spomenutog ishoda .....	207

<b>Tablica 5.86.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	210
<b>Tablica 5.87.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	211
<b>Tablica 5.88.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	212
<b>Tablica 5.89.</b> Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost u ovisnosti o ispitivanim parametrima .....	213
<b>Tablica 5.90.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti .....	218
<b>Tablica 5.91.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti .....	219
<b>Tablica 5.92.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti .....	220
<b>Tablica 5.93.</b> Omjeri ugroženosti za HF smrtnost u ovisnosti o ispitivanim parametrima....	221
<b>Tablica 5.94.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja .....	226
<b>Tablica 5.95.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja .....	227
<b>Tablica 5.96.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja .....	228
<b>Tablica 5.97.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti ....	234
<b>Tablica 5.98.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti ....	235
<b>Tablica 5.99.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti ....	236
<b>Tablica 5.100.</b> Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost medikamentno liječenih bolesnika prema ispitivanim parametrima .....	237
<b>Tablica 5.101.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti .....	238
<b>Tablica 5.102.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti .....	239
<b>Tablica 5.103.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti .....	240

<b>Tablica 5.104.</b> Omjeri ugroženosti za HF smrtnost medikamentno liječenih bolesnika prema ispitivanim parametrima.....	241
<b>Tablica 5.105.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	244
<b>Tablica 5.106.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	245
<b>Tablica 5.107.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.....	246
<b>Tablica 5.108.</b> Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost transplantacijom liječenih bolesnika u ovisnosti o ispitivanim parametrima .....	246
<b>Tablica 5.109.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.....	247
<b>Tablica 5.110.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.....	248
<b>Tablica 5.111.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.....	249
<b>Tablica 5.112.</b> Omjeri ugroženosti za posstransplantacijsku pojavnost RHF-a u ovisnosti o ispitivanim parametrima.....	249
<b>Tablica 5.113.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	251
<b>Tablica 5.114.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	252
<b>Tablica 5.115.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti .....	253
<b>Tablica 5.116.</b> Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po postimplantacijskoj pojavnosti RHF-a.....	254
<b>Tablica 5.117.</b> Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.....	255
<b>Tablica 5.118.</b> Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.....	256

<b>Tablica 5.119.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a (prvi dio).....	258
<b>Tablica 5.120.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a (drugi dio).....	259
<b>Tablica 5.121.</b> Razlike u nalazima funkcijskog testiranja između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.....	260
<b>Tablica 5.122.</b> Razlike u elektrokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.....	261
<b>Tablica 5.123.</b> Razlike u ehokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.....	262
<b>Tablica 5.124.</b> Razlike u laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.....	263
<b>Tablica 5.125.</b> Razlike u hemodinamskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.....	264
<b>Tablica 5.126.</b> Razlike u ishodima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a .....	265
<b>Tablica 5.127.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a (prvi dio) .....	267
<b>Tablica 5.128.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a (drugi dio) .....	268
<b>Tablica 5.129.</b> Razlike u nalazima funkcijskog testiranja između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.....	269
<b>Tablica 5.130.</b> Razlike u elektrokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.....	270
<b>Tablica 5.131.</b> Razlike u ehokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.....	271
<b>Tablica 5.132.</b> Razlike u laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.....	272
<b>Tablica 5.133.</b> Razlike u hemodinamskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.....	273
<b>Tablica 5.134.</b> Razlike u ishodima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.....	274
<b>Tablica 5.135.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a (prvi dio) .....	276
<b>Tablica 5.136.</b> Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a (drugi dio) .....	277
<b>Tablica 5.137.</b> Razlike u nalazima funkcijskog testiranja između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a .....	278
<b>Tablica 5.138.</b> Razlike u elektrokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a .....	279

<b>Tablica 5.139.</b> Razlike u ehokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a .....	279
<b>Tablica 5.140.</b> Razlike u laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a .....	280
<b>Tablica 5.141.</b> Razlike u hemodinamskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a .....	280
<b>Tablica 5.142.</b> Razlike u ishodima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a .....	281
<b>Tablica 5.143.</b> Međuodnosi ehokardiografski procijenjenih i MRI-jom određenih parametara veličine i funkcije RV-a .....	282
<b>Tablica 5.144.</b> Prosječne vrijednosti parametara funkcije RV-a .....	282
<b>Tablica 5.145.</b> Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a.....	286
<b>Tablica 5.146.</b> Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a i LV-a .....	286
<b>Tablica 5.147.</b> Multivarijabilni model ovisnosti EFRV-a o pokazateljima funkcije LV-a .....	297
<b>Tablica 5.148.</b> Multivarijabilni model ovisnosti EFRV-a o pokazateljima dijastoličke funkcije LV-a .....	297
<b>Tablica 5.149.</b> Multivarijabilni model ovisnosti RVSWI-ja o pokazateljima dijastoličke funkcije LV-a .....	297
<b>Tablica 5.150.</b> Multivarijabilni model ovisnosti RVSWI-ja o pokazateljima dijastoličke funkcije LV-a i vrijednosti trikuspidnog regurgitirajućeg volumena .....	297
<b>Tablica 5.151.</b> Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca.....	298
<b>Tablica 5.152.</b> Multivarijabilni model ovisnosti EFRV-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca .....	307
<b>Tablica 5.153.</b> Multivarijabilni model ovisnosti FAC-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca .....	307
<b>Tablica 5.154.</b> Multivarijabilni model ovisnosti TAPSE-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacijom srca .....	307
<b>Tablica 5.155.</b> Multivarijabilni model ovisnosti RV GLS-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacijom srca .....	307
<b>Tablica 5.156.</b> Multivarijabilni model ovisnosti RVSWI-ja o RAP-u, PCWP-u i PVR-u.....	308
<b>Tablica 5.157.</b> Multivarijabilni model ovisnosti CI-ja o RAP-u, PCWP-u i funkciji RV-a.....	308
<b>Tablica 5.158.</b> Multivarijabilni model ovisnosti srednjeg PAP-a o RAP-u, PCWP-u, PVR-u i funkciji RV-a.....	308
<b>Tablica 5.159.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o RAP-u, srednjem PAP-u, PCWP-u i funkciji RV-a.....	308
<b>Tablica 5.160.</b> Razlike u vrijednostima parametara funkcije RV-a između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a .....	309
<b>Tablica 5.161.</b> Razlike u pokazateljima funkcije RV-a između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima .....	310



<b>Tablica 5.162.</b> Omjeri izgleda za razvoj kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji za različite parametre funkcije RV-a.....	311
<b>Tablica 5.163.</b> Značajni međuodnosi PAPP-a i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije.....	313
<b>Tablica 5.164.</b> Multivarijabilni regresijski model ovisnosti PAPP-a o pokazateljima dijastoličke funkcije LV i sistoličke funkcije RV .....	318
<b>Tablica 5.165.</b> Značajni međuodnosi PAPP-a i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca.....	319
<b>Tablica 5.166.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o RAP-u, PCWP-u, TPG-u i RVSWI-ju .....	323
<b>Tablica 5.167.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o RAP-u, PCWP-u, PVR-u i RVSWI-ju .....	323
<b>Tablica 5.168.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o srednjem PAP-u, TPG-u i RVSWI-ju .....	323
<b>Tablica 5.169.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o srednjem PAP-u, PVR-u i RVSWI-ju .....	323
<b>Tablica 5.170.</b> Multivarijabilni model ovisnosti srednjeg PAP-a o RAP-u, PCWP-u, PAPP-u i RVSWI-ju .....	324
<b>Tablica 5.171.</b> Multivarijabilni model ovisnosti TPG-a o RAP-u, PCWP-u, PAPP-u i RVSWI-ju .....	324
<b>Tablica 5.172.</b> Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o RAP-u, PCWP-u PAPP-u i RVSWI-ju .....	324
<b>Tablica 5.173.</b> Razlike u vrijednostima PAPP-a između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima .....	330
<b>Tablica 5.174.</b> Prosječne vrijednosti broja, veličine i reaktivnosti trombocita u istraživanoj populaciji bolesnika.....	332
<b>Tablica 5.175.</b> Multivarijabilni model ovisnosti MPV-a o brzini A vala i omjeru E/A .....	338
<b>Tablica 5.176.</b> Multivarijabilni model ovisnosti ASPI-ja o LAVI-ju i RAA .....	338
<b>Tablica 5.177.</b> Multivarijabilni model ovisnosti ASPI-ja o LAVI-ju i RAA .....	338
<b>Tablica 5.178.</b> Razlike u vrijednostima testova reaktivnosti trombocita između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima (prvi dio).....	342
<b>Tablica 5.179.</b> Razlike u vrijednostima testova reaktivnosti trombocita između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima (drugi dio).....	343
<b>Tablica 5.180.</b> Razlike u vrijednostima hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca između muškaraca i žena.....	346
<b>Tablica 5.181.</b> Razlike u vrijednostima hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca između muškaraca i žena u PSM populaciji .....	347
<b>Tablica 5.182.</b> Prosječne vrijednosti parametara bubrežne funkcije u istraživanoj populaciji bolesnika .....	349

<b>Tablica 5.183.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o srednjem PAP-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.....	355
<b>Tablica 5.184.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o TPG-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.....	355
<b>Tablica 5.185.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o PVR-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.....	355
<b>Tablica 5.186.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija ureje o srednjem PAP-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.....	355
<b>Tablica 5.187.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija ureje o TPG-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.....	356
<b>Tablica 5.188.</b> Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija ureje o PVR-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.....	356
<b>Tablica 5.189.</b> Multivarijabilni model ovisnosti GFR-a o srednjem PAP-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.....	356
<b>Tablica 5.190.</b> Multivarijabilni model ovisnosti GFR-a o TPG-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida .....	356
<b>Tablica 5.191.</b> Multivarijabilni model ovisnosti GFR-a o PVR-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida .....	357
<b>Tablica 5.192.</b> Multivarijabilni model ovisnosti omjera ureje i kreatinina o indeksu mase LV-a, DecT-u, LAVI-ju, RV GLS-u, te dozi furosemida.....	357
<b>Tablica 5.193.</b> Multivarijabilni model ovisnosti dnevne diureze o LVEDV-u, LAVI-ju, mitralnom regurgitirajućem volumenu, RAA, te dozi furosemida.....	357
<b>Tablica 5.194.</b> Razlike u vrijednostima pokazatelja bubrežne funkcije između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima .....	358
<b>Tablica 5.195.</b> Razlike u vrijednostima pokazatelja bubrežne funkcije između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima .....	359

## KRATICE:

6MWT	6-minutni test hoda, engl. <i>6-minute walking test</i>
ACC	Američki kardiološki zbor, engl. <i>American College of Cardiology</i>
ACE	inhibitor angiotenzin konvertaze, engl. <i>angiotenzin-convertase inhibitor</i>
AHA	Američko kardiološko udruženje, engl. <i>American Heart Association</i>
ALT	alanin aminotransferaza
ALP	alkalna fosfataza
AR	insuficijencija aortnog zalistka, engl. <i>aortic regurgitation</i>
ARB	blokator angiotenzinskih receptora, engl. <i>angiotensin II receptor blockers</i>
AS	stenozna aortnog zalistka, engl. <i>aortic stenosis</i>
ASK	acetilsalicilna kiselina
AST	aspartat aminotransferaza
AV	atrioventrikulski, engl. <i>atrioventricular</i>
AVR	operativni zahvat zamjene aortnog zalistka protezom, engl. <i>aortic valve replacement</i>
BMI	indeks tjelesne mase, engl. <i>body mass index</i>
CABG	aortokoronarno premoštenje, engl. <i>coronary artery bypass graft</i>
CAD	koronarna bolest, engl. <i>coronary artery disease</i>
CCS	Kanadsko kardiovaskularno društvo, engl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CHF	kronično srčano zatajivanje, engl. <i>chronic heart failure</i>
CI	srčani indeks, engl. <i>cardiac index</i>
CK	kreatinin kinaza
CMP	kardiomiopatija, engl. <i>cardiomyopathy</i>
CRT	uređaj za srčanu resinkronizacijsku terapiju, engl. <i>cardiac resynchronization therapy</i>
CRP	C-reaktivni protein
CTEPH	kronična tromboembolijska plućna hipertenzija, engl. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>
DCMP	idiopatska dilatacijska kardiomiopatija, engl. <i>dilated cardiomyopathy</i>
DD	dijastolička disfunkcija, engl. <i>diastolic dysfunction</i>
$\Delta$ PVR	promjena plućne vaskularne rezistencije, engl. <i>delta pulmonary vascular resistance</i>
EKG	elektrokardiogram, engl. <i>electrocardiogram</i>
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija, engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i>
ES	elektrostimulator
ESC	Europsko kardiološko društvo, engl. <i>European Society of Cardiology</i>
EFLV	ejekcijska frakcija lijeve klijetke, engl. <i>left ventricular ejection fraction</i>
EFRV	ejekcijska frakcija desne klijetke, engl. <i>right ventricular ejection fraction</i>
FA	fibrilacija atrijska, engl. <i>atrial fibrillation</i>
FAC	promjena u površini (presjeka desne klijetke), engl. <i>fractional area change</i>
GFR	klirens kreatinina, engl. <i>glomerular filtration rate</i>
GGT	gama-glutamil transferaza

GLS	globalni longitudinalni strain, engl. <i>global longitudinal strain</i>
GUK	glukoza u krvi
Hb	hemoglobin, engl. <i>hemoglobin</i>
HDL	lipoprotein visoke gustoće, engl. <i>high-density lipoprotein</i>
HF	srčano zatajivanje, engl. <i>heart failure</i>
HFmrEF	srčano zatajivanje uz umjereno narušenu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke, engl. <i>heart failure with mid-range ejection fraction</i>
HFpEF	srčano zatajivanje uz očuvanu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke, engl. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	srčano zatajivanje uz narušenu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke, engl. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HTx	transplantacija srca, engl. <i>heart transplantation</i>
ICD	ugradivi kardioverter defibrilator, engl. <i>implantable cardioverter defibrillator</i>
ICMP	ishemijska kardiomiopatija, engl. <i>ischemic cardiomyopathy</i>
IM	infarkt miokarda, engl. <i>myocardial infarction</i>
IQR	interkvartilni raspon, engl. <i>interquartile range</i>
KOPB	kronična opstruktivna bolest pluća, engl. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
LA	lijeva pretklijetka, engl. <i>left atrium</i>
LAD	lijeva prednja silazna koronarna arterija, engl. <i>left anterior descending coronary artery</i>
LAVI	indeksirani volumen lijeve pretklijetke, engl. <i>left atrial volume index</i>
LBBB	blok lijeve grane, engl. <i>left bundle branch block</i>
LCx	lijeva cirkumfleksna koronarna arterija, engl. <i>left circumflex coronary artery</i>
LDL	lipoprotein niske gustoće, engl. <i>low-density lipoprotein</i>
LDH	laktat dehidrogenaza
LHF	lijevostrano srčano zatajivanje, engl. <i>left heart failure</i>
LV	lijeva klijetka, engl. <i>left ventricle</i>
LVAD	mehanička potpora lijevoj klijetki, engl. <i>left ventricular assist device</i>
LVEDV	enddiastolički volumen lijeve klijetke, engl. <i>left ventricular enddiastolic volume</i>
LVESV	endsistolički volumen lijeve klijetke, engl. <i>left ventricular endsystolic volume</i>
LVIDd	enddiastolički promjer lijeve klijetke, engl. <i>left ventricular inner enddiastolic diameter</i>
maxVO <sub>2</sub>	maksimalna potrošnja kisika na spiroergometrijskom ili ergometrijskom testiranju
MCV	srednji volumen eritrocita, engl. <i>mean corpuscular volume</i>
MPV	prosječni volumen trombocita, engl. <i>mean platelet volume</i>
MR	insuficijencija mitralnog zalistka, engl. <i>mitral regurgitation</i>
MRI	magnetna rezonancija, engl. <i>magnetic resonance imaging</i>
MRA	antagonist mineralokortikoidnih receptora, engl. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>
MS	stenozna mitralnog zalistka, engl. <i>mitral stenosis</i>
MVA	operativni zahvat mitralne anuloplastike, engl. <i>mitral valve annuloplasty</i>
MVR	operativni zahvat zamjene mitralnog zalistka protezom engl. <i>mitral valve replacement</i>
nsVT	nepostojane ventrikulske tahikardije, engl. <i>non-sustained ventricular tachycardia</i>
NT-proBNP	engl. <i>N-terminal proB natriuretic peptide</i>

NYHA	klasifikacija funkcijskog kapaciteta prema Američkom kardiološkom udruženju, engl. <i>New York Heart Association</i>
OMT	optimalna medikamentna terapija, engl. <i>optimal medical therapy</i>
PAP	tlak u plućnoj arteriji, engl. <i>pulmonary artery pressure</i>
PAPP	tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji, engl. <i>pulmonary artery pulse pressure</i>
PCI	perkutana koronarna intervencija, engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>
PCWP	tlak punjenja lijeve klijetke, engl. <i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PR	insuficijencija pulmonalnog zalistka, engl. <i>pulmonary regurgitation</i>
PS	stenozna pulmonalnog zalistka, engl. <i>pulmonary stenosis</i>
PSM	metoda uparivanja po vjerojatnosti sklonosti, engl. <i>propensity score matching</i>
PVR	plućna vaskularna rezistencija, engl. <i>pulmonary vascular resistance</i>
RA	desna pretklijetka, engl. <i>right atrium</i>
RAA	površina presjeka desne pretklijetke, engl. <i>right atrial area</i>
RAP	tlak u desnoj pretklijetki, engl. <i>right atrial pressure</i>
RBBB	blok desne grane, engl. <i>right bundle branch block</i>
RCA	desna koronarna arterija, engl. <i>right coronary artery</i>
RDW	distribucija veličine eritrocita, engl. <i>red cell distribution width</i>
RHF	desnostrano srčano zatajivanje, engl. <i>right heart failure</i>
RV	desna klijetka, engl. <i>right ventricle</i>
RVEDV	enddiastolički volumen desne klijetke, engl. <i>right ventricular enddiastolic volume</i>
RVESV	endsistolički volumen desne klijetke, engl. <i>right ventricular endsystolic volume</i>
RVSWI	indeksirani udarni rad desne klijetke, engl. <i>right ventricular stroke working index</i>
SD	standardna devijacija, engl. <i>standard deviation</i>
SE	standardna greška, engl. <i>standard error</i>
SR	sinusni ritam, engl. <i>sinus rhythm</i>
SV	udarni volumen, engl. <i>stroke volume</i>
SVR	sistemska vaskularna rezistencija, engl. <i>systemic vascular resistance</i>
TAPSE	pomak ravnine prstena trikuspidnog zalistka tijekom sistole, engl. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TIBC	ukupni kapacitet vezanja željeza, engl. <i>total iron binding capacity</i>
TR	insuficijencija trikuspidnog zalistka, engl. <i>tricuspid regurgitation</i>
TS	stenozna trikuspidnog zalistka, engl. <i>tricuspid stenosis</i>
TSH	tireotropni hormon, engl. <i>thyroid stimulating hormone</i>
TVA	operativni zahvat trikuspidne anuloplastike, engl. <i>tricuspid valve annuloplasty</i>
UIBC	nezasićeni kapacitet vezanja željeza, engl. <i>unsaturated iron binding capacity</i>
VF	ventrikulska fibrilacija, engl. <i>ventricular fibrillation</i>
VT	ventrikulska tahikardija, engl. <i>ventricular tachycardia</i>

# 1. UVOD

## 1.1. SRČANO ZATAJIVANJE

S udjelom većim od 30% u sveukupnoj smrtnosti na globalnoj razini, kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti današnjice (1). U nizu različitih patoloških stanja koja zahvaćaju krvožilni sustav, svakako jedno od najznačajnijih je srčano zatajivanje. Riječ je o složenom kliničkom sindromu u podlozi kojega je narušena srčana funkcija, a koja je, posljedično povišenim tlakovima punjenja klijetki i smanjenom srčanom minutnom volumenu, uzrokom neadekvatne perfuzije, te kongestije tkiva i organa.

Epidemiološki je riječ o jednom od ključnih zdravstvenih problema modernog društva, koji zahvaća oko 64 milijuna ljudi, s procijenjenom općom učestalošću od oko 2 do 3%, odnosno s procijenjenom učestalošću od preko 10% u populacije starije od 70 godina (2-6). Zabrinjavajuća je rastuća pojavnost, koja se, u posljednje vrijeme, kreće oko 0,2 do 0,4% godišnje, a zbog koje se očekuje porast ukupnog broja oboljelih za 50% do 2030. godine (2-6). Osim zbog svoje rastuće učestalosti, srčano zatajivanje je među najznačajnijim zdravstvenim izazovima našeg vremena i zbog loših ishoda, a koji perzistiraju usprkos ogromnom napretku u liječenju ovog entiteta postignutom tijekom zadnjih par desetljeća. Naime, petogodišnje preživljenje bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem srca iznosi oko 50%, a desetogodišnje preživljenje iznosi svega 10%. Mnogi autori ističu kako je smrtnost posljedična srčanom zatajivanju usporediva s nizom malignih bolesti poput karcinoma debelog crijeva, dojke i jajnika (7-10).

Uzroci srčanog zatajivanja su raznoliki, a mogu se podijeliti u sljedeće skupine: bolesti miokarda, stanja koja rezultiraju tlačnim i volumnim opterećenjem srca, te aritmije (2, 11). Najčešće bolesti miokarda koje dovode do srčanog zatajivanja su ishemijska i toksična bolest srca. Ishemijska bolest koja dovodi do srčanog zatajivanja je najčešće rezultat teške, višezilne, stabilne koronarne bolesti, odnosno, opsežnog ili recidivirajućeg akutnog koronarnog sindroma. Toksične bolesti koje dovode do srčanog zatajivanja su najčešće posljedica teškog etilizma, odnosno primjene kardiotoksične medikamentne terapije (primjerice citostaticima) (2, 11). Nerijetko se bolesti miokarda javljaju u okviru ekstenzivnog sistemskog upalnog odgovora s razvojem različitih oblika miokarditisa. Narušena srčana funkcija i srčano zatajivanje mogu nastati u okviru zahvaćanja miokarda nizom infiltracijskih bolesti (primjerice metastatske maligne bolesti, amiloidoze, hemokromatoze i teaurizmoza), odnosno zahvaćanjem miokarda nizom metaboličkih poremećaja (primjerice šećerne bolesti i poremećaja funkcije štitnjače). Različite mutacije gena koji kodiraju strukturne proteine srčanog mišića mogu inducirati razvoj takozvanih primarnih kardiomiopatija s posljedičnim srčanim zatajivanjem. U primarne kardiomiopatije se svrstavaju hipertrofijska, dilatacijska,

restriktivna, nekompakcijska i aritmogena kardiomiopatija (2, 11). Usprkos velikom broju bolesti srčanog mišića, najučestaliji uzroci srčanog zatajivanja su ipak stanja koja rezultiraju tlačnim i volumnim opterećenjem srca, a među kojima je najbitnija arterijska hipertenzija (2, 11). Osim hipertenzije, različite strukturne bolesti srca (poput primjerice bolesti zalistaka i perikarda), kao i različite kongenitalne bolesti srca (poput primjerice ventrikulskog septalnog defekta, tetralogije Fallot i pulmonalne stenoze) dovode do srčanog zatajivanja uslijed nefiziološkog tlačnog i volumnog opterećenja (2,11). Nerijedak uzrok srčanog zatajivanja su i neliječene aritmije. Dominantno je riječ o supraventrikulskim, a rjeđe o ventrikulskim, tahiaritmijama, koje dovode do slabljenja funkcije srčanog mišića i nastanka „tahikardiomiopatije“ (2, 11).

Patofiziološki principi su zajednički različitim uzrocima srčanog zatajivanja, te se temelje na poremećaju sistoličke i dijastoličke funkcije srca kao pumpe (12-14). Sistolička funkcija je određena kontrakcijom miokarda, kojom se generiraju izgonska sila i gradijent tlaka između arterijskog i venskog dijela krvožilnog sustava, te kojom se ostvaruje sistemska i plućna cirkulacija krvi (12-14). Nasuprot sistoličkoj, dijastolička funkcija srca je određena relaksacijom miokarda, kojom se omogućuje punjenje srčanih šupljina krvlju za narednu kontrakciju (12-14). Iako je zatajivanje srca najčešće rezultat kombinacije sistoličke i dijastoličke disfunkcije, razlikujemo oblike zatajivanja u kojima dominira pojedini oblik disfunkcije (12-14). U otprilike jedne polovine bolesnika srčano zatajivanje je posljedica pretežno sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, okarakterizirane njezinom narušenom ejijskom frakcijom (manjom od 40%). Ovaj oblik zatajivanja nazivamo zatajivanjem srca uz narušenu ejijsku frakciju lijeve klijetke (HF<sub>r</sub>EF). U druge polovine bolesnika srčano zatajivanje je pretežno posljedica dijastoličke disfunkcije. Oblik zatajivanja srca posljedičnog dijastoličkoj disfunkciji, u uvjetima ejijske frakcije lijeve klijetke veće od 50%, nazivamo zatajivanjem srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (HF<sub>p</sub>EF). Oblik zatajivanja srca posljedičnog dijastoličkoj disfunkciji, u uvjetima ejijske frakcije lijeve klijetke između 40% i 50%, nazivamo zatajivanjem srca s *mid-range* sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (HF<sub>mr</sub>EF). Ovakva podjela se zasniva na stupnju sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, koja je pokretač sistemske cirkulacije. Međutim, identični postulati vrijede i za desnu klijetku, koja je pokretač plućne cirkulacije. Za istaknuti je da je čak u petine bolesnika sa zatajivanjem srca prisutna narušena sistolička funkcija obje klijetke (u obliku takozvane biventrikulske kardiomiopatije).

U podlozi sistoličke i dijastoličke disfunkcije klijetki nalaze se poremećaji osnovnih fizioloških mehanizama kontraktilnosti miokarda, uključujući Frank Starlingov i Bowditch Treppeov mehanizam, a uz aktivaciju lokalnih kompenzacijskih mehanizama, poput beta-adrenergične stimulacije kardiomiocita. Narušena srčana funkcija rezultira redukcijom udarnog (i minutnog) volumena, te padom arterijskog tlaka, što sve dovodi do aktivacije sistemskih

kompenzacijskih mehanizama (12-14). Ovi mehanizmi obuhvaćaju autonomni simpatički živčani sustav i različite neurohumoralne sustave (uključujući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, zatim vazopresin, te katekolamine) (14). Smisao aktivacije kompenzacijskih mehanizama je održavanje perfuzijskog tlaka vitalnih organa, što se postiže povećanjem srčane frekvencije, povišenjem sistemske vaskularne rezistencije, te retencijom vode i porastom intravaskularnog volumena (14). Opisane promjene dovode do disbalansa u tlačnoj i volumnoj homeostazi organizma, s posljedičnom kongestijom pluća (kod zatajivanja lijeve klijetke), odnosno s posljedičnom sistemskom kongestijom (kod zatajivanja desne klijetke) (14). Iako se inicijalno uspjeva održati perfuzija većine organa i tkiva, u kasnijim fazama srčanog zatajivanja nastupa hipoperfuzija svih, pa i vitalnih organa. Ovo dovodi do multiorganskog zatajivanja, a u konačnici i do smrti (14).

Bolesnici se prezentiraju bilo kongestivnim zatajivanjem srca, bilo zatajivanjem srca po tipu niskog minutnog volumena (15-17). Klinička prezentacija ljevostranog kongestivnog zatajivanja obuhvaća dispneju u naporu, dispneju u mirovanju, ortopneju, paroksizmalnu noćnu dispneju, te, u svojem najtežem obliku, kardiogeni plućni edem (15-17). Klinička prezentacija desnostranog kongestivnog zatajivanja obuhvaća dilataciju vratnih vena, razvoj pleuralnih izljeva i ascitesa, te pojavnost perifernih edema (15-17). Srčano zatajivanje s niskim minutnim volumenom se pak prezentira općom simptomatologijom (u vidu osjećaja umora i intolerancije napora), odnosno simptomatologijom zatajivanja drugih organskih sustava (uključujući inapetenciju, mučninu, povraćanje, proljeve, oliguriju, te anuriju) (15-17). Ozbiljnost kliničke slike ovisi o brzini nastupa zatajivanja i opsežnosti disfunkcije srčanog mišića. Zbog nepotpune aktivacije kompenzacijskih mehanizama, u akutnom nastupu su bolesnici nerijetko u slici teškoga, a ako je prisutna opsežna disfunkcija srčanog mišića i u slici fulminantnog, zatajivanja, koje uključuje plućni edem, teško zatajivanje desne klijetke s lezijom jetre i bubrega, te kardiogeni šok (18). Posljedično adekvatnoj aktivaciji kompenzacijskih mehanizama, u kroničnom srčanom zatajivanju su bolesnici inicijalno oligosimptomatski, a mogu biti i asimptomatski (u takozvanoj „subkliničkoj formi“ zatajivanja srca). Ipak, prirodni tijek kroničnog srčanog zatajivanja nije povoljan, te je obilježen izmjenom faza stabilnosti (odnosno „kompenziranog“ zatajivanja), sa fazama nestabilnosti (odnosno „dekompenziranog“ zatajivanja). Dugoročno dolazi do postupne progresije simptomatologije zatajivanja, sve do stupnja terminalnog srčanog zatajivanja, obilježenog trajnom nestabilnošću, odnosno trajnom srčanom „dekompenzacijom“ (11, 15-18). Specifičnost ovakvog kliničkog tijeka je teško narušena kvaliteta života i radna sposobnost, te prethodno spomenuta, visoka smrtnost bolesnika (19-21). Zbog učestalih hospitalizacija i velikog opterećenja polikliničke djelatnosti, zbrinjavanje srčanog zatajivanja rezultira ogromnim troškom za zdravstvene sustave zemalja. Primjerice, u Ujedinjenom Kraljevstvu zbrinjavanje bolesnika sa srčanim zatajivanjem generira



troškove u iznosu 2% godišnjeg budžeta javno-zdravstvenog servisa, dok u Sjedinjenim Američkim Državama zbrinjavanje bolesnika sa srčanim zatajivanjem generira apsolutni trošak od oko 40 milijardi dolara godišnje (22-26).

Dvije najčešće korištene podjele težine srčanog zatajivanja se temelje upravo na kliničkoj slici. Jedna je klasifikacija prema *New York Heart Association* (NYHA), a druga je klasifikacija prema *American College of Cardiology* i *American Heart Association* (ACC/AHA). NYHA klasifikaciju čine 4 razreda: NYHA I razred, kojem pripadaju asimptomatski bolesnici, odnosno oni koji normalno obavljaju svakodnevne fizičke aktivnosti; NYHA II razred, kojem pripadaju blago simptomatski bolesnici, odnosno oni koji su minimalno ograničeni u obavljanju svakodnevnih fizičkih aktivnosti; NYHA III razred, kojem pripadaju ozbiljno simptomatski bolesnici, odnosno oni koji su ograničeni u obavljanju i najmanjih fizičkih aktivnosti; te NYHA IV razred, kojem pripadaju kritični bolesnici, odnosno oni koji su simptomatski ne samo u svim fizičkim aktivnostima, nego i u mirovanju. ACC/AHA klasifikacija, uz kliničku sliku, u obzir uzima i prisutnost strukturne bolesti srca. Čine ju također 4 razreda: A razred, kojim su obuhvaćeni asimptomatski bolesnici u kojih nije definirana strukturna bolest srca, no koji su pod rizikom za razvoj iste; B razred, kojim su obuhvaćeni asimptomatski bolesnici s definiranom strukturnom bolešću srca; C razred, kojim su obuhvaćeni simptomatski bolesnici s definiranom strukturnom bolešću srca; te D razred, kojim su obuhvaćeni teško simptomatski bolesnici, sa srčanim zatajivanjem refraktornim na konvencionalno liječenje, u kojih je potrebno razmotriti napredne modalitete kardiološkog liječenja.

Refraktornom srčanom zatajivanju prema ACC/AHA klasifikaciji odgovara uznapredovalo srčano zatajivanje definirano stručnim dokumentima Europskog kardiološkog društva (ESC). Klinički kriteriji uznapredovalog srčanog zatajivanja obuhvaćaju: perzistentne simptome teškog srčanog zatajivanja, koji odgovaraju barem NYHA III funkcijskom razredu, učestale akutizacije srčanog zatajivanja, s teškom sistemskom ili plućnom kongestijom, te s potrebom primjene visokih doza parenteralne diuretske terapije, zatim učestale epizode akutizacije srčanog zatajivanja po tipu niskog srčanog minutnog volumena i kardiogenog šoka, s potrebom za primjenom inotropne i vazoaktivne terapije, te u konačnici ponavljajuće epizode malignih aritmija. Ehokardiografski kriteriji uznapredovalog srčanog zatajivanja obuhvaćaju: teško narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke (s ejijskom frakcijom manjom od 30%), tešku dijastoličku disfunkciju, narušenu funkciju desne klijetke (primjerice u aritmogenoj kardiomiopatiji), tešku i inoperabilnu grešku zalistka, te inoperabilan kongenitalni poremećaj srca. Funkcijski kriteriji uznapredovalog srčanog popuštanja obuhvaćaju: hodnu prugu manju od 300 metara na 6-minutnom testu hoda, odnosno maksimalnu potrošnju kisika manju od 12-14 mL/kg/min. na spiroergometrijskom testiranju. Laboratorijski kriteriji uznapredovalog

srčanog zatajivanja obuhvaćaju: perzistentno visoke serumske razine NT-proBNP-a, te znakove respiratornog, renalnog i hepatalnog zatajivanja (27).

Algoritam Europskog kardiološkog društva za postavljanje dijagnoze srčanog zatajivanja se zasniva na kombinaciji kliničke slike, elektrokardiografskog nalaza i određivanja laboratorijskog markera NT-proBNP-a (11). Nakon što je postavljena dijagnoza srčanog zatajivanja, središnju ulogu u daljnjoj dijagnostičkoj evaluaciji zauzimaju slikovne metode, dominantno ultrazvuk, a u novije vrijeme i magnetnu rezonanciju srca (11). Značenje kontrastnih radioloških i radionuklidnih pretraga, se razabire, s jedne strane u procjeni postojanja koronarne bolesti, odnosno vijabilnosti i ishemije bolesnog miokarda, a s druge strane u razjašnjavanju anomalne anatomije srca (primjerice u bolesnika s kompleksnim kongenitalnim greškama). Neinvazivne slikovne metode često pružaju uvid u etiologiju srčanog zatajivanja, koju međutim u uznapredovalim fazama bolesti nije moguće uvijek izdiferencirati (11). Invazivna kardiološka obrada u vidu koronarografije je indicirana u svrhu ispitivanja ishemijske etiologije srčanog zatajivanja, te radi odluke o potrebi i pogodnosti (bilo perkutanog, bilo kardiokirurškog) revaskularizacijskog liječenja (11). Invazivna procjena hemodinamskih parametara desnostranom kateterizacijom srca je indicirana u refrakternom, odnosno uznapredovalom srčanom zatajivanju, kako bi se objektivizirao stupanj (desnostrane i lijevostrane) kongestije, izmjerio srčani minutni volumen, te odredio otpor u plućnoj i sistemsnoj cirkulaciji (11). Vrijednosti hemodinamskih parametara su od ključnog značaja za planiranje liječenja i razmatranje naprednih modaliteta kardiološkog liječenja u bolesnika s refraktornim, odnosno uznapredovalim zatajivanjem srca (11,27).

Napredak farmakologije i medicinske tehnologije tijekom zadnjih nekoliko desetljeća rezultirao je razvojem niza terapijskih modaliteta za liječenje bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Većina ovih modaliteta se pokazala učinkovitom u poboljšanju preživljenja i kvalitete života bolesnika sa srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Međutim, usprkos spomenutom napretku, dosada nije otkrivena učinkovita terapija s povoljnim utjecajem na preživljenje bolesnika sa srčanim zatajivanjem i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Ovim bolesnicima je nadalje na raspolaganju najčešće samo simptomatska diuretska terapija, koja se primjenjuje pretežno radi poboljšanja kvalitete života (11). Medikamentna terapija kroničnog zatajivanja srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke je usmjerena na umanjivanje negativnih učinaka simpatičkih i neurohumoralnih kompenzacijskih mehanizama, te uključuje inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ili pak antagoniste angiotenzinskih receptora, odnosno u novije vrijeme kombinaciju antagonista angiotenzinskih receptora i neprilizina), zatim beta-blokatore, te antagoniste mineralokortikoidnih receptora (11, 28). Sukladno smjernicama Europskog kardiološkog društva i medicini zasnovanoj na dokazima, medikamentna terapija kroničnog srčanog

zatajivanja s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke treba uključivati navedene skupine lijekova u svrhu poboljšanja preživljenja i kvalitete života. Diuretska terapija (najčešće diureticima Henleove petlje) je osnova simptomatskog liječenja kongestivnog srčanog zatajivanja (11, 28). Prema smjernicama, u bolesnika s kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca indicirana je i ugradnja kardioverter defibrilatora u svrhu primarne prevencije nagle aritmogene smrti, a koja se pojavljuje u čak 20% slučajeva (11, 29). Temeljem modernih spoznaja, u podskupine bolesnika s kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca i disinkronijom u bloku lijeve grane, indicirana je resinkronizacijska terapija (odnosno ugradnja elektrostimulatora s tri elektrode i biventrikulskom stimulacijom, a koja omogućuje sinkronu kontrakciju obje klijetke) (11, 30). Najveći terapijski iskorak je, međutim, ostvaren u zbrinjavanju bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem, gdje su napredni modaliteti postali sastavni dio liječenja (11, 31). Naime, razvojem modernih protokola imunosupresivne terapije (naročito otkrićem kalcineurinskih inhibitora), transplantacija je već pred nekoliko desetljeća postala „zlatnim standardom“ u liječenju uznapredovalog srčanog zatajivanja (11, 31). Posljedično porastu učestalosti srčanog zatajivanja i ograničenom broju transplantacija (koji godišnje iznosi oko 5000 na globalnoj razini), razvijeni su različiti oblici mehaničke potpore cirkulaciji. Međutim, isključivo je durabilna mehanička potpora lijevoj klijetki postala standard liječenja. Ista je inicijalno primjenjivana kao „premoštenje“ do transplantacije srca, no zadnjih godina se primjenjuje i kao „destinacijska terapija“ (11, 31). Veliki broj istraživanja je ukazao na povoljan utjecaj naprednih modaliteta na preživljenje bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca, a koji su citirani u nastavku ovog teksta. Mehanička potpora cirkulaciji je uzrokovala revoluciju i u liječenju (odabranih) bolesnika s teškim akutnim zatajivanjem srca (11, 18, 31). Naime, dok se kongestivno akutno zatajivanje srca uspješno može riješiti regulacijom volumnog i tlačnog opterećenja lijekovima (poput vazodilatatora i parenteralnih diuretika) ili nadomještanjem bubrežne funkcije hemodijalizom, za liječenje fulminantnog akutnog zatajivanja srca i kardiogenog šoka, medikamentna inopresorna terapija (simpatikomimeticima, milrinonom, levosimendanom i vazopresinom), kao i druge konvencionalne metode se nisu pokazali dostatnima (11,18,31). Danas se za liječenje ovih vitalno ugroženih bolesnika, na raspolaganju nalazi niz parakorporalnih pumpi u oblicima kirurški ili perkutano postavljene venoarterijske izvantjelesne cirkulacije s oksigenatorom, odnosno parakorporalne mehaničke potpore jednoj ili obje klijetke (11, 18, 31).

Opisani napredak u zbrinjavanju bolesnika sa srčanim zatajivanjem ostvaren tijekom zadnjih desetljeća je rezultat brojnih kliničkih i bazičnih istraživanja. Među istraživanjima koja su odredila modernu farmakoterapiju kroničnog sistoličkog srčanog zatajivanja nalaze se: CONSENSUS (1987.), SOLVD-TREATMENT (1991.) i ATLAS (1999.), kojima je dokazana važnost inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (32-34); Val-HeFT (2001.),

CHARM-Alternative (2003.) i CHARM-Added (2003.), kojima je pokazana važnost antagonista angiotenzinskih receptora (35-37); CIBIS II (1999.), MERIT-HF (2000.), COPERNICUS (2001.) i SENIORS (2005.) kojima je objektivizirana važnost beta-blokatora (38-40); te RALES (1999.) i EMPHASIS-HF (2011.) (41-42), kojima je potvrđena važnost antagonista mineralokortikoidnih receptora. Među recentnim istraživanjima se izdvaja PARADIGM-HF (2014.), kojim se ustanovila terapijska nadmoć sakubitril-valsartana nad terapijom inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima u liječenju kroničnog sistoličkog zatajivanja srca (43). Većina ovih istraživanja je uslijedila nakon što su bazičnim eksperimentima definirani pozitivni hemodinamski utjecaji lijekova koji inhibiraju simpatski i neurohumoralni odgovor u sistoličkom zatajivanju srca (44). Među kliničkim istraživanjima koja su pokazala nadmoć ugrađivih kardioverter defibrilatora nad antiaritmijom terapijom u primarnoj prevenciji aritmogene srčane smrti u bolesnika sa sistoličkim zatajivanjem srca izdvajaju se: MADIT-II (2002.), DEFINITE (2004.) i SCD-HeFT (2005.) (45-47). Među istraživanjima koja su dokazala povoljan terapijski odgovor na resinkronizacijsku terapiju u bolesnika s kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca i disinkronijom u bloku lijeve grane izdvajaju se: MUSTIC-SR (2002.), MIRACLE (2002.-2004.), COMPANION (2004.), CARE-HF (2005.), REVERSE (2008.), MADIT-CRT (2009.) i RAFT (2010) (48-54). Iako prvi zahvati transplantacije srca datiraju od prije preko 50 godina, kao što je već spomenuto tek razvoj suvremene imunosupresivne terapije je omogućio primjenu ovog modaliteta u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Izvršni ishodi bolesnika liječenih transplantacijom srca, a zbog kojih je ovaj modalitet i postao „zlatnim standardom“ liječenja uznapređovalog srčanog zatajivanja, pokazani su nizom retrospektivnih analiza velikih registara, među kojima je najveći onaj Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (ISHLT) (55, 56). Iako bazična istraživanja koja su ispitivala različite oblike mehaničke potpore cirkulaciji u srčanom zatajivanju datiraju još iz 1960.-ih, tek napredak tehnologije tijekom zadnjih desetak godina je omogućio primjenu ovog modaliteta u kliničkoj praksi (57). Daleko najučestaliji oblik mehaničke potpore cirkulaciji je durabilna mehanička potpora lijevoj klijetki. U ovisnosti o tehnologiji na kojoj se temeljio rad pumpe, postoje tri generacije mehaničke potpore lijevoj klijetki: prva, koja se zasnivala na pulsatilnim pneumatskim pumpama, druga, koja se zasnivala na kontinuiranim aksijalnim pumpama, te treća, koja se zasnivala na intraperikardnim kontinuiranim centrifugalnim pumpama. Treća generacija pumpi (HeartWare® i HeartMate III®) je ujedno i suvremeni standard mehaničke potpore lijevoj klijetki (57-58). Učinkovitost ove terapije je pokazana u nizu kliničkih studija: REMATCH (2001.), HMII pivotal trial (2005.), INTrEPID (2007.), ADVANCE (2013.), ROADMAP (2017.), ENDURANCE (2017.), MOMENTUM-3 (2018.) (59-64). Retrospektivne analize velikih registara bolesnika s mehaničkom potporom lijevoj klijetki (među kojima je najveći INTERMACS) ukazale su na preživljenje usporedivo s transplantacijom, rezoluciju kardiogene simptomatologije, te značajno poboljšanje kvalitete života (65).

## 1.2. PLUĆNA HIPERTENZIJA

Plućna hipertenzija je stanje povišenog tlaka u plućnoj cirkulaciji, definirano srednjim tlakom u plućnoj arteriji većim od 25 mmHg izmjerenim desnostranom kateterizacijom srca u mirovanju (66-68). Prema hemodinamskim karakteristikama nalaza desnostrane kateterizacije srca, plućna hipertenzija se dijeli na prekapilarnu, postkapilarnu, te kombiniranu prekapilarnu i postkapilarnu (66-68). Prekapilarna plućna hipertenzija je karakterizirana povišenim vrijednostima srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (većeg od 25 mmHg), u uvjetima normalnog tlaka punjenja lijeve klijetke (manjeg od 15 mmHg). Postkapilarna plućna hipertenzija je pak karakterizirana povišenim vrijednostima srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (većeg od 25 mmHg), u uvjetima povišenog tlaka punjenja lijeve klijetke (većeg od 15 mmHg), normalnog transpulmonalnog gradijenta (manjeg od 12 mmHg), normalnog dijastoličkog gradijenta tlaka (manjeg od 7 mmHg), te normalne plućne vaskularne rezistencije (manje od 3 WU). Kombinirana prekapilarna i postkapilarna plućna hipertenzija se pak karakterizira povišenim vrijednostima srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (većeg od 25 mmHg), u uvjetima povišenog tlaka punjenja lijeve klijetke (većeg od 15 mmHg), povišenog transpulmonalnog gradijenta (većeg od 12 mmHg), povišenog dijastoličkog gradijenta tlaka (većeg od 7 mmHg), te povišene plućne vaskularne rezistencije (veće od 3 WU).

Prema kliničkoj klasifikaciji, plućna hipertenzija se dijeli u pet velikih skupina (66-68). Prva skupina plućne hipertenzije se odnosi na entitete u kojih su povišene vrijednosti tlaka u plućima posljedica izoliranih promjena u plućnom krvožilju (66-68). Ova heterogena skupina obuhvaća idiopatsku plućnu hipertenziju, nasljedne oblike plućne hipertenzije, plućnu hipertenziju uzrokovanu toksičnim djelovanjem (primjerice lijekova), te plućnu hipertenziju uzrokovanu bolestima vezivnog tkiva ili kongenitalnima bolestima srca. U ovoj skupini se dodatno izdvajaju plućna venookluzivna bolest i plućna kapilarna hemangiomasioza. Druga skupina prema kliničkoj klasifikaciji plućne hipertenzije se odnosi na entitete u kojih su povišene vrijednosti tlaka u plućima posljedica povišenog tlaka punjenja lijeve klijetke (66-68). Ova skupina obuhvaća bolesti srčanog mišića sa sistoličkom ili dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, zatim bolesti zalistaka, te različite kongenitalne bolesti srca s opstrukcijom *inflow* ili *outflow* trakta lijeve klijetke. Treća skupina plućne hipertenzije se odnosi na entitete u kojih su povišene vrijednosti tlaka u plućima posljedica bolesti plućnog parenhima i hipoksije (66-68). Ova skupina obuhvaća kroničnu opstruktivnu bolest pluća, intersticijske bolesti pluća, te opstruktivnu apneju u snu. Četvrta skupina plućne hipertenzije se odnosi na entitete u kojih su povišene vrijednosti tlaka u plućima posljedica opstrukcije protoka (66-68). Ovu skupinu čini kronična tromboembolijska plućna hipertenzija. Peta skupina plućne hipertenzije se odnosi na entitete u kojih su povišene vrijednosti tlaka u plućima nejasne patogeneze (66-68). Ova skupina obuhvaća različite hematološke i metaboličke poremećaje, poput kronične hemolitičke

anemije, mijeloproliferativnih bolesti, sarkoidoze, bolesti štitnjače, te kroničnog bubrežnog zatajivanja.

Sveukupna učestalost plućne hipertenzije je nepoznata. Dostupni epidemiološki podaci se najčešće odnose na pojedine skupine prema kliničkoj klasifikaciji (66-68). Najčešćim oblikom smatra se plućna hipertenzija posljedična ljevostranom srčanom zatajivanju (66-68). Ona se javlja u 60% bolesnika s narušenom sistoličkom, odnosno čak 70% bolesnika s narušenom dijastoličkom funkcijom lijeve klijetke. Prisutna je u praktički svih bolesnika s teškim greškama mitralnog zalistka, te preko 60% bolesnika s teškim greškama aortnog zalistka. Među najčešćim oblicima plućne hipertenzije se nalazi i plućna hipertenzija posljedična bolestima plućnog parenhima i hipoksiji (66-68). Ona se javlja u većine bolesnika s teškom kroničnom opstruktivnom i teškom intersticijskom bolešću pluća. Točna učestalost i pojavnost ovih skupina plućne hipertenzije nije poznata, budući da su epidemiološki podaci ekstrapolirani iz različitih istraživanja koja su proučavala osnovnu kardiološku i pulmološku patologiju, a ne ciljano plućnu hipertenziju. Tek su se sporadična istraživanja ciljano bavila proučavanjem plućne hipertenzije u bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem, te u bolesnika s bolestima plućnog parenhima (66-68). Učestalost plućne arterijske hipertenzije iznosi od 15 do 60 oboljelih na milijun stanovnika, dok pojavnost iznosi od 5 do 10 oboljelih na milijun stanovnika (66-68). Najčešći oblici su idiopatska i hereditarna plućna arterijska hipertenzija, a koji zajedno čine preko 50% svih slučajeva s plućnom arterijskom hipertenzijom. Među ostalim oblicima najučestaliji su plućna arterijska hipertenzija u sklerodermiji i u infekciji humanim virusom imunodeficiencije. Učestalost kronične tromboembolijske bolesti pluća se kreće oko 3 slučaja na milijun stanovnika, dok se pojavnost kreće oko 1 slučaj na milijun stanovnika (66-68).

Klinička prezentacija bolesnika s plućnom hipertenzijom je nespecifična. Karakterizira ju dispneja, slabost, bolovi u prsima, simptomi i znakovi desnostranog srčanog zatajivanja, poput ascitesa, perifernih edema, dilatiranih vena vrata, hepatjugularnog refleksa, hepatomegalije, bolnosti pod desnim rebrenim lukom, nadutosti, te trećeg srčanog tona. Rijetko se bolesnici mogu prezentirati hemoptizom, stridorom, zvižducima i promuklošću (66-68)

Dijagnoza plućne hipertenzije se postavlja temeljem anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda bolesnika, elektrokardiografskog zapisa, ehokardiografskog pregleda, ventilacijsko-perfuzijske scintigrafije, kompjutorizirane tomografije, plućne angiografije, te magnetske rezonancije (66-68).

Elektrokardiografski znakovi koji mogu naznačiti povišeni tlak u plućnoj cirkulaciji su desna električna os, kompletni blok desne grane, P pulmonale, hipertrofija desne klijetke, QTc prolongacija (66-68). U prilog plućne embolije mogu sugerirati elektrokardiografski znakovi

navedeni u poglavlju 1.5. Radiološke značajke plućne hipertenzije na sumacijskoj rendgenskoj snimci torakalnih organa su gubitak periferne vaskulature, uvećanje sjene desne pretkljetke i desne kljetke, te proširenje sjene plućne arterije (66-68). Dodatna vrijednost ove pretrage je u mogućnost diferenciranja drugim stanja odgovornih za nastanka zaduhe. Ventilacijsko perfuzijska scintigrafija je od koristi u bolesnika sa sumnjom na CTEPH (66-68). Ultrazvuk srca pruža informacije o veličini i volumenu svih srčanih šupljina, debljini stijenki, sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji obje kljetke, greškama zalistaka, te stupnju plućne hipertenzije (66-68). Najčešća metoda procjene sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji je kontinuirani doppler u mlazu trikuspidne regurgitacije. Tlak punjenja desne kljetke se može procijeniti prema promjeru i respiratornim varijacijama donje šuplje vene. Drugi izravni ehokardiografski znakovi plućne hipertenzije uključuju: omjer bazalnog promjera desne i lijeve kljetke veći od 1, izravnane interventrikulskog septuma, vrijeme akceleracije nad izlaznim traktom desne kljetke kraće od 105 ms, te površina desne pretkljetke veća od 18 cm<sup>2</sup>. Plućna angiografija je „zlatni standard“ u dijagnosticiranju plućne embolije (66-68). Magnetska rezonancija je pak „zlatni standard“ u procjeni veličine, mase, ejskijske frakcije, te udarnog volumena obje kljetke (66-68).

Osim uklanjanja podliježećeg uzroka plućne hipertenzije (u onim oblicima koji ga imaju), liječenje plućne hipertenzije uključuje i: suportivnu terapiju (oralnim antikoagulansima, kisikom, diureticima...); specifičnu terapiju (antagonistima kalcijevih receptora poput nifedipina, antagonistima endotelinskih receptora poput bosentana, inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5 poput sildenafil, analogima prostaciklina i agonistima prostaciklinskih receptora, poput iloprost); kardiološke i kardiokirurške palijativne zahvate (poput atrijske balonske septostomije); te ugradnju mehaničke potpore desnoj kljetki i komb. transplantaciju pluća i srca (66-68). Za specifičnu terapiju plućne arterijske hipertenzije postoje dokazi o poboljšanju kvalitete života, funkcijskog razreda, funkcije desne kljetke, te preživljenja (66-68).

Plućna hipertenzija se često javlja posljedično bolestima lijeve strane srca. U usporedbi s plućnom arterijskom hipertenzijom, plućna hipertenzija posljedična bolestima lijeve strane srca, češće se javlja u starije populacije, osoba ženskog spola, te onih s većim brojem kardiovaskularnih komorbiditeta (66-68). Patofiziologija se bazira na retrogradnom prijenosu povišenog tlaka punjenja lijeve kljetke, koji izravno dovodi do porasta tlaka u plućnoj arteriji, a koji je pokretač postupnih promjena u stijenkama plućne vaskulature. (66-68)

Dijagnoza se postavlja kombinacijom kliničke slike, elektrokardiografskog zapisa (sa znakovima hipertrofije lijeve kljetke, fibrilacije atrijske, kompletnog bloka lijeve grane, s ožiljnim promjenama), rentgenske snimke torakalnih organa (sa znakovima kranijalne redistribucije krvotoka, Kerley B linijama, pleuralnim izljevima, edemom pluća), ehokardiografskog nalaza (sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom lijeve kljetke, greškama zalistaka, pomakom

interventrikulskog septuma prema desnoj klijetki, uvećanjem lijeve pretklijetke, koncentričnom hipertrofijom miokarda lijeve klijetke, te znakovima povećanog tlaka punjenja lijeve klijetke) (66-68).

Primarni cilj liječenja je uklanjanje podliježećeg uzroka plućne hipertenzije (primjerice kirurškim liječenjem teške greške zalistka) (66-68). Sekundarni cilj je optimalna medikamentna terapija bolesti lijeve klijetke koja se drukčije ne može razriješiti (66-68). Specifična terapija plućne hipertenzije nije pokazala povoljne učinke na ishode bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom bolesti lijeve strane srca (66-68). Tek manju korist u pogledu poboljšanja hemodinamskih parametara, funkcijskog kapaciteta i simptomatologije u bolesnika s plućnom hipertenzijom uzrokovanom kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke su pokazali inhibitori fosfodiesteraze 5 (66-68). Konkretno sildenafil i tadalafil su se pokazali efikasnim u smanjenju transpulmonalnog gradijenta, podizanju srčanog minutnog volumena, poboljšanju funkcijskog kapaciteta, te poboljšanju kvalitete života (66-68). Sporadična istraživanja su ukazala da sildenafil smanjuje srednji tlak u plućnoj arteriji i plućnu vaskularnu rezistenciju u bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom uznapredovalom kroničnom zatajivanju srca i narušenoj sistoličkoj funkciji lijeve klijetke, a koji su liječeni ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki (66-68). Zanimljivo sildenafil nije pokazao povoljne učinke na ishode bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom kroničnom zatajivanju srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Uzimanje prostanoida i antagonista endotelinskih receptora je povezano s lošijom prognozom bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom bolestima lijeve klijetke (66-68).



### 1.3. PATOFIZIOLOGIJA SRČANOG ZATAJIVANJA

#### 1) Neuroendokrini mehanizmi u srčanom zatajivanju: renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Srčano zatajivanje predstavlja stanje trajne neurohumoralne (hiper)stimulacije s posljedičnim razvojem ireverzibilnih promjena u srčanoj strukturi i srčanom radu. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav je najodgovorniji za štetne promjene u arhitekturi i geometriji srčanog mišića (14, 69, 70). Sam sustav, s jedne strane obuhvaća veliki broj peptidnih i steroidnih hormona (uključujući angiotenzinogen, angiotenzin I, angiotenzin II, angiotenzin III, angiotenzin IV, angiotenzin (1-9), angiotenzin (1-7), alamandin, angiotenzin A i aldosteron), a, s druge strane obuhvaća niz proteaza i peptidaza (uključujući renin, katepsin A, katepsin D, katepsin G, dipeptidil peptidazu 3, kalikrein 1, angiotenzin konvertirajući enzim, angiotenzin konvertirajući enzim 2, kimaze, neuralne endopeptidaze, te prolil endopeptidaze). Svoj učinak navedene endokrine i parakrine supstance ovog sustava ostvaruju djelovanjem na različite angiotenzinske receptore (uključujući AT1R, AT2R, AT4R, MasR, MrgDR) (14, 69, 70).

Angiotenzinogen je glikoprotein koji se kontinuirano sintetizira u jetri, a poticaji za njegovu sintezu su upala, inzulin, glukokortikoidi, estrogeni, tireoidni hormon i angiotenzin II (14, 69, 70). Renin je enzim koji se sintetizira u jukstaglomerularnim stanicama distalnog kanalića nefrona bubrega, a odgovoran je za pretvorbu angiotenzinogena u dekapeptid angiotenzin I (14, 69, 70). Katepsin A, D i G su također odgovorni za cijepanje cirkulirajućeg angiotenzinogena u angiotenzin I (14, 69, 70). Angiotenzin I se djelovanjem angiotenzin konvertirajućeg enzima (membranske egzopeptidaze) transformira u oktapeptid angiotenzin II (1-8). Angiotenzin II nastaje i izravnim djelovanjem katepsina G, tonina, te kalikreina na angiotenzinogen (14, 69, 70). Za napomenuti je da angiotenzin konvertirajući enzim cijepa i druge peptide, poput bradikinina, kalikreina i angiotenzina (1-7) (14, 69, 70). Vezanjem za svoje AT1 receptore, angiotenzin II dovodi do vazokonstrikcije, do retencije soli na razini bubrega, do stimulacije simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava, do oslobađanja aldosterona iz zone glomeruloze kore nadbubrežne žlijezde, te do povećanog osjećaja žeđi. Osjećaj žeđi predstavlja stimulus za oslobađanje antidiuretskog hormona (ADH), poznatog i pod nazivom vazopresin (14, 69, 70). Vezanjem za AT2 receptore nastupaju pak učinci suprotni onima koji nastupaju kod vezanja za AT1 receptore. Ovi uključuju vazodilataciju, natriurezu, te antiinflamatorni i antifibrotski učinak (14, 69, 70). Stimulacija AT1 i AT2 receptora dodatno dovodi do adipogeneze i pohrane lipida (14, 69, 70). Angiotenzin (1-7) nastaje izravnim djelovanjem angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 na angiotenzin II. Neizravni mehanizam nastanka angiotenzina (1-7) obuhvaća djelovanje angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 i neprilizina na angiotenzin (1-9), a koji je proizvod djelovanja angiotenzin konvertirajućeg enzima 2, katepsina A i karboksipeptidaze A3 na angiotenzin I (14, 69, 70).

Angiotenzin (1-7) se veže za Mas receptore (14, 69, 70), aktivacijom kojih se ostvaruje inhibicija staničnog rasta, te vazodilatacijski, antitrombotski i antiaritmijski učinak (14, 69, 70). Aktivacija Mas receptora dovodi i do inhibicije AT1 receptora. Angiotenzin III nastaje djelovanjem aminopeptidaze A na angiotenzin II, a može nastati i djelovanjem aminopeptidaze A, odnosno angiotenzin konvertirajućeg enzima na angiotenzin I (14, 69, 70). Angiotenzin III ostvaruje učinke slične angiotenzinu II, a koji uključuju vazokonstrikciju, porast arterijskog tlaka, te oslobađanje vazopresina i aldosterona (14, 69, 70). Angiotenzin III se dalje može transformirati u angiotenzin IV djelovanjem aminopeptidaze N i aminopeptidaze B. Angiotenzin IV svoje, dominantno neurološke, učinke ostvaruje vezanjem za AT4 receptore (14, 69, 70).

Ključan neurohumoralni proizvod renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava je aldosteron. Riječ je o kortikosteroidnom hormonu čiju sintezu i oslobađanje iz stanica zone glomeruloze kore nadbubrežne žlijezde potiču angiotenzin II i hiperkalemija (14, 69, 70). Aldosteron svoje učinke ostvaruje vezanjem za mineralokortikoidne receptore u stanicama bubrežnih tubula, debelog crijeva, te žlijezda slinovnica i znojnica (14, 69, 70). Mineralokortikoidni receptori su sporadično detektirani i u mozgu, mrežnici, srcu, glatkomišićnim stanicama krvnih žila, makrofazima, fibroblastima i adipocitima (14, 69, 70). Aldosteron svoj osnovni učinak ostvaruje u bubrežnom tkivu djelujući na povećanu resorpciju natrija i vode, te povećanu ekskreciju kalija, no uz nastanak glomerularnog oštećenja. Djelovanje aldosterona je i uzrokom disfunkcije baroreceptora, te povećanog tonusa simpatikusa (14, 69, 70). Aldosteron također inducira hipertrofiju glatkomišićnih stanica, povećava oksidativni stres, stimulira fibrozu, te dovodi do nekroze i apoptoze raznih stanica (14, 69, 70).

Antidiuretski hormon nastaje u stanicama neurohipofize, a svoju osnovnu ulogu ostvaruje u bubrežnom tkivu povećavajući permeabilnost vode u proksimalnom tubulu, te u kortikalnim i medularnim sabirnim cijevima (14, 69, 70). Povećana permeabilnost vode se postiže stimulacijom sinteze akvaporina 2 u apikalnoj membrani navedenih kanalića (14, 69, 70). Antidiuretski hormon povećava i permeabilnost medularnih sabirnih cijevi nefrona za ureju, te povećava apsorpciju natrija putem ascedentnog kraka Henleove petlje (14, 69, 70). Povećanom resorpcijom vode i natrija na razl. razinama nefrona stvara se koncentrirani urin. Antidiuretski hormon je ujedno i jedan od najpotentnijih vazokonstriktora (14, 69, 70).

Ukoliko se opisani mehanizmi ne inhibiraju, rezultiraju negativnim remodeliranjem i ireverzibilnim ošterećenjem miokarda, a posljedično izravnom toksičnom učinku neurohumoralnih supstanci na miocite, odnosno neizravnom učinku istih na generiranje tlačnog i volumnog opterećenja srca. Ovi procesi u konačnici dovode do smanjenja srčanog minutnog volumena, hipotenzije, kardiogenog šoka, hipoperfuzije tkiva i organa, te smrti.

## 2) Neuroendokrini mehanizmi u srčanom zatajivanju: simpatički autonomni živčani sustav

Srčano zatajivanje je stanje trajno povišene aktivnosti simpatičkog i stanje trajno smanjene aktivnosti parasimpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava. Simpatička inervacija srca potječe iz desnih i lijevih stielatnih ganglija, odakle vlakna putuju subepikardno, uz koronarne arterije, dok u konačnici ne prođu u miokard, sve do razine endokarda (14, 69, 71, 72). Parasimpatička vlakna za srce potječu od desnog i lijevog *nervusa vagusa*, koji se u svojem toku dijeli na superiorne i inferiorne srčane živce, a koji se u konačnici spajaju s postganglijskim simpatičkim neuronima, formirajući pleksus živaca na bazi srca (14, 69, 71, 72).

Dva glavna neurotransmitera simpatičkog živčanog sustava su noradrenalin i adrenalin (14, 69, 71, 72). Glavni neurotransmiter parasimpatičkog živčanog sustava je acetyl-kolin. Noradrenalin uglavnom potječe iz simpatičkih živčanih završetaka, dok se adrenalin otpušta u krvotok iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde (na poticaj acetyl-kolina) (14, 69, 71, 72). Noradrenalin i adrenalin se vežu na svoje adrenoreceptore na srčanim mišićnim stanicama (konkretno na  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\alpha_1$  adrenoreceptore) (14, 69, 71, 72). Većina adrenoreceptora, točnije njih 90% su  $\beta$  adrenoreceptori, među kojima su pak  $\beta_1$  adrenoreceptori najčešći (te čine 75% od ukupnog broja).  $\alpha_1$  adrenoreceptori čine tek 10% svih adrenoreceptora na srcu (14, 69, 71, 72). Aktivacija  $\beta$  adrenoreceptora dovodi do pojačane kronotropne, inotropne i dromotropne aktivnosti miokarda (14, 69, 71, 72). Suprotno ovom učinku, parasimpatička stimulacija smanjuje kronotropnu i dromotropnu aktivnost miokarda, dok na inotropnu aktivnost ostvaruje minimalan učinak (14, 69, 71, 72).

Pojačana stimulacija simpatičkog živčanog sustava u srčanom zatajivanju, osim učinaka na srce, dodatne učinke ostvaruje na bubreg i perifernu vaskulaturu (14, 69, 71, 72). Iako u akutnoj fazi pojačana snaga srčanog izbacivanja, povećana frekvencija rada srca i vazokonstrikcija krvožilja pridonose boljoj perfuziji tkiva i organa, dugoročno djelovanje navedenih učinaka rezultira nepovoljnim remodeliranjem srca i krvnih žila (14, 69, 71, 72). Renalna vazokonstrikcija posljedična aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, kratkoročno poboljšava glomerularnu filtraciju i olakšava volumno te tlačno opterećenje srca (14, 69, 71, 72). Dugoročno pak, učinci renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava pridonose povećanom volumnom i tlačnom opterećenju, rezultirajući daljnjim negativnim remodeliranjem srca (14, 69, 71, 72).

Dugoročna stimulacija simpatičkog živčanog sustava dovodi do smanjenja broja  $\beta_1$  adrenoreceptora na srčanim mišićnim stanicama (14, 69, 71, 72). U srčanom zatajivanju, u stanjima kronične stimulacije simpatikusom, prisutna je pojačana aktivnost *G-protein-coupled*

*receptor kinasa* koji su medijatori ranije spomenutih promjena, kao i smanjenja broja  $\beta$  adrenoreceptora na površini srčanih mišićnih stanica (14, 69, 71, 72). Posljedično opisanim promjenama dolazi do gubitka inotropne rezerve srčanog mišića (14, 69, 71, 72). Dugoročna izloženost visokim plazmatskim koncentracijama noradrenalina, uzrokovana pojačanom ekspresijom *nerve growth factora*, rezultira gubitkom simpatičkih vlakana na površini miokarda (14, 69, 71, 72). Ovo se tumači toksičnim djelovanjem noradrenalinskih slobodnih radikala na završetke simpatičkog živčanog sustava (14, 69, 71, 72). Drugi potencijalni mehanizam je fragmentacija molekule DNA, te apoptoza stanica uslijed dugoročnog izlaganja visokim koncentracijama noradrenalina (14, 69, 71, 72).

### 3) Remodeliranje lijeve klijetke

Mehanizam remodeliranja miokarda u srčanom zatajivanju nije u potpunosti razjašnjen (69, 73-76). Remodeliranje miokarda obuhvaća promjene u citoarhitektonici (hipertrofiju, nekrozu, apoptozu, autofagiju, fibrozu, desenzitizaciju, gubitak miofilamenata, te promjene u citosekeletonu), promjene u geometriji (dilataciju klijetke, poprimanje sferičnog oblika, stanjenje stijenki, te funkcijsku insuficijenciju atrioventrikulskih zalistaka), te promjene u funkciji srčanog mišića (oštećenje kontraktiliteta i smanjenje srčanog minutnog volumena) (69, 73-76). U stanjima srčanog zatajivanja kardiomiociti prolaze niz promjena koje u konačnici rezultiraju gubitkom kontraktilne sposobnosti (69, 73-76).

Dva su inicijalna oblika remodeliranja miokarda, a koja se javljaju u ovisnosti o karakteru opterećenja lijeve klijetke (69, 73-76). U tlačnom opterećenju (primjerice arterijskoj hipertenziji i stenozu aortnog zalistka) porast u sistoličkoj napetosti stijenke dovodi do paralelnog umnažanja sarkomera i povećanja volumena miocita, a koji rezultiraju zadebljanjem stijenke klijetke. Ovaj oblik remodeliranja se naziva koncentričnom hipertrofijom miokarda (69, 73-76). S druge strane, u volumnom opterećenju (primjerice u aortnoj ili mitralnoj insuficijenciji) porast dijastoličke napetosti stijenke dovodi do produljenja miocita i serijskog umnažanja sarkomera. Ovaj oblik remodeliranja se naziva ekscentrična hipertrofija miokarda (69, 73-76). Hipertrofija miocita uslijed izloženosti mehaničkom stresu, hiperstimuliranom neuroendokrinom sustavu, upalnim citokinima, faktorima rasta, te oksidativnom stresu, uzrokuje aktivaciju pojedinih gena (69, 73-76). Eklatantni primjer je pretjerana izloženost agonistima  $\alpha$  adrenoreceptora, angiotenzinima i agonistima endotelinskih receptora koji dovode do aktivacije fosfolipaze C i inozitol-trifosfatnog signalnog puta (69, 73-76). Ovo uzrokuje oslobađanje unutarstaničnih rezervi kalcija i aktivaciju protein kinaze C (69, 73-76). U konačnici dolazi do aktivacije kalcij/kalmodulin ovisne kinaze i kalcineurina koji pokretanjem *mitogen-activated protein kinase* kaskade ili *histone deacetylase complexa* dovode do pojačane ekspresije gena (69, 73-76). Aktivirani geni kodiraju različite regulatore proliferacije i apoptoze (69, 73-76).

Sam proces hipertrofije započinje umnažanjem miofibrila i mitohondrija, povećanjem jezgara miocita, gubitkom normalnog rasporeda Z linija, a što sve za rezultat ima uvećanje miocita (69, 73-76). Kasnije nastupa potpuni gubitak kontraktilnih elemenata, Z linija, te povećanje tortuoziteta T cjevčica (69, 73-76).

Važno je za izdvojiti promjene u *Excitation-Contraction Coupling* tijekom negativnog remodeliranja. ECC označava kaskadu događaja koja započinje akcijskim potencijalom, a završava kontrakcijom i relaksacijom miokarda (69, 73-76). U uznapredovalim fazama remodeliranja miokarda prisutna je prolongacija akcijskog potencijala, oslabljena kontrakcija i

narušena relaksacija (69, 73-76). U ovih bolesnika je ustanovljena spora depolarizacija, što je posljedično sporijoj dostavi kalcija kontraktilnom aparatu (69, 73-76). Nakon spore depolarizacije, na bazi istog mehanizma, slijedi i usporena relaksacija tijekom spore repolarizacije (69, 73-76).

Ključna miocitna struktura u negativnom remodeliranju je sarkoplazmatska mrežica (69, 73-76). Nizom istraživanja je potvrđena smanjena aktivnost SERCA2a (*sarcoendoplasmic reticulum*  $Ca^{2+}$ ) u bolesnika sa srčanim zatajivanjem (69, 73-76), a koja je povezana sa smanjenim povratkom kalcija (*calcium reuptakeom*) u sarkoplazmatski retikulum (69, 73-76). Istraživanja su ukazala i na uvećanu razinu mRNA, te povećanu sintezu  $Na^+/Ca^{2+}$  izmjenjivača (69, 73-76). Smatra se kako upravo pojačana ekspresija  $Na^+/Ca^{2+}$  izmjenjivača kompenzira smanjenje povratka kalcija (*calcium reuptakea*) u sarkoplazmatski retikulum nastalog uslijed redukcije SERCA2a aktivnosti (69, 73-76).

U negativnom remodeliranju miokarda uslijed srčanog zatajivanja identificirana je smanjena aktivnost miofibrilarne, aktomiozinske, te miozinske ATP-aze (69, 73-76). Objašnjenje u smanjenoj aktivnosti ovih enzima proizlazi iz pomaka sinteze u smjeru fetalnih izoformi teških miozinskih lanaca (primjerice u smjeru V1 fetalne izoforme  $\alpha$  teških miozinskih lanaca) (69, 73-76). Tlačno inducirana hipertrofija rezultira dodatnom ekspresijom V3 fetalne izoforme  $\beta$  teških miozinskih lanaca (69, 73-76).

Promjene u ekspresiji strukturnih proteina miocita su također važna komponenta u negativnom remodeliranju miokarda. Citoskelet se sastoji od aktina, dezmina, titina,  $\alpha$  i  $\beta$  tubulina koji formiraju mikrotubule (69, 73-76). Talin, vinculin, distrofin i spektrin sudjeluju u izgradnji membranskih proteina (69, 73-76). U bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom i srčanim zatajivanjem pokazana je smanjena ekspresija gena odgovornih za produkciju titina, te pojačana ekspresija gena za proizvodnju dezmina, vinculina i distrofina (69, 73-76).

U bolesnika s negativnim remodeliranjem klijetki prisutno je smanjenje broja  $\beta$  adrenergičkih receptora na površini stanica, kao i kontraktilnog odgovora na  $\beta$  adrenergičke agoniste (69, 73-76). U bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom jasno je određena povezanost redukcije  $\beta$ 1 adrenoreceptora s težinom srčanog zatajivanja. Ustanovljena je i pojačana ekspresija kinaze  $\beta$  adrenergičkih receptora 1 (69, 73-76).

Sastavni dio negativnog remodeliranja miokarda je nekroza miocita. Riječ je o procesu neprogramirane smrti stanice kojem je u podlozi oštećenje stanične membrane, popraćeno nakupljanjem i nasumičnom fragmentacijom molekule deoksiribonukleinske kiseline, te edemom same stanice (69, 73-76). Povećana propusnost stanice dovodi do pomaka kalcija u unutarstanični prostor, što aktivira kontraktilni aparat stanice, te povećava interakcije između miofilamenata (69, 73-76). Sam proces u konačnici dovodi do raspada stanice i oslobađanja

njenog sadržaja (69, 73-76). Mionekroza kao mehanizam remodeliranja je prisutna u ishemijskoj bolesti srca, te ozljedi miocita toksinima, infekcijom ili upalom (69, 73-76). Pojačana ekspozicija srca neurohumoralnoj aktivaciji (noradrenalinom, angiotenzinom II, te endotelinom) može također rezultirati mionekrozom (69, 73-76). Stanična nekroza i oslobađanje intracelularnog sadržaja dovodi do upalnog odgovora, lokalnog nakupljanja upalnih stanica, fibroblasta, te odlaganja kolagena (odnosno razvoja fibroze) (69, 73-76).

Sastavni dio negativnog remodeliranja u srčanom zatajivanju je i apoptoza stanica. Riječ je o procesu programirane smrti stanice, koji zahtjeva energiju i aktiviranje specifičnih biokemijskih reakcija (69, 73-76). U procesu apoptoze stanica se „smežura“, razlaže u manje komade koji su okruženi staničnom membranom, ispunjeni kondenziranim kromatinom, a sama molekula deoksiribonukleinske kiseline je djelovanjem endonukleaze prelomljena na manje komade koji se sastoje od 180-200 parova baza (69, 73-76). Apoptoza kardiomiocita nastaje posljedično povećanoj izloženosti: visokim koncentracijama katekolamina, angiotenzina II, kisikovih radikala, dušikovog oksida i upalnih citokina (69, 73-76).

Ključnu ulogu u negativnom remodeliranju imaju srčani fibroblasti, koji čine više od 90% nemiocitnih stanica, te koji su odgovorni za sintezu ekstracelularnog matriksa (sastavljenog od kolagena tipa I, III, IV, laminina, te fibronektina) (69, 73-76). Dio ovih fibroblasta se pod utjecajem hiperstimulacije neuroendokrinog sustava pretvara u miofibroblaste, a koji imaju povećanu ekspresiju  $\alpha$  glatkomišićnog aktina, te pojačano secerniraju kolagen (69, 73-76). Pored fibroblasta, mastociti su također vrlo važni u remodeliranju miokarda (69, 73-76). Mastociti se nalaze između miocita i oko krvnih žila, a oslobađaju veliki niz citokina i faktora rasta, koji utječu na remodeliranje ekstracelularnog matriksa (69, 73-76). Mnoga istraživanja su pokazala povećano odlaganje kolagena tipa I, III, VI, IV, fibronektina, laminina, vimentina u srčanom zatajivanju, međutim, uz smanjeno umrežavanje kolagenskih vlakana (69, 73-76). Odlaganje kolagena se odvija perivaskularno i u intersticiju (69, 73-76). Ovo pojačano odlaganje veziva uzrokuje poremećaje kontrakcije, te je izvor srčanih aritmija (69, 73-76). Molekule koje pojačano stimuliraju fibroblaste na produkciju i odlaganje kolagena su angiotenzin II, aldosteron, endotelin, *transforming growth factor  $\beta$* , *cardiotrophin 1* (69, 73-76). Struktura formiranog kolagena je aktivna formacija određena aktivnošću matriks metaloproteinaza (uključujući kolagenaze, stromelizinaze i gelatinaze), te njihovih regulatora (4 vrste *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*), a koji imaju važnu ulogu u negativnom remodeliranju međustaničnog matriksa (69, 73-76).

Opisane promjene ukazuju na kompleksnost patogeneze negativnog remodeliranja, a koje dovodi do sferične dilatacije i disfunkcije klijetke, povećane napetosti stijenki, fibroze miokarda, narušenog srčanog minutnog volumena, te u konačnici kardiogenog šoka, malignih aritmija i smrti.

#### 4) Kratak pregled patofiziologije srčanog zatajivanja

Kao što je prethodno detaljno elaborirano, srčano zatajivanje predstavlja stanje trajne simpatičke i neurohumoralne hiperstimulacije, koja ukoliko perzistira, rezultira promjenom strukture, građe, oblika i funkcioniranja srčanog mišića. Naznačena aktivnost simpatičkog i suprimirana aktivnost parasimpatičkog dijela živčanog sustava rezultira porastom snage srčane kontrakcije, povišenjem frekvencije pulsa, vazokonstrikcijom u sistemsnoj cirkulaciji, te vazokonstrikcijom eferentne arteriole jukstaglomerularnog aparata nefrona. Opisanim mehanizmima se povećava sistemska vaskularna rezistencija i ukupni volumen krvi koji se vraća u srce, a što rezultira povećanim tlačnim i volumnim opterećenjem srčanog mišića. Naznačena neurohumoralna aktivnost je pretežno određena aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i antidiuretskog hormona, a koji uzrokuju resorpciju natrija i vode, te vazokonstrikciju u sistemsnoj cirkulaciji. Opisanim mehanizmima se također povećava sistemska vaskularna rezistencija i ukupni volumen krvi koji se vraća u srce, a što rezultira daljnjim povećanjem tlačnog i volumnog opterećenja srčanog mišića. Cilj simpatičke i neurohumoralne hiperstimulacije je postizanje adekvatne perfuzije vitalnih tkiva i organa, što se u ranoj fazi aktivacije ovih kompenzacijskih mehanizama i postiže. Međutim, dugoročno izlaganje srčanog mišića izravnom toksičnom učinku neurohumoralne stimulacije, te neizravnom štetnom učinku tlačnog i volumnog opterećenja rezultira promjenama u njegovoj arhitekturi. Komponente ovog izrazito kompleksnog procesa su gubitak miofilamenata, njihove kontraktilne sposobnosti, smanjena osjetljivost adrenergičkih receptora, upalni proces i oksidativni stres, proliferacija fibroblasta, pojačana sinteza kolagena, te intersticijska fibroza. Opisane promjene rezultiraju povećanom enddiastoličkom napetošću srčanog mišića, a kojoj se sam mišić nastoji oduprijeti zadebljanjem stijenki. U konačnici nastupa fibroza miokarda i dilatacija srčanih šupljina. Karakteristike ovako promijenjenog srčanog mišića su narušena sistolička i dijastolička funkcija, smanjen srčani udarni i minutni volumen, poremećeni odnos intrakavitarnih tlakova, te strukturne i funkcijske promjene valvularnog aparata. Osim hemodinamskih posljedica, remodelirani miokard je često izvorom različitih srčanih aritmija. Najčešće su to supraventrikulske tahiaritmije poput fibrilacije atrijske, no nerijetko to mogu biti i one vitalno ugrožavajuće, poput ventrikulske tahikardije i ventrikulske fibrilacije. Pogoršanje srčane funkcije rezultira smanjenjem minutnog volumena, arterijskog tlaka, te perfuzije organa. U konačnici nastupa kardiogeni šok, multiorgansko zatajivanje, te smrt.



#### 1.4. PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA PROMJENA PLUĆNE CIRKULACIJE U PLUĆNOJ HIPERTENZIJI

Osobitost plućnog parenhima je dvojna opskrba krvlju, s jedne strane putem plućnih arterija i vena (koje su dijelom plućne cirkulacije), a s druge strane putem bronhalnih arterija i vene *azygos* (koji su dijelom sistemske cirkulacije) (69, 77).

Anatomski i histološki gledajući, plućne arterije prate, te se dijele paralelno s odgovarajućim bronhima sve do razina respiratornih bronhiola. Ovisno o razini grananja, pojedini slojevi stijenke (*tunica intima*, *tunica media*, *tunica adventitia*) različito pridonose u ukupnoj debljini žile (69, 77). *Tunica intima* plućnih arterija je izgrađena od nefenestriranog sloja tankih pločastih epitelnih stanica (endotela) i bazalne membrane (69, 77). *Tunica media* se sastoji od slojeva elastičnih i mišićnih vlakana, a na temelju omjera kojih, se plućne arterije dijele na: elastične, tranzicijske, muskularne, djelomično muskularne i nemuskularne arterije (69, 77). Dok u *tunici medii* većih plućnih arterija dominiraju elastična vlakna (koja formiraju višestruke slojeve), u *tunici medii* manjih plućnih arterija (osobito onih promjera manjeg od 500  $\mu\text{m}$ ) dominiraju mišićna vlakna (69, 77). Kako se plućne arterije granaju, a njihov promjer pada, tako broj slojeva elastičnih vlakana postaje manji, slojevi postaju fragmentirani, te u konačnici postupno i nestaju (69, 77). Grananjem arterijskog stabla do razine respiratornih acinusa postupno se gubi i sloj mišićnih vlakana, te se javljaju djelomično muskularne, a u konačnici i nemuskularne arterije, u kojima su mišićna vlakna zamijenjena intermedijским stanicama i pericitima (69, 77). *Tunica adventicia* je građena od različitih komponenti vezivnog tkiva (konkretno od ekstracelularnog matriksa, fibroblasta, drugih intersticijskih stanica, *vasa vasorum* i živčanih vlakana), a koje se izravno nastavljaju na peribronhalno vezivno tkivo (69, 77). Arteriole su prekapilarne arterije, promjera manjeg od 100  $\mu\text{m}$ , građene isključivo od *tunice intime* i jednog sloja elastičnih vlakana, te centralno pozicionirane u respiratornim acinusima. Na njih se nastavljaju plućne kapilare, koje su građene od jednog sloja endotelne stanice i bazalne membrane. Plućne kapilare zajedno s alveolama, tvore alveokapilarnu membranu na kojoj se odvija izmjena plinova u plućima (69, 77). Kapilare se dalje spajaju u venule, locirane u perifernim dijelovima acinusa, te koje se dalje, paralelno s odgovarajućim bronhima, spajaju u veće plućne vene.

Iz opisane strukture plućnih arterija, slijedi obrazac njihovih promjena tijekom starenja. Promjene plućnih arterija s dobi obuhvaćaju dilataciju, stvaranje ateroma unutar stijenke, initalnu fibrozu, zadebljanje kapilara, te suženje plućnih vena. Ove promjene u konačnici rezultiraju porastom tlaka u plućnoj arteriji, te porastom plućne vaskularne rezistencije (69, 77).

Bronhalne arterije opskrbljuju tkivo dišnih puteva kisikom i hranjivim tvarima. Zanimljivo je da se kapilarni sustav bronhalnih arterija većim dijelom drenira u plućne, a manjim dijelom u sistemske vene. Ovime nastaje fiziološki „desno-lijevi“ *shunt*, koji iznosi 1% srčanog minutnog volumena, te koji je može biti viši u različitim bolestima plućnog parenhima.

Tonus plućne vaskulature, a samim time i protok kroz istu, je određen oksigenacijom arterijske krvi (69, 77). Točnije, odnos tlaka kisika u alveolama i stupanj oksigenacije u mješanoj venskoj krvi koja protječe kroz arteriole i male arterije pluća, reguliraju njihov tonus (69, 77). Alveolarna hipoksija dovodi do lokalne vazokonstrikcije što rezultira razvojem *shunta* i usmjeravanjem krvi prema kapilarama bolje ventiliranih alveola (69, 77). U stanjima kronične hipoksije nastupa remodeliranje krvnih žila pluća, te razvoj plućne hipertenzije (69, 77). Kronična hipoksija dovodi do oštećenja endotela krvnih žila, njihove povećane permeabilnosti, razvoja ugrušaka, te upalnog odgovora (69, 77). Tonus plućne vaskulature je također određen aktivnošću autonomnog živčanog sustava, koja ovisi o stimulaciji  $\alpha$ , odnosno  $\beta$  adrenoreceptora (69, 77). Naime, stimulacijom  $\alpha_1$  adrenoreceptora se postiže vazokonstrikcija, dok se stimulacijom  $\beta_2$  adrenoreceptora postiže vazodilatacija plućnih arterija (69, 77).

Osnovna karakteristika fiziologije plućne cirkulacije je njezina velika elastičnost i *compliance*, te niski tlakovi i otpori (69, 77). Tlakovi u plućnoj arteriji su bitno niži u odnosu na tlakove u aorti i sistemske cirkulaciji (69, 77). Sistolički tlak u plućnoj arteriji se kreće između 2,4 i 3,3 kPa (18-25 mmHg), dijastolički tlak se kreće između 1,1 i 2,0 kPa (8 mmHg), dok se srednji tlak kreće između 1,2 i 2,1 kPa (9-16 mmHg) (69, 77). Tlak u plućnim kapilarama približno iznosi 0,9 kPa (7 mmHg) (69, 77). Veća elastičnost plućne cirkulacije omogućuje manji porast njezine vaskularne rezistencije, dok niža elastičnost sistemske cirkulacije omogućuje veći porast njezine vaskularne rezistencije (69, 77).

Kao što je prethodno definirano, plućna hipertenzija je stanje povišenih vrijednosti krvnog tlaka u plućnoj cirkulaciji objektivizirano desnostranom kateterizacijom srca u mirovanju. Promjene koje nastupaju na razini muskularnih arterija (promjera 70-500  $\mu\text{m}$ ) i prekapilarnih arteriola (promjera 20-70  $\mu\text{m}$ ) odgovorne su za nastanak plućne hipertenzije (69, 78-83). U jednog dijela bolesnika s plućnom hipertenzijom su zahvaćene i postkapilarne plućne venule i vene (69, 78-83). Proces koji dovode do razvoja plućne hipertenzije su oštećenje endotela, fibroza intime i adventicije, hipertrofija/hiperplazija medije, formiranje trombotskih i pleksiformnih lezija, vazokonstrikcija, obliteracija lumena žile, perivaskularna upala, te povećani *shear* stres (69, 78-83). Kontinuirano visoke vrijednosti intravaskularnih tlakova dovode do hipertrofije i hiperplazije endotelne stanice, u okviru procesa poznatog pod nazivom formacija neointime (69, 78-83). Hiperplazija  $\alpha$ -aktin pozitivnih glatkomišićnih stanica i miofibroblasta, te hipertrofija vezivnog tkiva (uključujući elastinska i kolagenska vlakna

ekstracelularnog matriksa) također dovodi do zadebljanja intime (69, 78-83). Proliferacija glatkomišićnih stanica u mediji te migracija miofibroblasta iz adventicije u mediju rezultira hipertrofijom medije (69, 78-83). Intimalno zadebljanje je revezibilno do faze pojačanog odlaganja veziva (69, 78-83). Ekstracelularni matriks se razgrađuje pojačanim djelovanjem metaloproteinaza (69, 78-83). Ponekad u okviru promjena stijenki plućnih arterija mogu nastati i kompleksne lezije, poput pleksiformnih i dilatacijskih lezija, te arteritisa s fibrinoidnom nekrozom (69, 78-83). Pleksiformne lezije predstavljaju monoklonalnu proliferaciju endotelnih stanica kojim se formiraju kanalići unutar obliterirane arteriole, a koji su okruženi glatkomišićnim stanicama, ekstracelularnim matriksom i miofibroblastima (69, 78-83). Formiranje intravaskularnih ugrušaka nastaje kao posljedica endotelne disfunkcije (69, 78-83). Receptori trombina se nalaze na endotelnim i glatkomišićnim stanicama plućne vaskulature. Aktivacijom ovih receptora dolazi do ekspresije gena odgovornih za angiogenezu: *vascular endothelial growth factor*, tkivni faktor, *basic fibroblast growth factor* i matriks metaloproteinazu 2 (69, 78-83). Aktivacija trombina uzrokuje pokretanje cijele kaskade faktora zgrušavanja i formiranje ugruška, ali dovodi i do migracije te proliferacije glatkomišićnih stanica (69, 78-83). Aktivacija trombocita rezultira oslobađanjem velikih količina kemokina s vazokonstriktivnim i mitogenim učinkom (uključujući *vascular endothelial growth factor*, *platelet-derived growth factor* i serotonin) (69, 78-83). Vazokonstrikcija dodatno nastaje kao odgovor na inhibiciju o kaliju ovisnih voltažnih kanala. Lučenje serotonina iz trombocitnih granula dovodi do vazokonstrikcije, hipertrofije i hiperplazije glatkomišićnih stanica (69, 78-83). Pored navedenog dodatni faktor koji pridonosi proliferaciji intime i posljedičnoj obliteraciji lumena je inhibicija apoptoze (programirane stanične smrti), koja nastaje posljedično mitohondrijskoj hiperpolarizaciji i aktivaciji transkripcijskih gena (*HIF 1α* i *nuclear factor of activated T cells*) (69, 78-83). Upalni odgovor posredovan makrofazima, limfocitima T i B, također pridonosi remodeliranju krvnih žila pluća (69, 78-83). Često je prisutna prekomjerna proizvodnja određenih citokina i kemokina koji dodatno stimuliraju proliferaciju glatkomišićnih stanica. Najčešće je riječ o interleukinima IL2, IL6, IL8, te IL10 (69, 78-83).

Neki oblici plućne arterijske hipertenzije su pak genetski uvjetovani (69, 78-83). Najčešće mutacije odgovorne za nastanak plućne arterijske hipertenzije su mutacije gena za *bone morphogenetic protein receptor type II* (69, 78-83). Ove mutacije se nalaze u 70% bolesnika s nasljednim oblikom plućne arterijske hipertenzije i 25% bolesnika s idiopatskim oblikom plućne arterijske hipertenzije (69, 78-83). *Bone morphogenetic protein receptor type II* se ekspimirira na endotelnim stanicama i sudjeluje u regulaciji rasta stanica, njihovoj proliferaciji, migraciji i apoptozi (69, 78-83). Mutacije *bone morphogenetic protein receptor type II* povećavaju predispoziciju proliferaciji, te smanjuju vjerojatnost apoptoze stanica u malim plućnim arterijama.

## 1.5. DESNA KLIJETKA U SRČANOM ZATAJIVANJU I PLUĆNOJ HIPERTENZIJI

Desna klijetka se u svojoj građi i geometriji bitno razlikuje od lijeve klijetke. Lijeva klijetka na poprečnom presjeku ima oblik izbočenog elipsoida s uzdužnom osi usmjerenom od baze prema apeksu. Mišićna vlakna srčanih stanica lijeve klijetke su organizirana u nekoliko slojeva (84, 85). Dva sloja srčanih mišićnih stanica zauzimaju spiralni tijek oko šupljine klijetke, jedan smješten subendokardno, drugi smješten subepikardno (84, 85). Opisani snopovi vlakana se kreću u suprotnim smjerovima, pod kutom od  $+60^\circ$  (subendokardna vlakna), odnosno od  $-60^\circ$  (subepikardna vlakna) (84, 85). Između dva navedena sloja vlakana se nalazi mezokardni sloj s cirkumferentno položenim vlaknima koja se kreću pod kutovima od  $+20^\circ$  odnosno od  $-20^\circ$  (84, 85). Ejekcijskoj frakciji najviše pridonosi kontrakcija mišićnih vlakana u spiralnom smjeru, dok je doprinos kontrakcije u longitudinalnom, odnosno u radijalnom smjeru znatno manji (84, 85). Međutim, i ovaj opis značajno pojednostavljuje kompleksnost kontrakcije miokarda lijeve klijetke. Naime, kod kontrakcije miokarda lijeve klijetke su prisutne i dodatne kretnje po uzdužnoj osi, zatim longitudinalno i cirkumferentno skraćivanje, radijalno zadebljanje, smičuće deformacije, rotacijske kretnje, te torzija (84, 85).

Desna klijetka na poprečnom presjeku zauzima oblik polumjeseca, ima tanke stijenke (debljine od 3 do 5 mm), te je prosječne mase od  $25 \pm 5 \text{ g/m}^2$ . Sastoji se od tri dijela: ulaznog dijela (kojeg čini trikuspidni zalistak, korde tendineje i papilarni mišići), trabekuliranog apeksa i izlaznog dijela (kojeg čine *right ventricular outflow tract* i pulmonalni zalistak) (86-88). Ulazni i izlazni dijelovi desne klijetke su odijeljeni supraventrikulskim grebenom i ventrikuloinfundibularnim preklopom (86-88). Ulazni dio je trikuspidnim prstenom odijeljen od desne preklijetke, a sastoji se od trikuspidnog valvularnog aparata (86-88). Ušće trikuspidnog zalistka je trokutastog oblika i anterolateralnog usmjerenja. Trikuspidni zalistak se sastoji od tri listića: anterosuperiornog, inferiornog (muralnog) i septalnog; te tri komisure: anteroseptalne, anteroinferiorne i inferiorne (86-88). Najveći listić je anterosuperiorni, a hvata se na posterolateralni dio supraventrikulskog grebena. Inferiorni listić je u potpunosti privezan uz zid klijetke, a može sadržavati više segmenata (86-88). Septalni listić je sastavni dio Kochovog trokuta (86-88). Sva tri listića sadrže tri zone: grubu, čistu i bazalnu zonu. Gruba zona je najdeblja i za nju se hvataju korde tendineje (86-88). Čista zona je glatka, tanka, prozirna s tek po kojom kordom (86-88). Bazalna zona je pak dugačka 2 do 3 mm, vaskularizirana i inervirana (86-88). Korde tendineje su fibrozne strukture građene uglavnom od kolagena, a njihova uloga je sprječavanje prevrtanja listića trikuspidnog zalistka (86-88). Postoje prave i lažne korde tendineje. Prave se hvataju za listiće zalistka, a lažne za strukture klijetke (npr. zid same klijetke) (86-88). S obzirom na mjesto insercije korde tendineje se dijele na primarne, sekundarne i terciarne (86-88). Moderna klasifikacija kordi tendineji se bazira na

morfologiji i mjestu prijanjanja za kuspise, te obuhvaća sljedeće oblike: *fan-shaped*, *rough zone*, *basal*, *free edge*, *deep chordae* (86-88). Pored navedenih struktura, postoje tri papilarna mišića, anteriorni, inferiorni i medijalni (septalni). Najveći je anteriorni papilarni mišić koji polazi od desnog anterolateralnog zida klijetke. Drugi po veličini je inferiorni papilarni mišić koji polazi neposredno ispod inferoseptalne komisure, te često sadrži dvije ili tri glave (86-88). Medijalni papilarni mišić je najmanji, smješten uz gornji dio septuma. Endokardna površina desne klijetke je, u usporedbi s lijevom klijetkom, izrazito trabekulirana (86-88). Trabekulacije sačinjavaju sljedeće prominentne strukture: *septal band* (septomarginalnu trabekulaciju), *moderator band* (septoparijetalnu trabekulaciju) i *parietal band* (konus/infundibulum i supraventrikulski greben). Septomarginalna trabekulacija je snop mišićnih vlakana organiziranih u obliku slova Y, vezanih za septum, a koji se granaju u anterosuperiorni i inferoposteriorni krak (86-88). Anterosuperiorni krak se proteže do pulmonalnog zalistka, a posteriorni krak seže do ulaznog dijela desne klijetke (86-88). Septomarginalna trabekulacija distalno seže do apeksa desne klijetke, otkud polazi septoparijetalna trabekulacija i prednji papilarni mišić (86-88). Septoparijetalna trabekulacija predstavlja mišićni snop koji je smješten najinferiornije, a premošćuje šuplinu desne klijetke od interventrikulskog septuma do parijetalnog zida (86-88). Supraventrikulski greben je veliki snop mišićnih vlakana koji spaja najsuperiorniji dio interventrikulskog septuma s posteriornim zidom subpulmonalnog konusa/infundibuluma (86-88). Konus, odnosno infundibulum je mišićna struktura koja polazi od baze klijetke te završava kod plućnog zalistka. Riječ je o strukturi iz koje izlazi plućna arterija (86-88). Plućni zalistak je najsuperiornije pozicioniran srčani zalistak, građen od semilunarnih listića i plućnog anulusa necirkularnog presjeka (86-88). Desna klijetka sadrži tri zida: anteriorni, lateralni i inferiorni; te tri segmenta, bazalni, srednji i apikalni (86-88). Interventrikulski septum čini lijevi i posteriorni zid desne klijetke (88). Opskrba desne klijetke krvlju se odvija preko desne koronarne arterije tijekom sistole i diastole, s tim da konusna grana opskrbljuje izlazni dio, marginalne grane lateralnu stijenku, a stražnja silazna grana posteriornu stijenku i interventrikulski septum (86).

Mioarhitektonski desna klijetka je građena od kardiomiocita koji su volumenom oko 15% manji od onih od kojih je građena lijeva klijetka. Kardiomiociti čine dva sloja vlakana (86-88). Jedan je površinski sloj, koji čini 25% debljine stijenke miokarda desne klijetke, te koji se sastoji od cirkumferentnih vlakana paralelnih s atrioventrikulskim žlijebom (86-88). Drugi je unutarnji sloj, koji čini preostalu debljinu stijenke miokarda desne klijetke, te koji se sastoji od longitudinalnih vlakana koja se protežu od apeksa do baze (86-88). Ovakva anatomija određuje karakteristike kontrakcije miokarda desne klijetke, u kojoj su brzine kretanja slobodnog zida najveće pri bazi, a najmanje pri apeksu (86). Sam mehanizam kontrakcije se temelji na pomaku slobodnog dijela stijenke prema šuplini klijetke (koji određuje radijalnu prirodu kontrakcije klijetke), kontrakciji longitudinalnih vlakana (koja skraćuje uzdužnu os

klijetke i određuje uzdužnu prirodu kontrakcije klijetke), te povlačenju slobodne stijenke desne klijetke uslijed kontrakcije lijeve klijetke (86-88).

Lijeva i desna klijetka su međuovisne jer dijele mišićna vlakna interventrikulskog septuma, dio epikardnih cirkumferentnih vlakana, kao i perikardni prostor (86-88). Sistolička međuovisnost je pretežno određena interventrikulskim septumom, dok je dijastolička međuovisnost pretežno određena zajedničkim perikardnim prostorom (86-88). Zbog zajedničkih dijelova miokarda, lijeva klijetka pridonosi 20-40% udarnom volumenu desne klijetke (86). Također, promjene tlakova i punjenja jedne šupljine bitno utječu na tlakove i punjenje druge šupljine (3,4). Temeljem iznesenoga, u fiziološkim uvjetima kontrakcija lijeve klijetke doprinosi porastu sistoličkog tlaka u desnoj klijetci prijenosom napetosti na njezinu slobodnu stijenkicu i istovremenim stvaranjem povećanog transseptalnog tlaka. Na ovaj način se povećava učinkovitost kontrakcije slobodne stijenke desne klijetke. U patološkim stanjima volumnog ili tlačnog opterećenja desne klijetke, dolazi pak do postupnog porasta tlaka u desnoj klijetki, koji u jednom trenutku prerasta tlak u lijevoj klijetki, a što dovodi do pomicanja interventrikulskog septuma prema šupljini lijeve klijetke tijekom sistole (86, 89-95). Ovaj pomak septuma onemogućuje adekvatnu relaksaciju miokarda lijeve klijetke, uz posljedično pogoršanje njezine dijastoličke funkcije, povišenje njezinih tlakova punjenja i smanjenje njezinog udarnog volumena (86, 89-95). S obzirom na smanjenu rastezljivost perikarda, uvećana desna klijetka i neizravno vrši kompresiju na šupljinu lijeve klijetke, te tako dodatno narušava njenu dijastoličku funkciju (86, 89-95). U patološkim stanjima volumnog ili tlačnog opterećenja lijeve klijetke, analognim mehanizmima dolazi do pogoršanja dijastoličke funkcije, povišenja tlakova punjenja i smanjenja udarnog volumena desne klijetke (86, 89-95).

Normalna funkcija desne klijetke ovisi o venskom povratu krvi, tlačnom otporu, *complianceu* perikarda i kontraktibilnoj sposobnosti miokarda (86, 89-95). Energija kojom desna klijetka istišće krv u plućnu cirkulaciju iznosi svega jednu šestinu energije kojom lijeva klijetka istišće krv u sistemsku cirkulaciju (86, 89). Razlog ovoj razlici leži u niskom tlaku i visokom *complianceu* plućne cirkulacije (osobito u usporedbi sa sistemskom cirkulacijom). Važna karakteristika desne klijetke je njezina mogućnost pohranjivanja 10-15% više volumena od lijeve klijetke (3). Ovi međudnosi se mogu zorno prikazati krivuljama tlaka i volumena desne klijetke. Karakteristika ovih krivulja je da praktički ne sadrže izovolumne faze kontrakcije i relaksacije, posljedično niskim tlakovima i velikom *complianceu* plućne cirkulacije (86, 89-95). Petlje desne klijetke dodatno karakteriziraju plići endsistolički nagibi u usporedbi s lijevom klijetkom, a koji proizlaze iz manjih promjena u endsistoličkom tlaku i većih promjena u endsistoličkom volumenu (86, 89). Sukladno ovom opisu izgleda krivulja tlaka i volumena, funkcija (odnosno rad) desne klijetke je primarno određen tlačnim opterećenjem kojem je ona izložena (86, 89). Slijedom navedenoga male promjene u tlačnom opterećenju desne klijetke

dovode do velikih promjena u udarnom volumenu (86, 89). Prema Laplaceovom zakonu napetost stijenke sferičnog objekta je proporcionalna unutarnjem tlaku i unutarnjem promjeru, a obrnuto proporcionalna debljini stijenki (86, 89-95). Međutim, tlačno opterećenje desne klijetke se ne može jednostavno opisati Laplaceovim zakonom zbog njezinog nepravilnog oblika, te se zbog navedenoga ne može adekvatno procijeniti niti napetost stijenke. Tlak u plućnoj arteriji i plućna vaskularna rezistencija su odgovorne samo za dio tlačnog opterećenja desne klijetke. Naime, preostalo tlačno opterećenje proizlazi iz pulsatilnog opterećenja stijenke desne klijetke (86, 89-95). Kako bi se bolje okarakterizirao odnos kontraktilnosti i tlačnog opterećenja klijetke, koristi se pojam elastancije koja predstavlja mjeru promjene tlaka za danu promjenu volumena (86, 89-95). Omjer endsistoličke i arterijske elastancije definira *coupling* desne klijetke i plućne cirkulacije (86, 89-95). *Coupling* desne klijetke i plućne cirkulacije označava odnos kontraktilne sposobnosti i opterećenja klijetke (86, 89-95). U stanjima naglog porasta sistoličkog tlaka u plućnoj cirkulaciji, udarni volumen desne klijetke značajno opada, a arterijska elastancija prelazi endsistoličku elastanciju (86, 89-95). U ovoj situaciji desna klijetka mora generirati više energije za održavanje potrebnog srčanog minutnog volumena, a što može dovesti do njezinog akutnog zatajivanja (86, 89-95). U stanjima postupnog porasta sistoličkog tlaka u plućnoj cirkulaciji (obilježnog suženjem plućnih arterija, povećanjem krutosti njihovih stijenki i smanjenjem *compliance*), inicijalno kontraktilnost (i udarni volumen) desne klijetke raste (čak 4 do 5 puta), uz održavanje adekvatnog omjera arterijske i endsistoličke elastancije (86, 89-95). Međutim, u uvjetima proloniranog tlačnog opterećenja, postupno dolazi do hipertrofije stijenke desne klijetke (86, 89-95). Ukoliko je hipertrofija nepovoljna, primjerice locirana u području septoparijetalnog snopa vlakana može dovesti do subpulmonalne stenoze i dodatnog tlačnog opterećenja klijetke (86, 89-95). Uslijed dugotrajnog tlačnog opterećenja, dolazi do ranodijastoličkog i kasnodijastoličkog „izravnjanja“ septuma, te opisanog nepovoljnog hemodinamskog međuodnosa klijetki (86, 89-95). U konačnici, zbog povećane napetosti stijenke i povećanih metaboličkih potreba, smanjuje se udarni volumen klijetke (86, 89-95). Kako bi se održao minutni volumen (i omjer endsistoličke i arterijske elastancije), desna klijetka se dilatira, uz porast srčane frekvencije (86, 89-95). Nakon određenog vremena, niti mehanizam dilatacije ne ostvaruje potrebni učinak (zbog dilatacije trikuspidnog anulusa uz razvoj značajne trikuspidne insuficijencije), arterijska elastancija prevladava endsistoličku, te nastupa zatajivanje desne klijetke (86, 89-95).

U fiziološkim uvjetima, interventrikulski septum karakterizira kosa orijentacija vlakana koja rezultira „uvijajućim“ kretnjama, dok slobodni zid desne klijetke karakterizira transverzalna orijentacija vlakana koja rezultira „cirkumferentnim“ kretnjama (86, 89-95). U stanjima tlačnog opterećenja orijentacija septalnih vlakana također postaje transverzalna što dovodi do „cirkumferentnih“ kretnji septuma (86, 89-95). Kao što je već objašnjeno, kada nastupi tlačno opterećenje, hipertrofija desne klijetke održava e젝cijsku frakciju normalnom, ublažuje

napetost stijenki, te omogućava povećani rad (86, 89-95). Razlikuju se dvije vrste prilagodbe desne klijetke tlačnom opterećenju (86, 89): adaptivna forma, u kojoj postoji koncentrično remodeliranje klijetke i očuvanje udarnog volumena, te maladaptivna forma u kojoj dolazi do ekscentričnog remodeliranja, dilatacije, te fibroze klijetke (86, 89-95). Razlog zbog kojeg dolazi do adaptivne, odnosno maladaptivne forme prilagodbe klijetke na tlačno opterećenja nije razjašnjen. Zanimljivo je da je adaptivna forma prisutna u Eisenmengerovom sindromu, dok je maladaptivna forma prisutna u plućnoj arterijskoj hipertenziji (86, 89-95). U podlozi histoloških promjena remodeliranja miokarda desne klijetke, nalazi se povećanje promjera miocita, povećanje količine citoplazmatskih proteina, te povećanje produkcije sarkomera (86, 89-95). Ove promjene rezultiraju povećanjem mase desne klijetke. U ovoj situaciji pasivna napetost sarkomera raste, što dovodi do poremećaja relaksacije miocita (86, 89). Dodatno odlaganje kolagena u ekstracelularni matriks potiče fibrozu (86, 89). S vremenom pak hipertrofija dovodi do dijastoličke disfunkcije, ishemije, a u konačnici i dilatacije desne klijetke (86, 89-95). Kao što je već opisano, dilatacija desne klijetke predstavlja kompenzacijski mehanizam održavanja minutnog volumena, koji se iscrpljuje po dilataciji trikuspidnog anulusa i razvoju teške trikuspidne insuficijencije (86, 89-95). U konačnici slijedi manifestno zatajivanje desne klijetke.

Akutno desnostrano srčano zatajivanje nastaje kao posljedica naglog porasta tlačnog opterećenja, odnosno kao posljedica naglog oštećenja kontraktilne sposobnosti desne klijetke. Najčešći uzroci naglog porasta tlačnog opterećenja su plućna embolija, te različiti uzroci teške hipoksije i acidemije (primjerice u sklopu akutnog respiratornog distres sindroma). Najčešći uzroci koji dovode do oštećenja kontraktilne sposobnosti desne klijetke su infarkt miokarda, miokarditis, aritmije, te postkardiotomijski šok (89, 96-99). Desnostrano srčano zatajivanje može nastati i u stanjima srčane tamponade (89, 96).

Akutni infarkt miokarda sa zahvaćanjem desne klijetke se javlja u 50% slučajeva akutnog inferiornog infarkta miokarda, a posljedica je opstrukcije desne koronarne arterije (89, 100, 101). U manjeg dijela bolesnika infarkt desne klijetke se javlja u slučaju okluzije cirkumfleksne koronarne arterije (89, 100, 101). U 50% slučajeva infarkt miokarda koji zahvaća desnu klijetku je obilježen hemodinamskom nestabilnošću (89, 100, 101). Stopa jednogodišnje smrtnosti bolesnika s preboljelim infarktom miokarda koji je zahvatio desnu klijetku uslijed izolirane opstrukcije desne koronarne arterije iznosi čak 18% (89, 100, 101). Zanimljivo je da 2-godišnja smrtnost izoliranog infarkta miokarda inferiorne stijenke iznosi 6%, a u slučaju istovremenog zahvaćanja desne klijetke smrtnost raste i do 30% (89, 100, 101).

Razvoj akutnog zatajivanja desne klijetke u akutnoj plućnoj emboliji se javlja u 25% do 60% slučajeva (89, 102). Za razvoj značajnog tlačnog opterećenja desne klijetke procjenjuje se da je potreban ispad od 25 do 30% plućne cirkulacije (102). Za razvoj akutnog desnostranog srčanog zatajivanja, procjenjuje se da je potreban ispad od 50% do 75% plućne cirkulacije



(102). Normotenzivni bolesnici s plućnom embolijom i desnostranim srčanim zatajivanjem imaju stopu smrtnosti oko 25%, dok hipotenzivni bolesnici imaju stopu smrtnosti i do 65% (102). Nešto manje od 4% bolesnika s plućnom embolijom razvije kroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju (102).

Kronično desnostrano zatajivanje nastaje kod postupnog povećanja tlačnog opterećenja desne klijetke (89, 96-99). Najčešći uzrok kroničnog zatajivanja desne klijetke je plućna hipertenzija kao posljedica ljevostranog srčanog zatajivanja (89, 96-99).

Otprilike pola bolesnika s ljevostranim srčanim zatajivanjem uz narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, te otprilike trećina bolesnika s ljevostranim zatajivanjem srca uz očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke razvijaju i desnostrano srčano zatajivanje. Smrtnost bolesnika s biventrikulskom kardiomiopatijom se procjenjuje višestruko većom (3-7 puta) nego kod izoliranog zahvaćanja lijeve klijetke (89, 96-99).

Rjeđi uzroci desnostranog srčanog zatajivanja uključuju: volumno opterećenje uslijed teške insuficijencije trikuspidnog zalistka, tlačno opterećenje uslijed stenozе pulmonalnog zalistka, volumno, odnosno tlačno opterećenje u sklopu kongenitalne bolesti srca, aritmogenu kardiomiopatiju, postimplantacijsko zatajivanje nakon ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki, posttransplantacijsko zatajivanje nakon transplantacije srca, itd. (89, 97-99).

Klinička slika kongestivnog desnostranog srčanog zatajivanja obuhvaća sljedeće simptome i znakove: periferne edeme, hepatomegaliju, hepatojugularni refluks, bolnost u desnom gornjem kvadrantu, ascites, nadutost, pleuralne izljeve, auskultatorni holosistolčki šum u sklopu insuficijencije trikuspidnog ušća, treći srčani ton (galopni ritam) (89, 96-99). Klinička slika zatajivanja po tipu niskog minutnog volumena obuhvaća sljedeće simptome i znakove: slabošću, malaksalošću, nepodnošenjem napora te simptomima kardiorrenalnog i kardiohepatalnog sindroma (89, 96-99). U stanjima teškog akutnog desnostranog srčanog zatajivanja, klinička slika može odgovarati kardiogenom šoku, s prisutnim znakovima hipotenzije i hipoperfuzije ciljnih organa, cijanozom kože, hladnim ekstremitetima, tahikardijom, dispnejom, aritmijama (89, 96-99). Kliničku sliku desnostranog kongestivnog zatajivanja mogu „oponašati“ i druga stanja, primjerice bubrežno zatajivanje i hipoalbuminemija (89, 96-99).

Dijagnoza desnostranog srčanog zatajivanja se postavlja na temelju anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza, EKG-a, ehokardiografskog nalaza, radionuklidnih slikovnih metoda i magnetske rezonancije srca (89, 96, 97, 102).

U EKG-u se mogu razabrati znakovi plućne embolije i infarkta desne klijetke (89, 96, 97, 102). EKG obilježja plućne embolije su sinus tahikardija (prisutna u približno 44% bolesnika), *de-novo* fibrilacija ili undulacija atrija (prisutna u 8% bolesnika), kompletni blok

desne grane (prisutan u 18% bolesnika), negativizacija T valova u lijevim prekordalnim odvodima, odnosno u inferiornim odvodima (prisutna u 35% bolesnika), desna električna os, dominantni R zubac u V1 (89, 96, 97, 102). Obrazac dubokog S zupca u D1, patološkog Q zupca u D3, te inverznog T vala u D3 je prisutan u svega 20% bolesnika (89, 96, 97, 102). Infarkt desne klijetke se može očitovati elevacijom ST segmenta u desnim odvodima (V3R i V4R), a često je udružen s infarktom inferiorne stijenke lijeve klijetke (89, 96, 97, 102).

U laboratorijskim nalazima među bolesnicima s desnostranim zatajivanjem srca se razabiru povišene serumske razine natriuretskih peptida i troponina, a mogu se razabirati i znakovi jetrene lezije, te akutnog bubrežnog zatajivanja (89, 96, 97, 102).

Ultrazvuk srca omogućuje prikaz veličine, oblika i debljine stijenki desne klijetke, procjenu njezine sistoličke funkcije (korištenjem sljedećih parametara: *tricuspid annular plane systolic excursion*, *fractional area change*, longitudinalnog *straina*), te procjenu njezine dijastoličke funkcije (mjenjem brzine transtrikuspidnog utoka, mjenjem brzina lateralnog dijela prstena trikuspidnog zalistka, te omjerom ovih parametara) (89, 96, 97, 102). Ultrazvukom srca se ujedno može procijeniti volumno i tlačno opterećenje desne klijetke (analizom stupnja trikuspidne insuficijencije i plućne hipertenzije) (89, 96, 97, 102).

Magnetna rezonancija srca je „zlatni standard“ u procjeni volumena i funkcije, te procjeni postojanja i proširenosti fibroznih promjena miokarda desne klijetke. Magnetnom rezonancijom se mogu izdiferencirati i određeni rjeđi uzroci desnostranog srčanog zatajivanja, poput prethodno spomenute aritmogene kardiomiopatije (89, 96, 97, 102).

Diuretska terapija je temelj liječenja bolesnika s desnostranim srčanim zatajivanjem. Njom se omogućuje volumno rasterećenje bolesnika, s posljedičnim poboljšanjem kliničkog stanja i funkcijskog kapaciteta (89, 96). Ukoliko se diuretskom terapijom ne postigne zadovoljavajuće volumno rasterećenje, primjenjuje se bubrežna nadomjesna terapija (hemodijalizom ili ultrafiltracijom) (89, 96).

U bolesnika s biventrikulskim srčanim zatajivanjem u obzir dolazi liječenje prema trenutno važećim smjernicama za kronično srčano zatajivanje s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (89, 96). U bolesnika s izoliranim desnostranim srčanim zatajivanjem ne postoje jasni dokazi o učinkovitosti navedene medikamentne terapije (89, 96).

Ukoliko je uzrokom desnostranog srčanog zatajivanja plućna arterijska hipertenzija u obzir dolazi primjena plućnih vazodilatatora, dominantno analoga prostaciklina, inhibitora fosfodiesteraze 5, te antagonista endotelinskih receptora (89, 96, 98). Klinička istraživanja su, primjerice, potvrdila korist intravenske primjene sildenafil, epoprostenola, inhalacijskih pripravaka iloprost i treprostinila u poboljšanju funkcijskog kapaciteta, funkcije desne klijetke i preživljenju bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (86, 96). S druge strane nijedna

specifična terapija plućne hipertenzije se nije pokazala korisnom u bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom ljevostranom srčanom zatajivanju. Dapače, za epoprostenol se pokazalo da dovodi do više smrtnosti (86, 96). Tek su, manja istraživanja pokazala korist od primjene inhibitora fosfodiesteraze 5 na poboljšanje funkcijskog kapaciteta i kvalitete života u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (86, 96). Zanimljivo, inhibitori fosfodiesteraze 5 nisu ostvarili ovaj učinak u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (86, 96).

U dijelu bolesnika s teškim kroničnim desnostranim srčanim zatajivanjem postoji indikacija za primjenu vazoaktivne terapije čiji je cilj smanjenje tlačnog opterećenja desne klijetke, poboljšanje udarnog volumena, te poboljšanje perfuzije bubrega (86, 96). Pod vazoaktivnom terapijom se podrazumijeva intravenska primjena nitroglicerina i nitroprusida. Riječ je o neselektivnim vazodilatatorima koji dovode do smanjenja plućne i sistemske vaskularne rezistencije, čime postižu željeni porast udarnog volumena i bolju perfuziju bubrega (86, 96). U dijelu bolesnika s akutnim ili uznapredovalim kroničnim desnostranim srčanim zatajivanjem postoji indikacija za primjenu inotropa (primjenice dobutamina ili milrinona), koji povećanjem snage srčanih kontrakcija, postižu željeni veći udarni volumen i bolju perfuziju bubrega (86, 96). Glavni problem primjene svih ovih lijekova je hipotenzija, posljedična sistemskom dilatacijskom učinku, a zbog čega su isti kontraindicirani u hipotenzivnih bolesnika (86, 96). U hipotenzivnih bolesnika, odnosno u bolesnika koji su u kardiogenom šoku u obzir dolazi primjena vazopresora, u prvom redu noradrenalina, adrenalina, vazopresina i fenilefrina (86, 96).

U dijelu bolesnika s akutnim ili uznapredovalim kroničnim desnostranim srčanim zatajivanjem potrebna je primjena mehaničke potpore cirkulaciji (99). Procjenjuje se kako 42-75% bolesnika s akutnim desnostranim srčanim zatajivanjem ostvari uspješan oporavak nakon primjene mehaničke potpore cirkulaciji (89). Odabir vrste mehaničke potpore cirkulaciji uvelike ovisi o uzroku desnostranog srčanog zatajivanja (akutni infarkti miokarda, akutna plućna embolija, biventrikulska kardiomiopatija...). U bolesnika s akutnom plućnom embolijom izbor je venoarterijski ekstrakorporalni sustav s oksigenatorom. U bolesnika s biventrikulskim zatajivanjem najbolja opcija će biti ugradnja (privremene ili durabilne) mehaničke potpore objema klijetkama (89, 96, 99). U akutnom infaktu miokarda desne klijetke u obzir dolazi ugradnja privremene parakorporalne mehaničke potpore desnoj klijetki (poput Impella RP® i TandemHeart® perkutanih uređaja) (89, 96, 99).

Usprkos velikom broju bazičnih i kliničkih istraživanja, desna klijetka ostaje veliki misterij s nerazjašnjenim brojnim hemodinamskim odnosima, a zbog čega je ovo područje odabrano kao jedan od predmeta istraživanja ove disertacije.

## 1.6. TLAK PULSA U PLUĆNOJ CIRKULACIJI U PLUĆNOJ HIPERTENZIJJI

Plućna cirkulacija je najčešće definirana vrijednostima njenog tlaka, te plućnom vaskularnom rezistencijom i transpulmonalnim, odnosno dijastoličkim, gradijentom tlaka. Dok se ovim parametrima može objasniti dosta karakteristika plućne cirkulacije, *compliance* iste ostaje nedefiniran. Iako se radi o konceptu poznatom već niz desetljeća, određivanje *compliancea* nije postalo dijelom svakodnevne kliničke prakse budući da inicijalna istraživanja nisu ukazala na njegov prognostički značaj. Međutim, uvidom u literaturu razabire se kako navedena istraživanja ne pružaju dovoljan uvid u moderan koncept *compliancea*, tako da je zadnjih godina *compliance* ponovno postao predmetom niza istraživanja.

Ova novija istraživanja su došla do zanimljivih spoznaja o odnosu plućne vaskularne rezistencije i arterijskog *compliancea*. Odnos ova dva parametara je konstantan i obrnuto proporcionalan (103, 104). Dakle, što je veća plućna vaskularna rezistencija, to je niži arterijski *compliance* i obrnuto. Ono što je bio zanimljiv nalaz, u normalnim i niskim vrijednostima, čak i manje promjene plućne vaskularne rezistencije uzrokuju veliku promjenu *compliancea*. S druge strane u području visokih vrijednosti, čak i veća promjena plućne vaskularne rezistencije dovodi do tek manje promjene *compliancea* (103, 104). Ovo je od kliničkog značaja budući da promjene *compliancea* prethode značajnim promjenama plućne vaskularne rezistencije, te se mogu detektirati prije njih.

Niz je parametara kojima se *compliance* može procijeniti. Jedan od neizravnih, ali najjednostavnijih je tlak pulsa (103, 104). Tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji predstavlja razliku sistoličkog i dijastoličkog tlaka u plućnoj arteriji. Određen je karakteristikama funkcije desne klijetke i *complianceom* arterijske stijenke (103, 104). U uvjetima nepromijenjene funkcije desne klijetke (odnosno njene ejectiveske frakcije), što je *compliance* cirkulacije niži, to je tlak pulsa viši (103, 104). Dakle, u sustavu u kojem je *compliance* nizak, tlak plućnog pulsa će biti visok.

Nekoliko je istraživanja proučavalo značaj tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji u bolesnika s plućnom hipertenzijom (103, 104). Sva ova istraživanja su se odnosila na kohorte bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom. Rezultati istraživanja nisu ukazali na razlike u vrijednostima tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji između ova dva entiteta (103, 104). Ovo je zanimljiv nalaz uzimajući u obzir različitu patogenezu i patofiziologiju plućne arterijske hipertenzije i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije. Naime, u plućnoj arterijskoj hipertenziji difuzno su zahvaćeni manji i srednje veliki ogranci plućne cirkulacije, dok su u kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji zahvaćeni veći ogranci plućne cirkulacije.

Poznato je da je funkcija desne klijetke pretkazatelj ishoda u bolesnika s plućnom hipertenzijom. Također se zna da je zatajivanje desne klijetke određeno njezinim tlačnim opterećenjem. Međutim, nije naširoko poznato da je tlačno opterećenje desne klijetke određeno s dvije komponente (103, 104). Jedna komponenta je konstantno opterećenje, koja odgovara srednjem tlaku u plućnoj cirkulaciji, a koji se odnosi na distalni dio cirkulacije. Druga komponenta je pulsatilno opterećenje, koje odgovara tlaku pulsa u plućnoj cirkulaciji, a koji se odnosi na proksimalne dijelove cirkulacije. Od posebnog je značenja refleksija tlačnog vala, koja ako se dovoljno brzo prenese natrag do plućnog zalistka, a prije nego što se on zatvori, rezultira dodatnim tlačnim opterećenjem desne klijetke.

Iako se pokazalo da tlak plućnog pulsa korelira sa stupnjem plućne hipertenzije, nije ustanovljen značajan međuodnos istoga sa srčanim indeksom (103, 104). Također, nizom istraživanja, tlak plućnog pulsa se nije pokazao pretkazateljem preživljenja bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (103, 104).

U suvremenoj literaturi nedostaju istraživanja o ulozi tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji među bolesnicima s plućnom hipertenzijom posljedičnom ljevostranom srčanom zatajivanju, zbog čega je ovo područje odabrano kao jedan od predmeta istraživanja ove disertacije.

## 1.7. TROMBOCITI U PLUĆNOJ HIPERTENZIJU

Postoje brojni dokazi o kompleksnoj ulozi trombocita u patogenezi plućne hipertenzije. Mehanizmi kojima trombociti ostvaruju svoju ulogu u razvoju plućne arterijske hipertenzije uključuju: pojačanu agregaciju, njihovu interakciju s endotelom krvnih žila, pojačanu proizvodnju eikozanoida, serotonina, pojačanu sintezu i ekspresiju von Willebrandovog faktora, inhibiciju sinteze dušikova oksida u oštećenim endotelnim stanicama, produkciju angiostatina koji potiče apoptozu endotelnih stanica, te pojačanu sintezu *vascular endothelial growth factora* (105-108). Nizom istraživanja je pokazana povezanost razvoja plućne arterijske hipertenzije sa sljedećim citokinima i kemokinima koje otpuštaju trombociti: *CXCL7*, *platelet derived growth factorom*, adenzin trifosfatom, adenzin difosfatom, *platelet factorom 4*, interleukinom 1 $\alpha$  i 1 $\beta$ , *tumor growth factorom  $\beta$*  i *tumor necrosis factorom  $\alpha$* , te *tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis* (105-108).

Patogeneza kojom opisani mehanizmi dovode do razvoja plućne arterijske hipertenzije je posredovana sljedećim procesima: vazokonstrikcijom (do koje dovode tromboksan i serotonin, te odsustvo prostaciklina i dušičnog oksida), trombozom (do koje dovode tromboksan i serotonin), upalom (do koje dovode različiti interleukini) i remodeliranjem (do kojeg dovode *vascular endothelial growth factora* i *platelet derived growth factorom*) (105-108). Ovi procesi se ujedno nalaze i u podlozi same plućne arterijske hipertenzije.

Oblici plućne hipertenzije u kojima je učinak trombocita najveći uključuju: kroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju, plućnu hipertenziju posljedičnu vezivnim bolestima tkiva (dominantno sistemske sklerozi i sistemskom eritematoznom lupusu), plućnu hipertenziju posljedičnu toksičnom učinku primjerice lijekova, plućnu hipertenziju vezanu uz hemoglobinopatije, te plućnu hipertenziju vezanu uz esencijalnu trombocitemiju (105-108). Niz istraživanja je proveden na kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji, za koju je pokazano da je posljedična disbalansu između tkivnog plazminogen aktivatora i inhibitora aktivatora plazminogena 1 (105-108).

Definirane su brojne interakcije trombocita sa specifičnom terapijom plućne hipertenzije, a koja uključuje antikoagulacijsku terapiju, prostacikline i njihove analoge, inhibitore fosfodiesteraze 5, dušikov oksid, antagoniste endotelinskih receptora, te inhibitore *platelet derived growth factor receptors* (105-108).

Iako je većina ovih podataka ekstrapolirana iz bazičnih istraživanja, postoje, doduše još uvijek sporadična, klinička istraživanja u ovom području. Jednim od njih je ustanovljena jasna disfunkcija trombocita i poremećaj primarne hemostaze na kohorti bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (evidentiran u čak 90% bolesnika) (105-108). Niz istraživanja je ukazao na prisutnost trombocitopenije i smanjenog volumena trombocita u bolesnika s

različitim oblicima plućne hipertenzije (105-108). Nije jasan mehanizam razvoja trombocitopenije u plućnoj hipertenziji, no pretpostavlja se da je ista posljedična potrošnja, odnosno destrukciji trombocita u plućnoj mikroangiopatiji. Broj trombocita se čak pokazao neovisnim pretkazateljem preživljenja bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (105-108).

U prilog ulozi trombocita u razvoju plućne hipertenzije govori i etiopatogeneza plućne hipertenzivne krize (105-108). Riječ je o rijetkom entitetu, nerazjašnjene etiologije, koji se viđa u bolesnika nakon kardiokirurških zahvata. Pretpostavlja se da je u osnovi naglog povišenja plućnog arterijskog tlaka i vaskularne rezistencije aktivacija trombocita na umjetnoj membrani kardiopulmonalnog *bypassa*.

U nastanku plućne hipertenzije važnu ulogu imaju i endotelne stanice koje s trombocitima komuniciraju preko niza molekula (105-108). Endotelne stanice su važne u homeostazi i regulaciji protrombotskih i antitrombotskih procesa, a čija je neravnoteža verificirana u plućnoj arterijskoj hipertenziji (105-108). Naime, neovisno o funkciji trombocita i endotelnih stanica, u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom povišene su razine fibrinogena, tkivnog plazminogen aktivatora i von Willebrandovog faktora, a smanjene razine trombomodulina. U različitim oblicima plućne hipertenzije dokazano je postojanje oštećenja endotela (105-108). Karakteristika oštećenog endotela je ekspresija tkivnog faktora koji započinje koagulacijsku kaskadu dovodeći do nastanka tromba i fibrinskog ugruška.

Najmanje je podataka o ulozi trombocita u plućnoj hipertenziji posljedičnoj ljevostranom srčanom zatajivanju, zbog čega je ovo područje odabrano kao jedan od predmeta istraživanja ove disertacije.

## 1.8. ULOGA SPOLA U PLUĆNOJ HIPERTENZIJU

Višestruka epidemiološka istraživanja, te podaci niza registara su ukazali na razliku u pojavnosti i učestalosti plućne hipertenzije među muškarcima i ženama (109-111). Ovo se osobito odnosi na idiopatsku i hereditarnu plućnu hipertenziju, te plućnu hipertenziju povezanu s autoimunim i bolestima vezivnog tkiva (109-111). Prosječni podaci govore u prilog 2 do 4 puta veće učestalosti ovih oblika plućne hipertenzije među ženama u svim dobnim, rasnim i etničkim skupinama (109-111). Jedino za plućnu hipertenziju povezanu s promjenama u portalnoj cirkulaciji i s infekcijom humanim virusom imunodeficiencije je ustanovljena veća učestalost muškaraca nego žena (109-111).

Možda najpouzdaniji su podaci iz REVEAL registra (*Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management*), prema kojima je učestalost plućne arterijske hipertenzije među ženama preko 4 puta veća nego među muškarcima (109-111). Inače, muškarci i žene u ovom registru se nisu razlikovali prema dobi, niti drugim kliničkim karakteristikama.

Ako se u obzir uzmu podaci različitih istraživanja, najuvjerljivija razlika u učestalosti između muškaraca i žena se odnosila na plućnu arterijsku hipertenziju vezanu uz autoimune i bolesti vezivnog tkiva (najčešće je riječ o sistemske sklerozi, a zatim i o sistemskom eritematoznom lupusu, reumatoidnom artritisu i tireoiditisu) (109-111). Učestalost žena među bolesnicima s ovim oblikom plućne hipertenzije je bila i preko 10 puta veća nego učestalost muškaraca (109-111).

Razlog ovako velikoj razlici u učestalosti plućne hipertenzije vezane uz bolesti vezivnih tkiva moguće leži u većoj učestalosti autoimunih bolesti među ženama (zbog karakteristika njihovog imunološkog odgovora). Naime, u bolesnika s plućnom hipertenzijom vezanom uz bolesti vezivnog tkiva, detektirana su brojna protutijela na endotelne i mišićne stanice, te fibroblaste (109-111). Zanimljivo je da su ova protutijela detektirana i u velikom broju bolesnika s idiopatskom plućnom arterijskom hipertenzijom, zbog čega se postavlja pitanje autoimune etiologije idiopatske plućne hipertenzije, te njenog preklapanja s plućnom hipertenzijom vezanom uz bolesti vezivnog tkiva (109-111). U prilog ovome govori i činjenica da je zbog kliničkog podudaranja ovih entiteta, ponekad ih nemoguće u potpunosti razlučiti.

Nasuprot niskoj učestalosti se nalaze nepovoljniji klinički tijek i veća smrtnost među muškarcima (109-111). Ovo se ne odnosi samo na plućnu hipertenziju vezanu uz bolesti vezivnog tkiva, već je definirano i rezultatima iz REVEAL registra na svim oblicima plućne arterijske hipertenzije. Konkretno prema REVEAL registru 5-godišnje preživljenje od vremena postavljanja dijagnoze je 52% u muškaraca, a 62% u žena (109-111).



U podlozi ovakve razlike u učestalosti i kliničkom tijeku između muškaraca i žena nalaze se spolni hormoni (109-111). S jedne strane riječ je o testosteronu, koji sa svojim proupalnim djelovanjem može dovesti do razvoja miokarditisa, uz negativno remodeliranje srčanog mišića i, u konačnici, razvoj dilatacijske kardiomiopatije (109-111). S druge strane je riječ o različitim estrogenima koji pokazuju protektivnu ulogu na klinički tijek i smrtnost bolesnica s plućnom hipertenzijom (109-111).

Niz bazičnih i kliničkih istraživanja je proučavao ulogu spolnih hormona u strukturnim i funkcijskim promjenama desne klijetke i plućne cirkulacije u plućnoj hipertenziji (109-111). Definiran je kardioprotektivni učinak estrogena, kao i nepovoljni učinak testosterona na hipertrofiju miokarda i negativno remodeliranje obje klijetke (109-111). Za estrogen se pokazalo kako akumuliranjem svojih metabolita potiče proliferaciju glatkomišićnih stanica stijenke plućnih arterija (109-111). Najviše podataka se međutim odnosi na dehidroepiandrosteron, predstavnik androgena koji se luči iz kore nadbubrežne žlijezde. Za njega su ustanovljena brojna protektivna svojstva u bolesnika s plućnom hipertenzijom (109-111). Svojim antioksidativnim i vazodilatacijskim svojstvima, te modulirajućim učinkom na mitohondrijsku funkciju, on inhibira proliferaciju glatkomišićnih stanica (109-111). Veća učestalost plućne hipertenzije u ženskog spola je dijelom sigurno posljedica manjih razina dehidroepiandrosterona među ženama (109-111).

Proučavane su i razlike u odgovoru između muškaraca i žena na specifičnu terapiju plućne hipertenzije. Dosada je jedino verificiran bolji odgovor žena na terapiju antagonistima endotelinskih receptora (109-111).

S obzirom na evidentnu ulogu spolnih hormona u razvoju plućne hipertenzije, postavljeno je i pitanje uporabe specifične hormonske terapije u svrhu liječenja različitih oblika plućne arterijske hipertenzije. U sporadičnim istraživanjima je razmatrana uporaba anastrozola i tamoksifena, hormonske terapije estrogenskog puta koja se inače koristi u terapiji karcinoma dojke (109-111).

Posebno velik problem je plućna hipertenzija u trudnica, budući da trudnoća u bolesnica s plućnom hipertenzijom predstavlja veliki rizik za majčino zdravlje. Osnovni patofiziološki problem predstavlja fiksna plućna vaskularna rezistencija, koja onemogućuje akomodaciju na povećani protok krvi u trudnoći. Napretkom postignutim u liječenju značajno je smanjena smrtnost trudnica koje boluju od plućne hipertenzije (109-111). Međutim, smrtnost trudnica s plućnom hipertenzijom je ostala relativno visokom (te se kreće od 20% do 30% u ovisnosti o uzroku plućne hipertenzije) (109-111). Zbog opisanih nepovoljnih ishoda, trudnoća se ne preporučuje u bolesnica s plućnom hipertenzijom. Uz ovo je za istaknuti kako primjena

oralne kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije nije preporučljiva ukoliko žena boluje od plućne hipertenzije (109-111).

Uloga ženskog spola u plućnoj hipertenziji posljedičnoj ljevostranom srčanom zatajivanju nije dosada istraživana, zbog čega je ovo područje odabrano kao jedan od predmeta istraživanja ove disertacije.

## 1.9. BUBREŽNA FUNKCIJA U PLUĆNOJ HIPERTENZIJU

Iako su reperkusije srčanog zatajivanja na bubrežnu funkciju poznate, mehanizmi koji se nalaze u podlozi ovog kompleksnog međuođnosa nisu razjašnjeni. Poznate su patofiziološke osnove kardioresnalnog sindroma, koji nastupa u uvjetima kongestije i hipoperfuzije bubrega, uslijed povišenih tlakova punjenja desne klijetke i niskog srčanog indeksa, posljedičnih narušenoj srčanoj funkciji (112-114). Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i simpatičkog živčanog sustava rezultira kaskadom događaja koji dovode do progresije i srčanog i bubrežnog zatajivanja (112-114). Uslijed progresije bubrežnog zatajivanja dolazi do daljnje retencije volumena i porasta koncentracije dušičnih metabolita (s razvojem uremije), a koji su uzrokom daljnjeg nepovoljnog remodeliranja srca i progresije srčanog zatajivanja (112-114).

Inače, kardioresnalni sindrom možemo podijeliti u pet skupina (112-114). Prve dvije skupine se odnose na akutne i kronične kardiovaskulane bolesti koje dovode do akutne bubrežne ozljede ili pogoršavaju kronično bubrežno zatajivanje (112-114). Treća i četvrta skupina vezane su za akutno i kronično bubrežno zatajivanje koje dovodi do kardiovaskularnih bolesti, u prvom redu srčanog zatajivanja, iako aritmije i akutni koronarni sindromi nisu rijetka pojava (112-114). Peta skupina kardioresnalnog sindroma se odnosi na stanja u kojima dolazi do simultanog oštećenja i bubrega i srca u sistemskim bolestima i patološkim stanjima (primjerice kao što je sepsa) (112-114).

Iako nepotpuno razjašnjen, međuođnos srčane i bubrežne funkcije je definiran mnogim istraživanjima. S druge strane međuođnos plućne hipertenzije i bubrežne funkcije je u potpunosti nedefiniran. Ipak, poznato je da u plućnoj hipertenziji, uslijed disfunkcije i zatajivanja desne klijetke dolazi do porasta tlaka punjenja i pada srčanog indeksa, te bubrežnog zatajivanja posljedičnog kongestiji i hipoperfuziji (analogno lijevostranom srčanom zatajivanju) (112-114). Poznato je i da u nemalog broja bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajivanjem se razvija plućna hipertenzija nerazjašnjene etiologije, svrstana u petu skupinu prema kliničkoj klasifikaciji plućnih hipertenzija (112-114).

Nažalost, istraživanja koja karakteriziraju kompleksan međuođnos srca, pluća i bubrega su tek sporadična (112-114). Međutim, spomenutim istraživanjima se ukazalo na postojanje funkcijske „kardiopulmorenalne jedinice“, u kojoj disfunkcija bilo kojeg od organa može, posredstvom neurohumoralnog odgovora, oksidativnog stresa i abnormalne stanične signalizacije, potaknuti i ubrzati zatajivanje drugog organa (112-114). Zatim se dokazalo da u akutnom bubrežnom zatajivanju rastu razine cirkulirajućih citokina koje proizvode tubularne stanice bubrega (poput interleukina 1 $\beta$ , interleukina 6, *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) (112-114), a koji uzrokuju povećanu permeabilnost plućnog krvožilja, apoptozu endotelnih stanica, te

alveolarnu hemoragiju (112-114). Nadalje, spomenutim istraživanjima su se povezali mehanizmi odgovora na kongestiju u plućima i u bubrezima (a koji se zasnivaju na proliferaciji fibroblasta i fibrozi tkiva ovih organa) (112-114). U konačnici se središnja uloga u kardiopulmorenalnom sindromu pripisala multifunkcijskom proteinu Klotho, koji inače sudjeluje u regulaciji metabolizma kalcija i fosfata, te koji ima ulogu u procesu starenja, a čiji se citoprotektivni učinak, antioksidativna i antifibrotska svojstva očituju u raznim organima smanjenjem ekspresije endotelnih faktora poput *vascular endothelial growth factor* i *tumor growth factor  $\beta$*  (112-114).

Klinički se međuodnos srca, pluća i bubrega može proučavati u bolesnika na endotrahealnoj mehaničkoj ventilaciji. Pozitivni tlakovi u dišnim putovima tijekom mehaničke ventilacije dovode do povišenja intratorakalnog tlaka i kompresije plućne vaskulature (112-114). Ovo rezultira tlačnim opterećenjem desne klijetke, te njezinim smanjenim srčanim minutnim volumenom (ponekad popraćenim razvojem sistemske hipotenzije) (112-114). Nastale hemodinamske promjene kompromitiraju bubrežnu perfuziju i mogu dovesti do zatajivanja bubrega (112-114). Neovisno o opisanom mehanizmu, postoje dokazi i o akutnoj bubrežnoj ozljedi uzrokovanoj proinflamatornim utjecajem mehaničke ventilacije (112-114).

Posebno složenim se doima kardiopulmorenalni međuodnos u uvjetima (pre)terminalnog bubrežnog zatajivanja i uremije. S jedne strane uremija dovodi do izravne ozljede pluća (uz razvoj „uremijskih pluća“ s patognomoničnim leptirastim znakom na radiološkim nalazima toraksa) (112-114). S druge strane uremija dovodi do vaskularnog remodeliranja, akcelerirane ateroskleroze, razvoja koronarne bolesti, te prethodno spomenutog negativnog remodeliranja, biventrikulske hipertrofije i razvoja „uremijske kardiomiopatije“ sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom (112-114).

Epidemiološki nalaz veće učestalosti konkomitantne plućne hipertenzije i kroničnog bubrežnog zatajivanja, u uvjetima lošije bubrežne funkcije, se objašnjava izravnim učinkom bubrega na remodeliranje krvnih žila u plućima (112-114). U podlozi ovog procesa se vjerojatno nalazi endotelna disfunkcija, smanjena bioraspodjelivost dušičnog oksida, povišene razine endotelina, te volumno opterećenje (112-114).

Međuodnosi srca, pluća i bubrega u bolesnika s plućnom hipertenzijom su kompleksni, te često zahtjevaju multidisciplinarni pristup bolesniku, a koji će uključivati nefrologa, pulmologa i kardiologa.

Međuodnos bubrežne funkcije i plućne cirkulacije u uvjetima plućne hipertenzije posljedične ljevostranom srčanom zatajivanju je u potpunosti neistraženo područje, a zbog čega je odabrano kao jedan od predmeta istraživanja ove disertacije.

## 1.10. ULOGA TROPONINA T I NT-PROBNP-a U PLUĆNOJ HIPERTENZIJU

Troponini su proteini koji sudjeluju u regulaciji kontrakcije kardiomiocita (115, 116). Svoj učinak ostvaruju vezivanjem kalcija (prethodno oslobođenog iz sarkomera), promjenom svoje konformacije, te oslobađanjem veznog mjesta za miozin na aktinskim vlaknima (115, 116). Troponin je puno specifičniji pokazatelj oštećenja srčanih stanica nego što su to drugi biomarkeri poput alanin i aspartat aminotransferaze, laktat dehidrogenaze i kreatin kinaze, a koji mogu biti elevirani u različitim bolestima (poput ishemijskog moždanog udara, jetrene lezije, oštećenja skeletne muskulature) (115, 116). Ova karakteristika je odredila njegovu središnju ulogu u dijagnostičkoj evaluaciji bolesnika sa suspektnim infarktom miokarda.

Uzimajući u obzir bimodalno oslobađanje troponina iz stanice, njegova osjetljivost i specifičnost rastu s vremenom (115, 116). Koncentracija troponina u krvi raste već 4 do 8 sati od nastupa ozljede miocita, a svoj vrhunac postiže unutar 12 do 24 sata (115, 116). Troponin I u krvi ostaje do 7 dana, a troponin T i do 14 dana (115, 116). Međutim, danas je „zlatni standard“ u svakodnevnoj kliničkoj praksi primjena visoko-osjetljivih *assaya* troponina, koji već u samom početku imaju visoku osjetljivost (veću od 90%) i specifičnost (veću od 90%) (115, 116). Dok je negativna prediktivna vrijednost u samom početku akutnog infarkta miokarda (najčešće kod javljanja u hitnu službu) za obje vrste troponina visoka (90% za troponin T i 85% za troponin I), pozitivna prediktivna vrijednost je niska (35% za troponin T i 25% za troponin I) (115, 116). Ove dijagnostičke osobitosti troponina se odnose jednako na infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta, kao i na infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (115, 116). Možda najbolji pokazatelj značaja uloge troponina u dijagnostičkoj obradi akutnog infarkta miokarda je činjenica da je isti doveo do porasta točnog dijagnosticiranih akutnih infarkta miokarda za oko 35% (115, 116).

Zbog svoje niske pozitivne prediktivne vrijednosti, njegova uloga u dijagnostičkom postupniku obrade bolesnika sa suspektnim infarktom miokarda je isključenje istoga (115, 116). Niska pozitivna prediktivna vrijednost je posljedica činjenice da različita stanja mogu rezultirati porastom njegovih serumskih razina (115, 116). Među ovim stanjima se nalaze: arterijska hipertenzija, fibrilacija atrijske, druge srčane aritmije, uporaba kardiotsičnih lijekova, akutno i kronično srčano zatajivanje, plućna embolija, akutni respiratorni distres sindrom, akutno bubrežno zatajivanje, sepsa, opekline, razne vrste šoka (115, 116). Dapače, postoje istraživanja koja su ustanovila da se povišene vrijednosti visoko-osjetljivog troponina mogu izmjeriti u do 15% „zdravih“ pojedinaca (115, 116).

Osim svoje velike uloge u dijagnostici akutnog infarkta miokarda, troponin se pokazao vrlo dobrim prognostičkim čimbenikom u svih bolesnika s ishemijskom bolešću srca (115, 116). Naime, u različitim istraživanjima definiran je izvrsnim pretkazateljem kratkoročnih i

dugoročnih ishoda (dominantno preživljenja) ove skupine bolesnika (115, 116). Niz godina je poznata i njegova uloga u evaluaciji bolesnika s akutnim i kroničnim srčanim zatajivanjem, a koja se opet dominantno odnosi na njegov prognostički značaj. Istraživanja su ukazala da je vrlo dobar pretkazatelj kliničkog tijeka i preživljenja bolesnika sa srčanim zatajivanjem (115, 116).

Iako je potencijalni značaj troponina u evaluaciji, praćenju, te određivanju prognoze bolesnika s različitim oblicima plućne hipertenzije poznat niz godina, dugo je bio zanemaran. Međutim, kako se različitim istraživanjima pokazao odličnim pretkazateljem kliničkog tijeka i preživljenja bolesnika s prekapilarnom plućnom hipertenzijom, zaživjela je njegova upotreba u ovoj indikaciji (117, 118). Dapače, uporaba troponina je danas standard u obradi bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (117, 118).

Ozljeda miokarda koja rezultira mionekrozom i porastom serumskih koncentracija troponina u bolesnika s plućnom hipertenzijom je posljedična desnostranom srčanom zatajivanju i narušenom srčanom minutnom volumenu (117, 118). Osim srčanog zatajivanja *per se*, miokardna lezija i porast troponina mogu biti posljedica neadekvatne koronarne perfuzije uslijed teške plućne hipertenzije (117, 118).

Osim što je dobar pretkazatelj ishoda, troponin T korelira i sa funkcijskim statusom bolesnika objektiviziranim hodnom prugom na 6-minutnom testu hoda (117, 118). Također, pokazao se dobrim u praćenju terapijskih učinaka različitih modaliteta liječenja plućne arterijske hipertenzije (117, 118).

Dakle, značaj troponina je dobro definiran u različitim skupina bolesnika, uključujući one sa srčanim zatajivanjem, te one s plućnom hipertenzijom. Međutim, u literaturi nema istraživanja o značaju uloge troponina T u evaluaciji plućne hipertenzije posljedične ljevostranom srčanom zatajivanju, zbog čega je ovo područje odabrano kao jedan od predmeta istraživanja ove disertacije.

Natriuretski peptidi su skupina biomarkera čije povišene vrijednosti govore u prilog srčanog zatajivanja, a predstavljaju odraz intrakavitarnih tlakova i sila koje djeluju na stijenku srčanih šupljina (119-121). Osnovna biološka uloga natriuretskog peptida je volumno i tlačno rasterećenje srca (119-121). Volumno rasterećenje se postiže natriuretskim i diuretskim učinkom, dok se tlačno rasterećenje postiže inhibicijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, odnosno inhibicijom simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava (119-121). Povećanje natriureze i diureze, natriuretski peptidi ostvaruju djelovanjem na dvije osnovne jedinice nefrona, glomerule i tubule (119-121). Smanjenjem tonusa aferentne i povećanjem tonusa eferentne arteriole, natriuretski peptidi dovode do povećanja bubrežnog protoka krvi i glomerularne filtracije, a što u konačnici dovodi do smanjenja oslobađanja renina (119-121). Djelovanjem preko tubula, natriuretski peptidi smanjuju resorpciju natrijevih iona na razini sabirnih cijevi, te smanjuju tubularni osmotski gradijent (119-121). Dakle, inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava se postiže opisanim smanjenjem oslobađanja renina, te inhibicijom sinteze i oslobađanja aldosterona (119-121). Djelovanje natriuretskih peptida na autonomni živčani sustav se očituje smanjenjem bubrežne simpatičke aktivnosti, te smanjenjem aktivnosti srčanih i plućnih kemoreceptora i baroreceptora (119-121). Za izdvojiti je i utjecaj natriuretskih peptida na smanjenje sekrecije antidiuretskog hormona (119-121).

Postoji više vrsta natriuretskih peptida koji su ispitivani u kliničkoj praksi. Ovi uključuju Atrial natriuretic peptide (ANP), *B-type natriuretic peptide* (BNP), *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) i *Mid-regional Pro-atrial Natriuretic Peptide* (MR proANP) (119-121). Kako je cirkulirajuće vrijeme poluživota ANP-a (2-4 minute) i BNP-a (20 minuta) relativno kratko, u svakodnevnoj kliničkoj praksi se najčešće određuju vrijednosti NT-proBNP-a (čije vrijeme poluživota iznosi i do 90 minuta) (119-121).

*Cut-off* vrijednosti natriuretskih peptida se razlikuju u ovisnosti o tome razmatra li se dijagnoza akutnog, odnosno kroničnog srčanog zatajivanja. *Cut-off* vrijednosti za kronično srčano zatajivanje iznose: 35 ng/L za BNP, odnosno 125 ng/L za NT-proBNP (119-121). *Cut-off* vrijednosti za akutno srčano zatajivanje iznose: 100 ng/L, odnosno 300 ng/L za NT-proBNP (119-121). Povezanost ženskog spola i životne dobi s višim vrijednostima natriuretskih peptida se dominantno odnosi na vrijednosti NT proBNP-a (119-121). Dok su vrijednosti NT-proBNP-a ovisne o bubrežnoj funkciji, vrijednosti BNP-a nisu uvjetovane istom (119-121).

Natriuretski peptidi imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost i za akutno i za kronično srčano zatajivanje (94%-98%), međutim uz nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost (44%-66%) (119-121). Ovakve prediktivne vrijednosti su u skladu sa činjenicom da, osim srčanog zatajivanja, cijeli niz stanja može rezultirati povišenim vrijednostima natriuretskih

peptida. Među navedenima ističu se: arterijska hipertenzija, fibrilacija atrija, druge srčane aritmije, uporaba kardiotskičnih lijekova, akutni koronarni sindrom, plućna embolija, akutni respiratorni distress sindrom, opstruktivna apneja u snu, akutno bubrežno zatajivanje, sepsa, opekline, razne vrste šoka (119-121). Shodno navedenome, osnovna uloga natriuretskih peptida je u isključenju dijagnoze srčanog zatajivanja (119-121).

Osim u isključenju dijagnoze, natriuretski peptidi se koriste u praćenju bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem, te su dobar pokazatelj terapijskog odgovora na različite modalitete liječenja (119-121). Ogroman značaj natriuretskih peptida (dominantno NT-proBNP-a) je u njihovoj prognostičkoj vrijednosti (119-121). Ona se odnosi kako na kratkoročne ishode (unutarbolnička akutizacija srčanog zatajivanja, unutarbolnički kardiogeni šok, unutarbolnička smrtnost), tako i na dugoročne ishode (hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja, sveukupno preživljenje, te preživljenje bez smrtnosti vezane uz srčano zatajivanje) u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem (119-121). Dijagnostička vrijednost ANP-a i MR-proANP-a kao biomarkera nije opsežno istražena. (1,24,25).

Iako je potencijalni značaj NT-proBNP-a u dijagnostici, praćenju, te određivanju prognoze bolesnika s različitim oblicima plućne hipertenzije već dulje vremena poznat, tek je zadnjih pet do deset godina zaživjela njegova uporaba u ovoj indikaciji. U ovom periodu se ujedno nizom istraživanja potvrdio dijagnostički značaj serumskih razina NT-proBNP-a u različitim oblicima plućne hipertenzije (122-124). Temeljem ovih istraživanja, određivanje serumskih razina NT-proBNP-a je ušlo u postupnike dijagnostičke obrade i praćenja bolesnika s različitim oblicima plućne arterijske hipertenzije i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije.

Ekstenzivnim istraživanjima je, dakle, ustanovljeno kako su razine NT-proBNP-a u plućnoj arterijskoj hipertenziji određene remodeliranjem i sistoličkom disfunkcijom desne klijetke (122-124). Naime, magnetnom rezonancijom, kao „zlatnim standardom“ procjene strukture i funkcije desne klijetke, okarakterizirane su njene promjene u tlačnom opterećenju do kojeg dolazi u plućnoj hipertenziji. Dilatacija desne klijetke objektivizirana njezinim enddiastoličkim volumenom se, ovim istraživanjima, dovela u izravnu vezu sa serumskim razinama NT-proBNP-a. Globalna sistolička funkcija desne klijetke, određena njenom ejskijskom frakcijom, se također povezala (doduše obrnuto proporcionalno) s razinama NT-proBNP-a (122-124). Ovim istraživanjima se, međutim, nije našlo povezanosti između NT-proBNP-a i indeksa mase desne klijetke, a što je vjerojatno posljedica činjenice da je hipertrofija kompenzacijski mehanizam kojim se nastoji ublažiti stres na stijenke klijetke (122-124). Budući da je riječ o dinamičnim procesima, ponavljajuća određivanja vrijednosti NT-proBNP-a su indicirana u dijagnosticiranju desnostranog srčanog zatajivanja (122-124).



Istraživanjima su određene *cut-off* vrijednosti za dijagnosticiranje akutnog i kroničnog desnostranog zatajivanja, a koje su odgovarale prethodno definiranim vrijednostima u bolesnika sa zatajivanjem lijeve klijetke. Ponovno su potvrđene ovisnosti serumskih razina NT-proBNP-a o spolu i dobi bolesnika s plućnom hipertenzijom (122-124). Zanimljivo je da se pokazalo kako su žene sklonije višim vrijednostima NT-proBNP-a, a usprkos dokazano lošijoj funkciji desne klijetke među muškarcima uz isto tlačno opterećenje. Rast prosječnih vrijednosti NT-proBNP-a s dobi se (i u desnostranom zatajivanju) tumači promijenjenom prilagodljivošću žila, miokardne mase, te smanjenom klirensu peptida (122-124).

Kako se s većom životnom dobi prati postupni porast plućne vaskularne rezistencije i pad u funkcijskom kapacitetu, prema nizu istraživanja su vrijednosti NT-proBNP-a najbolje korelirale s hemodinamskim parametrima i mjerama funkcijskog razreda u bolesnika starijih od 65 godina (122-124). Također, budući da je u mlađih osoba plastičnost (i očito kontraktilna rezerva) desne klijetke veća, istraživanja su pokazala da visoke vrijednosti plućne vaskularne rezistencije u prekapilarnoj plućnoj hipertenziji u mlađih bolesnika ne ostvaruju veliki utjecaj na funkciju desne klijetke, pa time niti na serumske razine NT-proBNP-a (122-124).

Kod usporedbe uloge NT-proBNP-a u procjeni težine kliničke slike između bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i bolesnika s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom, istraživanja su pokazala da serumske razine NT-proBNP-a bolje koreliraju s kliničkom slikom bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (122-124). Ovo se smatra posljedično patogenezi i cirkulacijskim karakteristikama navedenih oblika plućne hipertenzije (122-124). Naime, u bolesnika s prekapilarnom plućnom hipertenzijom prisutna je bilateralna vaskulopatija koja difuzno zahvaća male i srednje velike plućne arterije. S druge strane poremećaj ventilacijsko/perfuzijskog odnosa u bolesnika s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom je posljedica embolusa s proksimalnijom okluzijom (većih) arterija.

Osim dijagnostičkog značaja, serumske razine NT-proBNP-a su nizom istraživanja pokazale veliki prediktivni potencijal u određivanju različitih dugoročnih ishoda u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (122-124). Dodatno se ovim istraživanjima značaj serumskih vrijednosti NT-proBNP-a pokazao dobrim pretkazateljem terapijskog odgovora na različite modalitete liječenja (122-124).

Dakle, značaj NT-proBNP-a je dobro definiran s jedne strane u bolesnika s kroničnim ljevostranim srčanim zatajivanjem, a s druge strane u bolesnika s plućnom hipertenzijom, gdje su njegove vrijednosti određene disfunkcijom desne klijetke. Međutim, u literaturi nema istraživanja o ulozi NT-proBNP-a u evaluaciji plućne hipertenzije posljedične ljevostranom srčanom zatajivanju, zbog čega je ovo područje odabrano kao jedan od predmeta istraživanja ove disertacije.

## 2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Opći cilj ovog istraživanja je bio definirati utjecaj hemodinamskih karakteristika plućne cirkulacije na prognozu bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca, te identificirati pretkazatelje i moguće etiopatogenetske čimbenike hemodinamskih promjena u plućnoj vaskulaturi.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su uključivali:

- Definiranje utjecaja stupnja plućne hipertenzije, odnosno stupnja i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije na sveukupnu smrtnost i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u kompletnoj istraživanoj populaciji, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Ispitivanje i regresijsko modeliranje međuodnosa parametara funkcije desne klijetke, stupnja plućne hipertenzije, te stupnja i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
- Definiranje utjecaja funkcije desne klijetke na sveukupnu smrtnost i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u kompletnoj istraživanoj populaciji, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Ispitivanje i regresijsko modeliranje međuodnosa tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, stupnja plućne hipertenzije, te stupnja i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
- Definiranje utjecaja tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji na sveukupnu smrtnost i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u kompletnoj istraživanoj populaciji, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Ispitivanje međuodnosa funkcije trombocita, odnosno nalaza agregometrijskog testiranja, stupnja plućne hipertenzije, te stupnja i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
- Definiranje utjecaja funkcije trombocita, odnosno nalaza agregometrijskog testiranja, na sveukupnu smrtnost i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u kompletnoj istraživanoj populaciji, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Ispitivanje razlika u stupnju plućne hipertenzije, odnosno stupnju i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije između muških i ženskih bolesnika;
- Definiranje utjecaja spola na sveukupnu smrtnost i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u kompletnoj istraživanoj populaciji, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Ispitivanje i regresijsko modeliranje povezanosti bubrežne funkcije, stupnja plućne hipertenzije, te stupnja i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
- Definiranje utjecaja bubrežne funkcije na sveukupnu smrtnost i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u kompletnoj istraživanoj populaciji, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;

- Ispitivanje i regresijsko modeliranje međuodnosa serumskih koncentracija visokoosjetljivog troponina T i NT-proBNP-a, stupnja plućne hipertenzije, te stupnja i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
- Definiranje povezanosti povišenih serumskih koncentracija visokoosjetljivog troponina T i NTproBNP-a, sveukupne smrtnosti, te smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u kompletnoj istraživanoj populaciji, tijekom cjelokupnog vremena praćenja.

S obzirom na značajke istraživanja i statističke obrade (detaljnije prikazane postupnicima u 3. poglavlju), kao i očekivane rezultate deskriptivne obrade i analize međuodnosa, definirani su i sljedeći sekundarni ciljevi:

- Demografska, klinička, elektrokardiografska, spiroergometrijska, ehokardiografska, hemodinamska i laboratorijska karakterizacija istraživane populacije bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- Ispitivanje međuodnosa i povezanosti demografskih i kliničkih karakteristika, te elektrokardiografskih, spiroergometrijskih, ehokardiografskih, hemodinamskih i laboratorijskih nalaza u istraživanoj populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- Ispitivanje i regresijsko modeliranje međuodnosa hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca u istraživanoj populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- Identifikacija pretkazatelja nastupa kardiogenog šoka tijekom inicijalne evaluacije u istraživanoj populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- Identifikacija pretkazatelja unutarbolničke smrtnosti tijekom inicijalne evaluacije u istraživanoj populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- Identifikacija pretkazatelja sveukupne smrtnosti istraživane populacije bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Identifikacija pretkazatelja smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u istraživanoj populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Identifikacija razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama, te spiroergometrijskim, elektrokardiografskim, ehokardiografskim, hemodinamskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, stratificiranih prema modalitetu kardiološkog liječenja;

- Identifikacija pretkazatelja sveukupne smrtnosti bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke u cjelokupnom vremenu praćenja, a u ovisnosti o terapijskom modalitetu kardiološkog liječenja;
- Identifikacija pretkazatelja smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u medikamentno liječenih bolesnika s teškim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Definiranje uloge resinkronizacijske terapije i značaja ugradivog kardioverter defibrilatora na sveukupnu smrtnost i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u medikamentno liječenih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tijekom cjelokupnog vremena praćenja;
- Identifikacija pretkazatelja posttransplantacijskog desnostranog zatajivanja srca u populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a koji su liječeni transplantacijom srca;
- Identifikacija pretkazatelja postimplantacijskog desnostranog zatajivanja srca u populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a koji su liječeni ugradnjom ljevostrane mehaničke potpore cirkulaciji;
- Identifikacija razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama, te spiroergometrijskim, elektrokardiografskim, ehokardiografskim, hemodinamskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Identifikacija razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama, te spiroergometrijskim, elektrokardiografskim, ehokardiografskim, hemodinamskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne vaskularne rezistencije;
- Identifikacija razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama, te spiroergometrijskim, elektrokardiografskim, ehokardiografskim, hemodinamskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
- Ispitivanje točnosti ehokardiografske procjene hemodinamskih parametara i funkcije desne klijetke.

Rezultati ovog istraživanja će pridonijeti rasvjetljavanju važnosti plućne cirkulacije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca, te razjašnjenju uloge pojedinih patogenetskih mehanizama u nastanku promjena plućne cirkulacije posljedičnih srčanom zatajivanju. Najveći doprinos istraživanja se očekuje u poboljšanju individualiziranog pristupa dijagnostičkoj obradi i liječenju bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca, te u optimizaciji postupka odabira kandidata za napredne modalitete kardiološkog liječenja (transplantaciju srca i ugradnju ljevostrane mehaničke potpore cirkulaciji). Određeni doprinos se očekuje i u prepoznavanju bolesnika koji će uz antiagregacijsku terapiju imati bolje ishode kroničnog srčanog zatajivanja.

### 3. PRETPOSTAVKE ISTRAŽIVANJA

Polazna pretpostavka ovog istraživanja je da su stupanj i reverzibilnost plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije pretkazatelji ishoda bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Polazna pretpostavka u svojoj konačnoj formi glasi:

1. Viši stupanj plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije je pretkazatelj veće smrtnosti bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Osnovna pretpostavka ovog istraživanja je da su funkcija desne klijetke, pulsatilnost u plućnoj cirkulaciji, reaktivnost trombocita i spol povezani sa stupnjem i reverzibilnošću plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, odnosno s ishodom bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Osnovna pretpostavka u svojoj konačnoj formi glasi:

- 2A. Bolja funkcija desne klijetke je pretkazatelj nižeg stupnja i manje reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije, te niže smrtnosti bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- 2B. Viši tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji je pretkazatelj višeg stupnja i manje reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije, te veće smrtnosti bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- 2C. Niža reaktivnost trombocita je pretkazatelj višeg stupnja i manje reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije, te veće smrtnosti bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- 2D. Ženski spol je pretkazatelj višeg stupnja i manje reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije, te više smrtnosti bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

## 4. BOLESNICI I METODE

### 4.1. BOLESNICI

Ovo opservacijsko istraživanje je proučavalo kohortu od 316 punoljetnih bolesnika koji su zbog teškog kroničnog srčanog zatajivanja hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb u periodu od rujna 2011. godine do rujna 2016. godine.

Uključni kriteriji su bili:

- Trajanje srčanog zatajivanja dulje od 3 mjeseca tijekom kojeg je primjenjivana optimalna medikamentna terapija;
- NYHA III ili lošiji funkcijski razred;
- Barem jedna hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja u periodu od 6 mjeseci prije inicijalne evaluacije;
- Elevirane razine NT-proBNP-a (veće od 300 ng/L);
- Ehokardiografski objektivizirana narušena sistolička funkcija lijeve klijetke (s ejezionijskom frakcijom manjom od 35%);
- Ehokardiografski znakovi sekundarne plućne hipertenzije (s procijenjenim sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji većim od 35 mmHg).

Spomenuti kriteriji su ujedno definirali i pojam teškog kroničnog srčanog zatajivanja, korišten u ovom istraživanju.

Isključni kriteriji su bili:

- Dob veća od 75 godina;
- Nerazriješena koronarna bolest (odnosno koronarna bolest u kojoj postoji mogućnost i opravdanost revaskularizacijskog liječenja);
- Vremenski period kraći od 6 mjeseca od posljednjeg infarkta miokarda;
- Vremenski period kraći od 6 mjeseci od posljednjeg revaskularizacijskog zahvata (bilo perkutanog, bilo kirurškog);
- Teška bolest aortnog i pulmonalnog zalistka (bilo teška stenoza, bilo teška insuficijencija);
- Teška primarna bolest mitralnog i trikuspidnog zalistka (bilo teška primarna stenoza, bilo teška primarna insuficijencija);
- Teška greška biološke ili mehaničke proteze na bilo kojoj poziciji;
- Vremenski period kraći od 6 mjeseci od posljednjeg kardiokirurškog zahvata na zaliscima;
- Kongenitalna bolest srca (uključujući i kirurški korigirane greške), patološki spojevi srčanih šupljina i velikih krvnih žila s lijevo-desnim ili desno-lijevim *shuntom*;

- Arterijsko-venska fistula na bilo kojoj razini;
- *De-novo* akutno srčano zatajivanje neovisno o uzroku;
- Teška plućna hipertenzija koja nije WHO II razreda;
- Maligna bolest liječena kemoterapijom ili radioterapijom unutar 5 godina od inicijalne evaluacije;
- Preboljeli moždani udar sa zaostalim neurološkim deficitom limitirajućim u svakodnevnim tjelesnim aktivnostima;
- Teška anemija (s serumskim koncentracijama hemoglobina manjim od 80 g/L);
- Teška trombocitopenija (s brojem trombocita manjim od  $50 \times 10^9/L$ );
- Značajni poremećaj funkcije štitnjače (TSH veći od 10 mIU/L ili manji od 0,1 mIU/L), te
- Veliki operativni zahvat unutar šest mjeseci od inicijalne hospitalizacije.

Istraživanje je započelo nakon odluke Senata Sveučilišta u Zagrebu o prihvaćanju teme disertacije, donesene na sjednici u studenom 2015. godine. Prvo je proveden *screening* elektronske dokumentacije u potrazi za bolesnicima koji su se prezentirali u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu u periodu od rujna 2011. do studenog 2015. godine radi evaluacije i liječenja kroničnog srčanog zatajivanja. Za uključenje su odabrani oni koji su zadovoljili prethodno definirane kriterije. Ova skupina bolesnika su uključeni u fazi kliničkog praćenja, odnosno u jednoj od svojih kontrolnih hospitalizacija, te čine „retrospektivni krak istraživanja“. Za period od studenog 2015. godine do rujna 2016. godine proveden je *screening* novoprimitljenih bolesnika u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, također u potrazi za onima koji su se prezentirali radi evaluacije i liječenja kroničnog srčanog zatajivanja. Ponovno su za uključenje odabrani oni koji su zadovoljili prethodno definirane kriterije. Ova skupina bolesnika su u istraživanje uključeni u fazi inicijalne prezentacije, odnosno u svojoj inicijalnoj hospitalizaciji, te čine „prospektivni krak istraživanja“.

Svi bolesnici su dali svoj informirani pristanak za uključenje u istraživanje. Bolesnici iz „retrospektivnog“ kraka su pristanak dali u jednoj od svoj kontrolnih hospitalizacija, a bolesnici iz „prospektivnog“ kraka su pristanak dali u svojoj inicijalnoj hospitalizaciji. Istraživanje je provedeno prema propisima i uz suglasnost Etičkih povjerenstava Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Ključne vremenske točke ovog istraživanja (koje se odnose na oba kraka) su: inicijalna prezentacija bolesnika, odnosno inicijalna hospitalizacija radi evaluacije i odluke o modalitetu liječenja srčanog zatajivanja, koja se u svih bolesnika zbila u periodu od rujna 2011. do rujna 2016. godine; trenutak u kojem je započelo provođenje ciljnog modaliteta kardiološkog liječenja; te završetak perioda praćenja, koji je za sve bolesnike bio u rujnu 2018. godine.

Bolesnici su se inicijalno prezentirali bilo u okviru elektivne hospitalizacije, bilo u okviru hitne hospitalizacije zbog akutizacije srčanog zatajivanja, kardiogenog šoka, ili malignih aritmija. Svim bolesnicima u istraživanoj populaciji je tijekom inicijalne hospitalizacije provedena ekstenzivna kardiološka dijagnostička evaluacija radi odluke o dugoročnom modalitetu kardiološkog liječenja. U hitno hospitaliziranih bolesnika, evaluacija je učinjena po (barem privremenoj) stabilizaciji općeg i kliničkog stanja, te po optimizaciji volumnog statusa korištenjem inotropne, vazopresorne i parenteralne diuretske terapije, zatim korištenjem mehaničke ventilacije, bubrežne nadomjesne terapije hemodijalizom, te korištenjem akutne mehaničke cirkulacijske potpore. Bolesnici koji su zadovoljavali kriterije za uključenje u istraživanje, ali u kojih nije kompletirana kardiološka evaluacija (neovisno o razlogu), nisu uključeni.

Po kompletiranju obrade, Skupina za srčano zatajivanje, Klinike za bolesti srca i krvnih žila, je shodno prikupljenim nalazima definirala optimalan modalitet liječenja teškog kroničnog srčanog zatajivanja. Algoritam pristupa i zbrinjavanja bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb se temeljio na odgovarajućim preporukama, odnosno smjernicama Europskog kardiološkog društva (dominantno smjernicama za srčano zatajivanje, 11).

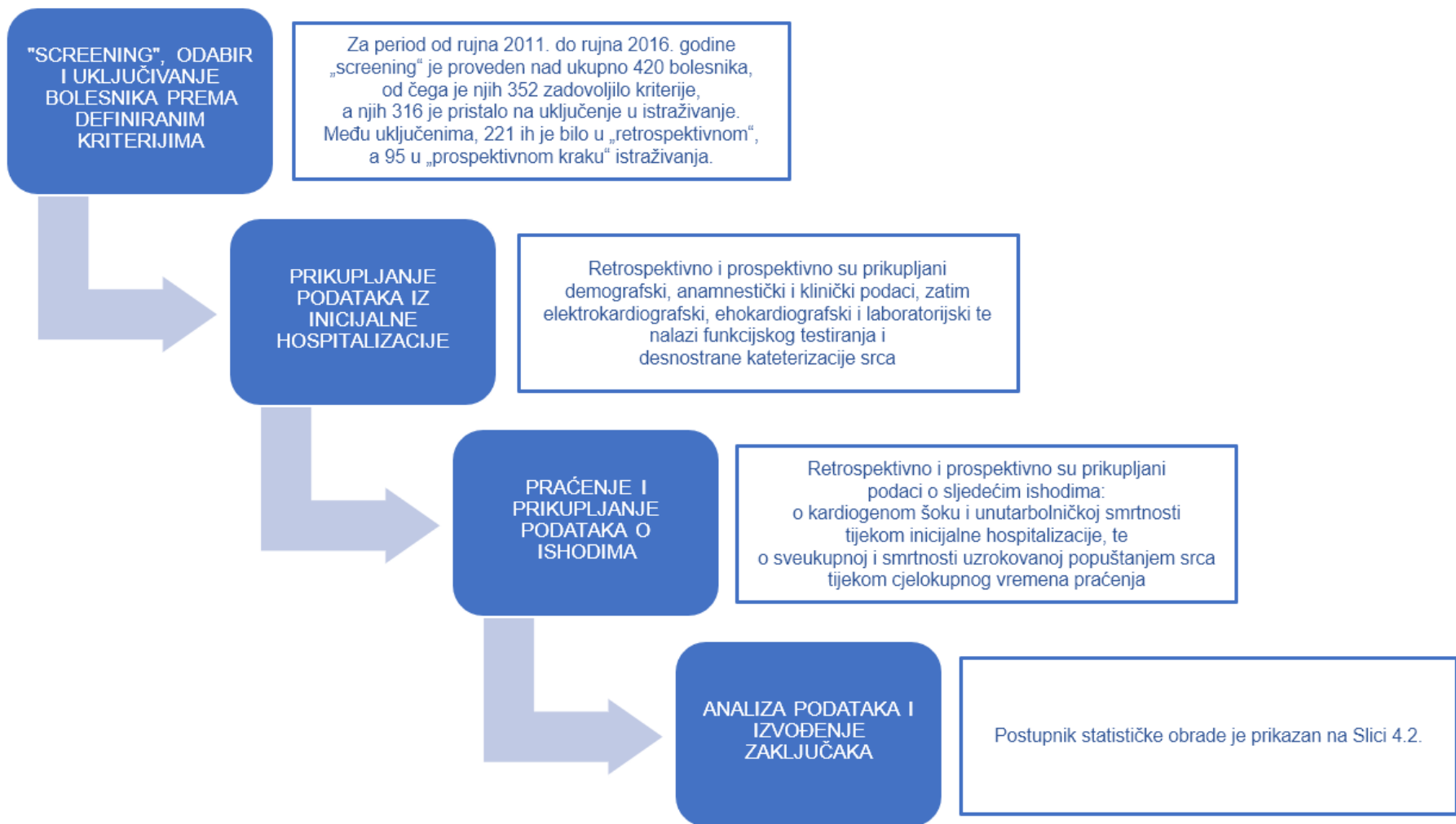
U ovom istraživanju su modaliteti kardiološkog liječenja stratificirani u tri skupine: medikamentno liječenje (koje je obuhvaćalo i bolesnike liječene ugradnjom resinkronizacijskog uređaja), te liječenje transplantacijom srca, odnosno ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki (tzv. naprednim modalitetima kardiološkog liječenja). Trenutak otpočinjanja terapijskog modaliteta je u bolesnika liječenih medikamentno bila inicijalna hospitalizacija, a u bolesnika liječenih naprednim modalitetima bio dan kardiokirurškog zahvata transplantacije srca, odnosno ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki.

U skladu sa ciljevima i hipotezama ovog istraživanja, te postupnikom statističke obrade, cjelokupna populacija je stratificirana u skupine prema nalazima desnostrane kateterizacije srca iz inicijalne hospitalizacije, odnosno u skupine prema stupnjevima plućne hipertenzije (definirane kvartilama vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji), prema stupnjevima plućne vaskularne rezistencije (definirane kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije), te prema samoj reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije (u skladu s definicijom iste po ovom istraživanju). Dodatno je provedena stratifikacija prema prethodno spomenutim modalitetima kardiološkog liječenja teškog kroničnog zatajivanja srca. Stratifikacija bolesnika je omogućila utvrđivanje razlika između skupina u demografskim i kliničkim karakteristikama, zatim u elektrokardiografskim, ehokardiografskim, hemodinamskim i laboratorijskim nalazima, te u ispitivanim ishodima.



Praćenje bolesnika se temeljilo na algoritmima Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a ovisilo je o modalitetu liječenja teškog kroničnog zatajivanja srca. Medikamentno liječeni bolesnici su kontrolirani u periodima od 3 do 6 mjeseci tijekom cjelokupnog vremena praćenja. Bolesnici liječeni transplantacijom srca, odnosno ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki su inicijalno (prijetransplantacijski, odnosno prijeimplantacijski) kontrolirani u tromjesečnim intervalima, a nakon transplantacije srca, odnosno ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki u 1 do 6 mjesečnim intervalima.

Postupnik istraživanja je prikazan na Slici 4.1. U nastavku su prikazane osobitosti dijagnostičke evaluacije bolesnika tijekom inicijalne hospitalizacije, izneseni su algoritmi stručnih društava prema kojima su donošene odluke o optimalnom modalitetu kardiološkog liječenja, opisane su karakteristike pojedinih modaliteta liječenja, definirani su ishodi koji su se uzimali u obzir tijekom praćenja bolesnika, te je objašnjen proces prikupljanja podataka, kreiranja baze i statističke obrade. Postupnik prikupljanja i analize podataka je prikazan na Slici 4.2.



**Slika 4.1.** Postupnik istraživanja.

## 4.2. DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA

Opća i kardiološka dijagnostička evaluacija je obuhvaćala sljedeće postupke i pretrage: detaljnu anamnezu i fizikalni status, određivanje standardnih i posebnih laboratorijskih nalaza, snimanje 12-kanalnog EKG-a, snimanje 24h Holtera EKG-a, funkcijsko testiranje, transtorakalni ultrazvuk srca, te invazivno mjerenje hemodinamskih parametara desnostranom kateterizacijom srca. Konvencionalna koronarografija je učinjena dijelu bolesnika koji nisu prethodno podvrgnuti navedenoj pretrazi, odnosno onima u kojih je nalaz navedene pretrage stariji od 5 godina. U bolesnika sa značajnom rezidualnom koronarnom bolešću, slikovnim metodama (koje su uključivale scintigrafiju miokarda u opterećenju, odnosno stres ehokardiografski pregled) se ispitivala vijabilnost perfuzijskog područja zahvaćene koronarne arterije, te time i svrsishodnost revaskularizacijskog liječenja. Procjena vijabilnosti i ishemije miokarda nije bila predmetom ovog istraživanja, već je, u slučaju potvrđene svrsishodnosti revaskularizacijskog liječenja rezidualne koronarne bolesti, uzimana u obzir kod razmatranja isključnih kriterija. Dijelu bolesnika je učinjena magnetna rezonancija srca radi bolje procjene funkcije obje klijetke, radi definiranja opsega fibroznih promjena miokarda, te radi dodatnog uvida u etiologiju srčanog zatajivanja.

U bolesnika u kojih je predviđeno liječenje naprednim modalitetima, provedena je dodatna prijetransplantacijska i prijeimplantacijska dijagnostička obrada u skladu s algoritmom Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a kojom su evaluirani svi organski sustavi. U ovisnosti o dobi, spolu i komorbiditetima bolesnika koji se razmatrao kao kandidat za transplantaciju srca ili ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki, pristupilo bi se opsežnoj radiološkoj, neurološkoj, psihijatrijskoj, pulmološkoj, gastroenterološkoj, angiološkoj, imunološkoj, serološkoj, urološkoj i ginekološkoj obradi. Od cjelokupne spomenute obrade, jedino nalazi pulmološkog funkcijskog testiranja su bili obuhvaćeni ovim istraživanjem.

U nastavku su definirani svi postupci i pretrage koji su provedeni u okviru inicijalne dijagnostičke evaluacije bolesnika. Za svaku pretragu citirane su najsvježije preporuke stručnih društava prema kojima je sama pretraga izvođena, te prema kojima su nalazi interpretirani. Za dio pretraga na čijim nalazima se temelji ovo istraživanje, detaljno je opisan standardni postupak izvođenja pretrage i interpretacije nalaza. Pobrojani su svi podaci koji, su za potrebe ovog istraživanja, prikupljeni iz anamneze i nalaza učinjenih pretraga. Za svaki prikupljeni podatak, jasno je preciziran izvor.

#### 4.2.1. Demografski, anamnestički i klinički podaci

U sklopu ovog istraživanja prikupljeni su brojni demografski, anamnestički i klinički podaci kojima je detaljno okarakterizirana istraživana populacija bolesnika.

Demografski podaci su uključivali spol, dob kod inicijalne hospitalizacije, te adresu prebivališta. Adresa prebivališta je korištena u određivanju geografske distribucije istraživane populacije bolesnika, a koja se temeljila na županijskom ustroju Republike Hrvatske. Demografski podaci su prikupljeni iz matičnih listova, pohranjenih u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji bolesnika

Anamnestički podaci su klasificirani na one koji su se odnosili na osnovnu bolest, zatim na kardiološke i nekardiološke komorbiditete, na prethodno ordiniranu medikamentnu terapiju, na štetne životne navike, te na porodičnu učestalost kardiovaskularnih bolesti. Svi anamnestički podaci su prikupljeni iz elektronske i papirne dokumentacije bolesnika.

Anamnestički podaci koji su se odnosili na osnovnu bolest i kardiološke komorbiditete su obuhvaćali podatke o:

- Etiologiji srčanog zatajivanja, odnosno etiologiji bolesti miokarda;
- Trajanju srčanog zatajivanja, od trenutka postavljanja dijagnoze do evaluacije zbog teškog kroničnog srčanog zatajivanja;
- Broju preboljenih infarkta miokarda prema perfuzijskom području zahvaćene koronarne arterije;
- Broju perkutanih revaskularizacijskih zahvata po pojedinim koronarnim arterijama;
- Broju aortokoronarnih graftova na pojedine koronarne arterije;
- Značajno stenoziranim ili okludiranim segmentima pojedinih koronarnih arterija na najsvježijem nalazu konvencionalne koronarografije;
- Kardiokirurškoj zamjeni pojedinog zalistka biološkom ili mehaničkom protezom;
- Kardiokirurškoj valvuloplastici mitralnog ili trikuspidnog zalistka;
- Osnovnom ritmu, te prethodno zabilježenim aritmijama (naročito fibrilaciji atrijske, ventrikulske ekstrasistolije, nepostojanim epizodama ventrikulskih tahikardija, te postojanim malignim aritmijama i naglom srčanom smrću);
- Poremećajima provođenja, uključujući atrioventrikulske blokove, te blokove provođenja lijevom i desnom granom;
- Ugradnji različitih vrsta elektrostimulatora srca (bilo jednokomornih, bilo dvokomornih, bilo trokomornih);
- Prethodnom liječenju ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki, odnosno prethodnom liječenju transplantacijom srca.

Anamnestički podaci koji su se odnosili na nekardiološke komorbiditete su obuhvaćali podatke o:

- Arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti (stratificiranoj prema ovisnosti o inzulinskoj terapiji), dislipidemiji i hiperuricemiji;
- Preboljenom moždanom udaru, te aterosklerotskoj bolesti arterija vrata i donjih ekstremiteta;
- Kroničnom bubrežnom zatajivanju, te potrebi za bubrežnom nadomjesnom terapijom;
- Kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, bronhalnoj astmi, intersticijskoj bolesti pluća, preboljenoj tuberkulozi, te opstruktivnoj apneji u snu;
- Kroničnom gastritisu, gastroezofagealnom refluksu, hijatalnoj herniji, ulkusu želuca/dvanaesnika, kolelitijazi, virusnom hepatitisu B ili C, pankreatitisu, adenomu nadbubrežne žlijezde, nefrolitijazi, divertikulozi kolona, hemeroidima, stanju nakon apendektomije, te stanju nakon hernioplastike;
- Preboljenoj malignoj bolesti (klasificiranoj u solidne i hematološke neoplazme), te provedenoj kemoterapiji, odnosno radioterapiji;
- Dubokoj venskoj trombozi i plućnoj emboliji;
- Anemiji, trombocitopeniji, hipotireozu, hipertireozu, reumatskom artritisu i osteoporozu.

Anamnestički podaci koji su se odnosili na prethodnu medikamentnu terapiju su obuhvaćali podatke o uzimanju sljedećih, za ovo istraživanje relevantnih, lijekova:

- Inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatora angiotenzinskih receptora, inhibitora angiotenzinskih receptora i neprilizina, beta-blokatora, antagonista mineralokortikoidnih receptora, ivabradina, amiodarona, digoksina, kalcijevih antagonista, sildenafil, nitrata, acetil-salicilne kiseline, klopidogrela, tikagrelora, statina, oralnih antikoagulanasa, te bronhodilatatora.

Anamnestički podaci koji su se odnosili na učestalost štetnih životnih navika su obuhvaćali podatke o nikotinizmu i konzumiranju alkoholnih pića.

Anamnestički podaci koji su se odnosili na porodičnu anamnezu su obuhvaćali podatke o učestalosti kardiovaskularnih oboljenja i srčanog zatajivanja u porodicama istraživane populacije bolesnika.

Anamnestički i klinički podaci, koji su definirali stupanj srčanog zatajivanja u inicijalnoj hospitalizaciji, su obuhvaćali podatke o:

- Inicijalnoj prezentaciji akutizacijom srčanog zatajivanja, kardiogenim šokom ili malignim aritmijama;
- NYHA funkcijskom razredu i dominantnim tegobama koje su uključivale dispneju, ortopneju, pojavljivanje perifernih edema i ascitesa, te anginu pectoris;
- Prethodnim hospitalizacijama zbog akutizacije srčanog zatajivanja, plućnog edema i kardiogenog šoka;
- Prethodnom liječenju inotropnom i vazopresornom terapijom, te parenteralnom diuretskom terapijom;
- Prethodnom liječenju mehaničkom ventilacijom, te bubrežnom nadomjesnom terapijom;
- Fizikalnom nalazu, koji je uključivao visinu, masu, indeks tjelesne mase, sistemski tlak i puls, te postojanje znakove ljevostranog ili desnostranog srčanog zatajivanja.

#### **4.2.2. Elektrokardiografski nalazi**

Svim bolesnicima je u inicijalnoj hospitalizaciji, odmah po prijemu, učinjen 12-kanalni EKG u ležećem položaju. Snimanje nalaza je provođeno u skladu s preporukama stručnih društava (125-130). Zapisi su pohranjeni u papirnatu medicinsku dokumentaciju bolesnika (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Iz nalaza EKG-a su prikupljeni podaci o osnovnom ritmu, frekvenciji klijetki, postojanju bloka lijeve ili bloka desne grane, postojanju poremećaja atrioventrikulskog provođenja, prisutnosti znakova hipertrofije lijeve klijetke, te prisutnosti ishemijskih promjena (klasificiranih u ožiljne promjene s q zupcem i neožiljne promjene ST-T segmenta).

U većine bolesnika tijekom inicijalne hospitalizacije je učinjeno i 24h snimanje EKG-a (Holter EKG-a). Pretraga je učinjena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Snimanje nalaza je provođeno u skladu s preporukama stručnih društava (131, 132). Zapisi su pohranjeni u papirnatu medicinsku dokumentaciju bolesnika (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Iz nalaza Holtera EKG-a su prikupljeni podaci o osnovnom ritmu, prosječnoj frekvenciji klijetki tijekom snimanja, postojanju značajnih asistoljskih pauza, broju ventrikulskih ekstrasistola, te broju epizoda nepostojanih ventrikulskih tahikardija.

### 4.2.3. Nalazi funkcijskog testiranja

Većini bolesnika, u kojih je to bilo moguće uzimajući u obzir prirodu incijalne prezentacije, učinjeno je funkcijsko testiranje po prethodno provedenoj optimizaciji općeg kliničkog stanja. Modaliteti testiranja su uključivali 6-minutni test hoda, spiroergometrijsko testiranje i konvencionalno ergometrijsko testiranje. Odabir modaliteta je ovisio o općem kliničkom stanju bolesnika. Testovi su se provodili u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Nalazi testova su pohranjeni u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji bolesnika (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja).

6-minutnom testu hoda je podvrgnuta većina bolesnika. Testiranje je provedeno u skladu s preporukama stručnih društava (133, 134). Iz nalaza su prikupljeni podaci o ukupnoj hodnoj pruzi, te udjelu prijeđene udaljenosti u očekivanoj udaljenosti za dob, spol i tjelesnu masu.

Spiroergometrijskom testiranju kao „zlatnom standardu“ procjene kardiorespiratornog kapaciteta, podvrgnuta je većina bolesnika u kojih je to opće stanje dozvoljavalo. Testiranje je provedeno u skladu s preporukama stručnih društava (133, 135). Iz nalaza su prikupljeni podaci o maksimalnoj potrošnji kisika.

Konvencionalnom ergometrijskom testiranju je podvrgnut manji broj bolesnika, u kojih je inače indicirano spiroergometrijsko testiranje, no isto nije bilo moguće učiniti zbog tehničkih razloga (konkretno, zbog kvara spiroergometrijskog uređaja). Testiranje je provedeno u skladu s preporukama stručnih društava (133, 136). Iz nalaza su prikupljeni podaci o procijenjenoj maksimalnoj potrošnji kisika na temelju maksimalnog postignutog opterećenja, a u ovisnosti o dobi i spolu.

Bolesnici koji su razmatrani za napredne modalitete liječenja (transplantaciju srca, odnosno ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki) su dodatno podvrgnuti testiranju plućne funkcije spirometrijom i određivanjem CO difuzije. Procjena plućne funkcije se provodila u Klinici za plućne bolesti na Jordanovcu. Nalazi testova su pohranjivani u papirnoj dokumentaciji bolesnika (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Testovi su provedeni u skladu s preporukama stručnih društava (137, 138). Iz nalaza su prikupljeni podaci o stupnju opstruktivnih i restriktivnih smetnji ventilacije, te o stupnju poremećaja CO difuzije.



#### 4.2.4. Ultrazvuk srca

Svim bolesnicima je u inicijalnoj hospitalizaciji, odmah po prijemu, snimljen i očitani nalaz transtorakalnog ultrazvuka srca u Ehokardiografskom laboratoriju Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Ehokardiogrami su pohranjeni u električnom obliku u službenoj bazi Klinike, dok su očitavanja nalaza pohranjena u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji bolesnika (odakle su i prikupljena za potrebe ovog istraživanja). Snimanje i očitavanje je provođeno u skladu s posljednjim dostupnim smjericama stručnih društava (139, 140). Iz ehokardiografskih nalaza su prikupljeni podaci o :

- Veličini lijeve klijetke, procijenjenoj dijasoličkim promjerom u prikazu duge parasternalne osi;
- Sistoličkoj funkciji lijeve klijetke, procijenjenoj ejskijskom frakcijom lijeve klijetke, izmjerenom dvodimenzionalnom procjenom iz apikalnog prikaza četiri i dvije šupljine;
- Veličini lijeve pretklijetke, procijenjenoj volumenom indeksiranim po površini tijela, izmjeranim iz apikalnog prikaza četiri i dvije šupljine;
- Dijastoličkoj disfunkciji lijeve klijetke, stratificiranoj u tri stupnja (smetnje relaksacije, pseudonormalizacija i restriktivno punjenje), a procijenjenoj uzimajući u obzir sljedeće parametre:
  - Karakteristike transmitralnog protoka dobivene pulsniim *Dopplerom* u apikalnom prikazu četiri šupljine;
  - Karakteristike protoka kroz plućne vene dobivene pulsniim *Dopplerom* u apikalnom prikazu četiri šupljine;
  - Karakteristike gibanja mitralnog prstena ekstrapolirane iz zapisa tkivnog *Dopplera* u apikalnom prikazu četiri šupljine;
  - Prethodno definiranu veličinu lijeve pretklijetke;
- Veličini desne klijetke, procijenjenoj dijasoličkim promjerom iz apikalnog prikaza četiri šupljine;
- Sistoličkoj funkciji desne klijetke, procijenjenoj pokazateljima longitudinalne funkcije (*tricuspid annular plane systolic excursion*), te pokazateljima radijalne funkcije (*fractional area change*);
- Veličini desne pretklijetke, procijenjenoj njegovom površinom izmjeranom iz apikalnog prikaza četiri šupljine;

- Stupnju insuficijencije zalistaka, odnosno:
  - Stupnju aortne insuficijencije, koji je određen morfologijom zalistka, prikazom protoka obojenim *Dopplerom*, denzitetom regurgitacijskog signala kontinuiranog *Dopplera*, mjerenjem *venae contractae*, mjerenjem *pressure half-timea* iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*, mjerenjem *effective regurgitant orifice area* metodom *proximal isovelocity surface area* iz zapisa obojenog i kontinuiranog *Dopplera*, te mjerenjem regurgitacijskog volumena volumetrijskom ili *proximal isovelocity surface area* metodom;
    - Procjena stupnja aortne insuficijencije je vršena iz prikaza duge parasternalne osi, te apikalnog prikaza pet i tri šupljine;
  - Stupnju mitralne insuficijencije, koji je određen morfologijom zalistka, prikazom protoka obojenim *Dopplerom*, denzitetom regurgitacijskog signala kontinuiranog *Dopplera*, mjerenjem *venae contractae*, karakteristikama transmitralnog protoka (brzinom E vala), mjerenjem *effective regurgitant orifice area* metodom *proximal isovelocity surface area* iz zapisa obojenog i kontinuiranog *Dopplera*, te mjerenjem regurgitacijskog volumena volumetrijskom ili *proximal isovelocity surface area* metodom;
    - Procjena stupnja mitralne insuficijencije je vršena iz prikaza duge i kratke parasternalne osi, te apikalnog prikaza četiri šupljine;
  - Stupnju pulmonalne insuficijencije, koji je određen morfologijom zalistka, prikazom protoka obojenim *Dopplerom*, denzitetom regurgitacijskog signala kontinuiranog *Dopplera*, mjerenjem *venae contractae*, mjerenjem *effective regurgitant orifice area* metodom *proximal isovelocity surface area* iz zapisa obojenog i kontinuiranog *Dopplera*, te mjerenjem regurgitacijskog volumena volumetrijskom ili *proximal isovelocity surface area* metodom;
    - Procjena stupnja pulmonalne insuficijencije je vršena iz prikaza kratke parasternalne osi;
  - Stupnju trikuspidne regurgitacije, koji je određen morfologijom zalistka, prikazom protoka obojenim *Dopplerom*, denzitetom regurgitacijskog signala kontinuiranog *Dopplera*, mjerenjem *venae contractae*, karakteristikama transtrikuspidnog protoka (brzinom E vala), mjerenjem *effective regurgitant orifice area* metodom *proximal isovelocity surface area* iz zapisa obojenog i kontinuiranog *Dopplera*, te mjerenjem regurgitacijskog volumena volumetrijskom ili *proximal isovelocity surface area* metodom;
    - Procjena stupnja trikuspidne insuficijencije je vršena iz prikaza kratke parasternalne osi, te apikalnog prikaza četiri šupljine;

- Stupnju stenoze zalistaka, odnosno:
  - Stupnju aortne stenoze, koji je određen morfologijom zalistka, karakteristikama transaortnog protoka (dobivenima iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*), srednjim transaornim gradijentom tlaka (ekstrapoliranim iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*), te određivanjem areje zalistka planimetrijski ili jednadžbom kontinuiteta (korištenjem podataka ekstrapoliranih iz zapisa kontinuiranog i pulsno *Dopplera*, te dimenzijama izlaznog trakta lijeve klijetke);
    - Procjena stupnja aortne stenoze je vršena iz prikaza duge parasternalne osi, te apikalnog prikaza pet i tri šupljine;
  - Stupnju mitralne stenoze, koji je određen morfologijom zalistka, srednjim transmitralnim gradijentom tlaka (ekstrapoliranim iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*), mjerenjem *pressure half-timea* iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*, određivanjem areje planimetrijski ili jednadžbom kontinuiteta (korištenjem podataka dobivenih kontinuiranim i pulsni *Dopplerom*);
    - Procjena stupnja mitralne stenoze je vršena iz prikaza duge i kratke parasternalne osi, te apikalnog prikaza četiri šupljine;
  - Stupnju pulmonalne stenoze, koji je određen morfologijom zalistka, karakteristikama transpulmonalnog protoka (dobivenima iz zapisa kontinuiranog *dopplera*), te srednjim transpulmonalnim gradijentom tlaka (ekstrapoliranim iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*);
    - Procjena stupnja pulmonalne stenoze je vršena iz prikaza kratke parasternalne osi;
  - Stupnju trikuspidne stenoze, koji je određen morfologijom zalistka, srednjim transtrikuspidnim gradijentom tlaka (ekstrapoliranim iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*), mjerenjem *pressure half-timea* iz zapisa kontinuiranog *Dopplera*, određivanjem areje jednadžbom kontinuiteta (korištenjem podataka dobivenih kontinuiranim i pulsni *Dopplerom*);
    - Procjena stupnja pulmonalne stenoze je vršena iz prikaza kratke parasternalne osi, te apikalnog prikaza četiri šupljine;
- Tlaku punjenja desne klijetke, ekstrapoliranom iz dimenzija donje šuplje vene procijenjenih iz subkostalnog prozora, u M-modu;
- Sistoličkom tlaku u plućnoj arteriji, ekstrapoliranom iz zapisa kontinuiranog *Dopplera* trikuspidnog regurgitacijskog mlaza (dobivenog iz apikalnog prikaza četiri šupljine) i dimenzija donje šuplje vene (procijenjenih iz subkostalnog prozora u M-modu).

Detaljno „retrospektivno“ očitavanje ehokardiografskih zapisa (pohranjenih u bazi Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb) i određivanje niza dodatnih hemodinamskih parametara je provedeno u dijela bolesnika kojima je ultrazvučni pregled učinjen unutar 24h od desnostrane kateterizacije srca, te u kojih je zapis ultrazvučnog pregleda zadovoljavao kvalitetu za potrebnu analizu. Spomenuta detaljna ultrazvučna analiza hemodinamskih parametara je u ovom istraživanju označena kao ehokardiografska hemodinamska studija.

Specifičnosti ehokardiografske hemodinamske studije u odnosu na konvencionalni ultrazvučni pregled, su bile:

- Volumetrijska analiza i definiranje enddiastoličkog i endsistoličkog volumena lijeve klijetke Simpson *Biplane* metodom iz apikalnog prikaza četiri i dvije šupljine;
- Određivanje mase i indeksa mase po tjelesnoj površini prema jednadžbi za procjenu u dvije dimenzije (141);
- Određivanje ejekcijske frakcije i „bruto“ udarnog volumena lijeve klijetke Simpson *Biplane* metodom iz apikalnog prikaza četiri i dvije šupljine;
- Određivanje „neto“ udarnog volumena, srčanog minutnog volumena i srčanog indeksa ekstrapolacijom podataka iz zapisa pulsno *Dopplera* u apikalnom prikazu pet šupljina, te dimenzija izlaznog trakta lijeve klijetke izmjerenih iz prikaza duge parasternalne osi;
- Određivanje mitralnog regurgitacijskog volumena volumetrijskom metodom razlike u prethodno definiranom „bruto“ i „neto“ udarnom volumenu lijeve klijetke;
- Određivanje globalnog longitudinalnog *straina* lijeve klijetke iz apikalnog prikaza četiri, dvije i tri šupljine (u skladu sa smjernicama stručnih društava, 142);
- Volumetrijska analiza i definiranje enddiastoličkog i endsistoličkog volumena desne klijetke prema metodi Kovalove i suradnika (143) iz prikaza kratke parasternalne osi i apikalnog prikaza četiri šupljine;
- Određivanje ejekcijske frakcije i „bruto“ udarnog volumena desne klijetke metodom Kovalove i suradnika (143) iz prikaza kratke parasternalne osi i apikalnog prikaza četiri šupljine;
- Određivanje „neto“ udarnog volumena, srčanog minutnog volumena i srčanog indeksa ekstrapolacijom podataka iz zapisa pulsno *Dopplera* u apikalnom prikazu pet šupljina, te dimenzija izlaznog trakta desne klijetke izmjerenih iz prikaza kratke parasternalne osi;
- Određivanje trikuspidnog regurgitacijskog volumena volumetrijskom metodom razlike u prethodno definiranom „bruto“ i „neto“ udarnom volumenu desne klijetke;
- Određivanje globalnog longitudinalnog *straina* slobodne stijenke desne klijetke iz apikalnog prikaza četiri šupljine (prema preporukama stručnih društava, 144, 145)

Dijelu bolesnika je učinjen i transezofagijski ultrazvuk srca, većinom radi dodatne procjene grešaka zalistaka, ispitivanja postojanja patoloških veza između srčanih šupljina, te isključenja postojanja tromba u aurikuli lijeve pretklijetke. Nalazi transezofagijskog ultrazvuka srca nisu bili predmetom ovog istraživanja, već su, u slučaju potvrđene patološke veze između srčanih šupljina, uzimani u obzir kod razmatranja isključnih kriterija.

#### **4.2.5. Magnetna rezonancija srca**

Kao što je prethodno rečeno, dijelu bolesnika je tijekom inicijalne hospitalizacije učinjena magnetna rezonancija srca radi bolje procjene funkcije obje klijetke, radi objektiviziranja opsega fibroznih promjena miokarda, te radi dodatnog uvida u etiologiju srčanog zatajivanja. Pretraga je učinjena u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Nalazi su pohranjeni u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji bolesnika (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Provođenje pretrage je bilo u skladu s preporukama stručnih društava (146). Iz očitanih nalaza su prikupljeni podaci o e젝cijskoj frakciji lijeve klijetke, te njenom enddijastoličkom i endsistoličkom volumenu, zatim o e젝cijskoj frakciji desne klijetke, te njenom enddijastoličkom i endsistoličkom volumenu. Posebno su prikupljeni i podaci o postojanju fibroznih promjena miokarda.

#### 4.2.6. Desnostrana kateterizacija srca

Svim bolesnicima su u sklopu kardiološke evaluacije, u inicijalnoj hospitalizaciji, desnostranom kateterizacijom srca izmjereni hemodinamski parametri. Kateterizacija se odvijala ili u Jedinici intenzivnog liječenja kardioloških bolesnika, ili u kateterizacijskom laboratoriju Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Važno je za istaknuti kako se pretrazi pristupilo tek nakon optimizacije općeg kliničkog i „volumnog“ statusa bolesnika. Nalazi kateterizacije su pohranjeni u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji bolesnika (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Provođenje pretrage je bilo u skladu s modernom kliničkom praksom definiranom u nizu preglednih radova (147, 148).

Primjenjivana su dva modaliteta kateterizacije srca koja su se razlikovala u načinu sondiranja desnih srčanih šupljina i plućne arterije. S jedne strane je riječ bila o prikrevetnoj kateterizaciji srca u jedinici intenzivnog liječenja, gdje se sondiranje desnih srčanih šupljina i plućne arterije postizalo „naslijepo“ (bez dijaskopije), a položaj katetera utvrdio karakteristikama krivulje tlaka. Za potrebe ovog oblika kateterizacije, koristio se Swan-Ganzov kateter, plasiran transjugularnim putem. S druge strane je riječ bila o kateterizaciji srca u kateterizacijskom laboratoriju, gdje se sondiranje desnih srčanih šupljina i plućne arterije postizalo uz dijaskopiju. Za potrebe ovog oblika kateterizacije, koristio se višenamjenski kateter, plasiran transfemoralnim putem. Odabrani modalitet desnostrane kateterizacije srca je ovisio o općem kliničkom stanju i o pretpostavljenoj zahtjevnosti sondiranja plućne arterije u pojedinog bolesnika.

Sama procedura se sastojala od aplikacije lokalnog anestetika, punkcije jugularne ili femoralne vene, te postavljanju venske „uvodnice“ po Seldingerovoj tehnici. Kroz „uvodnicu“ se u vensku cirkulaciju plasirao odabrani kateter, kojim su se zatim „naslijepo“ ili pod kontrolom dijaskopije sondirale desne srčane šupljine i plućna arterija. Kateterom se napredovalo do manjeg ogranka plućne arterije, u kojem se vrh katetera ciljano „uglavio“. Mjerenje tlaka se provelo u svakoj od navedenih šupljina, odnosno na svakoj od opisanih razina (desnoj pretkljetki, desnoj kljetki, plućnoj arteriji, te u ogranku plućne arterije s „uglavljenim kateterom“). Vrijednosti tlaka su mjerene endekspiratorno, te su se odnosile na prosjek tijekom pet srčanih kontrakcija. Kateterizacijom srca je određen i srčani minutni volumen, odnosno srčani indeks, bilo termodilucijskom metodom (baziranoj na aplikaciji hladne fiziološke otopine i mjerenju promjene temperature u jedinici vremena), bilo metodom prema Ficku (baziranoj na razlici oksigenacije arterijske i miješane venske krvi, a uzimajući u obzir očekivanu potrošnju kisika u mirovanju, odnosno očekivanu potrošnju kisika u bazalnom metabolizmu).

Uzimajući sve navedeno u obzir, desnostranom kateterizacijom srca su određivani sljedeći hemodinamski nalazi:

- Tlak u desnoj pretklijetki, odnosno tlak punjenja desne klijetke (RAP);
- Tlak u desnoj klijetki;
- Tlak u plućnoj arteriji (sistolčki, dijastolički i srednji PAP);
- Tlak „uglavljena“, odnosno tlak punjenja lijeve klijetke (PCWP);
- Srčani minutni volumen (CO) i srčani indeks (CI).

Iz ovih osnovnih hemodinamskih nalaza, su ekstrapolirani sljedeći „derivirani“ hemodinamski parametri funkcije desne klijetke i karakteristika plućne cirkulacije:

- Transpulmonalni gradijent tlaka, definiran razlikom srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i tlaka „uglavljena“ u plućnoj cirkulaciji ( $TPG = \text{srednji PAP} - \text{PCWP}$ );
- Plućna vaskularna rezistencija, definirana omjerom transpulmonalnog gradijenta i srčanog indeksa ( $PVR = TPG / CI$ );
- Tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji, definiran razlikom sistoličkog i dijastoličkog tlaka u plućnoj arteriji ( $PAPP = \text{sistolčki PAP} - \text{dijastolički PAP}$ );
- Udarni rad desne klijetke indeksiran po površini tijela, a definiran umnoškom srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i udarnog volumena ( $RVSWI = 0,0144 \times SV \times \text{srednji PAP}$ ).

U dijelu bolesnika u kojih su izmjerene povišene vrijednosti parametara plućne vaskularne rezistencije (u ovom istraživanju definirane TPG-om većim od 12 mmHg ili PVR-om većim od 3 WU), provedeno je testiranje reverzibilnosti primjenom alprostadila (prostaglandina E1).

U okviru testa reverzibilnosti ponovljena su mjerenja tlaka u plućnoj arteriji, tlaka „uglavljena“, te srčanog minutnog volumena. Razlike između inicijalnih i hemodinamskih parametara izmjerenih u testu reverzibilnosti, su korištene u procjeni vazoreaktivnosti plućne cirkulacije, koja je u ovom istraživanju objektivizirana alprostadil-induciranim apsolutnim i relativnim promjenama u vrijednostima tlaka u plućnoj arteriji, u transpulmonalnom gradijentu, te u plućnoj vaskularnoj rezistenciji.

Povišena plućna vaskularna rezistencija je u ovom istraživanju definirana reverzibilnom, ukoliko je alprostadilom-inducirana vazoreaktivnost plućne cirkulacije dovela do apsolutnog pada vaskularne rezistencije na ispod 3 WU, odnosno do relativnog pada iste za više od 50% početne vrijednosti.



#### **4.2.7. Laboratorijski nalazi**

Svim bolesnicima su u inicijalnoj hospitalizaciji određeni standardni laboratorijski nalazi, koji su uključivali kompletnu krvnu sliku, te serumske koncentracije glukoze, kreatinina, ureje, kalija, natrija, bilirubina, alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze, kreatinin kinaze, C-reaktivnog proteina.

Velikom dijelu bolesnika je u inicijalnoj hospitalizaciji određena i posebna biokemija, koja je uključivala serumske koncentracije ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće, lipoproteina visoke gustoće, triglicerida, tiroksina, tiroksin stimulirajućeg hormona, željeza, nesaturiranog kapaciteta vezivanja željeza, saturiranog kapaciteta vezivanja željeza.

U skladu sa ciljevima istraživanja, svim bolesnicima su u inicijalnoj hospitalizaciji određene serumske razine visokoosjetljivog troponina T i NT-proBNP-a (korištenjem Rocheovih assaya). Također, većini bolesnika, je izmjeren klirens kreatinina, 24h proteinurija, te dnevna diureza.

Spomenuti laboratorijski nalazi su određeni iz uzoraka krvi, dobivenih iz periferne (najčešće brahijalne) vene. Krv je uzorkovana u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Svi laboratorijski nalazi su pohranjeni u elektronsku i papirnatu dokumentaciju bolesnika (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Nalazi su izrađeni u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu, koji je akreditiran prema normi HRN EN ISO 15189:2012 za ispitivanja u području kliničke kemije, laboratorijske hematologije i koagulacije, laboratorijske imunologije i molekularne dijagnostike.

#### 4.2.8. Agregometrijski testovi

U dijelu istraživane populacije bolesnika određivani su testovi reaktivnosti trombocita na uzorcima krvi iz plućne arterije dobivenim tijekom desnostrane kateterizacije srca, odnosno prilikom uzimanja uzoraka krvi za određivanje srčanog indeksa prema Fickovoj metodi.

Procjena reaktivnosti trombocita je provođena na prikrevetnom uređaju Multiplate® *function analyzer*, smještenom u Jedinici intenzivnog liječenja kardioloških bolesnika, Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Riječ je o jednom od najšire korištenih uređaja za procjenu reaktivnosti trombocita, čije se funkcioniranje bazira na mjerenju impedance dviju elektroda uronjenih u smjesu krvi, fiziološke otopine i agonista agregacije. Rezultat je određen aritmetičkom sredinom vrijednosti impedance na obje elektrode, te je izražen u jedinicama AU×min., odnosno U. Međuodnosi navedenih jedinica su kako slijedi:  $1\Omega = 8 \text{ AU}\times\text{min.}$ , a  $10 \text{ AU}\times\text{min.} = 1 \text{ U}$ . Postojanje druge elektrode omogućuje evaluaciju točnosti rezultata određivanjem koeficijenta korelacije i odstupanja između dviju krivulja kretanja impedance tijekom fiksnog vremena testiranja (koje iznosi 6 min.). Odstupanje vrijednosti impedance između elektroda mora biti manje od 20% da bi se rezultat smatrao pouzdanim.

Za potrebe određivanja reaktivnosti trombocita korištenjem više reagensa potrebna je mala količina krvi (oko 3 mL), a koja se pohranjuje u epruvetama obloženim hirudinom. Cjelokupno testiranje traje 10-ak minuta, te se, sukladno preporuci proizvođača, provodi u vremenskom intervalu od 30 min. do 3h nakon dobivanja uzorka. U bolesnika s normalnim vrijednostima parametara plućne vaskularne rezistencije, određivanje reaktivnosti trombocita je izvršeno na jednom uzorku krvi, dok je u bolesnika s povišenim vrijednostima parametara plućne vaskularne rezistencije izvršeno na dva uzorka krvi: jednom uzetom prije, te drugom uzetom nakon aplikacije alprostadila u testu reverzibilnosti.

U ovom istraživanju su provedena 4 testa reaktivnosti trombocita, određena primjenom sljedećih agonista agregacije:

- ASPI test, u kojem je agonist agregacije arahidonska kiselina, te koji ispituje agregaciju trombocita ovisnu o aktivnosti ciklooksigenaze-1; acetilsalicilna kiselina inhibira aktivnost ciklooksigenaze-1, te bolesnici na terapiji acetilsalicilnom kiselinom imaju niže vrijednosti ovog testa;
- ADP test, u kojem je agonist agregacije adenzin difosfat, te koji ispituje agregaciju trombocita ovisnu o ADP (P2Y<sub>12</sub> receptoru); klopidogrel i tikagrelor su inhibitori P2Y<sub>12</sub> receptora, te bolesnici koji u terapiji imaju spomenute lijekove će imati niže vrijednosti ovog testa;
- COL test, u kojem je agonist agregacije kolagen, te koji ispituje agregaciju trombocita ovisnu o kolagenskom receptoru; budući da ovaj put aktivacije trombocita dovodi do otpuštanja endogene arahidonske kiseline, bolesnici na terapiji acetilsalicilnom kiselinom imaju niže vrijednosti ovog testa;
- TRAP test, u kojem je agonist agregacije trombin receptor aktivirajući peptid 6 (TRAP-6), te koji ispituje agregaciju trombocita ovisnu o trombinskom receptoru, odnosno trombinu; budući da ovaj put aktivacije nije ovisan o primjeni antiagregacijske terapije, za ovaj test se smatra da odražava „nativni“ stupanj agregacije trombocita.

Testiranje reaktivnosti trombocita se provodilo u skladu s preporukama stručnih društava za mjerenje reaktivnosti u različitim indikacijama (149, 150). Nalazi testova su pohranjeni u papirnoj dokumentaciji bolesnika, te u elektronskom zapisu u Multiplate® uređaju (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja).

### 4.3. MODALITETI KARDIOLOŠKOG LIJEČENJA

Kao što je prethodno definirano, u ovom istraživanju su modaliteti kardiološkog liječenja stratificirani u tri skupine: medikamentno liječenje (koje je uključivalo i bolesnike liječene resinkronizacijskom terapijom), liječenje transplantacijom srca, te liječenje ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki. Odluku o odabiru modaliteta liječenja donosila je Skupina za srčano zatajivanje, Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Odluka se bazirala na smjernicama stručnih društava koje se odnose na uznapredovalo srčano zatajivanje (11, 151, 152). U nastavku su iznesene indikacije i kontraindikacije za primjenu naprednih modaliteta kardiološkog liječenja u bolesnika s uznapredovalim kroničnim zatajivanjem srca.

Indikacije za liječenje kroničnog srčanog zatajivanja naprednim modalitetima su:

- Naznačeni simptomi srčanog zatajivanja, te pripadnost NYHA III ili lošijem funkcijskom razredu, usprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji;
- Više od 2 hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja u prethodnih 12 mjeseci;
- Teško narušeni funkcijski kapacitet s maksimalnom potrošnjom kisika manjom od 12 mL/kg/min. na spiroergometrijskom testiranju, te hodnom prugom kraćom od 300 m na 6-minutnom testu hoda;
- Teško narušena sistolička funkcija lijeve klijetke s ejekcijskom frakcijom manjom od 25%;
- Očuvana funkcija desne klijetke u slučaju razmatranja ugradnje cirkulacijske potpore lijevoj klijetki;
- Povišene vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke (veće od 20 mmHg), narušeni srčani indeks (manji od 2 L/min./m<sup>2</sup>), te niske vrijednosti sistemskog tlaka (sa sistoličkim sistemskim tlakom manji od 90 mmHg);
- Normalne vrijednosti parametara plućne vaskularne rezistencije (PVR manji od 4 WU i TPG manji od 12 mmHg) u slučaju razmatranja transplantacije srca;
- Početni znakovi multiorganskog zatajivanja posljedičnog srčanom zatajivanju.

Bolesnici s ovim kriterijima, u odsustvu akutizacije srčanog zatajivanja, kardiogenog šoka i malignih aritmija, mogu čekati na transplantaciju srca ili ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki u izvanbolničkim uvjetima, naravno uz redovito kardiološko praćenje.

Indikacije za hitnim liječenjem kroničnog srčanog zatajivanja naprednim modalitetima su:

- Učestale hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja, uz posljedičnu ovisnost o kontinuiranoj parenteralnoj diuretskoj terapiji;
- Narušeni srčani indeks (CI manji od 2.2 L/min./m<sup>2</sup>) usprkos potpori inotropnom terapijom (primjerice dobutaminom);
- Kardiogeni šok ovisan o kontinuiranoj inotropnoj i vazopresornoj terapiji;
- Refraktorni kardiogeni šok koji zahtjeva akutnu mehaničku potporu cirkulaciji;
- Ritmološka nestabilnost refraktorna na antiaritmiju terapiju, te na liječenje radiofrekventnom ablacijom.

Dakle, hitno liječenje se odnosi na bolesnike s kroničnim zatajivanjem srca, koji se prezentiraju u slici akutizacije srčanog zatajivanja, kardiogenog šoka i malignih aritmija, zbog čega se stavljaju na hitnu listu čekanja na transplantaciju srca, odnosno dobivaju hitni termin ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki, a na koje čekaju u bolničkim uvjetima.

Kontraindikacije za napredne modalitete kardiološkog liječenja kroničnog srčanog zatajivanja mogu biti apsolutne i relativne.

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca obuhvaćaju:

- Ireverzibilno povišenu plućnu vaskularnu rezistenciju (višu od 4 WU) i transpulmonalni gradijent (veći od 12 mmHg);
- Teško narušenu plućnu funkciju (sa FEV1 manjim od 1L/min., neovisno o etiologiji);
- Uznapredovalo kronično bubrežno zatajivanje (s klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min.);
- Cirozu jetre (neovisno o etiologiji);
- Aktivnu malignu bolest, odnosno anamnestički podatak o malignoj bolesti u prethodnih 5 godina;
- Cerebrovaskularnu bolest i druge neurološke komorbiditete koji dovode do limitirajućeg neurološkog deficita s posljedičnim ograničenjem u obavljanju svakodnevnih tjelesnih aktivnosti.

Relativne kontraindikacije za transplantaciju srca obuhvaćaju:

- Visoku životnu dob (veća od 70 godina);
- Pothranjenost ili tešku pretilost (s indeksom tjelesne mase većim od 35 kg/m<sup>2</sup>);
- Šećernu bolest s oštećenjem ciljnih organa;
- Tešku perifernu i aterosklerotsku bolest arterija vrata;
- Akutnu plućnu emboliju;
- Aktivno infektivno zbijanje;
- Psihijatrijske komorbiditete (uključujući alkoholizam i zloporabu droga);
- Nedostatak „socijalne potpore“.

Apsolutne kontraindikacije za ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki obuhvaćaju:

- Narušenu funkciju i manifestno zatajivanje desne klijetke;
- Teško narušenu plućnu funkciju (sa FEV1 manjim od 1L/min., neovisno o etiologiji);
- Terminalno bubrežno zatajivanje (neovisno o etiologiji);
- Cirozu jetre (neovisno o etiologiji);
- Aktivnu malignu bolest;
- Kontraindikacije za uzimanje antikoagulacijske terapije (zbog sklonosti krvarenju neovisno o uzroku iste).

Relativne kontraindikacije za ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki obuhvaćaju:

- Visoku životnu dob (veća od 80 godina);
- Pothranjenost ili tešku pretilost (s indeksom tjelesne mase većim od 35 kg/m<sup>2</sup>);
- Insuficijenciju aortnog zalistka (koja u slučaju ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki zahtjeva zamjenu istog biološkom protezom);
- Tešku perifernu i aterosklerotsku bolest arterija vrata;
- Akutnu plućnu emboliju;
- Aktivno infektivno zbijanje;
- Psihijatrijske komorbiditete (uključujući alkoholizam i zlorabu droga);
- Nedostatak „socijalne potpore“.

Skupinu medikamentno liječenih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke su činili bolesnici koji nisu zadovoljavali indikacije za liječenje naprednim modalitetima, odnosno bolesnici koji su zadovoljavali indikacije, ali su se ujedno prezentirali s kontraindikacijama za liječenje naprednim modalitetima. Medikamentna terapija se u ovih bolesnika temeljila na sljedećim skupinama lijekova, indiciranima u skladu s važećim smjernicama stručnih društava (11):

- Beta-blokatorima u maksimalnim tolerabilnim dozama (najčešće se radilo o bisoprololu, nebivololu i karvedilolu);
- Inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatorima angiotenzinskih receptora, ili antagonistu angiotenzinskih receptora i neprilizina, u maksimalnim tolerabilnim dozama (najčešće se radilo o ramiprilu, losartanu i valsartanu, te sakubitril/valsartanu)
- Antagonistima mineralokortikoidnih receptora u maksimalnim tolerabilnim dozama (najčešće se radilo o spironolaktonu i eplerenonu);
- Ivabradinu u maksimalnim tolerabilnim dozama, ukoliko se uz prethodnu terapiju (naročito beta-blokatorima) nije ostvario željeni učinak;
- Diuretikumu Henleyeve petlje u dozama potrebnima za adekvatno volumno rasterećenje (najčešće se radilo o furosemidu).

Skupina medikamentno liječenih bolesnika je obuhvaćala i bolesnike s disinkronijom u bloku lijeve grane i ugrađenim resinkronizacijskim uređajem. Također, u skladu s važećim smjernicama, u svrhu prevencije nagle srčane smrti, medikamentno liječeni bolesnici su bili nosioci uređaja s defibrilacijskom komponentom (bilo da se radilo o ICD-u, bilo o CRT-D uređaju).

U bolesnika liječenih naprednim modalitetima liječenja, zahvati transplantacije srca i ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki su provođeni u Klinici za kardijalnu kirurgiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Zahvati su provođeni u skladu s modernom kirurškom praksom, definiranom nizom preglednih radova (153, 154). U istraživanoj populaciji bolesnika su ugrađivani sljedeći uređaji za pružanje mehaničke potpore lijevoj klijetki: HeartMate II, HeartMate III i HeartWare. Nalazi koji se odnose na operativni zahvat i neposredan postoperativni tijek u Jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika su pohranjeni u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja).

Specifičnosti posttransplantacijskog tijeka bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke liječenih transplantacijom srca su uključivale:

- Trojnu imunosupresivnu terapiju (ciklosporinom ili takrolimusom, mofetil-mikofenolatom, kortikosteroidom), te antibiotsku profilaktičku terapiju;
- Redovito laboratorijsko, ehokardiografsko, koronarografsko i patohistološko praćenje u svrhu detekcije primarne patologije, rane disfunkcije, ranog ili kasnog staničnog ili humoralnog odbacivanja, te vaskulopatije grafta;
- Dugogodišnje praćenje u svrhu rane detekcije razvoja eventualnih infektivnih komplikacija i maligne bolesti;
- Zbrinjavanje niza relevantnih komorbiditeta, što se osobito odnosi na rizične čimbenike razvoja aterosklerotske bolesti poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i dislipidemije.

Praćenje transplantiranih bolesnika je provođeno u skladu s algoritmom Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, te smjernicama stručnih društava (155). Podaci o praćenju bolesnika su pohranjeni u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji (odakle su i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Izuzev posttransplantacijskog zatajivanja desne klijetke, ostale specifičnosti posttransplantacijskog tijeka nisu bile predmetom ovog istraživanja.

Specifičnosti postimplantacijskog tijeka bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki su uključivale:

- Antikoagulacijsku terapiju varfarinom i antiagregacijsku terapiju acetilsalicilnom kiselinom;
- Njegu izlazišta *drivelinea*;
- Nastavak optimalne medikamentne terapije srčanog zatajivanja u maksimalnim tolerabilnim dozama;
- Razmatranje ugradnje ICD-a u svrhu primarne i sekundarne prevencije nagle srčane smrti;
- Redovito laboratorijsko, ehokardiografsko, i hemodinamsko praćenje u svrhu detekcije rane i kasne disfunkcije desne klijetke;
- Dugogodišnje redovito praćenje u svrhu ranog prepoznavanja infektivnih komplikacija (naročito infekcije rane izlazišta *drivelinea*), te rizika od tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija uz antikoagulacijsku terapiju;
- Zbrinjavanje kroničnih komorbiditeta, što se naročito odnosi na arterijsku hipertenziju i kroničnu bubrežnu bolest (zbog reguliranja tlačnih i volumnih uvjeta nužnih za optimalno funkcioniranje mehaničke potpore lijevoj klijetki).

Praćenje bolesnika kojima je ugrađen LVAD je provođeno u skladu s algoritmom Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, te smjernicama stručnih društava (156). Podaci o praćenju bolesnika su pohranjeni u elektronskoj i papirnoj dokumentaciji (odakle su ujedno i prikupljeni za potrebe ovog istraživanja). Izuzev postimplantacijskog zatajivanja desne klijetke, ostale specifičnosti postimplantacijskog tijeka nisu bile predmetom ovog istraživanja.



#### **4.4. PRAĆENJE I ISHODI**

Kao što je prethodno navedeno, bolesnici su nakon uključanja u istraživanje praćeni u redovitim intervalima, ovisnima o modalitetu liječenja teškog kroničnog zatajivanja srca. Praćenje je za sve bolesnike započelo inicijalnom hospitalizacijom, koja se dogodila u periodu od rujna 2011. do rujna 2016. godine, a završilo posljednjom kontrolom prije rujna 2018. godine. Medikamentno liječeni bolesnici su praćeni u intervalima od 3 do 6 mjeseci. Bolesnici liječeni transplantacijom srca i ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki su u prijetransplantacijskom, odnosno prijeimplantacijskom tijeku praćeni u intervalima od 3 mjeseca, dok su u posttransplantacijskom, odnosno postimplantacijskom tijeku praćeni u intervalima od 1 do 6 mjeseci.

U većine medikamentno liječenih bolesnika, te u svih bolesnika liječenih transplantacijom srca i ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki, praćenje se temeljilo na redovitim hospitalnim kontrolama. Tek manji broj medikamentno liječenih bolesnika, u kojih se pratio povoljan klinički odgovor na ordiniranu terapiju, je bio u redovitim ambulantnim kontrolama (odnosno u kontrolama putem dnevne bolnice).

Svaka hospitalna kontrola u medikamentno liječenih bolesnika, kao i svaka hospitalna kontrola u prijetransplantacijskom i prijeimplantacijskom periodu bolesnika liječenih naprednim modalitetima, je uključivala kliničku, laboratorijsku, ehokardiografsku i funkcijsku reevaluaciju. Ambulantne kontrole medikamentno liječenih bolesnika su uključivale redovitu kliničku, laboratorijsku i funkcijsku, a jednom godišnje i ehokardiografsku reevalauciju. Posttransplantacijske kontrole su uključivale kliničku, laboratorijsku, ehokardiografsku, patohistološku (analizom bioptata miokarda), te funkcijsku reevaluaciju bolesnika. Postimplantacijske kontrole su uključivale kliničku, laboratorijsku, ehokardiografsku, te funkcijsku reevaluaciju bolesnika.

Proučavani ishodi u ovom istraživanju se mogu stratificirati u dvije skupine: unutarbolničke ishode koji su se odnosili na inicijalnu hospitalizaciju, te ishode u cjelokupnom vremenu praćenja.

Iako su prikupljeni podaci o brojnim ishodima tijekom inicijalne hospitalizacije, odnosno tijekom cjelokupnog vremena praćenja bolesnika, predmetom ovog istraživanja su bili isključivo sljedeći ishodi:

- Kardiogeni šok tijekom inicijalne hospitalizacije:
  - Definiran padom sistoličkog sistemskog tlaka ispod 90 mmHg, porastom serumskih koncentracija laktata iznad 2 mmol/L, te multiorganskim zatajivanjem koje uključuje: akutno bubrežno zatajivanje (s oligurijom i anurijom), akutnu jetrenu leziju, te akutnu respiratornu insuficijenciju;
- Unutarbolnička smrtnost tijekom inicijalne hospitalizacije;
- Sveukupna smrtnost u cjelokupnom vremenu praćenja;
- Smrtnost uzrokovana srčanim zatajivanjem u cjelokupnom vremenu praćenja:
  - Definirana kao smrtnost posljedična teškoj akutizaciji zatajivanja, kardiogenom šoku, malignim aritmijama, te posttransplantacijskom i postimplantacijskom zatajivanju desne klijetke.
- Posttransplantacijsko zatajivanje desne klijetke:
  - Definirano kliničkim znakovima desnostranog zatajivanja, ehokardiografski objektiviziranom narušenom funkcijom desne klijetke, te razvojem kardiogenog šoka i multiorganskog zatajivanja (koje uključuje akutno bubrežno zatajivanje, akutnu jetrenu leziju, te akutnu respiratornu insuficijenciju);
- Postimplantacijsko zatajivanje desne klijetke:
  - Definirano kliničkim znakovima desnostranog zatajivanja, ehokardiografski objektiviziranom narušenom funkcijom desne klijetke, te razvojem kardiogenog šoka i multiorganskog zatajivanja (koje uključuje akutno bubrežno zatajivanje, akutnu jetrenu leziju, te akutnu respiratornu insuficijenciju).

#### 4.5. ANALIZA PODATAKA

Prikupljeni podaci su pohranjivani u Microsoft Access bazu podataka. U svrhu zaštite identiteta, bolesnicima su dodijeljene alfanumeričke oznake pod kojima su se vodili u bazi podataka. Sama baza je bila dostupna na uvid isključivo doktorandu i mentoru ovog istraživanja.

Struktura baze je uključivala sljedeće sastavne dijelove:

- Dio koji se odnosi na opće i demografske podatke o bolesnicima;
- Dio koji se odnosi na dijagnostičku evaluaciju iz inicijalne hospitalizacije, a sadrži anamnestičke i kliničke podatke, elektrokardiografske, ehokardiografske i laboratorijske nalaze, te nalaze funkcijskog testiranja, magnetne rezonancije i desnostrane kateterizacije srca;
- Dio koji se odnosi na ishode inicijalne hospitalizacije;
- Dio koji se odnosi na karakteristike odabranog modaliteta liječenja teškog srčanog zatajivanja;
- Dio koji se odnosi na ishode u cjelokupnom vremenu praćenja.

Statistička analiza podataka je određena postupnikom prikazanim na Slici 4.2. Inicijalna analiza se odnosila na deskriptivnu statistiku kojom su definirane karakteristike istraživane populacije bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca. Kategorički i ordinalni parametri su prikazani učestalošću pojedinih grupa, dok su skalarni parametri, u ovisnosti o svojoj distribuciji, prikazani kao aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno kao medijani i interkvartilni rasponi. Većina rezultata deskriptivne analize je prikazana u tekstualnoj i tabličnoj, a manji dio u grafičkoj formi.

Nakon uvida u karakteristike istraživane populacije, pristupilo se detaljnoj analizi međudnosa. U ovisnosti o prirodi uspoređivanih varijabli, određivani su različiti koeficijenti korelacije (uključujući Pearsonov koeficijent, Spearmanov koeficijent,  $\phi$  koeficijent, te „point biserial“ koeficijent). Rezultati analize međudnosa su s jedne strane pružili uvid u očekivane korelacije pojedinih parametara (čime je neizravno potvrđena točnost unešenih podataka), a s druge strane su omogućili uvid u „neočekivane“ korelacije, odnosno korelacije čije postojanje *a priori* nije pretpostavljeno. Važnost poznavanja „neočekivanih“ međudnosa pojedinih parametara je njihov potencijalni *confounding* učinak na rezultate analize kojom se ispituju postavljene hipoteze istraživanja. Kako bi se u konačnici došlo do valjanih rezultata i zaključaka, u analizi kojom se ispituju hipoteze istraživanja „neočekivani“ međudnosi moraju se uzeti u obzir. Svi rezultati analize međudnosa su prikazani u tekstualnoj i tabličnoj formi.

Analiza međuodnosa hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i ehokardiografske studije, te laboratorijskih nalaza, je bila temeljem ekstenzivne regresijske analize i modeliranja mnogih linearnih i nelinearnih odnosa spomenutih nalaza. Rezultati ove ekstenzivne regresijske analize i regresijskog modeliranja su velikim dijelom prikazani u grafičkoj, a manjim dijelom u tekstualnoj i tabličnoj formi.

U okviru ekstenzivne analize ishoda, isprva su ispitivani sljedeći ishodi na kompletnoj populaciji bolesnika: kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji, smrtnost u inicijalnoj hospitalizaciji, te sveukupna smrtnost, odnosno smrtnost uzrokovana srčanim zatajivanjem u cjelokupnom vremenu praćenja. Bolesnici su stratificirani u grupe po ispitivanim ishodima, koje su uspoređivane prema različitim demografskim i kliničkim karakteristikama, nalazima funkcijskog testiranja, elektrokardiografskim, ehokardiografskim i laboratorijskim nalazima, te nalazima desnostrane kateterizacije srca. Odabir statističkog testa za usporedbu skupina je ovisio o prirodi parametra koji su se uspoređivali, a korišteni su  $\chi^2$ -test, Studentov t-test i Mann-Whitneyev U test. Parametri prema kojima su se uspoređivane skupine bolesnika razlikovale, dalje su uvršteni u logističku, odnosno Cox regresijsku analizu kako bi se okarakterizirala njihova povezanost s ispitivanim ishodima. U konačnici su konstruirani multivarijabilni logistički i Cox regresijski modeli kojima su definirani neovisni pretkazatelji ispitivanih ishoda. Regresijska analiza je rezultirala i omjerima izgleda, odnosno omjerima ugroženosti za razvoj ispitivanog ishoda u ovisnosti o izloženosti neovisnom pretkazatelju. Dodatno su konstruirane Kaplan-Meierove krivulje sveukupnog, odnosno preživljenja bez smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem, stratificirane u ovisnosti o prethodno ustanovljenim potencijalnim pretkazateljima spomenutih ishoda. Analiza ishoda je prikazana kombinacijom tekstualnih, tabličnih i grafičkih formi.

U nastavku je istraživana populacija bolesnika stratificirana u skupine po modalitetu kardiološkog liječenja, koje su također uspoređene prema različitim demografskim i kliničkim karakteristikama, nalazima funkcijskog testiranja, elektrokardiografskim, ehokardiografskim i laboratorijskim nalazima, te nalazima desnostrane kateterizacije srca. Odabir statističkog testa za usporedbu skupina je ovisio o prirodi parametra koji se uspoređivao, a korišteni su  $\chi^2$ -test, ANOVA i Kruskal-Wallisov test. Razlike između skupina bolesnika prema modalitetu liječenja su prikazane u tekstualnoj i tabličnoj formi.

Nadalje se pristupilo analizi ishoda bolesnika liječenih različitim modalitetima, u okviru koje su ispitivani sljedeći ishodi: sveukupna smrtnost, odnosno smrtnost uzrokovana srčanim zatajivanjem tijekom cjelokupnog vremena praćenja, posttransplantacijsko zatajivanje desne klijetke u bolesnika liječenih transplantacijom srca, te postimplantacijsko zatajivanje desne klijetke u bolesnika liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki. Bolesnici stratificirani

u skupine prema modalitetu liječenja su dodatno stratificirani u podskupine prema ispitivanim ishodima, a koje su uspoređivane prema različitim demografskim i kliničkim karakteristikama, nalazima funkcijskog testiranja, elektrokardiografskim, ehokardiografskim i laboratorijskim nalazima, te nalazima desnostrane kateterizacije srca. Odabir statističkog testa za usporedbu skupina je ovisio o prirodi parametra koji su se uspoređivali, a korišteni su  $\chi^2$ -test, Studentov t-test i Mann-Whitneyev U test. Parametri prema kojima su se uspoređivane skupine bolesnika razlikovale, dalje su uvršteni u logističku, odnosno Cox regresijsku analizu kako bi se okarakterizirala njihova povezanost s ispitivanim ishodima. U konačnici su konstruirani multivarijabilni logistički i Cox regresijski modeli kojima su definirani neovisni pretkazatelji ispitivanih ishoda. Regresijska analiza je rezultirala i omjerima izgleda, odnosno omjerima ugroženosti za razvoj ispitivanog ishoda u ovisnosti o izloženosti neovisnom pretkazatelju. Analiza ishoda u ovisnosti o modalitetu liječenja srčanog zatajivanja je prikazana u tekstualnoj i tabličnoj formi.

Kako bi se ustanovile razlike između bolesnika s različitim stupnjevima plućne hipertenzije, istraživana populacija bolesnika je stratificirana u skupine prema kvartilama vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji određenima desnostranom kateterizacijom srca u inicijalnoj hospitalizaciji. Skupine su zatim uspoređene prema različitim demografskim i kliničkim karakteristikama, nalazima funkcijskog testiranja, elektrokardiografskim, ehokardiografskim i laboratorijskim nalazima, te nalazima desnostrane kateterizacije srca. Odabir statističkog testa za usporedbu skupina je ovisio o prirodi parametra koji se uspoređivao, a korišteni su  $\chi^2$ -test, ANOVA i Kruskal-Wallisov test. Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po stupnju plućne hipertenzije su prikazane u tekstualnoj i tabličnoj formi.

Kako bi se uvidjele razlike između bolesnika s različitim stupnjevima plućne vaskularne rezistencije, istraživana populacija bolesnika je stratificirana u skupine prema kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije određenima desnostranom kateterizacijom srca u inicijalnoj hospitalizaciji. Skupine su zatim uspoređene prema različitim demografskim i kliničkim karakteristikama, nalazima funkcijskog testiranja, elektrokardiografskim, ehokardiografskim i laboratorijskim nalazima, te nalazima desnostrane kateterizacije srca. Odabir statističkog testa za usporedbu skupina je ovisio o prirodi parametra koji se uspoređivao, a korišteni su  $\chi^2$ -test, ANOVA i Kruskal-Wallisov test. Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po stupnju plućne vaskularne rezistencije su prikazane u tekstualnoj i tabličnoj formi.

Kako bi se definirale razlike između bolesnika s reverzibilno, odnosno ireverzibilno povišenom plućnom vaskularnom rezistencijom, istraživana populacija bolesnika je stratificirana u skupine u ovisnosti o reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije

određenoj na desnostranoj kateterizaciji srca u inicijalnoj hospitalizaciji. Skupine su zatim uspoređene prema različitim demografskim i kliničkim karakteristikama, nalazima funkcijskog testiranja, elektrokardiografskim, ehokardiografskim i laboratorijskim nalazima, te nalazima desnostrane kateterizacije srca. Odabir statističkog testa za usporedbu skupina je ovisio o prirodi parametra koji se uspoređivao, a korišteni su  $\chi^2$ -test, Studentov t-test i Mann Whitneyev U test. Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po stupnju plućne vaskularne rezistencije su prikazane u tekstualnoj i tabličnoj formi.

Nakon što su detaljno opisane osobitosti istraživane populacije bolesnika, međuodnosi nalaza kardiološke evaluacije iz inicijalne hospitalizacije, ishodi u inicijalnoj hospitalizaciji i u sveukupnom vremenu praćenja, te razlike između bolesnika u ovisnosti o stupnju promjena plućne cirkulacije, pristupilo se testiranju hipoteza istraživanja.

U razmatranju funkcije desne klijetke kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika, prvo se pristupilo metodama deskriptivne statistike. Prikazane su prosječne vrijednosti različitih pokazatelja funkcije desne klijetke i njihova distribucija u istraživanoj populaciji. Zatim su analizirani njihovi međuodnosi s hemodinamskim nalazima ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca korištenjem odgovarajućeg koeficijenta korelacije (uključujući Pearsonov koeficijent i Spearmanov koeficijent). Rezultati analize međuodnosa su bili temeljem regresijske analize i modeliranja linearnih i nelinearnih odnosa pokazatelja funkcije desne klijetke, te hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca. U multivarijabilnim linearnim i logističkim regresijskim modelima testirano je postojanje neovisnih odnosa pokazatelja funkcije desne klijetke i promjena u plućnoj cirkulaciji. U konačnici se usporedbom skupina bolesnika stratificiranih prema ispitivanim ishodima (korištenjem  $\chi^2$ -testa, Studentovog t-testa i Mann Whitneyevog U testa), te univarijabilnom i multivarijabilnom logističkom i Cox regresijskom analizom proučavala uloga različitih pokazatelja funkcije desne klijetke kao neovisnih pretkazatelja ispitivanih ishoda bolesnika. Rezultati razmatranja funkcije desne klijetke kao pretkazatelja karakteristika plućne cirkulacije i ishoda bolesnika su prikazani u tekstualnoj, tabličnoj i grafičkoj formi.

U razmatranju pulsabilnosti u plućnoj cirkulaciji kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika, prvo se pristupilo metodama deskriptivne statistike. Prikazane su prosječne vrijednosti tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji i njegova distribucija u istraživanoj populaciji. Zatim su analizirani njegovi međuodnosi s hemodinamskim nalazima ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca korištenjem odgovarajućeg koeficijenta korelacije (uključujući Pearsonov koeficijent, Spearmanov koeficijent). Rezultati analize međuodnosa su bili temeljem regresijske analize i

modeliranja linearnih i nelinearnih odnosa tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, te hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca. U multivarijabilnim linearnim i logističkim regresijskim modelima testirano je postojanje neovisnih odnosa tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, te stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije. U konačnici se usporedbom skupina bolesnika stratificiranih prema ispitivanim ishodima (korištenjem  $\chi^2$ -testa, Student t-testa i Mann Whitneyevog U testa), te univarijabilnom i multivarijabilnom Cox regresijskom analizom proučavala uloga pulsatilnosti u plućnoj cirkulaciji kao neovisnog pretkazatelja ispitivanih ishoda bolesnika. Rezultati razmatranja uloge tlaka u plućnoj cirkulaciji kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika su prikazani u tekstualnoj, tabličnoj i grafičkoj formi.

U razmatranju funkcije trombocita kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika, prvo su metodama deskriptivne statistike prikazane prosječne vrijednosti broja trombocita, veličine trombocita i agregometrijskih testova, te njihova distribucija u istraživanoj populaciji. Zatim su analizirani njihovi međuodnosi s hemodinamskim nalazima ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca korištenjem odgovarajućeg koeficijenta korelacije (uključujući Pearsonov koeficijent i Spearmanov koeficijent). U multivarijabilnim linearnim i logističkim regresijskim modelima testirano je postojanje neovisnog odnosa broja, veličine i funkcije trombocita, te stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije. U konačnici se usporedbom skupina bolesnika stratificiranih prema ispitivanim ishodima (korištenjem  $\chi^2$ -testa, Student t-testa i Mann Whitney U testa), te univarijabilnom i multivarijabilnom logističkom i Cox regresijskom analizom proučavala uloga broja, veličine i funkcije trombocita kao neovisnih pretkazatelja ispitivanih ishoda bolesnika. Rezultati razmatranja uloge trombocita kao pretkazatelja stupnja plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika su prikazani u tekstualnoj, tabličnoj i grafičkoj formi.

U razmatranju uloge spola kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika, prvo se pristupilo *propensity score matchingu*, prema prethodno ustanovljenim razlikama između muškaraca i žena u nizu relevantnih parametara. Potom su „standardizirane“ skupine stratificirane prema spolu uspoređivane po hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca i ishodima (korištenjem  $\chi^2$ -testa, Student t-testa i Mann Whitney U testa). U konačnici se multivarijabilnom logističkom i Cox regresijskom analizom proučavala uloga spola kao neovisnog pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika. Rezultati razmatranja spola kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika su prikazani u tekstualnoj i tabličnoj formi.

U razmatranju bubrežne funkcije kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika, prvo se pristupilo metodama deskriptivne statistike. Prikazane su prosječne vrijednosti različitih pokazatelja bubrežne funkcije i njihova distribucija u istraživanoj populaciji. Zatim je nadopunjena (već prethodno započeta) analiza međudnosa s hemodinamskim nalazima ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca korištenjem odgovarajućeg koeficijenta korelacije (uključujući Pearsonov koeficijent i Spearmanov koeficijent). Rezultati analize međudnosa su (već prethodno) bili temeljem regresijske analize i modeliranja linearnih i nelinearnih odnosa pokazatelja bubrežne funkcije, te hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca. U multivarijabilnim linearnim i logističkim regresijskim modelima testirano je postojanje neovisnih odnosa pokazatelja bubrežne funkcije, te stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije. U konačnici se usporedbom skupina bolesnika stratificiranih prema ispitivanim ishodima (korištenjem  $\chi^2$ -testa, Studentovog t-testa i Mann Whitneyevog U testa), te univarijabilnom i multivarijabilnom Cox regresijskom analizom proučavala uloga različitih pokazatelja bubrežne funkcije kao neovisnih pretkazatelja ispitivanih ishoda bolesnika. Rezultati razmatranja bubrežne funkcije kao pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika su prikazani u tekstualnoj, tabličnoj i grafičkoj formi.

U razmatranju serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a kao neovisnih pretkazatelja stupnja i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te ishoda bolesnika, iskorišteni su rezultati prethodno učinjene deskriptivne statistike, analiza međudnosa, univarijabilne i multivarijabilne regresijske analize i analize ishoda, a koji su već uključivali ove parametre. Temeljem navedenih rezultata, konstruirani su univarijabilni i multivarijabilni linearni i logistički regresijski modeli kojima je proučavana uloga različitih parametara kao neovisnih pretkazatelja serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a. Temeljem navedenih rezultata konstruirani su i univarijabilni i multivarijabilni logistički i Cox regresijski modeli kojima je proučavana uloga serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a kao neovisnih pretkazatelja ispitivanih ishoda bolesnika. Rezultati su prikazani u tekstualnoj formi.

Statistička analiza je učinjena koristeći SPSS *softwarea* v24 (IBM corporation) i RStudio *softwarea* v1.3. Dio kompleksne regresijske analize je učinjen koristeći Mathematica *software* v8 (Wolfram Alpha). Statistički značajnom razlikom smatrala se vrijednost manja od 5% (P manji od 0,05).





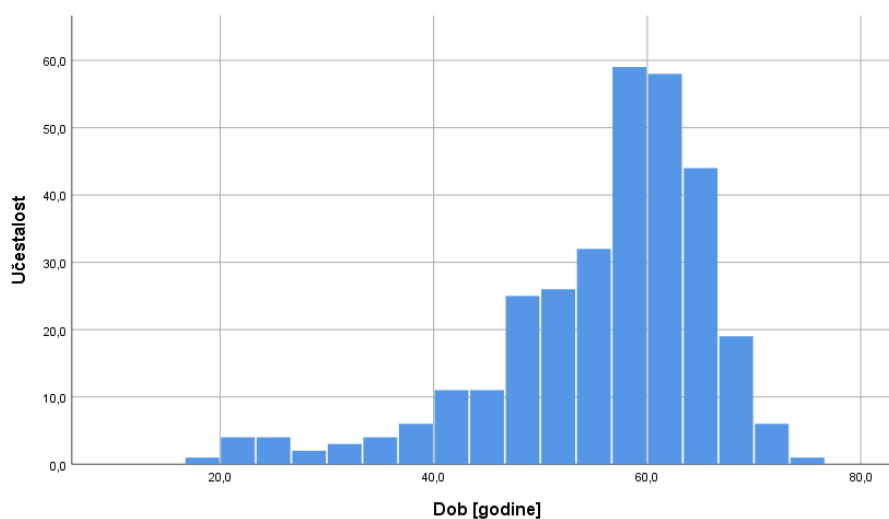
*Slika 4.2. Postupnik statističke obrade.*

## 5. REZULTATI

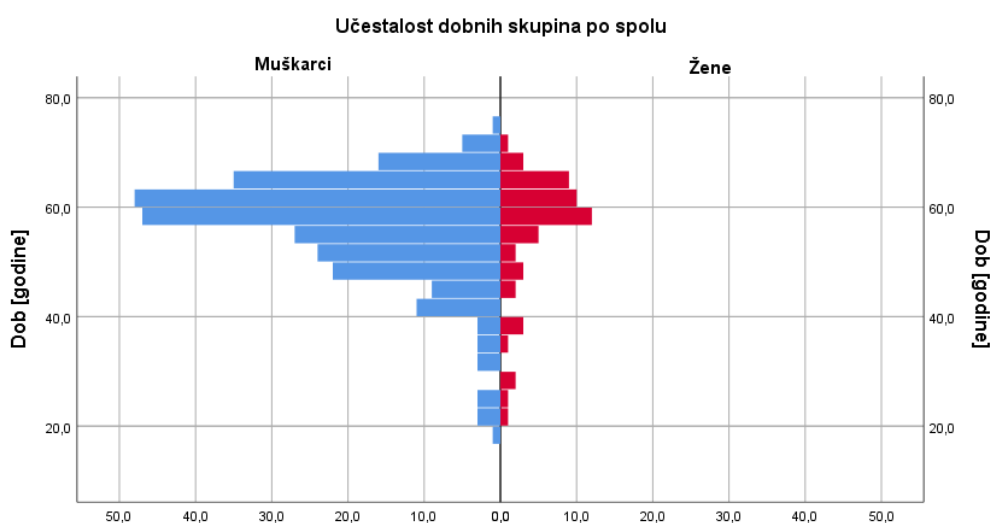
### 5.1. OPĆE KARAKTERISTIKE ISTRAŽIVANE POPULACIJE

#### 5.1.1. Demografski podaci istraživane populacije

U istraživanje je uključeno ukupno 316 bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca (CHF). Među uključenima je bio 261 muškarac (82,6%) i 55 žena (17,4%). Prosječna dob u inicijalnoj hospitalizaciji i kardiološkoj evaluaciji je bila  $55,89 \pm 10,22$  godina. Distribucija dobi u inicijalnoj hospitalizaciji je prikazana na Slici 5.1. Nije bilo razlike između prosječne dobi muškaraca i žena ( $55,96 \pm 9,95$  prema  $55,53 \pm 11,48$  godina,  $P=0,811$ ). Dobno spolna piramida je prikazana na Slici 5.2.



**Slika 5.1.** Distribucija dobi u istraživanoj populaciji bolesnika u inicijalnoj hospitalizaciji.



**Slika 5.2.** Dobno spolna piramida istraživane populacije u inicijalnoj hospitalizaciji.

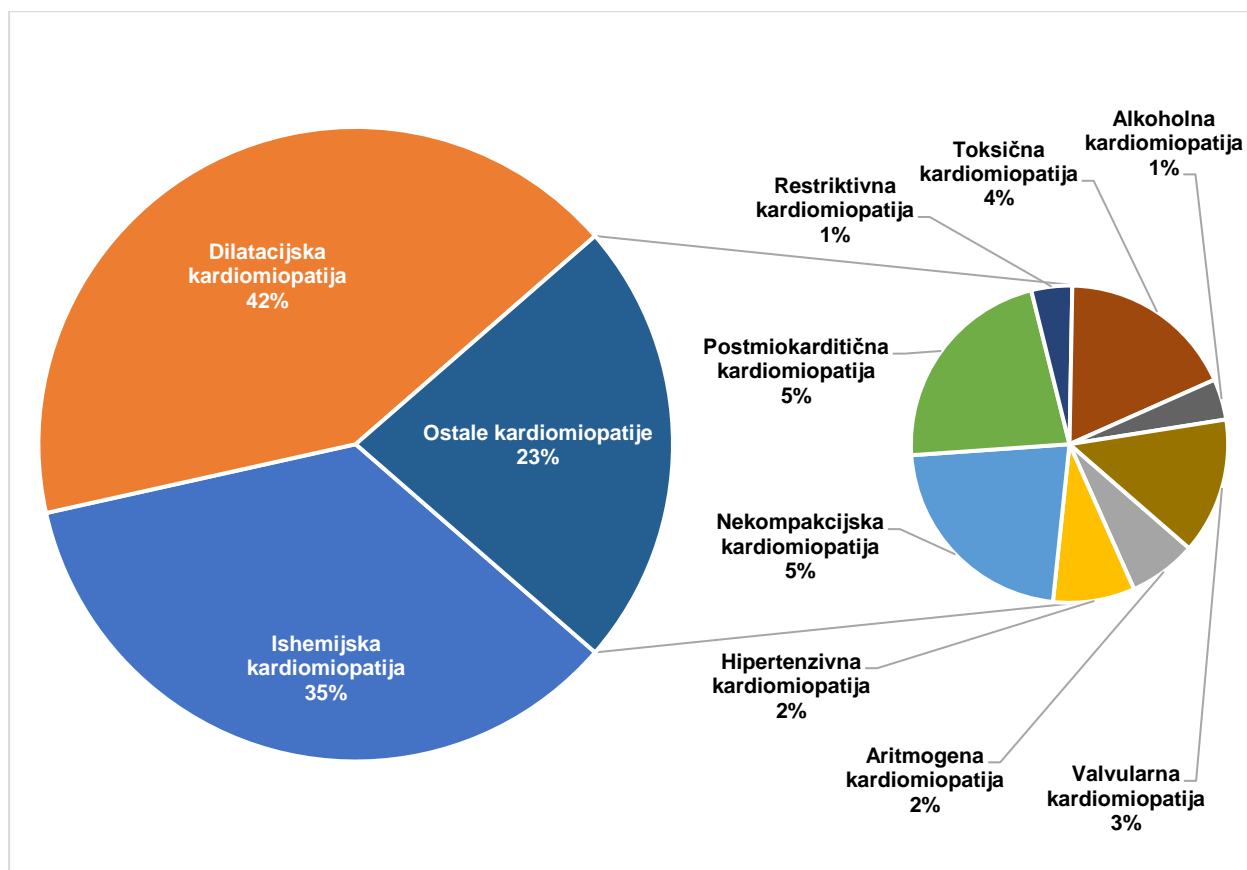
Najveći broj bolesnika je bio iz Grada Zagreba i Zagrebačke županije (20,5%), a značajan broj ih je dolazio iz Osječko-baranjske (9,5%), te iz Splitsko-dalmatinske županije (8,1%). Geografska distribucija prebivališta bolesnika je prikazana na Slici 5.3. Nije bilo razlike u spolu, odnosno u dobi bolesnika koji dolaze iz različitih županija Republike Hrvatske ( $P=0,738$ , odnosno  $P=0,407$ ).



**Slika 5.3.** Distribucija prebivališta bolesnika po županijama Republike Hrvatske.

### 5.1.2. Etiologija srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji

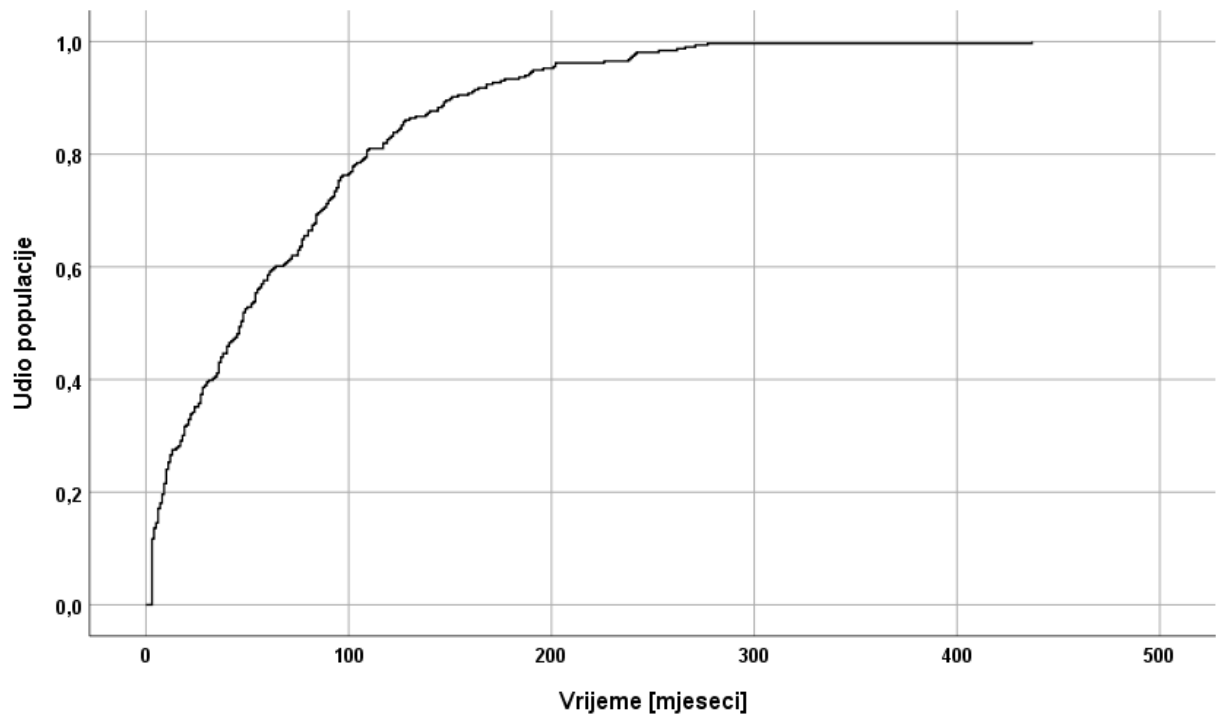
Najčešći uzrok CHF-a u istraživanoj populaciji je bila idiopatska dilatacijska kardiomiopatija (DCMP), s učestalošću od 41,8%. Na drugom mjestu se nalazila ishemijska kardiomiopatija (ICMP) s učestalošću od 34,9%. Među rjeđim uzrocima, najzastupljeniji su bili nekompakcijska („spužvasta“) i postmiokarditična kardiomiopatija (CMP). Učestalost pojedinih uzroka CHF-a u uključenih bolesnika se nalazi prikazana na Slici 5.4.



**Slika 5.4.** Učestalost pojedinih uzroka CHF-a u istraživanoj populaciji.

### 5.1.3. Vremenski interval do evaluacije zbog teškog srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji

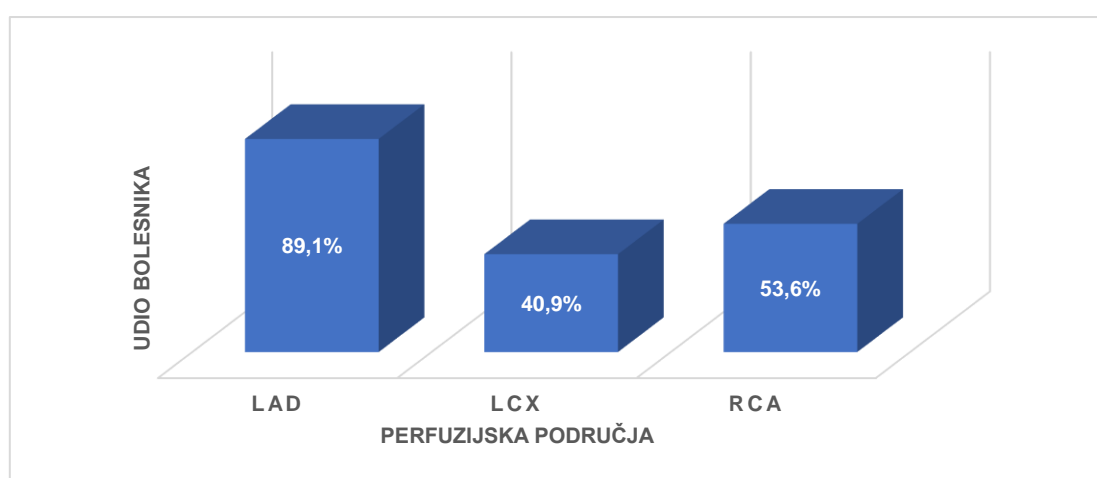
Medijan vremena proteklog od postavljanja dijagnoze do kardiološke evaluacije zbog teškog CHF-a je bio 47 mjeseci (s IQR od 84 mjeseci). Na Slici 5.5. je prikazan međuodnos udjela populacije s teškim CHF-om i vremena proteklog od postavljanja dijagnoze do kardiološke evaluacije zbog teškog CHF-a.



**Slika 5.5.** Vrijeme od postavljanja dijagnoze do kardiološke evaluacije zbog teškog CHF-a.

#### 5.1.4. Kardijalni komorbiditeti u istraživanoj populaciji

Iako je koronarna bolest (CAD) bila prisutna i u onih s neishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja (sporadično, odnosno u manje od 5% slučajeva), očekivano je najizraženija bila u bolesnika s ICMP-om. Prema podacima iz medicinske dokumentacije velika većina onih s ICMP-om je prebolila infarkt miokarda (IM) (njih 96,4%), a značajan broj ih je prebolio i recidivirajuće infarkte (njih 58,2%). Kao što je prikazano na Slici 5.6., IM u perfuzijskom području lijeve prednje koronarne arterije (LAD-a) je bio najučestaliji (prebolilo ga je 89,1% bolesnika s ICMP-om). Perfuzijska područja lijeve cirkumfleksne (LCx) i desne koronarne arterije (RCA) su bila zahvaćena u oko pola bolesnika s ICMP-om.



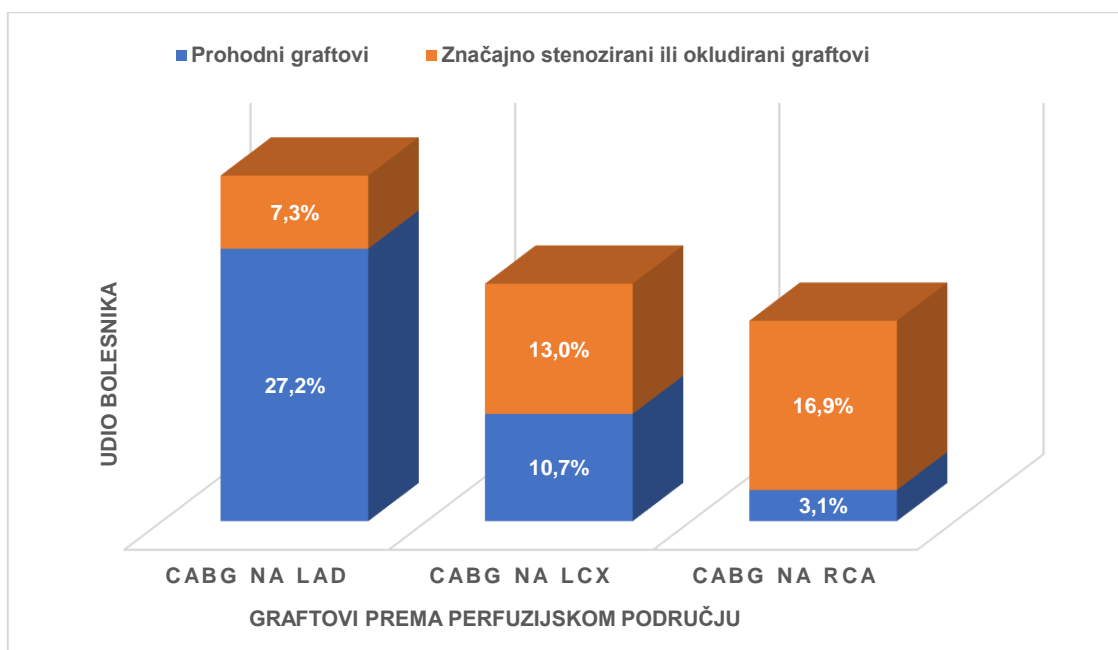
**Slika 5.6.** Perfuzijska područja preboljelih IM-a u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om.

Polovici bolesnika s ICMP-om (njih 52,7%) je učinjena perkutana koronarna intervencija (PCI) na barem jednoj, a petini njih (odnosno 20,9%) je učinjena na barem dvije koronarne arterije. Najvećem broju bolesnika učinjena je perkutana revaskularizacija LAD (njih 46,4%). U Tablici 5.1. su prikazani udjeli PCI po segmentima koronarnih arterija u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om.

**Tablica 5.1.** Udjeli PCI-ja po segmentima koronarnih arterija u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om.

		Udio u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om		
		LAD	LCx	RCA
PCI segmenta:	Proksimalni	38,2%	9,1%	12,7%
	Srednji	6,4%	0,9%	6,4%
	Distalni	1,8%	1,8%	0,9%
	Zajedno	46,4%	11,8%	20,0%

Trećina bolesnika s ICMP-om (njih 34,5%) je prethodno podvrgnuta zahvatu aortokoronarnog premoštenja s formiranjem barem dva aortokoronarna premoštenja (CABG) (u 81,7% slučajeva). U istraživanoj populaciji najčešće je bio prisutan CABG na LAD (prisutan u svih bolesnika sa stanjem nakon kirurške revaskularizacije). Dominantno je bila riječ o arterijskom graftu, koji je u periodu do inicijalne evaluacije teškog CHF-a u većini slučajeva bio prohodan (u 78,6% slučajeva). Na Slici 5.7. je prikazan udio CABG-a po perfuzijskom području i po prohodnosti u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om.



**Slika 5.7.** Udio CABG-a po perfuzijskom području i po prohodnosti u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om.

Nalazi posljednje učinjene koronarografije su datirali prosječno 6 mjeseci pred inicijalnu kardiološku evaluaciju zbog teškog CHF-a. Prema spomenutim nalazima, u bolesnika s ICMP-om je perzistirala značajna CAD (koja je bila nepovoljna za revaskularizacijsko liječenje, odnosno bez očekivane koristi od istoga). Dominantno je bila zahvaćena LAD (u skoro dvije trećine slučajeva), no i preostale dvije „glavne“ koronarne arterije (LCx i RCA) su bile zahvaćene u velikom broju slučajeva (u oko polovice bolesnika). Tablica 5.2. pokazuje udjele angiografski značajnih stenoza, a Tablica 5.3. udjele okluzija po segmentima koronarnih arterija u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om.

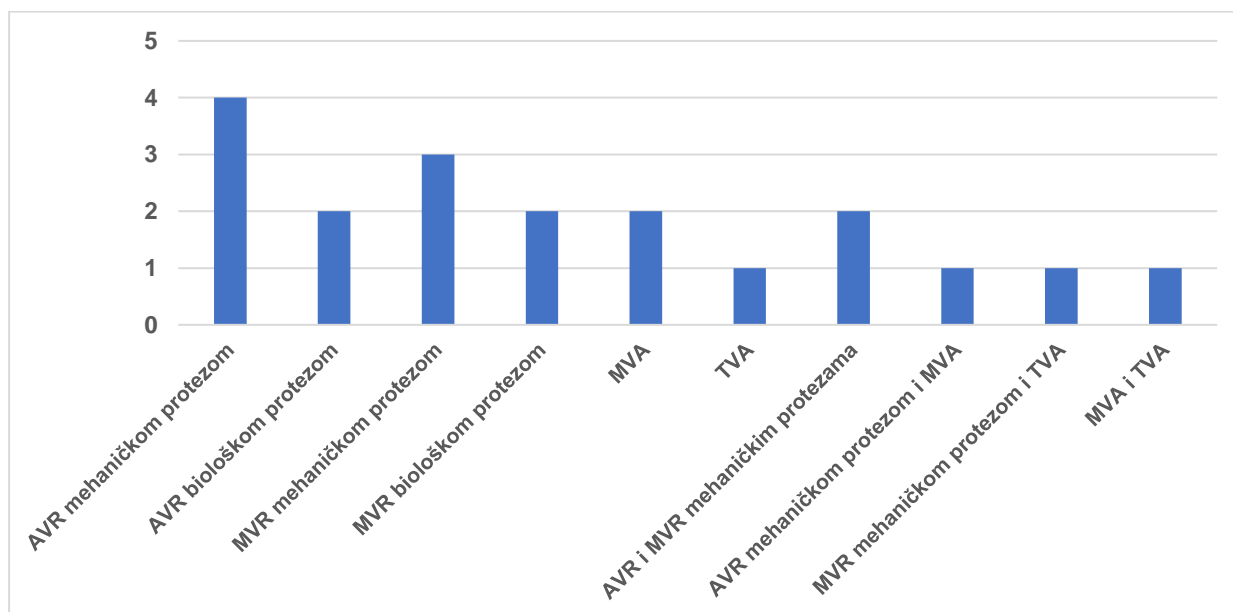
**Tablica 5.2.** Udjeli angiografski značajnih stenoza po segmentima koronarnih arterija u broju bolesnika s ICMP-om.

		Udio nalaza u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om			
		Deblo lijeve koronarne arterije	LAD	LCx	RCA
Suženi segmenti	Proksimalni	7,1%	25,5%	16,3%	23,5%
	Srednji		18,4%	9,2%	6,1%
	Distalni		3,1%	3,1%	6,1%
	Višestruki		16,3%	20,4%	14,3%
	Zajedno	7,1%	63,3%	49,0%	50,0%

**Tablica 5.3.** Udjeli okludiranih arterija po segmentima u broju bolesnika s ICMP-om.

		Udio nalaza u ukupnom broju bolesnika s ICMP-om			
		Deblo lijeve koronarne arterije	LAD	LCx	RCA
Okludirani segmenti	Proksimalni	0,0%	24,5%	15,3%	22,4%
	Srednji		20,4%	14,3%	7,1%
	Distalni		3,1%	0,0%	9,2%
	Zajedno	0,0%	48,0%	29,6%	38,7%

Ukupno 20 bolesnika (6,3%) je prethodno podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu na zaliscima. Među navedenima, devetorici je učinjen zahvat zamjene aortnog zalistka (AVR), trinaestorici zahvat zamjene mitralnog zalistka (MVR) ili mitralne anuloplastike (MVA), te četvorici zahvat trikuspidne anuloplastike (TVA). Kombinacije zahvata na zaliscima učinjenih u istraživanoj populaciji su prikazane na Slici 5.8.

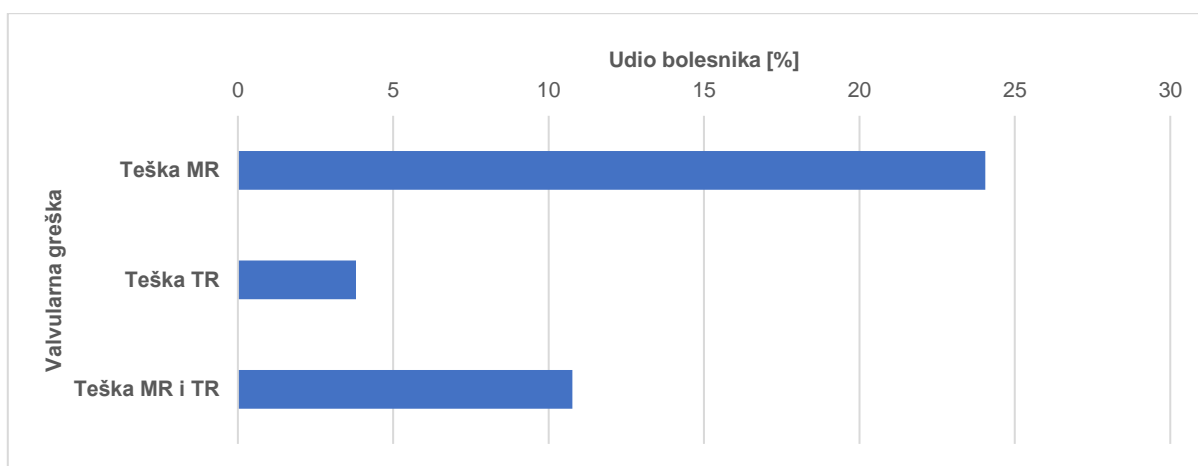


**Slika 5.8.** Broj bolesnika prema kombinaciji kardiokirurških zahvata na zaliscima.



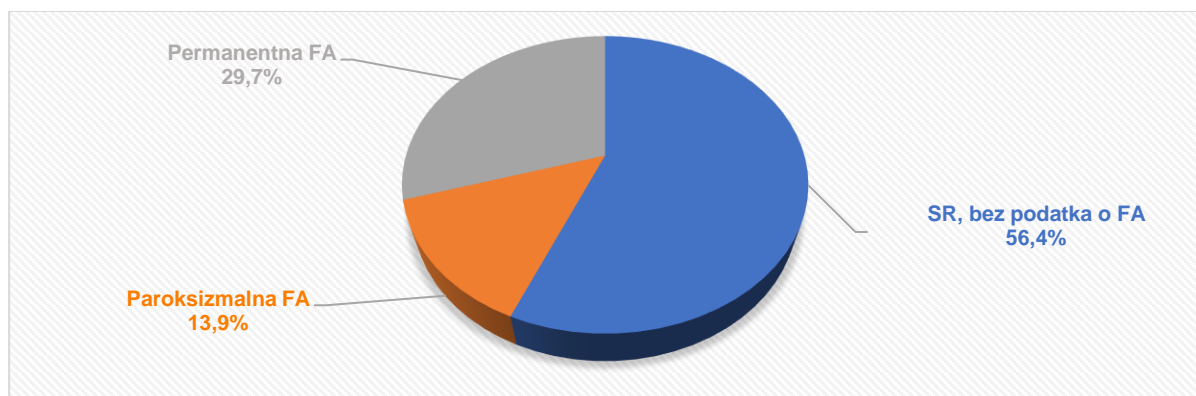
Spomenuti zahvati su (u svim slučajevima) bili indicirani ljevostranim valvularnim greškama: aortnom stenozom (AS), aortnom insuficijencijom (AR), mitralnom insuficijencijom (MR), te kombiniranom AS i MR.

Sukladno uključnim i isključnim kriterijima, barem godinu dana prije inicijalne evaluacije, niti u jednog bolesnika nije ehokardiografski bila opisana teška greška aortnog i pulmonalnog zalistka, ni proteze na aortnoj poziciji. Nisu bile opisane niti značajne stenozе mitralnog i trikuspidnog zalistka, ni proteza na mitralnoj poziciji. Međutim (sukladno uključnim kriterijima), u 34,8% bolesnika postojao je podatak o teškoj sekundarnoj MR, a u 14,6% njih podatak o teškoj sekundarnoj trikuspidnoj insuficijenciji (TR). Navedeni podaci su se temeljili na ehokardiografskim nalazima koji su datirali unutar godinu dana od inicijalne evaluacije teškog CHF-a. Slika 5.9. prikazuje udio bolesnika s podacima o sekundarnoj MR i TR, te kombinaciji istih u ukupnoj populaciji.



**Slika 5.9.** Udio bolesnika s anamnestičkim podacima o sekundarnoj mitralnoj i trikuspidnoj insuficijenciji, odnosno kombinaciji istih, u ukupnoj populaciji.

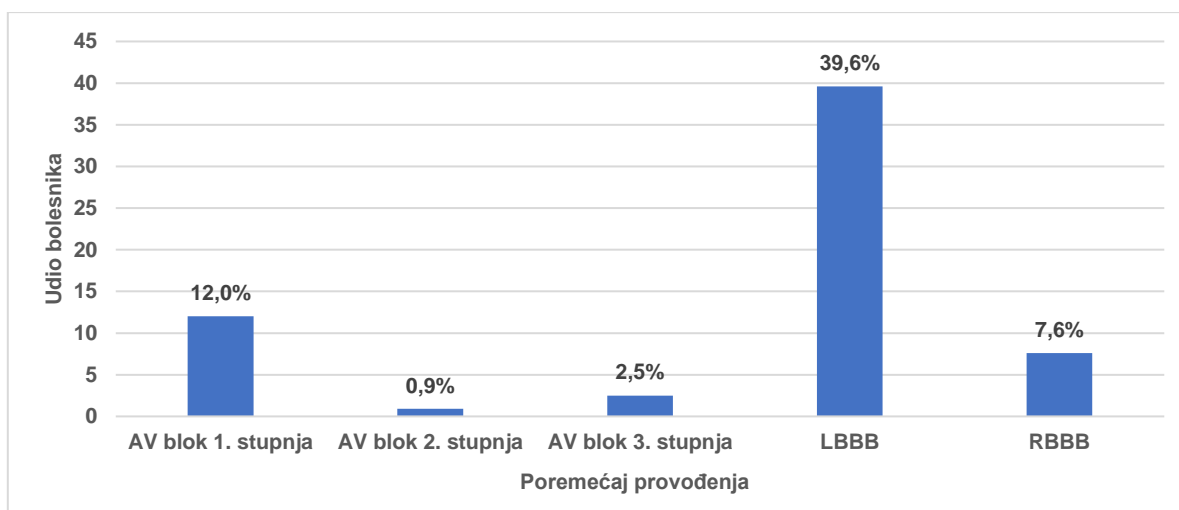
Podatak o paroksizmalnoj ili permanentnoj fibrilaciji atriya (FA) u inicijalnoj hospitalizaciji je bio prisutan u 43,6% bolesnika. Slika 5.10. pokazuje učestalost FA u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.10.** Učestalost anamnestičkog podatka o FA u istraživanoj populaciji.

Prethodno inicijalnoj evaluaciji, u Holteru EKG-a u 48,7% bolesnika je bila zabilježena ventrikulska ekstrasistolija s udjelom od barem 5% u ukupnom broju QRS kompleksa, a u 44,3% bolesnika epizode nepostojanih ventrikulskih tahikardija (nsVT-ova). U čak 11,4% postojao je podatak o kardiorespiratornom arestu i uspješno provedenoj reanimaciji. U podlozi aresta u svih bolesnika je bila ventrikulska tahikardija (VT) ili ventrikulska fibilacija (VF).

Učestalosti poremećaja u provodnom sustavu miokarda u istraživanoj populaciji je prikazana na Slici 5.11.



**Slika 5.11.** Učestalost poremećaja u provodnom sustavu miokarda u istraživanoj populaciji.

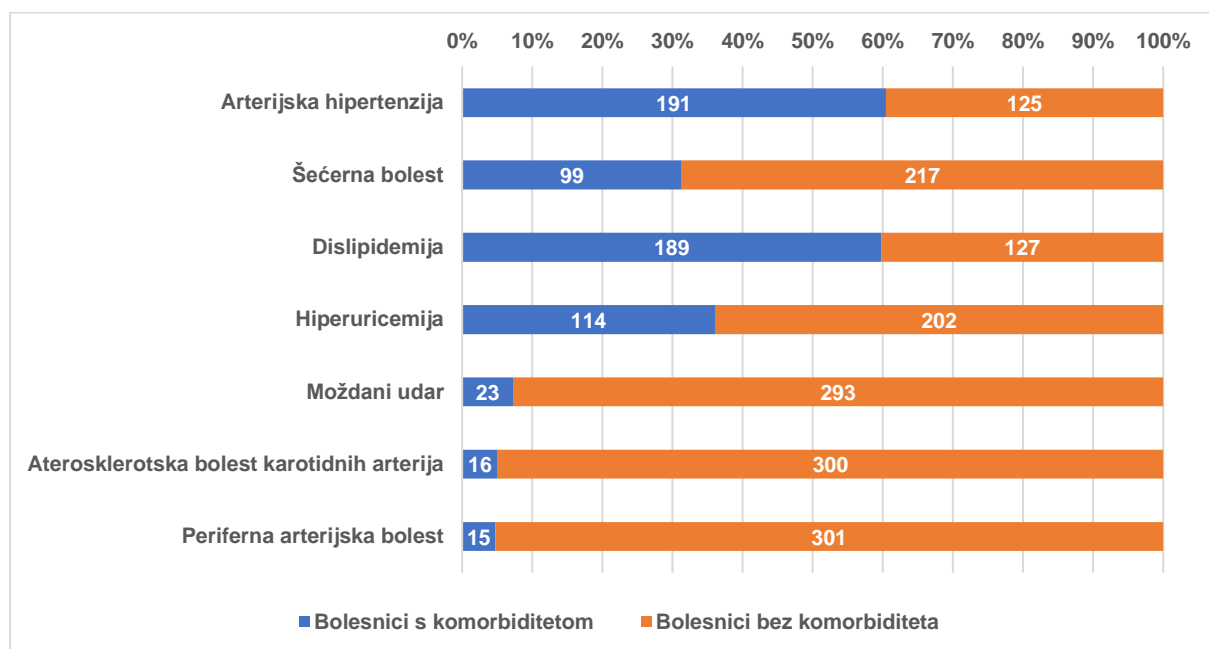
U istraživanoj populaciji bolesnika, njih 10 (odnosno 3,2%) je bilo nosioc trajnog elektrostimulatora (ES) srca posljedično atrioventrikulskom (AV) bloku 2. i 3. stupnja. Polovica ih je bila nosioc VVI jednokomornog, a druga polovica DDD dvokomornog ES-a. U sklopu primarne i sekundarne prevencije nagle srčane smrti, 84 bolesnika (odnosno 26,6%) bili su nosioci uređaja s defibrilacijskom komponentom. Zbog elektrokardiografski prisutne disinkronije u bloku lijeve grane (LBBB), 33 bolesnika (odnosno 10,4%) su bili nosioci resinkronizacijskog (CRT) uređaja.

Među uključenim bolesnicima, 11 (3,5%) ih je prethodno tretirano naprednim modalitetima kardiološkog liječenja: jedan transplantacijom srca i deset ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki (LVAD). U spomenutog bolesnika liječenog transplantacijom srca došlo je do razvoja ICMP-a i teškog CHF-a posljedično uznapredovaloj vaskulopatiji grafta. U spomenutih deset bolesnika prethodno liječenih ugradnjom LVAD-a, usprkos dotičnoj terapiji perzistirao je teški CHF. U 70% slučajeva se radilo o desnostranom srčanom zatajivanju (RHF), a u 30% preostalih o globalnom, odnosno kombiniranom desnostranom i lijevostranom srčanom zatajivanju (LHF). Inicijalna strategija liječenja svih uključenih bolesnika s LVAD-om je bila ugradnja uređaja kao „premoštenja do transplantacije srca“.

### 5.1.5. Ostali komorbiditeti u istraživanoj populaciji

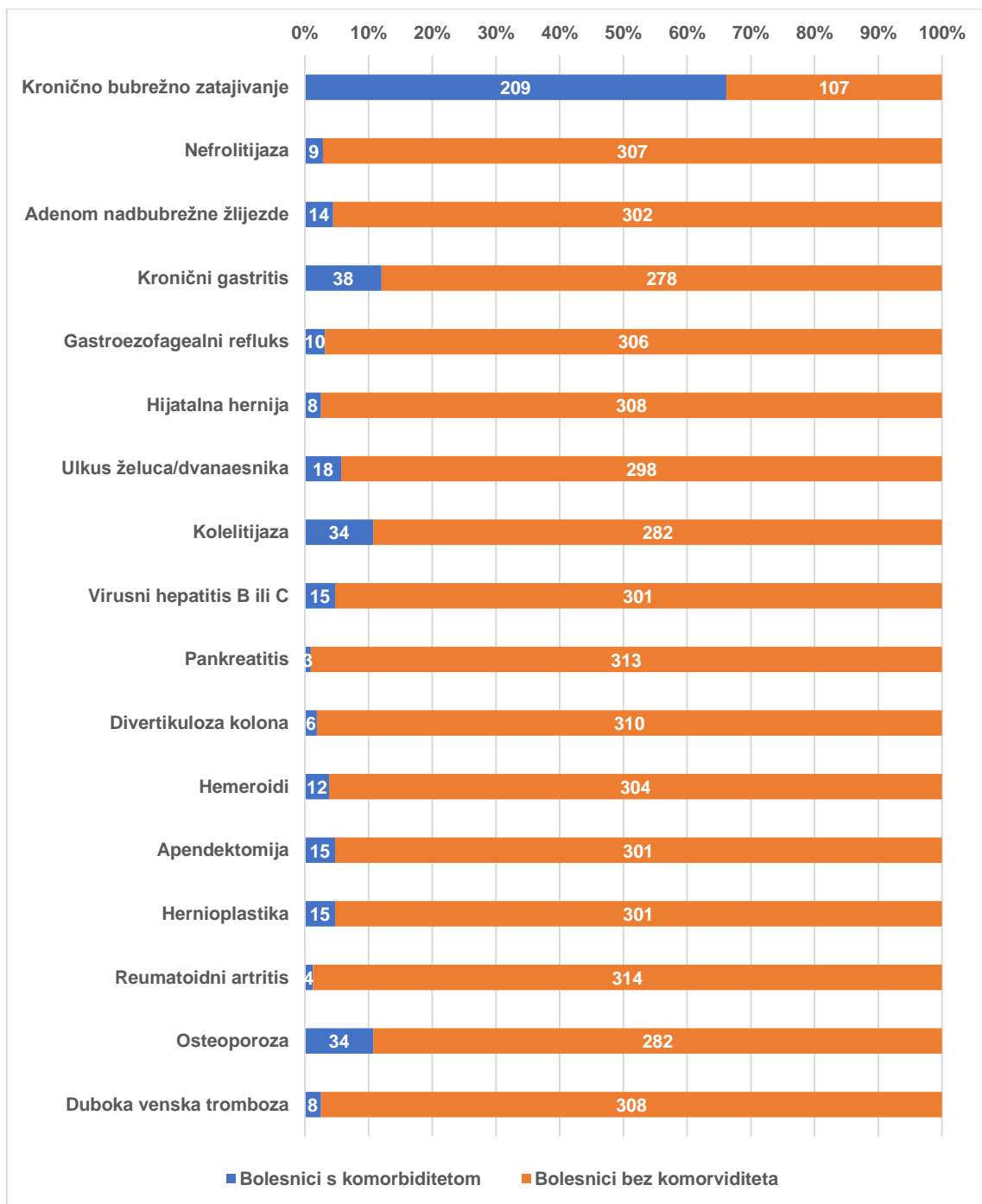
Među bolesnicima uključenima u istraživanje, njih gotovo dvije trećine su bili hipertoničari (60,4%). Šećerna bolest je bila prisutna u 31,3% populacije, od kojih je jedna trećina bila na terapiji inzulinom. Poremećaj metabolizma masti je prethodno ustanovljen u 59,8%, a poremećaj metabolizma mokraćne kiseline u 36,1% bolesnika.

Ukupno 7,3% bolesnika je prebolilo moždani udar (u 95,6% slučajeva je bila riječ o ishemijskom moždanom udaru). Barem parcijalna rezolucija neurološkog deficita je nastupila u svih bolesnika. Aterosklerotska bolest karotidnih arterija je dijagnosticirana u 5,1% uključenih bolesnika, a periferna arterijska bolest u njih 4,7%.



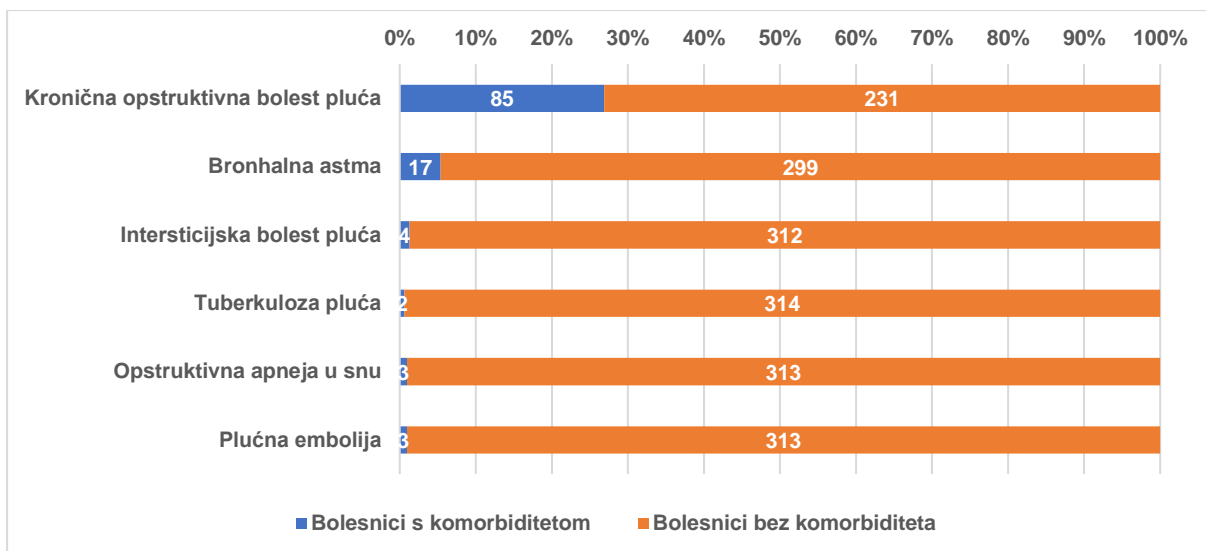
**Slika 5.12.** Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (prvi dio).

Kronična bubrežna bolest blagog i umjerenog stupnja je prethodno bila poznata u čak 66,1% populacije. U 1,6% bolesnika je bila riječ o preterminalnom i terminalnom stupnju bubrežnog zatajivanja s potrebom za nadomještanjem funkcije hemodijalizom. Gastroenterološki i hepatološki komorbiditeti su imali nisku učestalost u istraživanoj populaciji.



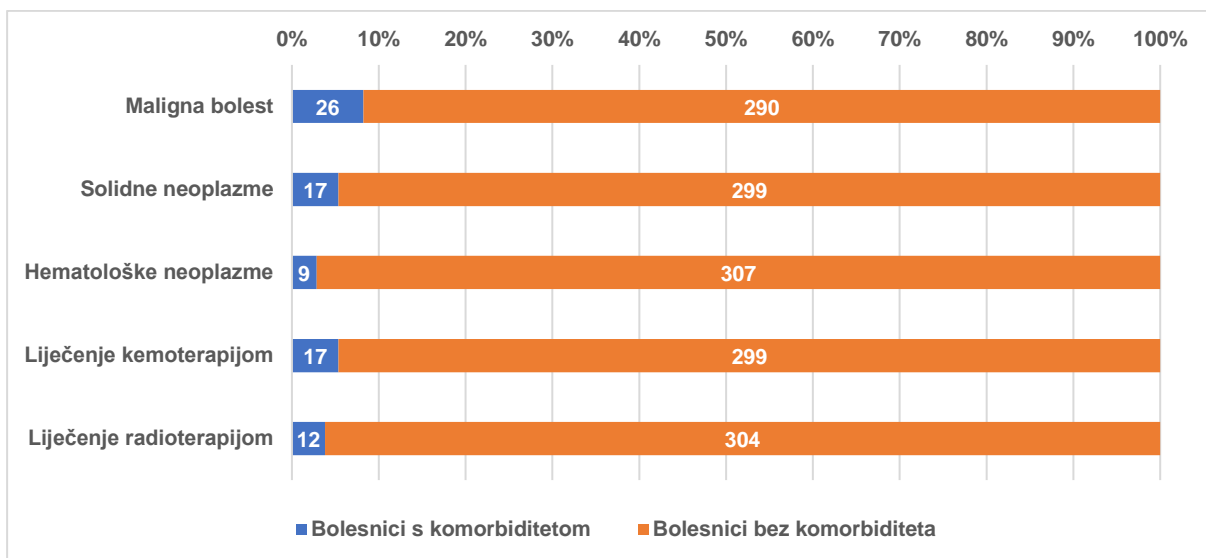
**Slika 5.13.** Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (drugi dio).

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB) je prethodno dijagnosticiran u 26,9% bolesnika. U velikoj većini slučajeva (njih 94,1%) riječ je bilo o A i B stupnju prema GOLD klasifikaciji. Bronhalna astma (blagog stupnja) je bila prisutna u 5,4% uključenih bolesnika. Rjeđi pulmološki komorbiditeti su uključivali: intersticijsku bolest pluća (1,3%), preboljelu plućnu emboliju (0,9%), apneju u snu (0,9%), te preboljelu tuberkulozu pluća (0,6%). Ni u jednog bolesnika nije bila prisutna kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH).



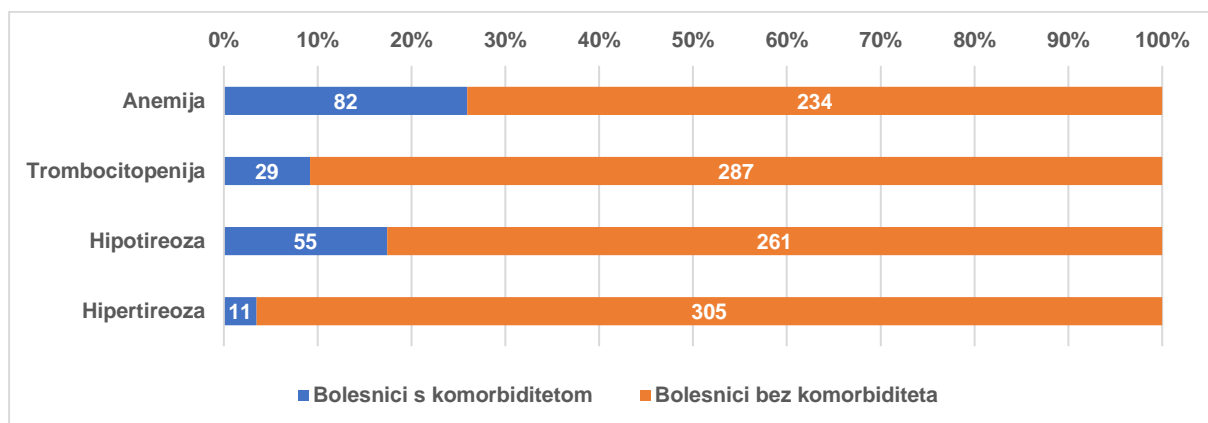
**Slika 5.14.** Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (treći dio).

Malignu bolest, s odmakom od barem pet godina prije uključanja u istraživanje, je prebolilo 6,0% bolesnika. U 73,1% slučajeva se radilo o solidnim neoplazmama, najčešće o karcinomu dojke, a u 26,9% o hematološkim neoplazmama, najčešće o različitim oblicima non-Hodgkinovog limfoma. Radioterapija je provedena u 46,1% bolesnika s malignom bolešću (odnosno 5,4% ukupne populacije), a različiti oblici kemoterapije u 65,4% bolesnika s malignom bolešću (odnosno 3,8% ukupne populacije).



**Slika 5.15.** Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (četvrti dio).

Poremećaj funkcije štitnjače je prethodno dijagnosticiran u petine uključenih bolesnika (njih 20,9%). U 83,3% slučajeva je bila riječ o hipotireozi s potrebom provođenja susptitucijske hormonske terapije. Blaga do umjerena (normocitna) anemija je bila prisutna u 25.9%, a blaga do umjerena trombocitopenija u 9,2% istraživane populacije.



**Slika 5.16.** Učestalost različitih komorbiditeta u istraživanoj populaciji bolesnika (peti dio).

Torakotomijskom operativnom zahvatu je podvrgnuto 15,5% bolesnika. U svim slučajevima se radilo o kardiokirurškim zahvatima s medijanom sternotomijom.

### 5.1.6. Porodična sklonost kardiovaskularnim oboljenjima u istraživanoj populaciji

U otprilike polovice bolesnika (odnosno 46,9%) je postojao anamnestički podatak o srčanim bolestima u porodici. Većina ih se odnosila na ishemijsku bolest srca, a samo u 8,4% njih (otprilike 1 u svakih 12) je ustanovljen porodični obrazac nasljeđivanja srčanog zatajivanja.

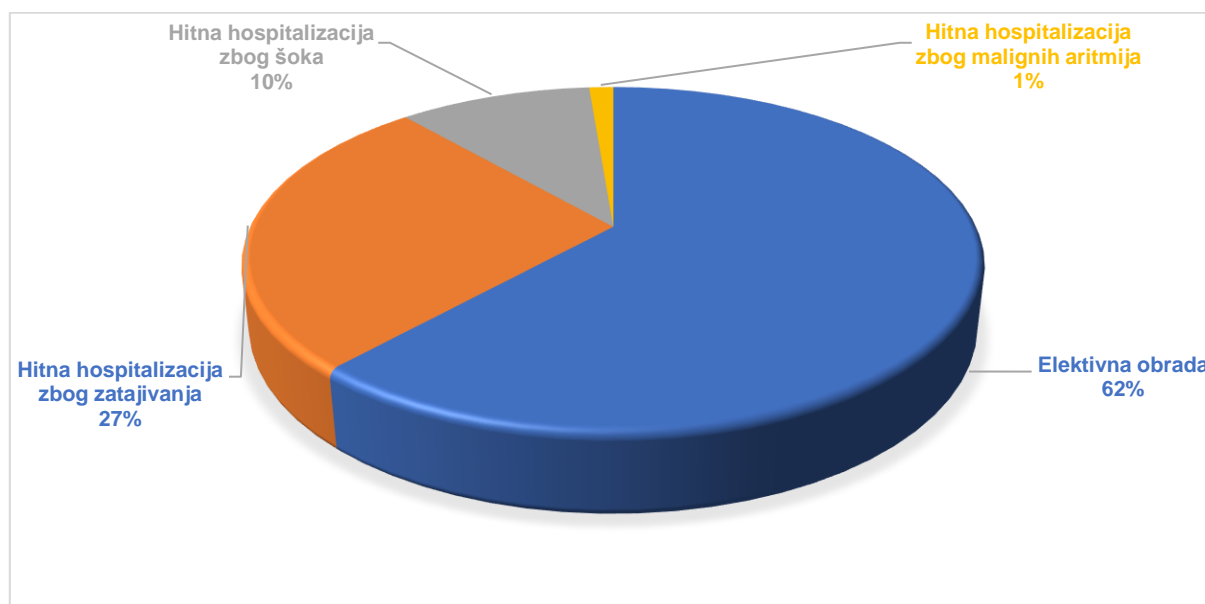
### 5.1.7. Štetne životne navike u istraživanoj populaciji

Petina bolesnika (odnosno 19,6%) je opisala umjerenu konzumaciju alkoholnih pića, a svega njih 10 (3,2%) su bili liječeni alkoholičari. Iako je bilo samo 13,3% aktivnih pušača, čak 42,1% su bili bivši pušači (s prosječno preko 20 *pack-years*).

## 5.2. KLINIČKE, ELEKTROKARDIOGRAFSKE, EHOKARDIOGRAFSKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE ISTRAŽIVANE POPULACIJE

### 5.2.1. Kliničke karakteristike istraživane populacije

Za sve uključene bolesnike prikupljeni su anamnestički podaci i medicinska dokumentacija. Velika većina bolesnika je inicijalno hospitalizirana radi elektivne dijagnostičke evaluacije (61,7%). Ostali (38,3%) su hitno hospitalizirani ili zbog akutizacije CHF-a, ili zbog kardiogenog šoka, ili zbog malignih aritmija. Razlozi inicijalne hospitalizacije su prikazani na Slici 5.17.



**Slika 5.17.** Razlozi inicijalne hospitalizacije bolesnika.

Iz perioda prije inicijalne kardiološke evaluacije izdvajaju se podaci o:

- Prosječno 3 hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja (HF);
- 16,8% bolesnika prethodno liječenih zbog plućnog edema i kardiogenog šoka;
- 19,7% bolesnika koji su prethodno primali inotropnu i 3,2% koji su prethodno primali vazopresornu terapiju;
- 80,6% bolesnika koji su prethodno liječeni parenteralnom diuretskom terapijom;
- 10,3% bolesnika koji su prethodno liječeni mehaničkom ventilacijom;
- 8,6% bolesnika koji su prethodno liječeni bubrežnom nadomjesnom terapijom.

Maligne aritmije i kardiorespiratorni arrest (s uspješnom provedenom kardiopulmonalnom reanimacijom) su dokumentirani u 15,2% bolesnika. U 21,4% nosioca ugradivog kardioverter defibrilatora (ICD-a) (koji čine 5,7% ukupne populacije) zabilježena je opravdana aktivacija antitahikardnog programa uređaja.

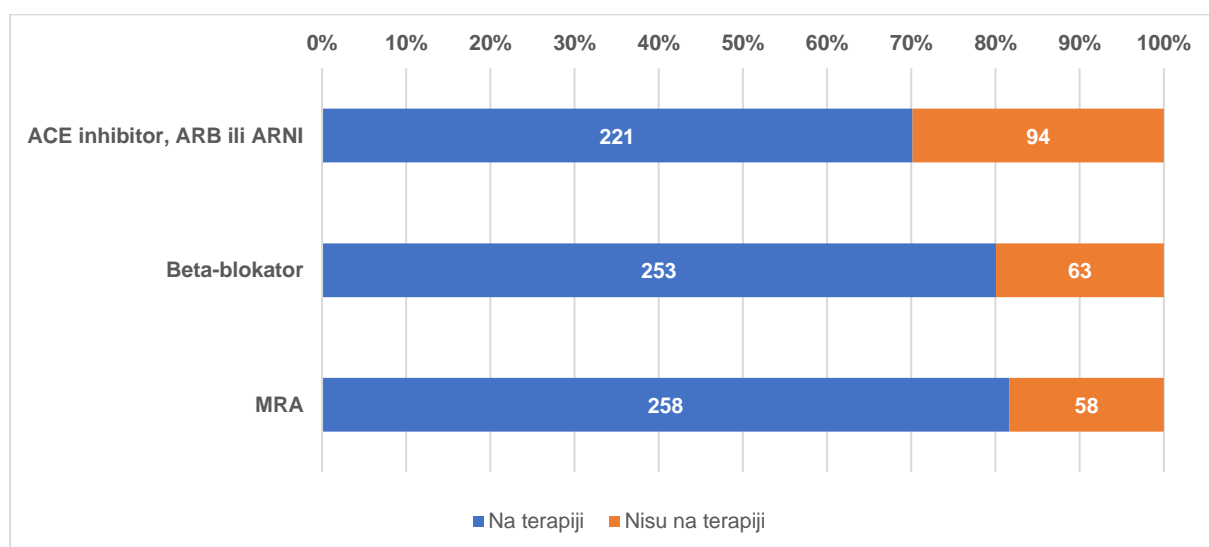
Sukladno uključnim kriterijima, prilikom inicijalne hospitalizacije svi bolesnici su bili značajno narušenog funkcijskog kapaciteta. Njih 68,4% su bili NYHA III, dok njih 31,6% su bili NYHA IV funkcijskog razreda.

Najizraženije tegobe na koje su se žalili bolesnici uključivale su dispneju (prisutnu u njih 88,9%), te ortopneju i paroksizmalnu noćnu dispneju (prisutnu u njih 52,8%). Osim navedenih simptoma ljevostranog srčanog zatajivanja, gotovo polovica bolesnika (njih ukupno 47,8%) je opisivala pojavljivanje simptoma i znakova desnostranog srčanog zatajivanja (perifernih edema, ascitesa i organomegalije).

Anginozne tegobe su bile prisutne u 31,5% bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom, odnosno u 11,0% ukupnog broja bolesnika. Najčešće (u 91,4% slučajeva) se radilo o blagim do umjerenim anginoznim tegobama, prvog do drugog stupnja prema *Canadiac Cardiology Society* (CCS).

Prosječni sistolički tlak mjeren prilikom prijema u inicijalnoj hospitalizaciji je bio  $107,34 \pm 15,69$  mmHg, dok je prosječni dijastolički tlak bio  $71,70 \pm 11,12$  mmHg. Prosječni indeks tjelesne mase u cjelokupne populacije je iznosio  $27,23 \pm 4,96$  kg/m<sup>2</sup>, te je bio viši u muškaraca nego u žena ( $27,49 \pm 4,62$  kg/m<sup>2</sup> prema  $25,97 \pm 6,22$  kg/m<sup>2</sup>, P=0,011).

Većina bolesnika, odnosno barem njih 70%, je uzimalo optimalnu medikamentnu terapiju CHF-a, a koja je uključivala inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitore), blokatore angiotenzinskih receptora (ARB-ove), angiotenzin receptor i neprilizin inhibitore (ARNI-je), beta-blokatore i antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MRA-ove). Slika 5.18. pokazuje učestalost uzimanja pojedinih skupina lijekova za CHF u istraživanoj populaciji.

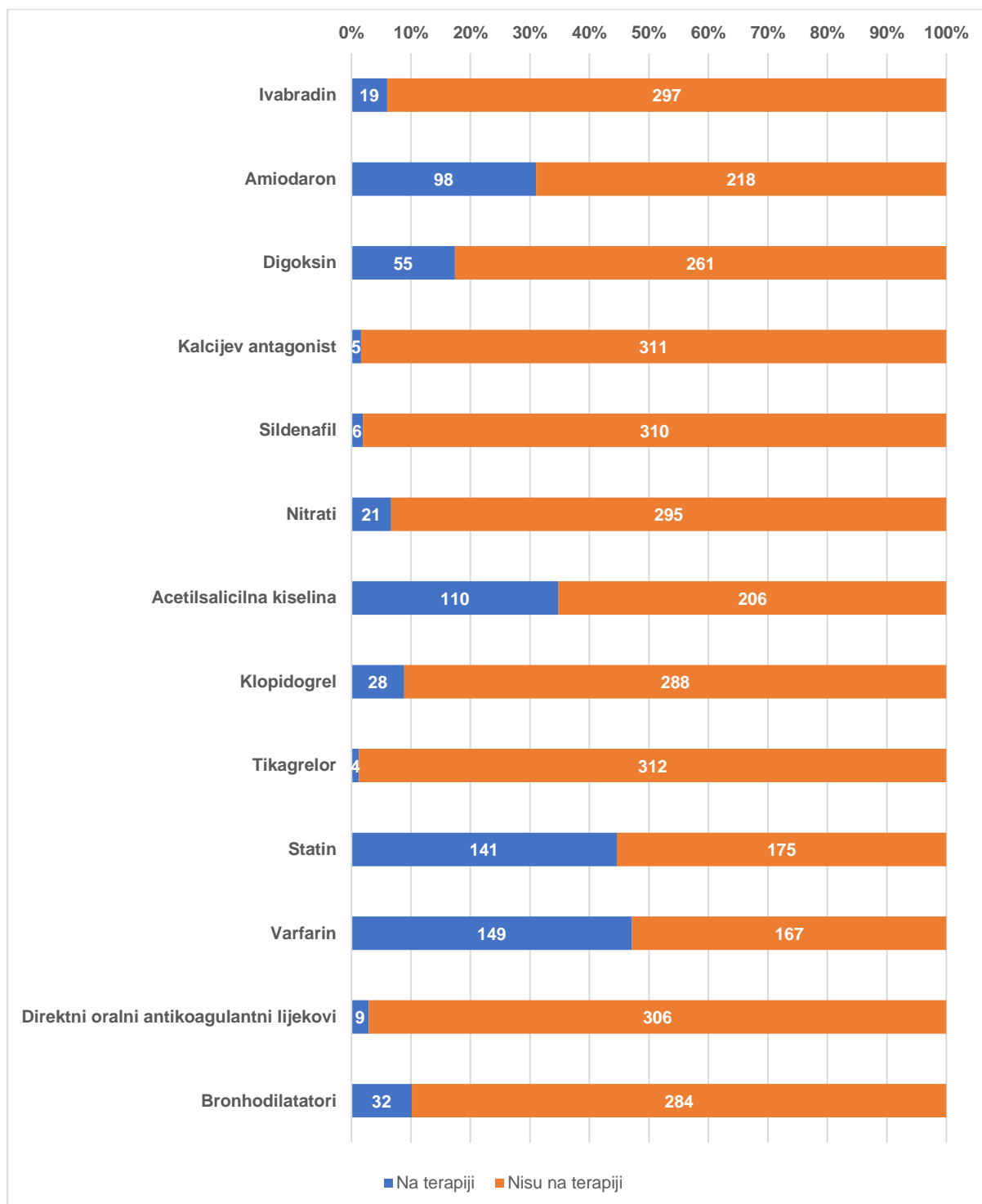


**Slika 5.18.** Učestalost uzimanja pojedinih skupina lijekova za kronično srčano zatajivanje u istraživanoj populaciji.



Svega 18,0% bolesnika nije imalo stalnu diuretsku terapiju. Svi ostali su bili na peroralnoj terapiji furosemidom s prosječnom dozom  $205,02 \pm 193,30$  mg.

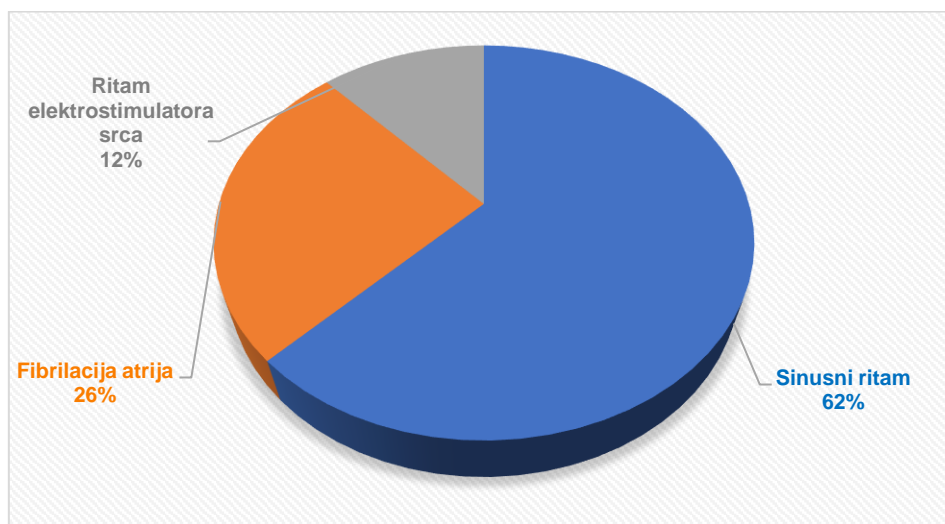
Učestalost ostalih (kardiološki relevantnih) skupina lijekova u istraživanoj populaciji je prikazana na Slici 5.19.



**Slika 5.19.** Učestalost uzimanja ostalih (kardiološki relevantnih) skupina lijekova u istraživanoj populaciji.

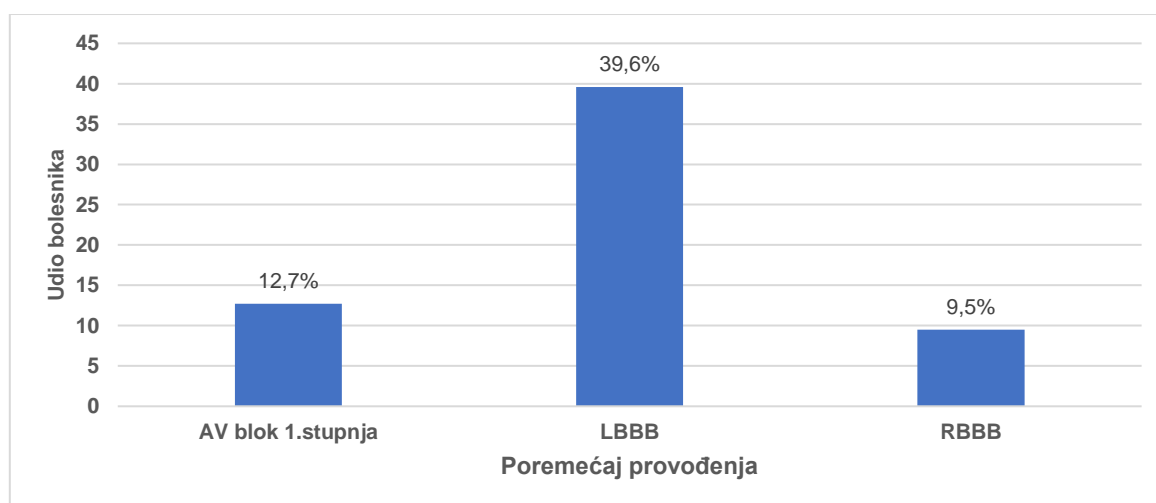
### 5.2.2. Elektrokardiografski nalazi u istraživanoj populaciji

Ulazni elektrokardiogrami (EKG) iz inicijalne hospitalizacije su prikupljeni za sve uključene bolesnike. Najčešći osnovni ritam je bio sinusni (SR, prisutan u 62,4% bolesnika). Slika 5.20. prikazuje udjele sinusnog ritma, FA i ritma ES-a srca kao osnovnog ritma u ulaznom EKG-u. Prosječna vrijednost frekvencije klijetke prilikom prijema je bila:  $80,83 \pm 17,28 \text{ min}^{-1}$ .



**Slika 5.20.** Osnovni ritam u ulaznom EKG-u u inicijalnoj hospitalizaciji.

Učestalost poremećaja provodnog sustava miokarda u ulaznom EKG nalazu je prikazana na Slici 5.21. Ista je u skladu s prethodno iznesenim podacima iz medicinske dokumentacije o poremećajima provodnog sustava miokarda u uključenih bolesnika.



**Slika 5.21.** Učestalost poremećaja u provodnom sustavu miokarda u istraživanoj populaciji.

Holter EKG-a je u inicijalnoj hospitalizaciji snimljen u 243 bolesnika (76,9% od ukupnog broja uključenih). Najčešći osnovni ritam je bio SR (prisutan u 49,4% bolesnika). FA je bila prisutna u četvrtine (njih 25,5%), a ritam ES-a srca u desetine bolesnika (njih 10,2%).

Prosječna frekvencija klijetki tijekom učinjenih snimanja je iznosila  $76,13 \pm 13,42 \text{ min}^{-1}$ . Ni u jednog bolesnika nisu zabilježene značajne pauze.

Između ulaznog EKG-a i Holtera EKG-a očekivano je postojala visoka korelacija nalaza ( $\rho=0,883$  i  $P<0,001$  za osnovni ritam;  $\rho=0,611$  i  $P<0,001$  za prosječnu frekvenciju).

U trećine bolesnika s nalazom Holtera EKG-a (odnosno njih 31%) prisutna je bila barem blaga do umjerena ventrikulska ektopična aktivnost (apsolutni broj VES veći od 1000 u 24h). Međutim, samo u njih 7,2% se radilo o značajnoj ventrikulskoj ektopiji (s udjelom ekstrasistola većim od 10% u 24h). U preko polovice bolesnika (preko 53,7%) zabilježena je barem jedna epizoda nsVT-a, dok je u svega sedmine njih (odnosno 14,4%) zabilježeno preko 10 epizoda.

Prosječni udio stimuliranih kompleksa u nosioca ES-a srca bio je  $93,61 \pm 11,71\%$ , s time da je najviša bila u nosioca CRT uređaja ( $94,78 \pm 8,27\%$ ) i dvokomornog ES-a srca ( $94,50 \pm 6,36\%$ ). U nosioca VVI ES-a srca udio stimuliranih kompleksa je bio ispod 80% (odnosno  $79,33 \pm 34,06\%$ ).

### 5.2.3. Nalazi funkcijskog testiranja u istraživanoj populaciji

Funkcijsko testiranje je u inicijalnoj hospitalizaciji provedeno u 237 bolesnika (odnosno u 75,0% od ukupnog broja uključenih u istraživanje). Sukladno uključnim kriterijima četiri petine bolesnika (njih 82,7%) su bili NYHA IIIa funkcijskog razreda, dok su preostali testirani bili iznimno narušenog kapaciteta (NYHA IIIb razreda). Tablica 5.4. prikazuje rezultate različitih testova korištenih u procjeni funkcijskog kapaciteta istraživane populacije bolesnika. Nije bilo statistički značajnog međudnosa između hodne pruge na 6-minutnom testu hoda (6MWT) i maksimalne potrošnje kisika ostvarene na spiroergometrijskom ( $\text{maxVO}_2$ ) odnosno na ergometrijskom testiranju.

**Tablica 5.4.** Nalazi različitih funkcijskih testova provedenih na istraživanoj populaciji.

	N	Udio u testiranoj i ukupnoj populaciji [%]	Prosječna vrijednost	SD
$\text{maxVO}_2$ na spiroergometrijskom testiranju [mL/kg/min.]	129	54,4/40,8	13,46	2,17
$\text{maxVO}_2$ na ergometrijskom testiranju [mL/kg/min.]	37	15,6/4,9	14,40	2,50
Hodna pruga na 6MWT-u [m]	163	68,8/51,6	394,19	124,48
Udio prijeđene u očekivanoj udaljenosti na 6MWT [m]			66,51	20,18

Spirometrijsko testiranje u inicijalnoj hospitalizaciji je učinjeno u 246 bolesnika (77,8% od ukupnog broja), dok su koeficijenti CO difuzije određeni u 227 bolesnika (71,8% od ukupnog broja). U testiranih bolesnika prosječne vrijednosti određivanih parametara su bile: forsirani vitalni kapacitet  $79,59 \pm 16,29\%$ ; forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi  $74,39 \pm 17,15\%$ ; omjer forsiranog izdisajnog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta  $75,15 \pm 10,02\%$ , faktor CO difuzije  $65,62 \pm 16,95\%$ .

U Tablicama 5.5.-5.7. je prikazana učestalost različitih stupnjeva poremećaja ventilacije u istraživanoj populaciji bolesnika.

**Tablica 5.5.** Učestalost opstruktivnih poremećaja ventilacije u istraživanoj populaciji.

		N	Udio u testiranima [%]	Udio u cjelokupnoj populaciji [%]
Stupanj opstruktivnog poremećaja ventilacije	Bez opstrukcije	157	63,8	49,7
	Blaga opstrukcija	65	26,4	20,6
	Umjerena opstrukcija	23	9,3	7,3
	Teška opstrukcija	1	0,4	0,3

**Tablica 5.6.** Učestalost restriktivnih poremećaja ventilacije u istraživanoj populaciji.

		N	Udio u testiranima [%]	Udio u cjelokupnoj populaciji [%]
Stupanj restriktivnog poremećaja ventilacije	Bez restrikcije	127	51,6	40,2
	Blaga restrikcija	80	32,5	25,3
	Umjerena restrikcija	33	13,4	10,4
	Teška restrikcija	6	2,4	1,9

**Tablica 5.7.** Učestalost poremećaja CO difuzije u istraživanoj populaciji.

		N	Udio u testiranima [%]	Udio u cjelokupnoj populaciji [%]
Stupanj poremećaja CO difuzije	Bez poremećaja	59	26,0	18,7
	Blago narušena	91	40,1	28,8
	Umjerena narušena	62	27,3	19,6
	Teško narušena	15	6,6	4,7

#### 5.2.4. Nalazi slikovnih metoda u istraživanoj populaciji

Svim uključenim bolesnicima je učinjen ultrazvuk (UZV) srca u inicijalnoj hospitalnoj evaluaciji. Sukladno ključnim kriterijima, sistolička i dijastolička funkcija lijeve klijetke (LV) je bila teško narušena, a što se razabiralo u prosječnoj ejeckijskoj frakciji (EF) koja je iznosila  $20,94 \pm 6,67\%$ , zatim u prosječnom stupnju dijastoličke disfunkcije (DD) koji se kretao prema restriktivnom punjenju, te u barem umjerenom, sekundarnom plućnoj hipertenziji s prosječnim sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji (PAP) koji je bio  $58,67 \pm 14,01$  mmHg. Funkcija desne klijetke (RV-a) je bila barem umjerenom narušena, a što se očitovalo u srednjoj vrijednosti *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) od  $13,23 \pm 4,73$  mm, zatim srednjoj vrijednosti *fractional area change* (FAC) od  $23,25 \pm 8,10\%$ , te u blago do umjerenom eleviranim vrijednostima tlakova punjenja (RAP) koji su iznosili  $12,93 \pm 5,60$  mmHg.

Shodno ključnim kriterijima, nije bilo bolesnika s teškom aortnom stenozom ili insuficijencijom (AS, odnosno AR), s teškom stenozom ili insuficijencijom plućnog zalistka (PS, odnosno PR), odnosno s teškom greškom aortne proteze. Također, nije bilo bolesnika sa stenozama mitralnog i trikuspidnog zalistka (MS, odnosno TS), odnosno s teškom greškom mitralne proteze. S druge strane polovica (51,9%) bolesnika se prezentirala s barem umjerenom mitralnom, a trećina (30,0%) s barem umjerenom trikuspidnom insuficijencijom (MR, odnosno TR). Detaljni prikaz vrijednosti ehokardiografskih parametara se nalazi u Tablicama 5.8.-5.11.

**Tablica 5.8.** Osnovni ehokardiografski nalazi u istraživanoj populaciji.

	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
LVIDd [mm]	72,16	10,21	40,00	102,00
EFLV [%]	20,94	6,67	5,00	35,00
Stupanj DD-a	2,64	0,66	1,00	3,00
FAC [%]	23,25	8,10	10,00	47,00
TAPSE [mm]	13,23	4,73	4,00	38,00
PAP [mmHg]	58,67	14,01	37,00	100,00
RAP [mmHg]	12,93	5,60	2,00	25,00

**Tablica 5.9.** Veličina srčanih šupljina prema ultrazvučnom nalazu u istraživanoj populaciji.

		Broj i udio [%] bolesnika			
		Lijeva klijetka	Lijeva pretklijetka	Desna klijetka	Desna pretklijetka
Veličina šupljine	Normalna	47 (14,8)	6 (1,9)	149 (47,2)	74 (23,4)
	Uvećana	269 (85,2)	310 (98,1)	167 (52,8)	242 (76,6)

**Tablica 5.10.** Udio valvularnih grešaka prema ultrazvučnom nalazu u istraživanoj populaciji (dio prvi).

		Broj i udio [%] bolesnika			
		AS	AR	PS	PR
Stupanj valvularne greške	Bez greške	305 (96,5)	269 (85,2)	0	290 (91,8)
	Blaga	6 (1,9)	38 (12,0)	0	12 (3,8)
	Umjerena	5 (1,6)	9 (2,8)	0	14 (4,4)
	Teška	0	0	0	0

**Tablica 5.11.** Udio valvularnih grešaka prema ultrazvučnom nalazu u istraživanoj populaciji (dio drugi).

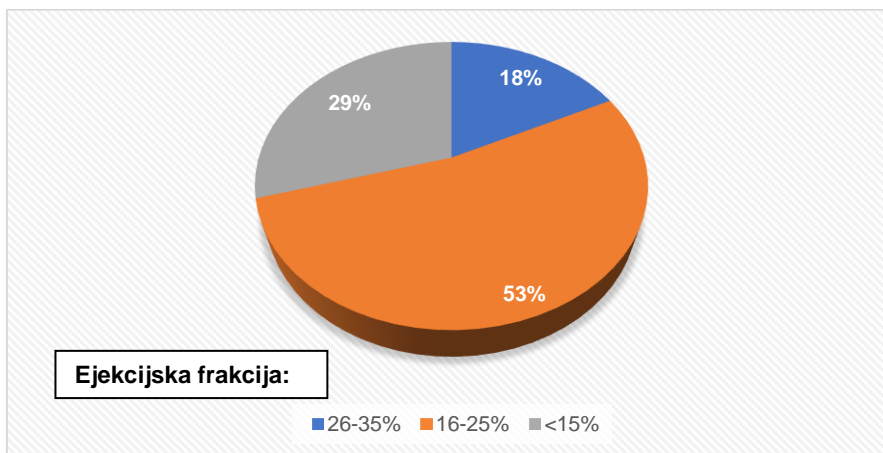
		Broj i udio [%] bolesnika			
		MS	MR	TS	TR
Stupanj valvularne greške	Bez greške	316 (100,0)	33 (10,4)	316 (100,0)	73 (24,7)
	Blaga	0	84 (26,6)	0	121 (38,3)
	Blaga do umjerena	0	35 (11,1)	0	22 (7,0)
	Umjerena	0	86 (27,2)	0	56 (17,7)
	Umjerena do teška	0	28 (8,9)	0	15 (4,7)
	Teška	0	50 (15,8)	0	24 (7,6)

U 59 bolesnika (18,7% od ukupnog broja), osim ultrazvučne evaluacije, u sklopu inicijalne hospitalizacije, učinjena je i magnetna rezonancija srca (MRI). Nalazi navedene su potvrdili dilataciju i (prosječno) znatno narušenu sistoličku funkciju obje klijetke s EFLV  $20,19 \pm 6,65\%$ , odnosno s EF desne klijetke (RV)  $32,32 \pm 13,09\%$ . U većine bolesnika kojima je učinjena MRI (njih 79,4%) ustanovljene su i fibrozne promjene miokarda. Detaljni prikaz nalaza magnetne rezonancije, koji uključuje enddiastoličke i endsistoličke volumene (LVEDV i LVESV, odnosno RVEDV i RVESV), udarne volumene (LV SV i RV SV), te ejekcijske frakcije obje klijetke (EFLV i EFRV) se nalazi u Tablici 5.12.

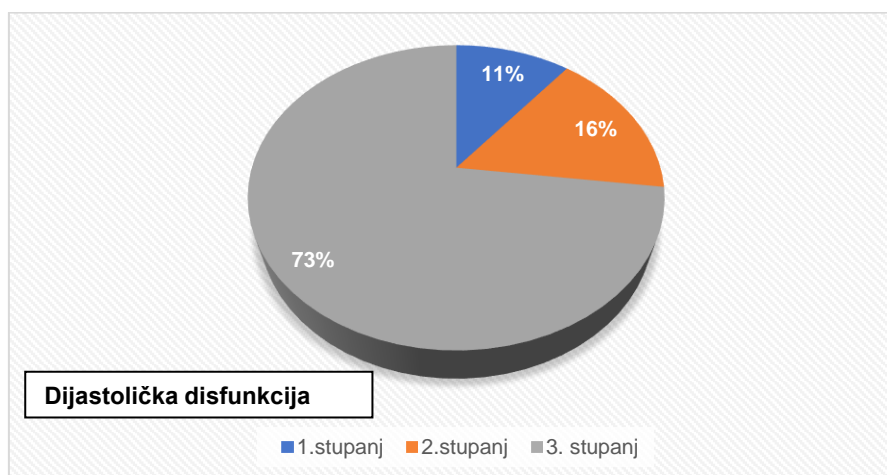
**Tablica 5.12.** Parametri veličine i funkcije obje klijetke prema nalazima magnetne rezonancije.

	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
EFLV [%]	20,19	6,65	10,00	35,00
LVESV [mL]	295,75	118,85	128,00	674,00
LVEDV [mL]	367,68	132,06	146,00	749,00
LV SV [mL]	68,11	26,12	18,00	149,00
EFRV [%]	32,32	13,09	10,00	64,00
RVESV [mL]	145,00	74,93	26,00	293,00
RVEDV [mL]	203,86	84,43	64,00	396,00
RV SV [mL]	58,59	27,51	22,00	166,00

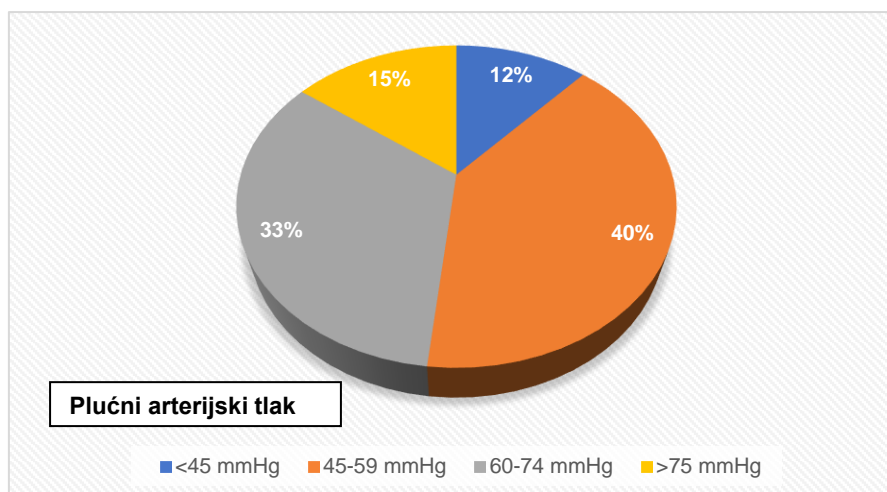
Na Slikama 5.22.-5.24. nalazi se prikazana distribucija različitih stupnjeva EFLV-a, DD-a i PAP-a u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.22.** Udio bolesnika prema stupnjevima EFLV-a.



**Slika 5.23.** Udio bolesnika prema stupnjevima DD-a.



**Slika 5.24.** Udio bolesnika prema stupnjevima procijenjenog sistoličkog PAP-a.



### 5.2.5. Laboratorijski nalazi u istraživanoj populaciji

Prosječne vrijednosti nalaza krvne slike iz inicijalne hospitalizacije nisu ukazivale na prevalentnu prisutnost poremećaja u broju eritrocita i trombocita u istraživanoj populaciji. Ipak, blaga do umjerena anemija je bila prisutna u petine, a blaga trombocitopenija u desetine bolesnika. Nije se razabiralo niti poremećaja u broju leukocita koji bi ukazivao na povećanu učestalost upalnog zbivanja popraćenog leukemoidnom reakcijom u inicijalnoj hospitalizaciji.

Srednje vrijednosti inicijalno određivanih parametara bubrežne funkcije su govorile u prilog umjerenog kroničnog bubrežnog zatajivanja u istraživanoj populaciji (dominantno trećeg stupnja), međutim bez značajnog poremećaja elektrolitskog statusa. Ipak, u desetine bolesnika je bilo prisutno i uznapredovalo bubrežno zatajivanje četvrtog i petog stupnja. U sklopu blage jetrene lezije kardijalne etiologije, prosječne vrijednosti jetrenih enzima u istraživanoj populaciji su bile blago elevirane. Srednje vrijednosti CRP-a kod inicijalnog prijema su bile tek minimalno elevirane, čime se isključilo relevantno akutno upalno zbivanje, a što je u skladu i s normalnim, prethodno spomenutim, srednjim vrijednostima broja leukocita kod prijema. Prosječne vrijednosti lipidograma su isključivale prevalentan poremećaj metabolizma masti, ipak uz osminu bolesnika s povišenim vrijednostima LDL-a. Srednje vrijednosti ferograma nisu govorile u prilog značajnog poremećaja metabolizma željeza, poput sideropenije, a što je u skladu i s prosječno normalnim vrijednostima hemoglobina. Prosječne vrijednosti hormona štitnjače su bile normalne, čime je isključeno postojanje prevalentnog poremećaja metabolizma istih (hipotireoze, odnosno hipertireoze).

Znatno povišene srednje vrijednosti NT-proBNP-a su ukazivale na težak CHF kod prijema u inicijalnoj hospitalizaciji, dok su tek blago povišene srednje vrijednosti troponina T isključivale relevantni akutni koronarni sindrom (tipa I.).

U Tablicama 5.13.-5.16. su prikazane prosječne vrijednosti svih određivanih laboratorijskih nalaza. Krvna slika, opća biokemija, te razine NT-proBNP-a i troponina T su određene u svih bolesnika, dok je posebna biokemija određena u tri četvrtine bolesnika. Na Slikama 5.25.-5.32. su prikazane distribucije klinički relevantnih laboratorijskih parametara.

**Tablica 5.13.** Prikaz prosječnih vrijednosti parametara krvne slike u istraživanoj populaciji.

	Prosjek	SD	Min. vrijednost	Maks. vrijednost
Hemoglobin [g/L]	139,81	16,13	94,00	178,00
MCV [fL]	89,75	6,71	65,50	112,70
Leukociti [ $\times 10^9/L$ ]	7,82	2,04	4,00	14,32
Neutrofili [%]	68,41	8,48	42,50	89,00
Limfociti [%]	19,96	7,57	4,00	48,70
Trombociti [ $\times 10^9/L$ ]	201,09	67,55	82,00	603,00
MPV [fL]	9,63	1,09	6,70	12,90

\*hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), broj leukocita, udio neutrofila, udio limfocita, broj trombocita, mean platelet volume (MPV)

**Tablica 5.14.** Prikaz prosječnih vrijednosti parametara standardne biokemije u istraživanoj populaciji.

	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
Kreatinin [ $\mu\text{mol/L}$ ]	128,01	68,56	55,00	765,00
eGFR [ $\text{mL/min./1.73m}^2$ ]	60,04	20,59	7,00	128,00
Ureja [ $\text{mmol/L}$ ]	9,60	4,79	3,20	40,70
Kalij [ $\text{mmol/L}$ ]	4,30	0,55	3,00	6,60
Natrij [ $\text{mmol/L}$ ]	137,28	4,26	117,00	147,00
GUK [ $\text{mmol/L}$ ]	6,45	2,83	2,40	21,70
Bilirubin [ $\mu\text{mol/L}$ ]	25,22	19,86	3,00	158,00
AST [U/L]	100,35	603,41	8,00	8631,00
ALT [U/L]	119,03	553,01	7,00	6947,00
GGT [U/L]	104,80	110,24	9,00	912,00
ALP [U/L]	92,66	44,29	29,00	322,00
LDH [U/L]	248,03	193,25	96,00	2400,00
CK [U/L]	127,29	356,40	19,00	5811,00
CRP [mg/L]	7,65	7,67	0,30	30,00

\* kreatinin, procijenjena glomerularna filtracija (eGFR), ureja, kalij, natrij, glukoza u krvi (GUK), bilirubin, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), gama-glutamil transferaza (GGT), alkalna fosfataza (ALP), laktat dehidrogenaza (LDH), kreatinin kinaza (CK), C-reaktivni protein (CRP)

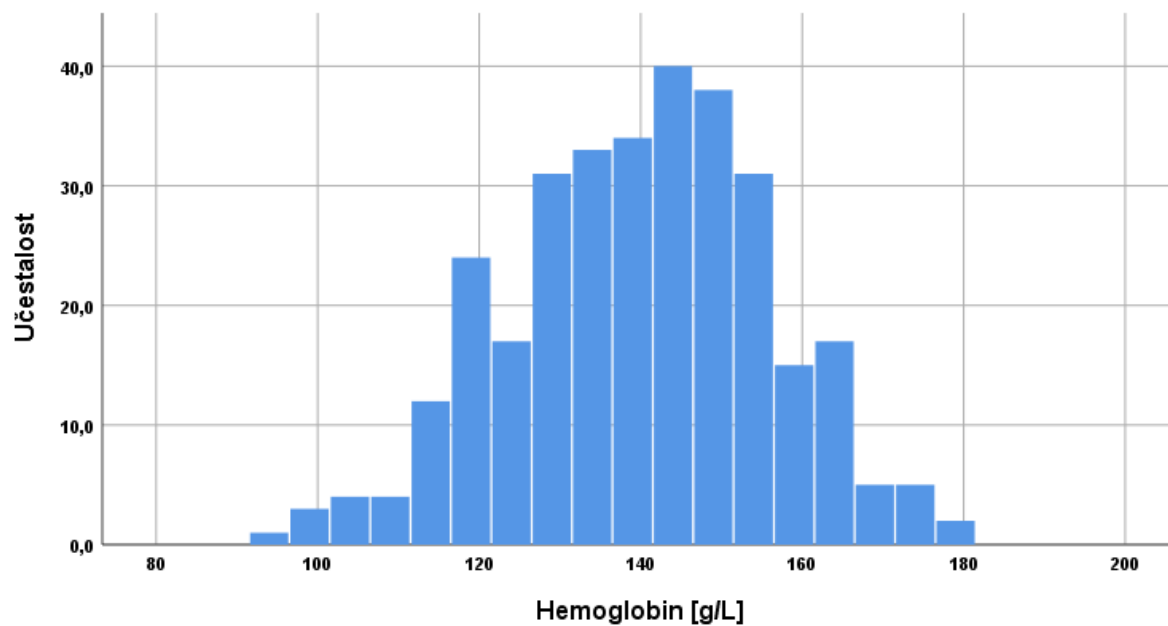
**Tablica 5.15.** Prikaz prosječnih vrijednosti parametara posebne biokemije u istraživanoj populaciji.

	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
LDL [ $\text{mmol/L}$ ]	2,30	0,93	0,52	6,07
HDL [ $\text{mmol/L}$ ]	0,99	0,39	0,10	2,82
Uk. kolesterol [ $\text{mmol/L}$ ]	3,87	1,20	1,50	8,10
Trigliceridi [ $\text{mmol/L}$ ]	1,26	0,63	0,40	6,12
T4 [nmol/L]	118,55	36,43	48,00	180,50
TSH [mIU/L]	3,52	1,41	0,10	5,20
Željezo [ $\mu\text{mol/L}$ ]	15,10	7,59	4,00	55,00
UIBC [ $\mu\text{mol/L}$ ]	49,66	14,90	15,00	91,00
TIBC [ $\mu\text{mol/L}$ ]	64,77	13,50	27,00	116,00
Feritin [mcg/L]	269,22	401,08	15,50	2461,00
GFR [ $\text{mL/min.}$ ]	58,74	27,11	1,50	150,00

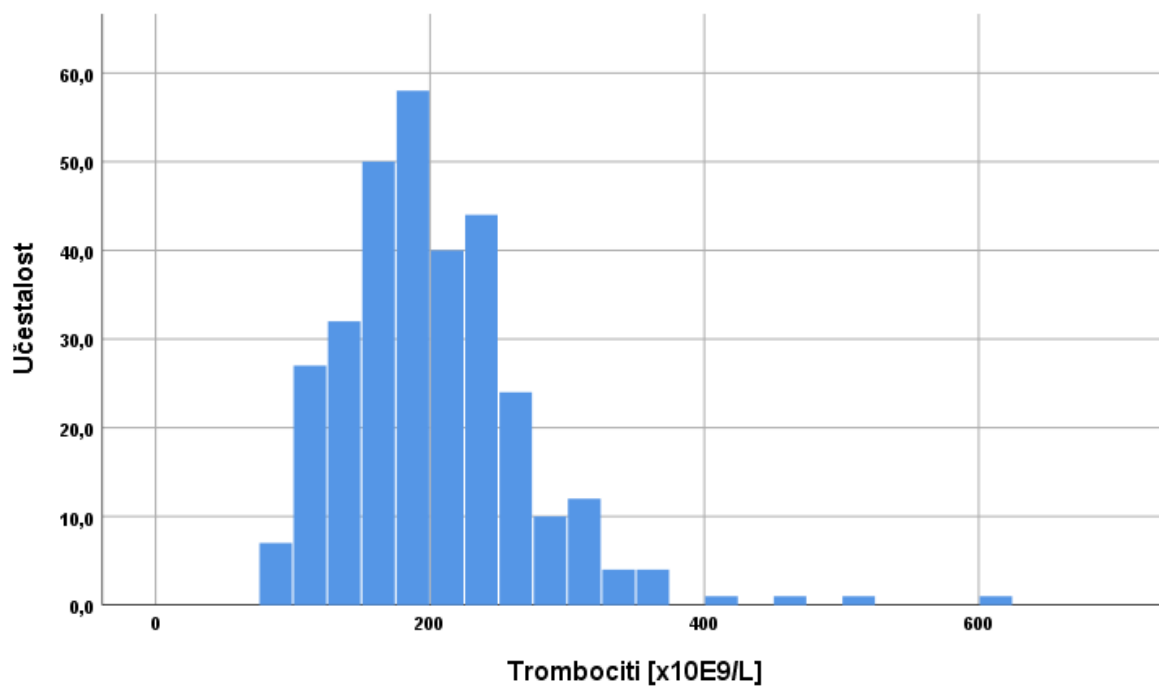
\* low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), ukupni kolesterol, trigliceridi, tiroksin (T4), tireotropin (TSH), željezo, total iron binding capacity (TIBC), unsaturated iron binding capacity (UIBC), feritin i klirens kreatinina

**Tablica 5.16.** Prikaz prosječnih serumskih razina troponina T i N-terminal proB natriuretic peptidea (NT-proBNP) u istraživanoj populaciji.

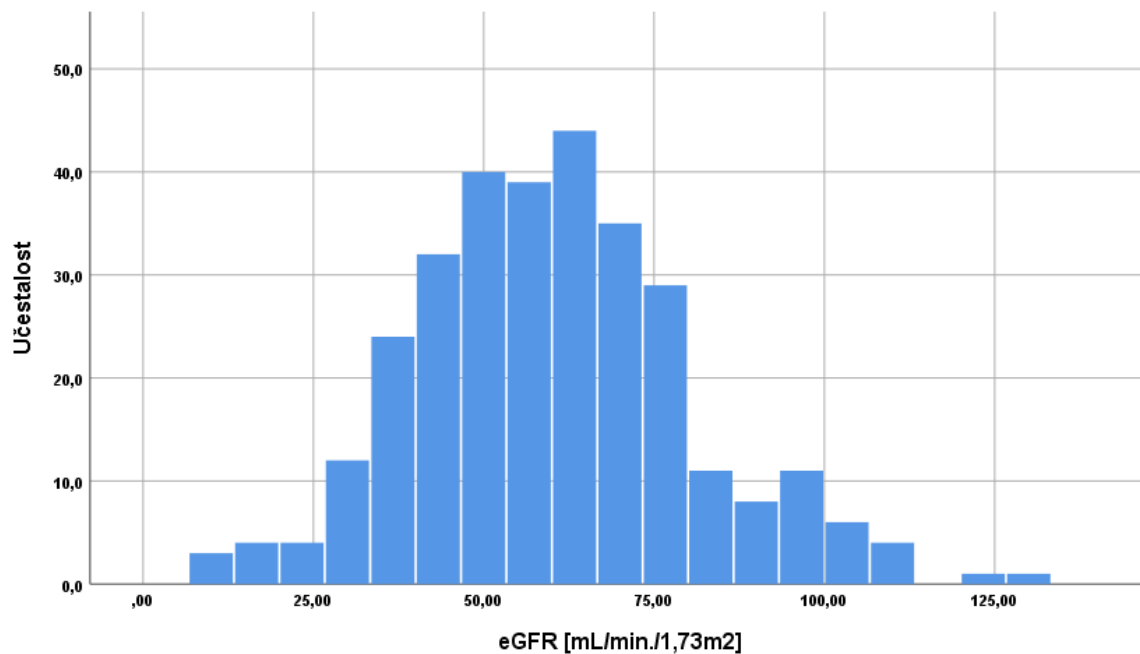
	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
NT-proBNP [ng/L]	5944,99	6461,22	353,00	35000
Troponin T [ng/L]	36,68	25,82	3,00	397,00



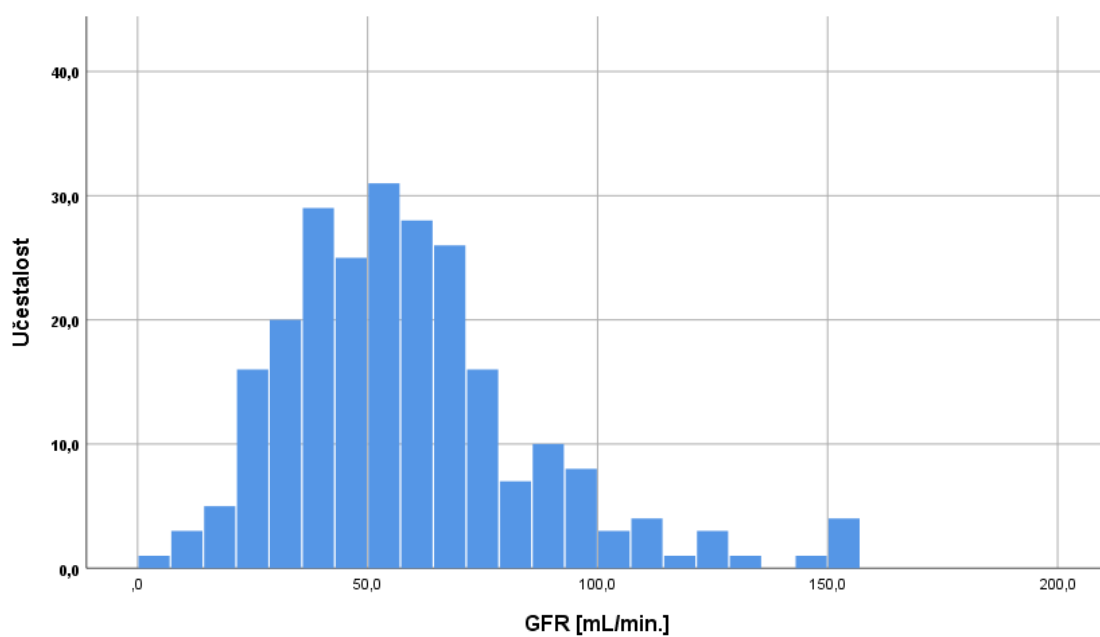
**Slika 5.25.** Distribucija koncentracije Hb-a u istraživanoj populaciji.



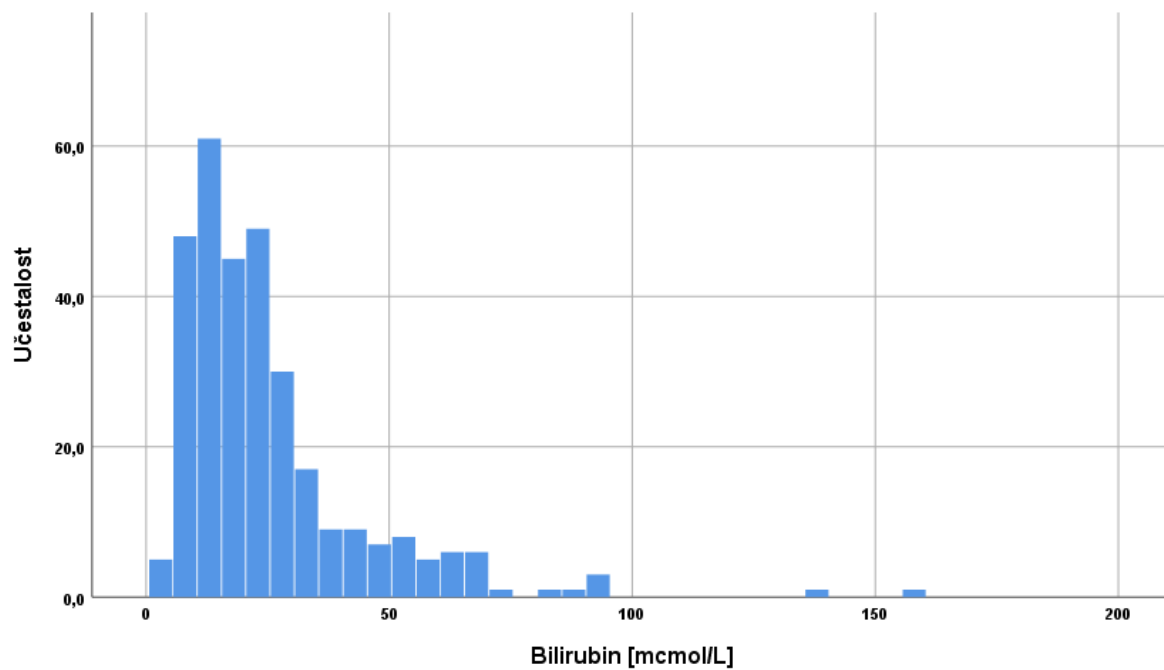
**Slika 5.26.** Distribucija broja trombocita u istraživanoj populaciji.



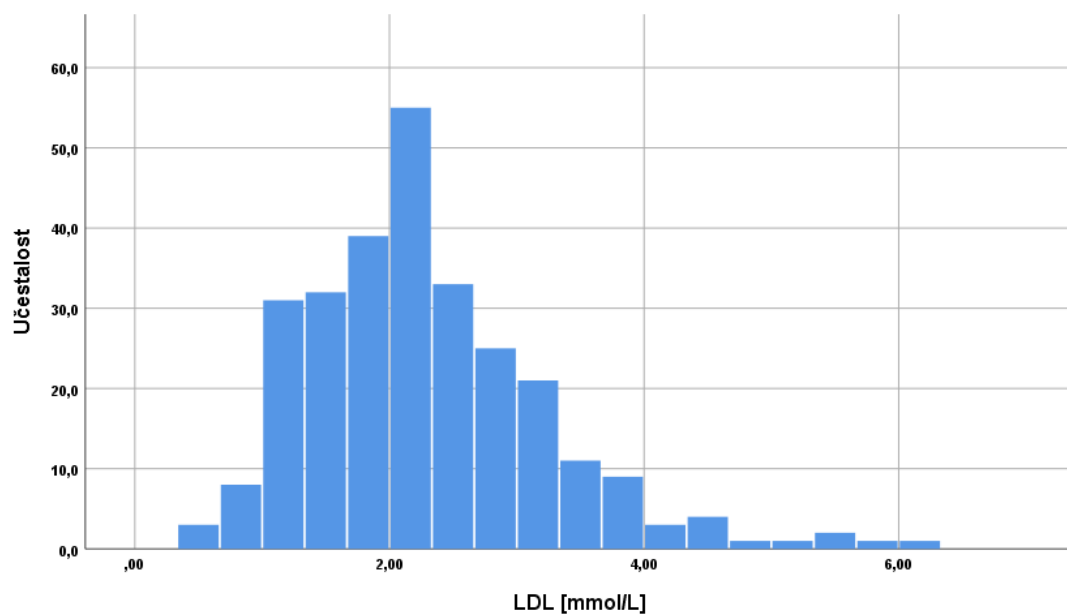
**Slika 5.27.** Distribucija vrijednosti eGFR-a u istraživanoj populaciji.



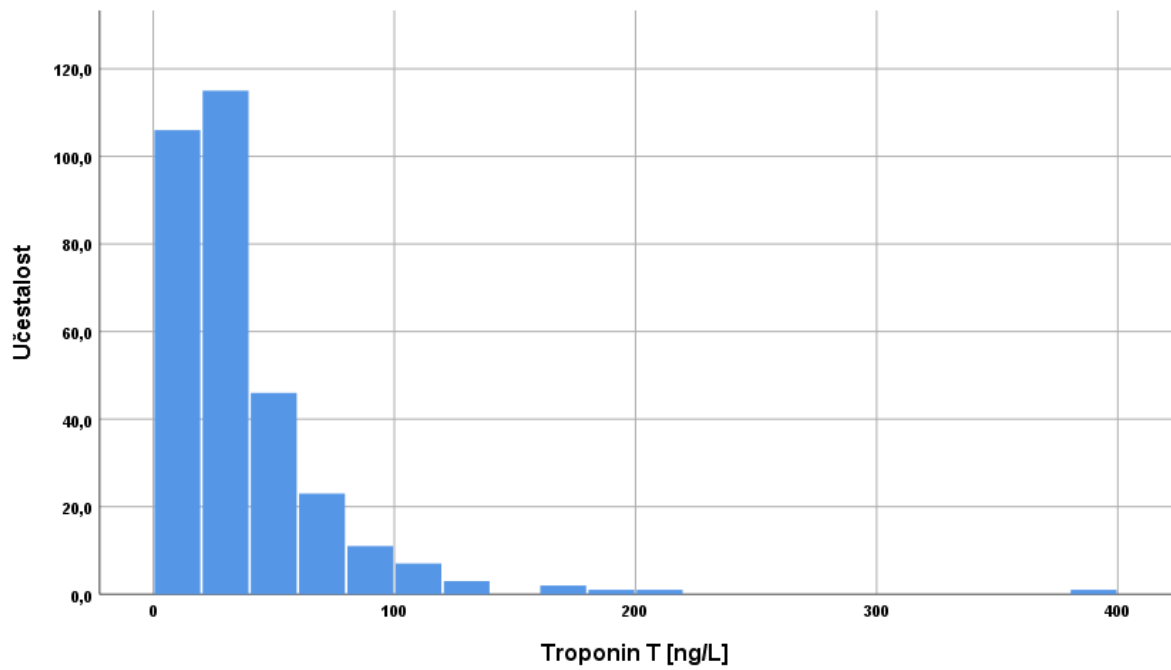
**Slika 5.28.** Distribucija vrijednosti GFR-a u istraživanoj populaciji.



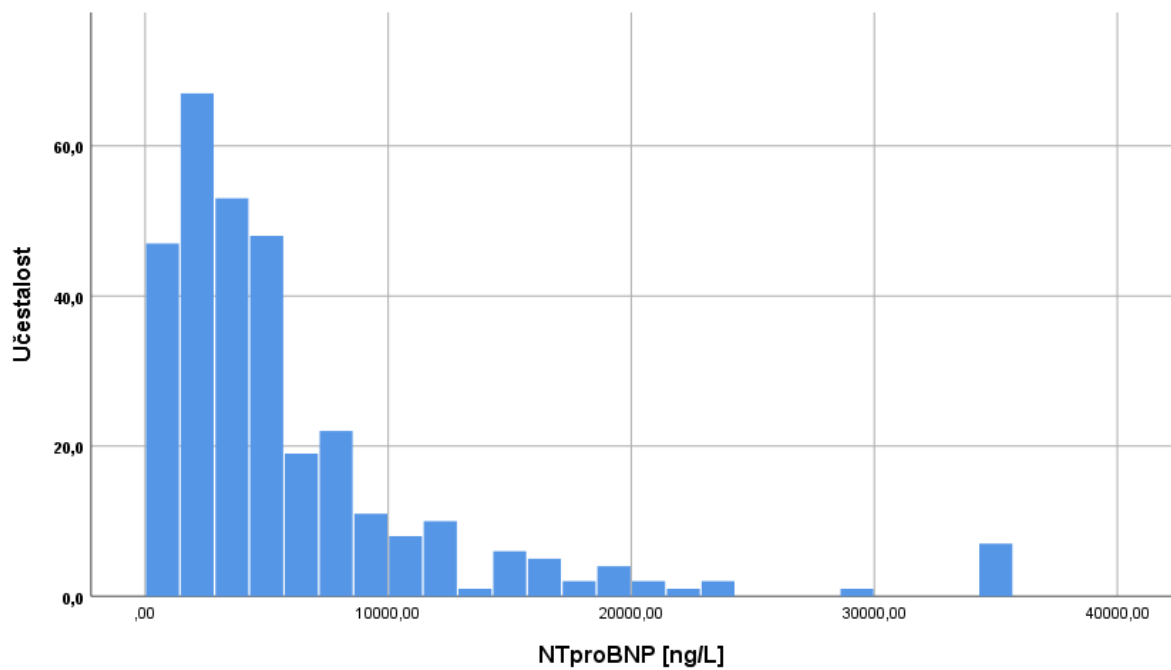
**Slika 5.29.** Distribucija serumskih koncentracija bilirubina u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.30.** Distribucija serumskih koncentracija LDL-a u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.31.** Distribucija serumskih razina troponina T u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.32.** Distribucija serumskih razina NT-proBNP-a u istraživanoj populaciji.

### **5.3. MEĐUODNOSI KLINIČKI RELEVANTNIH PARAMETARA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI**

Analiza međudnosa je obuhvatila demografske i kliničke karakteristike, te elektrokardiografske, funkcijske, ehokardiografske i laboratorijske nalaze istraživane populacije bolesnika iz inicijalne hospitalizacije. Po učinjenoj ekstenzivnoj obradi, za svaku od navedenih skupina su odabrani reprezentativni primjeri parametara, a rezultati kojih su izdvojeni i prikazani u ovom poglavlju.

Prikazani podaci uključuju međudnose:

- Dobi, spola i indeksa tjelesne mase (BMI-a) (od demografskih parametara);
- Etiologije CHF-a (stratificirane u ishemijsku i neishemijsku), NYHA funkcijskog razreda, inicijalne prezentacije u akutizaciji CHF-a, inicijalne prezentacije u kardiogenom šoku, te prethodne terapije ACE inhibitorom, beta-blokatorom, MRA-om i furosemidom (od kliničkih parametara);
- Osnovnog ritma u EKG-u, te prosječne frekvencije klijetki, broja VES i epizoda nsVT-a u Holteru EKG-a (od parametara iz elektrokardiografskih nalaza);
- hodne pruge na 6MWT-u i maxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju, te stupnjeve poremećaja ventilacije i CO difuzije (od parametara iz nalaza funkcijskog testiranja);
- LVIDd-a, EFLV-a, DD-a, TAPSE-a, FAC-a, veličine LA, stupnja MR i stupnja TR (od parametara iz ehokardiografskih nalaza);
- Hb-a, GFR-a, bilirubina, troponina T i NT-proBNP-a (od parametara iz laboratorijskih nalaza).

### 5.3.1. Međuodnosi demografskih karakteristika

Značajni međuodnosi demografskih i kliničkih karakteristika istraživane populacije bolesnika su prikazani u Tablici 5.17. Udjeli muškaraca i žena, te razlike u vrijednostima dobi i BMI-a prema različitim kliničkim karakteristikama bolesnika su prikazane u Tablici 5.18.

**Tablica 5.17. Značajni međuodnosi demografskih i kliničkih karakteristika u istraživanoj populaciji.**

	Dob		Ženski spol		BMI	
	r	P	$\phi/r$	P	r	P
Ishemijska etiologija CHF-a	0,248**	<0,001	-0,198**	<0,001	NS	NS
NYHA razred	-0,124*	0,027	NS	NS	-0,182**	0,001
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	-0,250**	<0,001	NS	NS	-0,157**	0,005
Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom	-0,149**	0,008	NS	NS	-0,163**	0,004
ACE inhibitor u terapiji	NS	NS	-0,124*	0,028	NS	NS
Beta-blokator u terapiji	0,133*	0,018	NS	NS	0,181**	0,001
MRA u terapiji	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Doza furosevida u terapiji	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Od prikazanih značajnih međuodnosa, ističe se pozitivna korelacija dobi s ishemijskom etiologijom CHF-a, negativna korelacija dobi s inicijalnom prezentacijom akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom, zatim negativna korelacija ženskog spola s ishemijskom etiologijom CHF-a, te negativna korelacija BMI-ja s NYHA razredom i inicijalnom prezentacijom akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom.



**Tablica 5.18.** Udjeli muškaraca i žena, te razlike u vrijednostima dobi i BMI-a prema različitim kliničkim karakteristikama u istraživanoj populaciji.

		Dob [godine]			Spol [udjeli u ukupnom broju muškaraca, odnosno žena]			BMI [kg/m <sup>2</sup> ]		
		Prosjek	SD	P	Muški	Ženski	P	Prosjek	SD	P
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	54,03	11,2	<0,001	60,54%	85,45%	<0,001	27,14	5,36	NS
	Da	59,32	6,93		39,46%	14,55%		27,39	4,11	
NYHA kod prijema	III	56,75	9,31	0,027	68,97%	65,45%	NS	27,84	4,85	0,001
	IV	54,03	11,79		31,03%	34,55%		25,91	4,95	
Prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	57,84	8,62	<0,001	63,60%	60,00%	NS	27,83	4,85	0,002
	Da	52,56	11,79		36,40%	40,00%		26,22	5,00	
Prezentacija kardiogenim šokom	Ne	56,40	9,45	0,008	90,42%	87,27%	NS	27,50	4,92	0,004
	Da	51,36	14,89		9,58%	12,73%		24,83	4,70	
ACE inhibitor u terapiji	Ne	55,73	10,59	NS	40,23%	56,36%	0,028	26,79	4,82	NS
	Da	56,01	9,96		59,77%	43,64%		27,56	5,04	
MRA u terapiji	Ne	55,73	10,56	NS	18,39%	18,18%	NS	27,46	4,73	NS
	Da	55,92	10,16		81,61%	81,82%		27,18	5,01	
Beta-blokator u terapiji	Ne	53,17	12,60	0,018	19,54%	21,82%	NS	25,43	4,15	0,002
	Da	56,56	9,44		80,46%	78,18%		27,67	5,05	

NS – nesignifikantno

Kao što je prikazano, ishemijska etiologija CHF-a je bila češća u starijih bolesnika, te u muškaraca. Lošiji funkcijski razred, te prezentacija akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom je bila češća mlađih bolesnika, te u onih s nižim BMI-jom.

U odnosima između demografskih karakteristika i parametara elektrokardiografskih nalaza izdvaja se jedino razlika u dobi bolesnika u ovisnosti o osnovnom ritmu u EKG-u (s prosječnom dobi onih u SR-u od 54,80±10,46 godina, onih u FA od 59,13±7,97 godina, te onih u ritmu ES-a srca 58,24±9,83 godina, P=0,004).

U odnosima demografskih karakteristika s parametrima funkcijskog testiranja, viša životna dob i ženski spol su bili povezani s nižom hodnom prugom na 6MWT-u (međutim, bez razlike kod uzimanja udjela prehodane u očekivanoj hodnoj pruži za dob i spol). Nije bilo značajnog međudnosa s maxVO<sub>2</sub> na ergometrijskom, odnosno spiroergometrijskom testiranju, niti sa stupnjem poremećaja ventilacije i CO difuzije.

Značajni međudnosni demografskih i ehokardiografskih parametara su prikazane u Tablici 5.19., dok su vrijednosti onih parametara koji su se razlikovali među muškarcima i ženama prikazane u Tablici 5.20.

**Tablica 5.19.** Značajni međudnosni demografskih i ehokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.

	Dob		Ženski spol		BMI	
	ρ	P	r	P	ρ	P
LVIDd	NS	NS	-0,322**	<0,001	NS	NS
EFLV	0,120*	0,034	0,181**	0,001	0,155**	0,006
Stupanj DD-a	NS	NS	-0,127*	0,026	NS	NS
FAC	NS	NS	0,231*	0,012	NS	NS
TAPSE	0,129*	0,047	NS	NS	NS	NS
Veličina LA	0,133*	0,019	NS	NS	NS	NS
Stupanj MR-a	NS	NS	NS	NS	-0,179**	0,002
Stupanj TR-a	NS	NS	0,170**	0,003	-0,192**	0,001

NS – nesignifikantno, \* P<0,05; \*\*P<0,01

**Tablica 5.20.** Vrijednosti ehokardiografskih parametara prema spolu.

	Muškarci		Žene		P
	Prosjek	SD	Prosjek	SD	
LVIDd [mm]	73,56	9,63	65,04	10,17	<0,001
EFLV [%]	20,43	6,57	23,48	6,67	0,003
Stupanj DD-a	2,67	0,62	2,45	0,81	NS
FAC [%]	22,53	7,8	28,13	8,73	0,012
TAPSE [cm]	13,15	4,76	13,64	4,57	NS
Stupanj MR-a	1,71	0,85	1,63	0,99	NS
Stupanj TR-a	1,14	0,87	1,55	0,98	0,003

NS – nesignifikantno

Temeljem prikazanoga, viša životna dob je korelirala s boljom sistoličkom funkcijom obje klijetke. Muški spol je bio povezan s većim LV-om i s višim stupnjem dijastoličke disfunkcije, dok je ženski spol bio povezan s boljom sistoličkom funkcijom obje klijetke, te višim stupnjem TR-a. Viši BMI je bio u pozitivnom međudnosu sa sistoličkom funkcijom LV-a, te u negativnom međudnosu sa stupnjem MR-a i TR-a.

Značajni međudnosi demografskih i laboratorijskih parametara su prikazane u Tablici 5.21., dok su vrijednosti onih parametara koji su se razlikovali među muškarcima i ženama prikazani u Tablici 5.22.

**Tablica 5.21.** Značajni međudnosi demografskih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.

	Dob		Ženski spol		BMI	
	$\rho$	P	r	P	$\rho$	P
Hb	NS	NS	-0,249**	<0,001	NS	NS
GFR	-0,241**	<0,001	NS	NS	0,130*	0,044
Bilirubin	NS	NS	NS	NS	-0,116*	0,042
Troponin T	0,113*	0,044	NS	NS	NS	NS
NT-proBNP	NS	NS	NS	NS	-0,315**	<0,001

NS – nesignifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

**Tablica 5.22.** Vrijednosti laboratorijskih parametara prema spolu.

	Spol				P
	Muškarci		Žene		
	Prosjek	SD	Prosjek	SD	
Hb [g/L]	141,65	15,96	130,91	13,97	<0,001
GFR [mL/min.]	59,97	27,66	52,91	23,76	NS
Bilirubin [ $\mu$ mol/L]	25,84	20,41	22,26	16,82	NS
Troponin T [ng/L]	37,12	34,68	34,60	41,09	NS
NT-proBNP [ng/L]	5680,15	6005,71	7201,79	8241,08	NS

NS – nesignifikantno

Iz prikazanoga se izdvajaju: povezanost lošije bubrežne funkcije i viših serumskih razina troponina T s dobi, zatim povezanost nižih vrijednosti Hb-a sa ženskim spolom, te povezanost bolje bubrežne funkcije i nižih vrijednosti NT-proBNP-a s višim BMI-jom.

### 5.3.2. Međuodnosi kliničkih karakteristika

U Tablici 5.23. su prikazani značajni međuodnosi različitih kliničkih karakteristika istraživane populacije bolesnika.

**Tablica 5.23. Značajni međuodnosi različitih kliničkih karakteristika u istraživanoj populaciji.**

	Ishemijska etiologija CHF-a		NYHA razred		Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a		Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom		ACE inhibitor u terapiji		Beta-blokator u terapiji		MRA u terapiji		Doza furosevida u terapiji	
	φ/r	P	φ/r	P	φ/r	P	φ/r	P	φ/r	P	φ/r	P	φ/r	P	r	P
Ishemijska etiologija CHF-a	/	/	-0,130*	0,021	-0,166**	0,003	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
NYHA razred	-0,130*	0,021	/	/	0,535**	<0,001	0,426**	<0,001	-0,178**	0,002	NS	NS	NS	NS	0,160**	0,004
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	-0,166**	0,003	0,535**	<0,001	/	/	0,438**	<0,001	-0,154**	0,006	-0,191**	<0,001	NS	NS	0,146*	0,009
Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom	NS	NS	0,426**	<0,001	0,438**	<0,001	/	/	-0,132*	0,019	-0,226**	<0,001	NS	NS	NS	NS
Inicijalna prezentacija malignim aritmijama	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ACE inhibitor u terapiji	NS	NS	-0,178**	0,002	-0,154**	0,006	-0,132*	0,019	/	/	0,158**	0,005	NS	NS	NS	NS
Beta-blokator u terapiji	NS	NS	NS	NS	-0,191**	0,001	-0,226**	<0,001	0,158**	0,005	/	/	0,193**	0,001	NS	NS
MRA u terapiji	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,193**	0,001	/	/	0,185**	0,001
Doza furosevida u terapiji	NS	NS	0,160**	0,004	0,146*	0,009	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,185**	0,001	/	/

NS – nesignifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Iz navedenih međuodnosa ističe se povezanost neishemijske etiologije CHF-a s lošijim funkcijskim razredom i inicijalnom prezentacijom akutizacijom CHF-a, te povezanost izostanka ACE inhibitora i beta-blokatora s inicijalnom prezentacijom akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom. Očekivano lošiji funkcijski razred i viša doza diuretske terapije su bili povezani s inicijalnom prezentacijom akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom.

U usporedbi kliničkih karakteristika s osnovnim ritmom zabilježenim u EKG-u (i Holteru EKG-a) nije ustanovljeno značajne poveznice između istih. Značajni međuodnosi preostalih elektrokardiografskih parametara su prikazane u Tablici 5.24. Vrijednosti prosječne frekvencije klijetki zabilježene u Holteru EKG-a po NYHA razredu, te razlozima hitne hospitalizacije kod inicijalne prezentacije su prikazani u Tablici 5.25.

**Tablica 5.24. Značajni međuodnosi kliničkih i elektrokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.**

	Ishemijska etiologija CHF-a		NYHA razred		Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a		Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom		ACE inhibitor u terapiji		Beta-blokator u terapiji		MRA u terapiji		Doza furosevida u terapiji		
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	p	P	
Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a	-0,196**	0,002	0,140*	0,029	0,254**	<0,001	0,272*	0,027	-0,138*	0,032	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
VES u Holteru EKG-a	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,144*	0,027	NS	NS
nsVT u Holteru EKG-a	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS – nesignifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

**Tablica 5.25. Vrijednosti prosječne frekvencije klijetki zabilježene u Holteru EKG-a u ovisnosti o NYHA razredu, te razlozima hitne hospitalizacije.**

Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a [min <sup>-1</sup> ]		Ishemijska etiologija CHF-a		NYHA razred		Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a		Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom	
		Ne	Da	III	IV	Ne	Da	Ne	Da
		Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a [min <sup>-1</sup> ]	Prosječna frekvencija	78,14*	72,71*	75,08*	79,48*	73,92*	81,38*
	SD	13,03*	13,44*	12,23*	16,31*	12,33*	14,49*	12,83*	15,02*

\*  $P < 0,05$

Kao što se razabire, jedino je prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a korelirala s kliničkim parametrima, na način da je viša frekvencija bilježena u bolesnika s neishemijskom etiologijom, u onih s lošijim funkcijskim razredom, te u onih koji su se prezentirali akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom.

Značajni međudnosni kliničkih i ehokardiografskih parametara su prikazani u Tablici 5.26. Vrijednosti ehokardiografskih parametara u ovisnosti o različitim kliničkim karakteristikama su prikazane u Tablicama 5.27.-5.28.

**Tablica 5.26. Značajni međudnosni kliničkih i ehokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.**

	Ishemijska etiologija CHF-a		NYHA razred		Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a		Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom		ACE inhibitor u terapiji		Beta-blokator u terapiji		MRA u terapiji		Doza furosemda u terapiji		
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	ρ	P	
LVIDd	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,128*	0,031	NS	NS
EFLV	0,151**	0,008	-0,251**	<0,001	-0,198**	<0,001	-0,169**	0,003	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,163**	0,004
Stupanj DD-a	NS	NS	0,134*	0,019	0,130*	0,022	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,131*	0,022	0,245**	<0,001
FAC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAPSE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,137*	0,035
Veličina LA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,123*	0,031	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Stupanj MR-a	-0,117*	0,039	0,159**	0,005	0,143*	0,012	0,154**	0,007	-0,138*	0,015	NS	NS	0,205**	<0,001	NS	NS	NS
Stupanj TR-a	-0,200**	<0,001	NS	NS	0,114*	0,044	NS	NS	-0,126*	0,026	NS	NS	0,114*	0,045	0,230**	<0,001	<0,001

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Temeljem prikazanoga ishemijska etiologija CHF-a je bila povezana s boljom sistoličkom funkcijom LV-a, te nižim stupnjem MR-a i TR-a. Očekivano, lošiji NYHA razred, te inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom, su bili povezani s lošijom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom LV-a, te s višim stupnjem MR-a. Terapija ACE inhibitorom je bila povezana s nižim stupnjem MR-a i TR-a, dok je terapija MRA-om bila povezana s većim promjerom LV-a, s višim stupnjem dijastoličke disfunkcije, te s višim stupnjem MR-a i TR-a. Viša doza furosemda je korelirala s nižom sistoličkom funkcijom obje klijetke, odnosno s višim stupnjem dijastoličke disfunkcije i TR-a.

**Tablica 5.27. Vrijednosti ehokardiografskih parametara u ovisnosti o kliničkim karakteristikama (prvi dio).**

	Ishemijska etiologija CHF				NYHA razred				Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF				Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom			
	0		1		III		IV		0		1		0		1	
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD
LVIDd [mm]	72,62	10,71	71,32	9,23	71,59	73,47	73,47	8,45	71,96	10,90	72,53	8,80	72,16	10,46	72,11	7,51
EF LK [%]	20,21*	7,32*	22,31*	5,01*	22,07*	6,46*	18,47*	6,49*	21,95*	6,32*	19,22*	6,93*	21,32*	6,58*	17,55*	6,71*
Stupanj DD-a	2,67	0,65	2,57	0,67	2,58*	0,71*	2,77*	0,52*	2,57	0,73	1,75	0,51	2,62	0,67	2,83	0,46
FAC [%]	23,26	8,14	23,21	8,12	23,49	7,52	22,78	9,22	23,25	7,79	23,24	8,61	23,55	8,15	21,13	7,71
TAPSE [mm]	13,53	4,94	12,57	4,19	13,45	4,64	12,73	4,90	13,26	4,73	13,17	4,75	13,22	4,61	13,32	5,85
Stupanj MR-a	1,77*	0,87*	1,56*	0,86*	1,60*	0,86*	1,90*	0,86*	1,60*	0,86*	1,86*	0,88*	1,65*	0,86*	2,10*	0,92*
Stupanj TR-a	1,34*	0,94*	0,96*	0,77*	1,15	0,92	1,33	0,85	1,13*	0,90*	1,34*	0,89*	1,19	0,91	1,42	0,73

\*P<0,05

**Tablica 5.28. Vrijednosti ehokardiografskih parametara u ovisnosti o kliničkim karakteristikama (drugi dio).**

	ACE inhibitor u terapiji				Beta-blokator u terapiji				MRA u terapiji			
	0		1		III		IV		0		1	
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD
LVIDd [mm]	71,26	10,81	72,8	9,73	72,16	9,81	72,16	10,32	69,40*	9,64*	72,77*	10,25*
EF LK [%]	20,49	6,61	21,28	6,72	20,29	7,06	21,1	6,58	22,37	6,57	20,62	6,67
Stupanj DD-a	2,68	0,61	2,61	0,69	2,74	0,55	2,61	0,68	2,45*	0,77*	2,68*	0,63*
FAC [%]	23,17	8,23	23,31	8,06	23,09	6,51	23,28	8,45	24,20	8,35	23,11	8,10
TAPSE [mm]	13,42	4,43	13,07	4,97	12,80	4,32	13,32	4,82	13,63	4,11	13,14	4,86
Stupanj MR-a	1,83*	0,89*	1,59*	0,85*	1,79	0,95	1,67	0,85	1,32*	0,87*	1,78*	0,85*
Stupanj TR-a	1,34*	0,91*	1,11*	0,88*	1,35	0,95	1,17	0,89	0,99*	0,92*	1,26*	0,89*

\*P<0,05

Značajni međudnosi kliničkih i laboratorijskih parametara su prikazani u Tablici 5.29. Vrijednosti laboratorijskih u ovisnosti o različitim kliničkim karakteristikama su prikazane u Tablici 5.30.-5.31.

**Tablica 5.29. Značajni međudnosi kliničkih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.**

	Ishemijska etiologija CHF-a		NYHA razred		Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a		Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom		ACE inhibitor u terapiji		Beta-blokator u terapiji		MRA u terapiji		Doza furosevida u terapiji	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	ρ	P
Hb	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
GFR	NS	NS	-0,127*	0,022	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,217**	<0,001
Bilirubin	-0,151**	0,008	0,254**	<0,001	0,260**	<0,001	0,117*	0,021	NS	NS	NS	NS	0,127*	0,025	0,249**	<0,001
Troponin T	NS	NS	0,165*	0,003	0,172**	0,002	NS	NS	NS	NS	-0,198**	<0,001	NS	NS	0,170**	0,002
NT-proBNP	-0,168**	0,003	0,227**	<0,001	0,219**	<0,001	0,115*	0,042	-0,131**	0,018	NS	NS	-0,146*	0,010	0,201**	<0,001

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Iz značajnih međudnosa ističe se povezanost ishemijske etiologija CHF-a, odnosno terapije ACE inhibitorom i MRA-om s nižim vrijednostima NT-proBNP-a. Terapija beta-blokatorom je bila povezana s nižim vrijednostima troponina T. Očekivano lošiji NYHA razred, inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a i kardiogenim šokom, te viša doza furosevida su bili povezani s lošijom bubrežnom funkcijom, prisutnošću jetrene lezije, te s višim vrijednostima troponina T i NT-proBNP-a.



**Tablica 5.30.** Vrijednosti laboratorijskih parametara u ovisnosti o različitim kliničkim karakteristikama (prvi dio).

	Ishemijska etiologija CHF-a				NYHA razred				Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a				Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom			
	Ne		Da		III		IV		Ne		Da		Ne		Da	
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD
Hb [g/L]	139,36	15,16	140,64	17,83	140,11	15,56	139,17	17,37	140,83	15,04	138,08	17,77	140,37	15,63	134,88	19,62
GFR [mL/min.]	58,27	26,67	59,58	28,01	61,16*	27,23*	53,84*	26,36*	59,92	26,42	56,69	28,32	57,54	26,69	70,81	28,99
Bilirubin [μmol/L]	27,41*	20,40*	21,14*	18,19**	21,77*	15,39*	32,57*	25,60*	21,27*	15,70*	31,93*	24,03*	24,44*	19,45*	32,09*	22,31*
Troponin T [ng/L]	35,47	36,88	38,92	33,82	32,66*	27,56*	45,37*	48,18*	31,96*	26,49*	44,72*	46,71*	35,56	35,22	46,63	39,99
NT-proBNP [ng/L]	6744,60*	7177,52*	4468,24*	4540,59*	4948,18*	5691,25*	8098,11*	7459,18*	4860,91*	5866,46*	7788,87*	7012,64*	5696,63*	6417,77*	8149,88*	6528,65*

\*P<0,05

**Tablica 5.31.** Vrijednosti laboratorijskih parametara u ovisnosti o različitim kliničkim karakteristikama (drugi dio).

	ACE inhibitor u terapiji				Beta-blokator u terapiji				MRA u terapiji			
	Ne		Da		Ne		Da		Ne		Da	
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD
Hb [g/L]	138,33	16,09	140,93	16,12	135,05	15,75	141,00	16,04	137,72	18,47	140,28	15,56
GFR [mL/min.]	55,72	27,24	61,27	26,85	59,21	32,51	58,63	25,74	59,33	33,62	58,61	25,45
Bilirubin [μmol/L]	24,47	17,59	25,79	21,45	24,05	14,54	25,52	20,99	19,84*	14,00*	26,40*	20,75*
Troponin T [ng/L]	38,07	32,85	35,64	37,96	50,89*	55,77*	33,15*	27,84*	44,03	36,91	35,03	35,43
NT-proBNP [ng/L]	6933,32*	7011,10*	5198,26*	5923,74*	7145,61	7797,99	5646,03	6064,10	7925,04*	9724,46*	5500,00*	5395,93*

\*P<0,05

### 5.3.3. Međuodnosi elektrokardiografskih nalaza

Razlike elektrokardiografskih nalaza prema osnovnom ritmu bolesnika su prikazane u Tablici 5.32. Značajni međuodnosi ostalih elektrokardiografskih nalaza su prikazani u Tablici 5.33.

**Tablica 5.32.** Vrijednosti elektrokardiografskih parametara prema osnovnom ritmu.

	Osnovni ritam		
	SR	FA	Ritam ES
Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a [ $\text{min}^{-1}$ ]	75,47±12,81	78,94±15,56	73,28±10,37
Broj VES u Holteru EKG-a	2144,37±4353,39*	2807,34±3714,42*	4064,83±7681,27*
Broj nsVT-a u Holteru EKG-a	11,01±46,24*	25,16±76,76*	80,36±242,75*

\*  $P < 0,05$

Dakle, prema zapisima Holtera EKG-a, između različitih oblika osnovnog ritma postoji razlika u prosječnoj frekvenciji klijetki (s najvišim vrijednostima ukoliko je riječ o fibrilaciji atrijske), u broju VES (s najvišim vrijednostima ukoliko je riječ o ritmu elektrostimulatora), te u broju epizoda nsVT-a (s najvišim vrijednostima ukoliko je riječ o ritmu elektrostimulatora).

**Tablica 5.33.** Značajni međuodnosi EKG parametara u istraživanoj populaciji.

	Frekvencija klijetki u Holteru EKG-a		Broj VES u Holteru EKG-a		Broj nsVT-a u Holteru EKG-a	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
Frekvencija klijetki u Holteru EKG-a	/	/	0,155*	0,017	0,145*	0,025
Broj VES u Holteru EKG-a	0,155*	0,017	/	/	NS	NS
Broj nsVT-a u Holteru EKG-a	0,145*	0,025	NS	NS	/	/

NS – nesignifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Izneseni podaci ukazuju na povezanost osnovnog ritma s brojem VES, odnosno s brojem epizoda nsVT-ova zabilježenih u Holteru EKG-a. Sinusni ritam je bio povezan s najnižom, a ritam ES srca s najvišom razinom ventrikulske ektopije. Prosječna frekvencija klijetke je također povezana sa stupnjem ventrikulske ekstrasistolije (pozitivnom korelacijom).

Nije nađeno značajnog odnosa između elektrokardiografskih i parametara funkcijskog testiranja. Među vrijednostima ehokardiografskih parametara jedino se stupanj dijastoličke disfunkcije značajno razlikovao prema osnovnom ritmu u EKG-u (2,54±0,70 za one u SR-u, 2,75±0,63 za one u FA, 2,91±0,25 za one u ritmu ES-a). Značajni međuodnosi ostalih elektrokardiografskih i ehokardiografskih parametara prikazane su u Tablici 5.34.

**Tablica 5.34.** Značajni međudnosi elektrokardiografskih i ehokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.

	Frekvencija klijetki u Holteru EKG-a		Broj VES u Holteru EKG-a		Broj nsVT-a u Holteru EKG-a	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
LVIDd	NS	NS	0,249**	<0,001	0,268**	<0,001
EFLV	-0,166**	0,010	-0,203**	0,002	-0,191**	0,003
Stupanj DD-a	0,191**	0,003	0,173**	0,008	0,200**	0,002
FAC	-0,211*	0,043	NS	NS	NS	NS
TAPSE	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Veličina LA	NS	NS	NS	NS	0,157*	0,015
Stupanj MR-a	NS	NS	NS	NS	0,167**	0,009
Stupanj TR-a	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Navedeni podaci demonstriraju povezanost višeg pulsa s lošijom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom obje klijetke, te jasno ukazuju na pozitivnu korelaciju izraženije ventrikulske ektopijske aktivnosti s većim dimenzijama ljevostranih srčanim šupljina, zatim s lošijom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom LV-a, te s višim stupnjem MR-a.

Među vrijednostima laboratorijskih parametara jedino su se serumske koncentracije bilirubina značajno razlikovale prema osnovnom ritmu u EKG-u ( $20,82 \pm 16,67$  za one u SR-u,  $28,03 \pm 21,55$  za one u FA,  $32,54 \pm 28,01$  za one u ritmu ES-a). Signifikantne korelacije ostalih elektrokardiografskih i laboratorijskih parametara su prikazane u Tablici 5.35.

**Tablica 5.35.** Značajni međudnosi elektrokardiografskih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.

	Frekvencija klijetki u Holteru EKG-a		Broj VES u Holteru EKG-a		Broj nsVT-a u Holteru EKG-a	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
Hb	NS	NS	NS	NS	NS	NS
GFR	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bilirubin	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Troponin T	NS	NS	NS	NS	NS	NS
NT-proBNP	0,187**	0,003	0,167*	0,010	0,178**	0,006

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Prema prikazanim podacima, postoji povezanost veće frekvencije klijetki i veće ventrikulske ektopične aktivnosti s višim vrijednostima NT-proBNP-a.

#### 5.3.4. Međuodnosi nalaza funkcijskog testiranja

Među parametrima funkcijskog testiranja, postojala je negativna povezanost hodne pruge na 6MWT-u i  $\max\text{VO}_2$  na spiroergometrijskom testiranju sa stupnjem restriktivnih smetnji ventilacije ( $\rho=-0,180$  i  $P=0,037$ , odnosno  $\rho=-0,221$  i  $P=0,016$ ). Stupanj opstruktivnih smetnji ventilacije i poremećaja CO difuzije je u bio značajnom međuodnosu s restriktivnim smetnjama ventilacije ( $\rho=0,161$  i  $P=0,011$ , odnosno  $\rho=0,360$  i  $P<0,001$ ).

Izuzev negativne povezanosti EFLV-a s hodnom prugom na 6MWT-u ( $\rho=-0,185$  i  $P=0,018$ ), nije nađeno drugog značajnog međuodnosa između ehokardiografskih i parametara funkcijskog testiranja.

Nije detektirano značajnih međuodnosa među parametrima funkcijskog testiranja i laboratorijskih nalaza. Verificirana je jedino povezanost serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a sa stupnjem restriktivnih smetnji ventilacije ( $\rho=0,247$  i  $P<0,001$ , odnosno  $\rho=0,139$  i  $P=0,030$ ).

### 5.3.5. Međuodnosi ehokardiografskih nalaza

Značajni međuodnosi ehokardiografskih i laboratorijskih parametara su prikazani u Tablicama 5.36. i 5.37.

**Tablica 5.36. Značajni međuodnosi ehokardiografskih parametara u istraživanoj populaciji.**

	LVIDd		EFLV		Stupanj DD-a		FAC		TAPSE		Veličina LA		Stupanj MR-a		Stupanj TR-a	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
LVIDd	/	/	-0,347**	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,128*	0,031	0,310	<0,001	NS	NS
EFLV	-0,347**	<0,001	/	/	-0,213**	<0,001	NS	NS	0,190**	0,003	-0,125*	0,028	NS	NS	-0,168**	0,003
Stupanj DD-a	NS	NS	-0,213**	<0,001	/	/	NS	NS	-0,198**	0,002	0,223**	<0,001	0,300**	<0,001	0,296**	<0,001
FAC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	/	/	0,446**	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAPSE	NS	NS	0,190**	0,003	-0,198**	0,002	0,446**	<0,001	/	/	NS	NS	NS	NS	-0,239**	<0,001
Veličina LA	0,128*	0,031	-0,125*	0,028	0,223**	<0,001	NS	NS	NS	NS	/	/	0,166**	0,003	NS	NS
Stupanj MR-a	0,310**	<0,001	NS	NS	0,300**	<0,001	NS	NS	NS	NS	0,166**	0,003	/	/	0,348**	<0,001
Stupanj TR-a	NS	NS	-0,168**	0,003	0,296**	<0,001	NS	NS	-0,239**	<0,001	NS	NS	0,348**	<0,001	/	/

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Prikazani međuodnosi ukazuju na povezanost dimenzija ljevostranih srčanih šupljina s lošijom sistoličkom funkcijom LV-a i višim stupnjem MR-a. Lošija sistolička funkcija LV-a je pak bila povezana s višom dijastoličkom disfunkcijom, te lošijom sistoličkom (longitudinalnom) funkcijom RV-a, odnosno višim stupnjem TR-a. Viši stupanj dijastoličke disfunkcije je bio povezan s lošijom sistoličkom funkcijom obje klijetke, te višim stupnjem MR-a i TR-a. Lošija sistolička funkcija RV-a je bila povezana s lošijom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom LV-a i višim stupnjem TR-a. Viši stupanj MR-a i TR-a je bio povezan sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom obje klijetke.

### 5.3.6. Međuodnosi laboratorijskih parametara

Značajni međuodnosi ehokardiografskih i laboratorijskih, te samih laboratorijskih parametara su prikazani u Tablicama 5.37. i 5.38.

**Tablica 5.37. Značajni međuodnosi ehokardiografskih i laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.**

	LVIDd		EFLV		Stupanj DD-a		FAC		TAPSE		Veličina LA		Stupanj MR-a		Stupanj TR-a	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
Hb	0,173**	0,003	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
GFR	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,178**	0,006
Bilirubin	NS	NS	-0,205**	<0,001	0,361**	<0,001	-0,233*	0,012	-0,266**	<0,001	NS	NS	0,223**	<0,001	0,370**	<0,001
Troponin T	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,207**	0,001	0,162**	0,004	NS	NS	0,132*	0,020
NT-proBNP	NS	NS	-0,269**	<0,001	0,282**	<0,001	NS	NS	-0,164*	0,011	0,171**	0,003	0,194**	0,001	0,323**	<0,001

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Dakle, vrijednosti hemoglobina su korelirale s veličinom LV-a. Bubrežna disfunkcija je bila povezana s višim stupnjem TR-a. Jetrena lezija je bila povezana s lošijom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom obje klijetke, te višim stupnjem MR-a i TR-a. Više serumske razine troponina T su korelirale s lošijom sistoličkom funkcijom RV-a, uključujući i viši stupanj TR-a. Više serumske razine NTpro-BNP-a su bile povezane sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom obje klijetke, te višim stupnjem MR-a i TR-a.

**Tablica 5.38. Značajni međuodnosi laboratorijskih parametara u istraživanoj populaciji.**

	Hb		GFR		Bilirubin		Troponin T		NT-proBNP	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
Hb	/	/	NS	NS	0,170**	0,003	NS	NS	-0,182**	0,001
GFR	NS	NS	/	/	NS	NS	-0,285**	<0,001	-0,341**	<0,001
Bilirubin	0,170**	0,003	NS	NS	/	/	0,117*	0,038	0,281**	<0,001
Troponin T	NS	NS	-0,285**	<0,001	0,117*	0,038	/	/	0,431**	<0,001
NT-proBNP	-0,182**	0,001	-0,341**	<0,001	0,281**	<0,001	0,431**	<0,001	/	/

NS – nesigifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Iz ovih podataka se se izdvaja povezanost viših razina troponina T i NT-proBNP-a s lošijom bubrežnom funkcijom i postojanjem jetrene lezije.

### 5.3.7. Dodatna analiza specifičnih međuodnosa

Multivarijabilnom analizom pojedinačnih međuodnosa pokazano je sljedeće:

- Negativna korelacija inicijalne prezentacije akutizacijom CHF-a (odnosno kardiogenim šokom) i dobi bolesnika je posljedica (prosječno) niže životnoj dobi bolesnika s neishemijskom CMP, a koji su se češće prezentirali u akutizaciji zatajivanja ( $P=0,024$ , odnosno  $P=0,101$  u multivarijabilnom modelu ovisnosti inicijalne prezentacije akutizacijom CHF-a o dobi bolesnika i ishemijskoj etiologiji);
- Pozitivna korelacija frekvencije klijetki s neishemijskom etiologijom CHF-a se samo dijelom može pripisati većoj učestalosti inicijalne prezentacije akutizacijom zatajivanja u bolesnika s neishemijskom CMP ( $P<0,001$ , odnosno  $p=0,006$  u multivarijabilnom modelu ovisnosti frekvencije klijetki o inicijalnoj prezentaciji i etiologiji CHF-a);
- Pozitivna korelacija između starije dobi i ehokardiografskih parametara bolje funkcije obje klijetke se može objasniti većom učestalošću ishemijske etiologije u starijih muškaraca, a koji se rjeđe prezentiraju akutizacijom srčanog zatajivanja i kardiogenim šokom ( $P=0,014$ , odnosno  $P=0,454$  u multivarijabilnom modelu ovisnosti funkcije lijeve klijetke o etiologiji CHF-a i dobi);
- Pozitivna korelacija ženskog spola s ehokardiografskim parametrima bolje funkcije obje klijetke je neovisna o potencijalnim ispitivanim *confounderima* ( $P<0,05$ );
- Pozitivna korelacija uzimanja MRA sa stupnjem DD-a, MR-a i TR-a je neovisna o potencijalnim ispitivanim *confounderima* ( $P<0,05$ );
- Negativna korelacija uzimanja ACE inhibitora sa stupnjem DD-a, MR-a i TR-a, te s incidencijom akutizacije srčanog zatajivanja i kardiogenog šoka je neovisna o potencijalnim ispitivanim *confounderima* ( $P<0,05$ );
- Negativna korelacija uzimanja beta-blokatora s incidencijom akutizacije srčanog zatajivanja i kardiogenog šoka je neovisna o potencijalnim ispitivanim *confounderima* ( $P<0,05$ );
- Niz značajnih korelacija između serumskih koncentracija bilirubina i različitih kliničkih, ehokardiografskih i laboratorijskih nalaza je posljedica distribucije istih u ovisnosti o inicijalnoj prezentaciji u akutizaciji CHF-a i kardiogenom šoku (primjerice  $P<0,001$ , odnosno  $P=0,062$  u multivarijabilnom modelu ovisnosti serumskih koncentracija bilirubina o inicijalnoj prezentaciji u kardiogenom šoku i etiologiji CHF-a).

### 5.3.8. Uloga etiologije srčanog zatajivanja

Na temelju rezultata analize međudnosa, etiologija CHF-a (stratificirana u ishemijsku i neishemijsku) se pokazala relevantnim *confounderom* u nizu ustanovljenih međudnosa. Zbog navedene činjenice dodatno je proučavana priroda odnosa etiologije zatajivanja i drugih klinički relevantnih parametara.

Između bolesnika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom postojala je razlika u spolu i životnoj dobi u inicijalnoj hospitalizaciji. Bolesnici s ishemijskom etiologijom su češće bili muškarci ( $\text{Exp}(B)=3,83$ , 95%CI 1,74-8,4,  $P=0,001$ ), koji su se prvi puta prezentirali u višoj životnoj dobi (prosječno  $5,29 \pm 4,27$  godina stariji). Detaljni međudnos spola i dobi s etiologijom srčanog zatajivanja je prikazan u Tablicama 5.39. i 5.40.

**Tablica 5.39.** Međudnos spola i etiologije srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji.

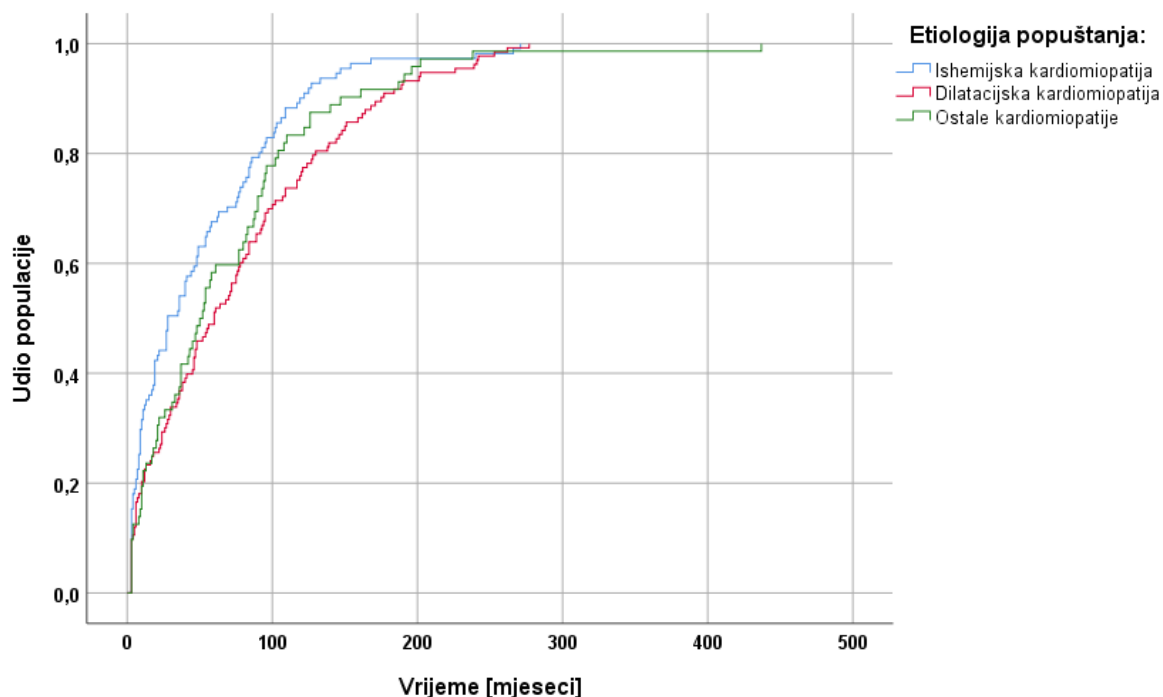
	Dijagnoza	Muškarci	Žene	Ukupno	P
Etiologija srčanog zatajivanja	Ishemijska	103	8	111	<0,001
	Neishemijska	158	47	205	
	Ukupno	261	55	316	

**Tablica 5.40.** Međudnos dobi i etiologije srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji.

	Dijagnoza	Prosjek	SD	P
Etiologija srčanog zatajivanja	Ishemijska	59,32	6,93	<0,001
	Neishemijska	54,03	11,20	



Kao što je prikazano na Slici 5.33. i u Tablici 5.41., bolesnici s ICMP-om su se u kraćem vremenskom intervalu prezentirali na evaluaciju zbog teškog CHF-a nego bolesnici s neishemijskom CMP-om ( $P=0,008$ ). Između različitih entiteta obuhvaćenih u skupini „ostalih CMP-a“ nije bilo razlike u vremenu prezentiranja na inicijalnu kardiološku evaluaciju zbog teškog CHF-a ( $P=0,565$ ).



**Slika 5.33.** Usporedba vremena od postavljanja dijagnoze do kardiološke evaluacije zbog teškog HF-a u ovisnosti o etiologiji.

**Tablica 5.41.** Prikaz vremena u mjesecima proteklog od postavljanja dijagnoze CHF-a do inicijalne kardiološke evaluacije zbog teškog HF-a u ovisnosti o etiologiji.

		Vrijeme do evaluacije zbog teškog CHF-a (u mjesecima)		
		Medijan	25 percentila	75 percentila
Dijagnoza	ICMP	28	8	82
	DCMP	60	18	117
	„Ostale CMP“	51	18	95

Izuzev povezanosti s etiologijom srčanog zatajivanja, vremenski period od dijagnoze do inicijalne prezentacije zbog teškog CHF-a nije korelirao s drugim ispitivanim parametrima.

Između različitih kardioloških komorbiditeta (definiranih anamnestičkim podacima u inicijalnoj hospitalizaciji), teška sekundarna MR i TR, ventrikulska ekstrasistolija i nepostojane epizode VT-a (ustanovljene prije inicijalne hospitalizacije) su češće bili prisutni u bolesnika s neishemijskom prirodnom srčanog zatajivanja (Tablica 5.42.) S druge strane podatak o kardiorespiratornom arestu u anamnezi je bio učestaliji u bolesnika s ishemijskom prirodnom zatajivanja (Tablici 5.43.).

**Tablica 5.42.** Udio bolesnika s ishemijskom, odnosno neishemijskom etiologijom zatajivanja i različitim kardiološkim komorbiditetima.

	Ishemijska etiologija	Neishemijska etiologija	P
Teška sekundarna MR	27,0%	39,0%	0,033
Teška sekundarna TR	7,2%	18,5%	0,006
Ventrikulska ekstrasistolija	43,2%	55,6%	0,036
Epizode nsVT-a	45,9%	61,0%	0,010
Kardiorespiratorni arest	17,1%	8,3%	0,018

Među ostalim komorbiditetima, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, nikotinizam, aterosklerotska bolest karotidnih arterija i periferna arterijska bolest su bili prevalentniji u bolesnika s ishemijskom etiologijom CHF-a (Tablica 5.43). S druge strane anamnestički podatak o kemoterapiji i radioterapiji maligne bolesti je bio učestaliji u onih s neishemijskom etiologijom zatajivanja (Tablica 5.42.).

**Tablica 5.43.** Udio bolesnika s ishemijskom, odnosno neishemijskom etiologijom zatajivanja i različitim nekardiološkim komorbiditetima.

	Ishemijska etiologija	Neishemijska etiologija	P
Arterijska hipertenzija	73,0%	53,7%	0,001
Šećerna bolest	45,9%	23,4%	<0,001
Dislipidemija	87,4%	44,9%	<0,001
Bolest karotidnih arterija	10,8%	2,0%	0,001
Periferna arterijska bolest	9,0%	2,4%	0,009
Nikotinizam	64,0%	50,3%	0,047
Radioterapija	0,9%	5,4%	0,047
Kemoterapija	0,9%	7,8%	0,009

U usporedbi s bolesnicima s ICMP-om, oni s neishemijskom CMP-om su se u inicijalnoj hospitalizaciji češće prezentirali lošijim NYHA (IV) razredom (36,1% prema 23,4%,  $P=0,021$ ) i akutizacijom CHF-a (75,2% prema 35,4%,  $P=0,003$ ). Prethodna terapija acetilsalicilnom kiselinom (ASK-om), klopidogrelom, statinima i nitratima je bila učestalija u bolesnika s ICMP-om (Tablica 5.44.). Anginozne tegobe i prethodno uzimanje antiagregacijske terapije tikagrelomom je bilo pak specifično za populaciju s ICMP-om.

**Tablica 5.44.** Udio bolesnika s ishemijskom, odnosno neishemijskom etiologijom zatajivanja i anamnestičkim podacima o specifičnoj terapiji u inicijalnoj hospitalizaciji.

	Ishemijska etiologija	Neishemijska etiologija	P
ASK u terapiji	64,9%	18,5%	$P<0,001$
Klopidogrel u terapiji	23,4%	1,0%	$P<0,001$
Statin u terapiji	72,1%	29,8%	$P<0,001$
Nitrati u terapiji	14,4%	2,4%	$P<0,001$

Prilikom usporedbe različitih elektrokardiografskih parametara (iz inicijalne hospitalizacije), ustanovljeno je da su bolesnici s ICMP-om (u odnosu na one s neishemijskom CMP) češće imali ishemijske promjene u EKG-u (49,3% prema 12,9%,  $P<0,001$ ). Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a je bila viša u bolesnika s neishemijskom CMP-om ( $78,14\pm 13,03 \text{ min}^{-1}$  prema  $72,71\pm 13,44 \text{ min}^{-1}$ ,  $P=0,014$ ).

Nije nađeno relevantne razlike u parametrima funkcijskog testiranja (iz inicijalne hospitalizacije) između bolesnika s različitom etiologijom CHF-a. Iako nije bilo razlike u stupnju ventilacijskog poremećaja među dvjema etiologijama zatajivanja, vrijednosti vitalnog kapaciteta su bile znatno niže u bolesnika s ishemijskom nego u onih s neishemijskom etiologijom ( $66,05\pm 9,51\%$  prema  $82,39\pm 13,34\%$ ,  $P<0,001$ ). Također, poremećaj CO difuzije je bio učestaliji u bolesnika s ishemijskom etiologijom zatajivanja (prosječne vrijednosti koeficijenta CO difuzije:  $61,17\pm 16,89\%$  prema  $68,32\pm 16,48\%$ ,  $P=0,003$ , pozitivna korelacija između ishemijske etiologije i stupnja poremećaja CO difuzije:  $\rho=0,193$ ,  $P=0,004$ ). Dodatnom analizom se ustanovilo kako su lošiji parametri spirometrije i CO difuzije u bolesnika s ICMP-om bili posljedični većem udjelu pušača u ovoj populaciji (koji su imali niže vrijednosti parametara plućne funkcije u odnosu na nepušače,  $p=0,048$ ).

Između bolesnika s ICMP-om i onih s neishemijskom CMP-om postojala je statistički značajna razlika u EFLV-u ( $22,31\pm 5,01$  prema  $20,21\pm 7,32$ ,  $P=0,003$ ) na ehokardiografskom nalazu iz inicijalne hospitalizacije. Shodno ranije iznesenim rezultatima usporedbe s podacima iz medicinske dokumentacije, znatno veći udio bolesnika s neishemijskom CMP-om je na

ultrazvučnom nalazu imao barem umjereni stupanj sekundarne MR i TR (58,6% prema 41,3%,  $P=0,035$ , odnosno 39,6% prema 13,8%,  $P<0,001$ ). Razlika u stupnju MR i TR između ishemijske i neishemijske etiologije zatajivanja je perzistirala i nakon uzimanja u obzir veće učestalosti inicijalne prezentacije akutizacijom CHF-a i kardiogenim šokom među bolesnicima s neishemijskom CMP-om. Budući da se nije nalazilo značajne razlike u LVIDd-u između bolesnika s ishemijskom i neishemijskom CMP, spomenute razlike u stupnju MR i TR nisu bile posljedične različitim dimenzijama LV-a.

Iako nije nađeno korelacije s parametrima funkcije RV-a, u bolesnika s neishemijskom CMP češće je bila prisutna dilatacija RV-a i RA (59,7% prema 40,4%,  $P=0,001$ , odnosno 81,2% prema 69,2%,  $P=0,017$ ). Dodatnom analizom se pokazalo kako se dotična razlika u učestalosti uvećanja desnih srčanih šupljina može povezati s učestalošću značajne MR i TR između bolesnika s različitim etiologijama srčanog zatajivanja (korelacija između stupnja MR i TR, te dilatacije desnih srčanih šupljina je prikazana u Tablici 5.45.).

Ostali ehokardiografski parametri se nisu značajno i klinički relevantno razlikovali među bolesnicima s različitim etiologijama CHF-a.

**Tablica 5.45.** Međudnosi stupnja MR-a i TR-a, te uvećanja desnih srčanih šupljina.

	Uvećanje RA		Uvećanje RV-a	
	r	P	r	P
Stupanj MR-a	0,235**	<0,001	0,169**	0,003
Stupanj TR-a	0,398**	<0,001	0,484**	$P<0,001$

\*\* $P<0,01$

U analizi međudnosa etiologije i laboratorijskih nalaza detektirana je razlika u razinama NT-proBNP-a koje su bile značajno više u bolesnika s neishemijskom CMP ( $6744\pm 7177$  ng/L prema  $4468\pm 4540$  ng/L,  $P=0,007$ ). Daljnjom analizom ova razlika je objašnjena (prethodno spomenutom) većom učestalošću akutizacije CHF-a kao razloga inicijalne hospitalizacije onih bolesnika s neishemijskom CMP-om, te značajnom korelacijom pojavnosti CHF hospitalizacije s razinama NT-proBNP-a ( $r=0,219$ ,  $P<0,001$ ).

### 5.3.9. Ostali rezultati analize međudnosa

Za niz anamnestičkih podataka i simptoma srčanog zatajivanja se ustanovio značajan međudnos s prirodom inicijalne prezentacije bolesnika. Tablica 5.46. prikazuje signifikantne korelacije anamnestičkih podataka i simptoma s prirodom inicijalne prezentacije, dok Tablice 5.47.-5.49. prikazuju omjere izgleda za hitnu hospitalizaciju kod inicijalne prezentacije u ovisnosti o različitim kliničkim parametrima.

**Tablica 5.46.** Značajni međudnosi anamnestičkih podataka i simptoma s prirodom inicijalne prezentacije.

	Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a		Inicijalna prezentacija kardiogenim šokom		Inicijalna prezentacija malignim aritmijama	
	φ	P	φ	P	φ	P
Prethodne HF hospitalizacije i hospitalizacije zbog plućnog edema	0,200**	<0,001	NS	NS	NS	NS
Prethodne hospitalizacije zbog kardiogenog šoka	0,182**	<0,001	0,186**	0,001	NS	NS
Maligne aritmije u anamnezi	NS	NS	NS	NS	0,246**	<0,001
Aktivacije ICD-a u anamnezi	NS	NS	NS	NS	0,482**	<0,001
Dispneja u anamnezi	0,250**	<0,001	0,118**	0,035	NS	NS
Ortopneja u anamnezi	0,357**	<0,001	0,254**	<0,001	NS	NS
Znakovi RHF-a	0,290**	<0,001	0,141*	0,012	NS	NS

NS – nesignifikantno, \* P<0,05; \*\*P<0,01

**Tablica 5.47.** Omjeri izgleda za inicijalnu prezentaciju akutizacijom CHF-a u ovisnosti o različitim anamnestičkim podacima.

Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Exp(B)	95%CI	P
Dispneja	23,90	3,23-177,10	0,002
Ortopneja	4,93	2,96-8,22	<0,001
Znakovi RHF-a	3,45	2,14-5,58	<0,001
NYHA razred	12,43	7,07-21,85	<0,001
Prethodne hospitalizacije zbog akutizacije CHF-a	1,20	1,05-1,37	0,006
Prethodne epizode plućnog edema	2,90	1,59-5,31	0,001
Prethodne hospitalizacije zbog kardiogenog šoka	2,64	1,45-4,81	0,002

**Tablica 5.48.** Omjeri izgleda za inicijalnu prezentaciju u kardiogenom šoku u ovisnosti o različitim anamnestičkim podacima.

Inicijalna prezentacija u kardiogenom šoku	Exp(B)	95%CI	P
Ortopneja	10,23	3,05-34,34	<0,001
Znakovi RHF-a	2,64	1,21-5,79	0,015
NYHA razred	29,00	8,57-98,10	<0,001
Prethodne epizode plućnog edema	3,56	1,62-7,82	0,002
Prethodne hospitalizacije zbog kardiogenog šoka	2,56	1,62-7,82	0,002

**Tablica 5.49.** Omjeri izgleda za inicijalnu prezentaciju malignim aritmijama u ovisnosti o različitim anamnestičkim podacima.

Inicijalna prezentacija malignim poremećajem ritma	Exp(B)	95%CI	P
Maligne aritmije u anamnezi	12,62	3,04-52,40	<0,001
Aktivacije ICD-a u anamnezi	17,07	1,78-163,93	0,014

Prema navedenim podacima, inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a, odnosno kardiogenim šokom je bila povezana s prethodnim HF hospitalizacijama, zatim s prethodnim hospitalizacijama zbog kardiogenog šoka, te s anamnestičkim podacima o dispneji, ortopneji i znakovima RHF-a. Inicijalna prezentacija malignim aritmijama je bila povezana s anamnestičkim podatkom o ventrikulskim aritmijama i s prethodnim aktivacijama ICD-a.

Usprkos velikom broju lijekova koji su propisivani bolesnicima u istraživanoj populaciji, jedino se terapija ACE inhibitorom i beta-blokatorom pokazala protektivnom za inicijalnu prezentaciju u akutizaciji CHF-a (Exp(B)=0,53, 95%CI 0,33-0,83, P=0,006; Exp(B)=0,38, 95%CI 0,22-0,67, P=0,001), odnosno za inicijalnu prezentaciju u kardiogenom šoku (Exp(B)=0,44, 95%CI 0,20-0,88, P=0,022; Exp(B)=0,23, 95%CI 0,11-0,49, P<0,001). Ova međuovisnost se pokazala neovisnom o ulaznim vrijednostima sistemskog tlaka.

Osim tegoba vezanih uz zatajivanje srca, u 35 bolesnika (11,1% od ukupnog broja) su bile prisutne i anginozne tegobe. Kao što je prethodno rečeno, iste su bile patognomonične za bolesnike s ishemijskom etiologijom CHF-a. U Tablici 5.50. je prikazan međudnos niza anamnestičkih podataka s težinom anginoznih tegoba (određenom CCS skorom).

U različitim statističkim modelima, dispneja i funkcijski razred bolesnika nisu povezani sa stupnjem ventilacijskih poremećaja, niti sa stupnjem poremećaja CO difuzije. Međutim, restriktivni poremećaji ventilacije su negativno korelirali s maxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju (r=-0,218 i P=0,040). Tablica 5.51. pokazuje signifikantne korelacije poremećaja ventilacije i CO difuzije s različitim anamnestičkim podacima.

**Tablica 5.50. Međudnosi različitih anamnestičkih podataka s težinom anginoznih tegoba.**

	CCS stupanj angine pectoris	
	r	P
Dob bolesnika	0,160**	0,004
Suženja LAD na posljednjem nalazu koronarografije	0,433**	<0,001
Suženja LCx na posljednjem nalazu koronarografije	0,492**	<0,001
Suženja RCA na posljednjem nalazu koronarografije	0,436**	<0,001
Preboljeli IM u perfuzijskom području LAD	0,430**	<0,001
Preboljeli IM u perfuzijskom području LCx	0,359**	<0,001
Preboljeli IM u perfuzijskom području RCA	0,442**	<0,001
Stanje nakon PCI LAD	0,155**	<0,001
Stanje nakon PCI RCA	0,132*	0,019
Stanje nakon CABG na LAD	0,252**	<0,001
Stanje nakon CABG na LCx	0,265**	<0,001
Stanje nakon CABG na RCA	0,196**	<0,001
Arterijska hipertenzija u anamnezi	0,140*	0,013
Šećerna bolest u anamnezi	0,136*	0,016
Dislipidemija u anamnezi	0,200**	<0,001

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Iz prikazanih podataka, očekivano, se izdvaja najsnažnija povezanost suženja „glavnih“ koronarnih arterija na posljednjem nalazu koronarografije sa CCS stupnjem angine pectoris. Među rizičnim čimbenicima čija prisutnost je korelirala s anginoznim tegobama nalaze se dob, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, te dislipidemija.

**Tablica 5.51. Značajni međudnosi poremećaja ventilacije i CO difuzije s različitim kliničkim parametrima.**

	Opstruktivne smetnje ventilacije		Restriktivne smetnje ventilacije		Poremećaj CO difuzije	
	r/p	P	r/p	P	r/p	P
KOPB	0,603**	<0,001	0,186**	0,002	0,139*	0,036
Nikotinizam	0,204**	<0,001	NS	NS	NS	NS
Torakokirurški zahvat u anamnezi	NS	NS	0,145*	0,023	NS	NS
Terapija bronhodilatatorima	0,460**	<0,001	NS	NS	NS	NS
Diuretska terapija	NS	NS	0,154*	0,020	0,154*	0,020

NS – nesignifikantno, \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Prikazani podaci govore u prilog očekivane povezanosti opstruktivnih smetnji ventilacije s anamnestičkim podacima o KOPB-u, bronhodilatacijskoj terapiji i nikotinizmu. Restriktivni poremećaji ventilacije su bili povezani s anamnestičkim podatkom o KOPB-u, prethodnom torakokirurškom zahvatu, te dozi diuretske terapije. Poremećaji CO difuzije su pak bili povezani s anamnestičkim podatkom o KOPB-u.

## 5.4. HEMODINAMSKI NALAZI DESNOSTRANE KATETERIZACIJE SRCA

### 5.4.1. Pregled hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca

Desnostrana kateterizacija srca s invazivnim određivanjem hemodinamskih parametara je učinjena svim bolesnicima u istraživanoj populaciji. Tijekom mjerenja najveći broj bolesnika nije bio na inotropnoj terapiji (njih 76,6%). Među onima koji su bili na inotropima, 70 (odnosno 22,2% od cjelokupne populacije) ih je bilo na terapiji dobutaminom, 2 (odnosno 0,6%) na terapiji levosimendanom, te 2 na terapiji milrinonom (odnosno 0,6%). U 93 bolesnika (odnosno 29,4%) učinjen je test reveribilnosti. Prosječne vrijednosti izmjerenih parametara za cjelokupnu populaciju su prikazane u Tablicama 5.52.-5.53. Raspodjele vrijednosti srednjeg sistemskog tlaka, tlaka punjenja desne klijetke, srednjeg tlaka u plućnoj arteriji, tlaka punjenja lijeve klijetke, plućne vaskularne rezistencije, srčanog indeksa, te reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije u istraživanoj populaciji su prikazane na Slikama 5.34. do 5.41.

**Tablica 5.52.** Prosječne vrijednosti hemodinamskih parametara cjelokupne populacije.

	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
Puls [ $\text{min}^{-1}$ ]	82,49	16,86	55,00	135,00
Sistolički sistemski tlak [mmHg]	107,47	13,32	80,00	170,00
Dijastolički sistemski tlak [mmHg]	71,50	9,46	50,00	102,00
Srednji sistemski tlak [mmHg]	83,33	9,43	61,00	120,00
RAP [mmHg]	12,77	6,31	2,00	34,00
Sistolički PAP [mmHg]	54,37	17,47	20,00	118,00
Dijastolički PAP [mmHg]	27,29	9,37	7,00	56,00
Srednji PAP [mmHg]	36,74	11,46	13,00	71,00
Tlak punjenja lijeve klijetke - PCWP [mmHg]	25,10	9,16	4,00	42,00
Transpulmonalni gradijent - TPG [mmHg]	11,31	6,15	1,00	35,00
Srčani minutni volumen [L/min.]	3,56	1,10	1,45	8,23
Srčani indeks - CI [L/min./ $\text{m}^2$ ]	1,78	0,50	0,78	3,70
Udarni volumen - SV [mL]	44,70	16,03	15,11	117,57
Plućna vaskularna rezistencija - PVR [WU]	3,53	2,30	0,15	15,37
Sistemska vaskularna rezistencija - SVR [dynes·sec· $\text{cm}^{-5}$ ]	1723,46	559,01	619,33	4285,06
Indeksirani udarni rad desne klijetke - RVSWI [mL/otkucaju/ $\text{m}^2$ ]	7,02	3,48	0,01	24,82
Indeksirani udarni rad lijeve klijetke - LVSWI [mL/otkucaju/ $\text{m}^2$ ]	18,03	8,00	3,57	46,27

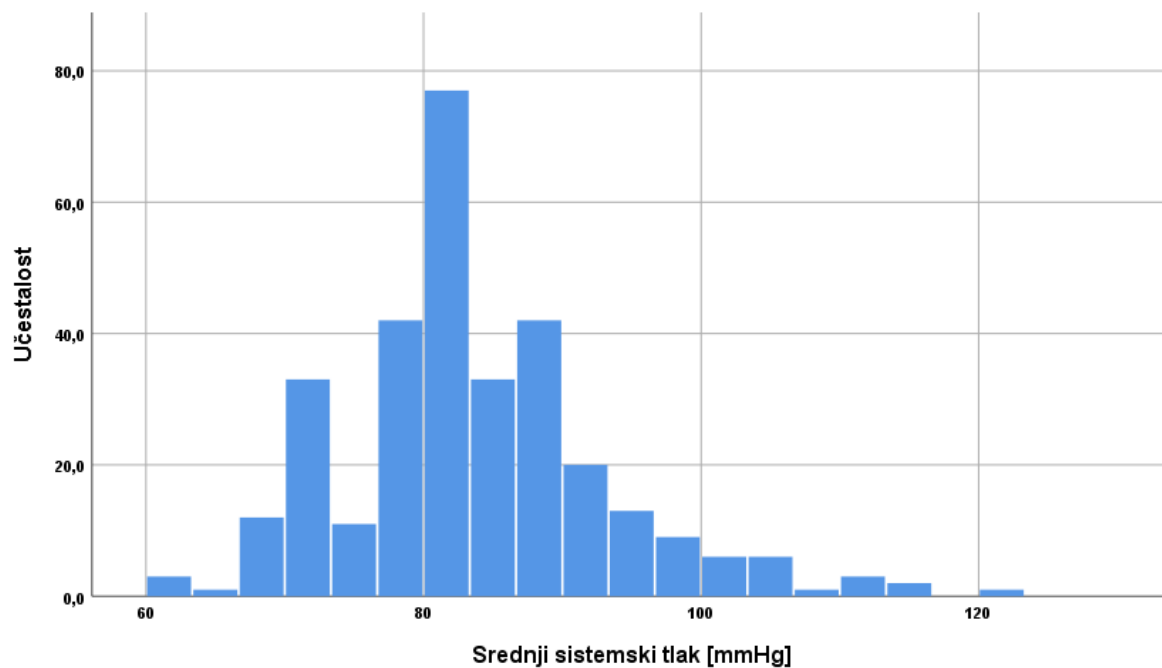


Prosječne vrijednosti hemodinamskih parametara govore u prilog normalnih vrijednosti sistemskog tlaka, granično povišenih vrijednosti tlaka punjenja desne klijetke, srednje teške plućne hipertenzije, povišenih vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke, sniženih vrijednosti srčanog indeksa, granično povišenih vrijednosti transpulmonalnog gradijenta i plućne vaskularne rezistencije, te sniženih vrijednosti pokazatelja rada obiju klijetki

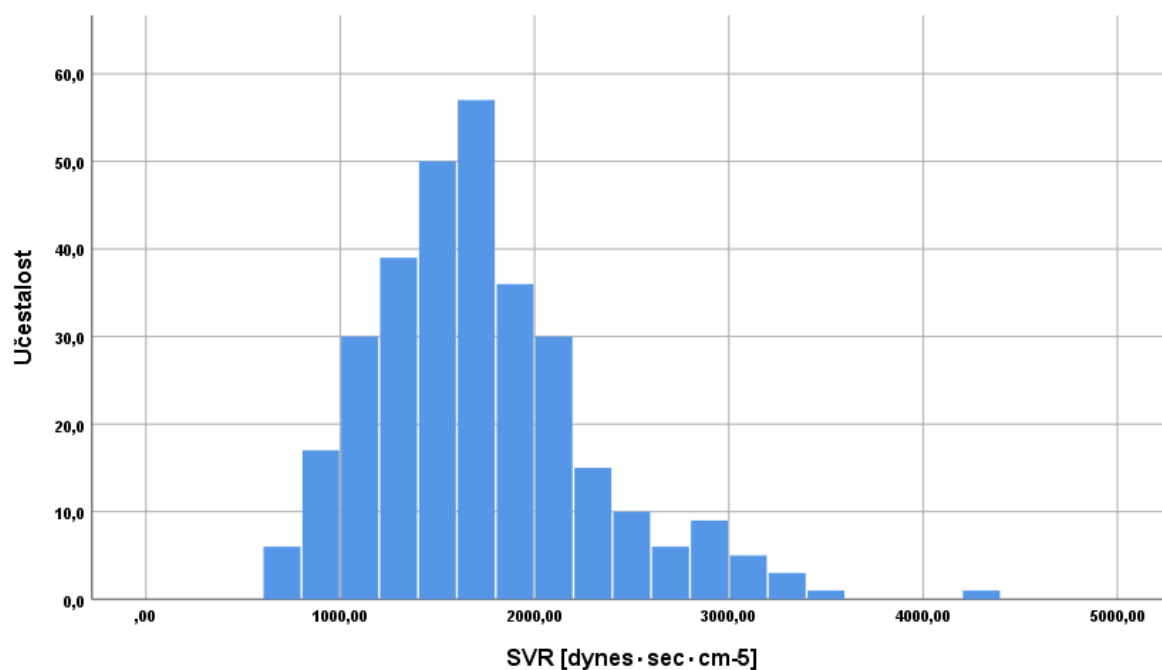
**Tablica 5.53.** Prosječne vrijednosti hemodinamskih parametara dobivenih tijekom testa reverzibilnosti.

U testu reverzibilnosti	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
Sistolički sistemski tlak [mmHg]	96,50	13,72	72,00	130,00
Dijastolički sistemski tlak [mmHg]	60,18	13,48	38,00	90,00
Srednji sistemski tlak [mmHg]	72,09	12,29	50,67	96,67
Sistolički PAP [mmHg]	53,87	14,92	20,00	105,00
Dijastolički PAP [mmHg]	25,52	7,37	8,00	45,00
Srednji PAP [mmHg]	35,83	9,03	12,00	65,00
PCWP [mmHg]	23,51	8,11	5,00	42,00
TPG [mmHg]	12,29	5,90	0,67	30,00
Srčani minutni volumen [L/min.]	4,28	1,53	2,29	12,00
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]	2,19	0,75	1,10	6,70
PVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]	250,97	131,97	9,89	687,68
PVR [WU]	3,14	1,66	0,12	8,60
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]	1288,28	529,96	378,52	2517,97
Promjena srednjeg sistemskog tlaka [mmHg]	-12,18	8,79	-30,00	5,33
Promjena srednjeg sistemskog tlaka [%]	-14,61	10,57	-36,89	5,84
Promjena srednjeg PAP-a [mmHg]	-8,36	6,87	-27,67	12,67
Promjena srednjeg PAP-a [%]	-18,67	14,96	-69,75	36,89
Promjena PCWP-a [mmHg]	-4,86	6,42	-26,00	17,00
Promjena PCWP-a [%]	-16,24	22,96	-76,19	73,91
Promjena TPG-a [mmHg]	-3,79	5,25	-23,00	11,67
Promjena TPG-a [%]	-20,44	35,18	-96,43	116,67
Promjena CI [L/min./m <sup>2</sup> ]	0,53	0,52	-0,85	3,40
Promjena CI [%]	32,51	27,99	-34,00	117,95
Promjena PVR-a [WU]	-2,34	2,11	-11,71	2,83
Promjena PVR-a [%]	-39,74	28,52	-96,67	78,65
Promjena SVR-a [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]	-695,24	521,84	-2651,20	137,24
Promjena SVR-a [%]	-34,13	20,56	-71,16	9,89

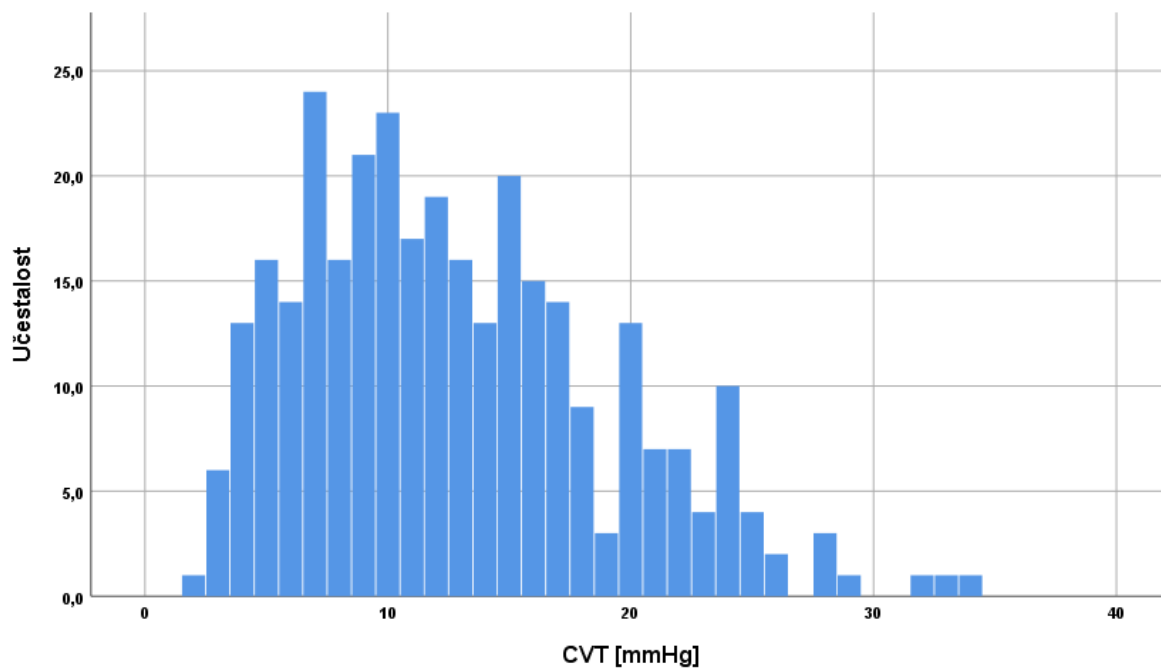
Iz prosječnih vrijednosti testa reverzibilnosti se izdvajao: 15-20% pad u sistemskom tlaku, tlaku u plućnoj arteriji i tlaku punjenja lijeve klijetke, te 20-40% pad u vrijednostima pokazatelja sistemske i plućne vaskularne rezistencije.



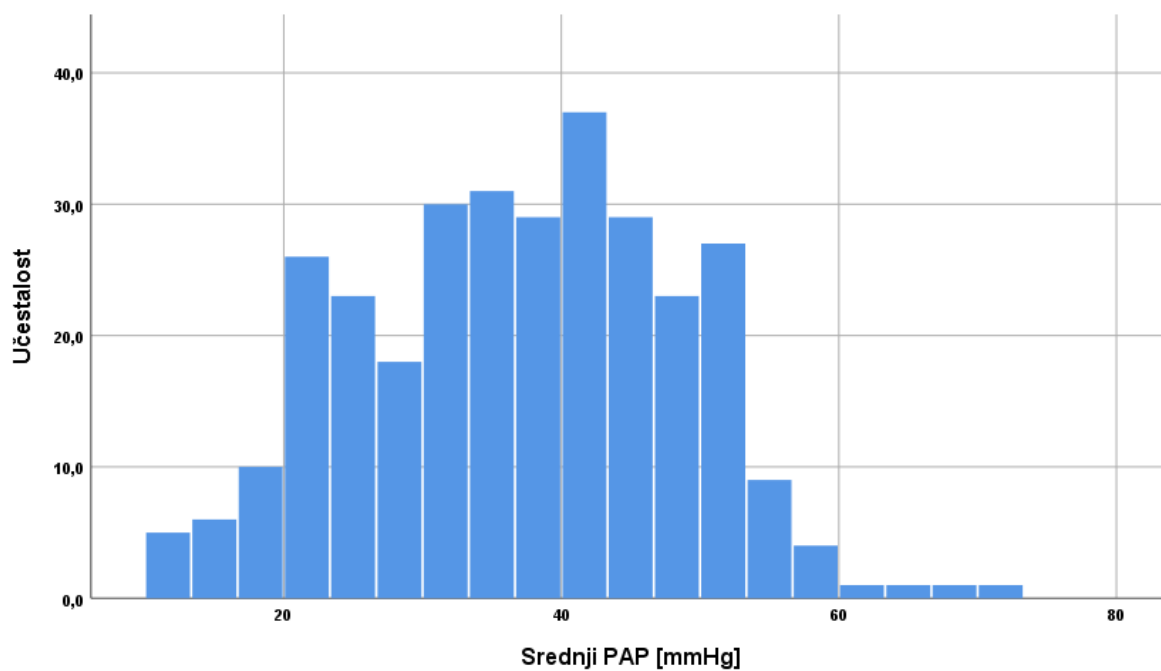
**Slika 5.34.** Distribucija srednjeg sistemskog tlaka u istraživanoj populaciji.



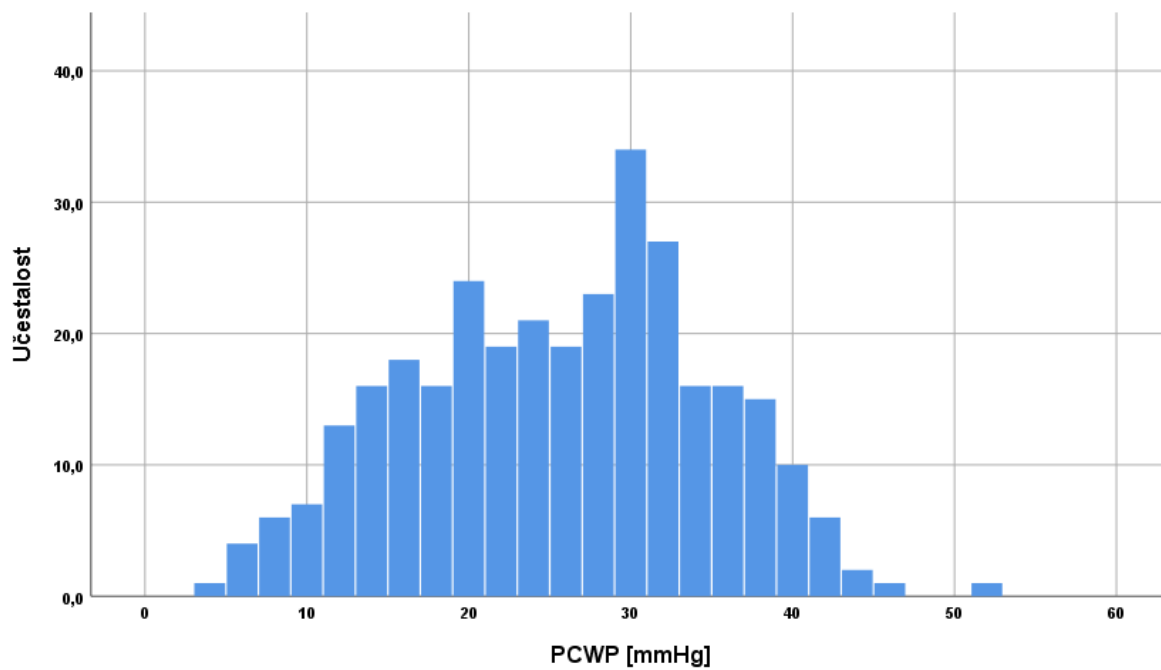
**Slika 5.35** Distribucija SVR-a u istraživanoj populaciji.



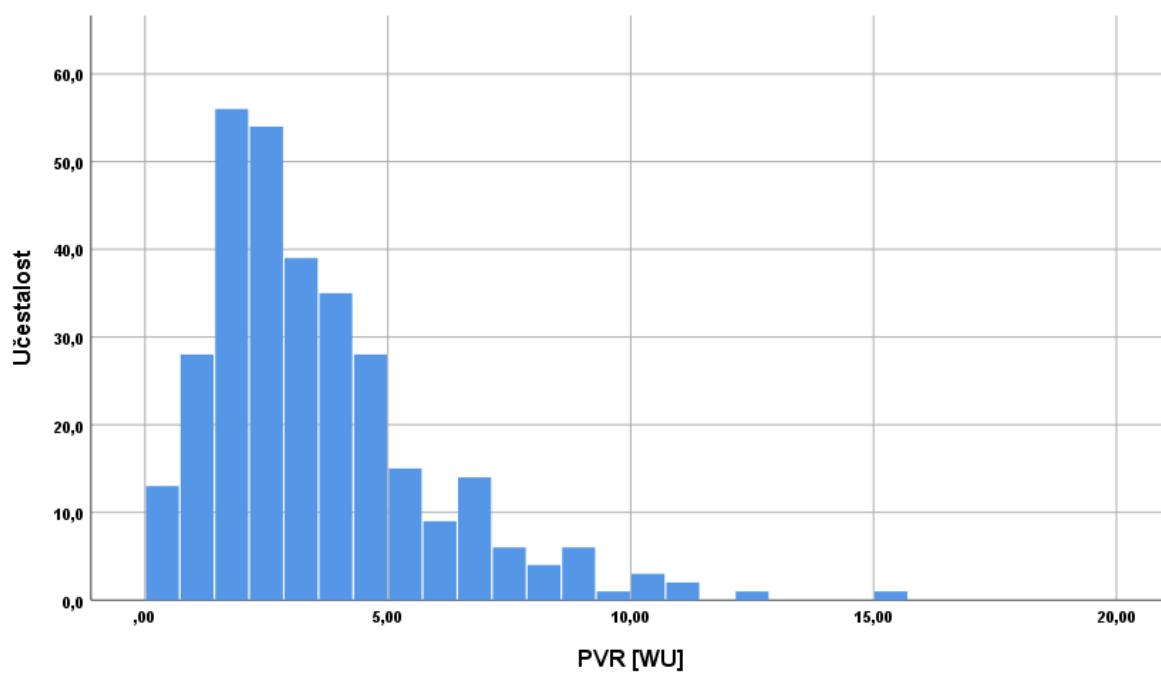
**Slika 5.36.** Distribucija CVT-a u istraživanoj populaciji.



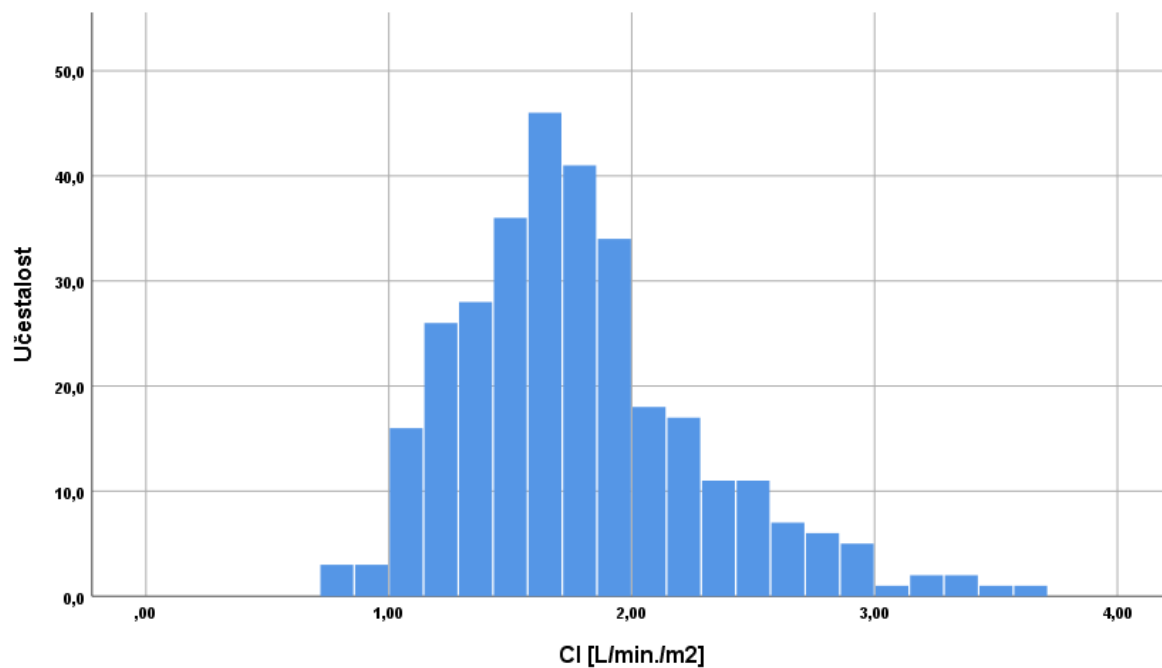
**Slika 5.37.** Distribucija srednjeg PAP-a u istraživanoj populaciji.



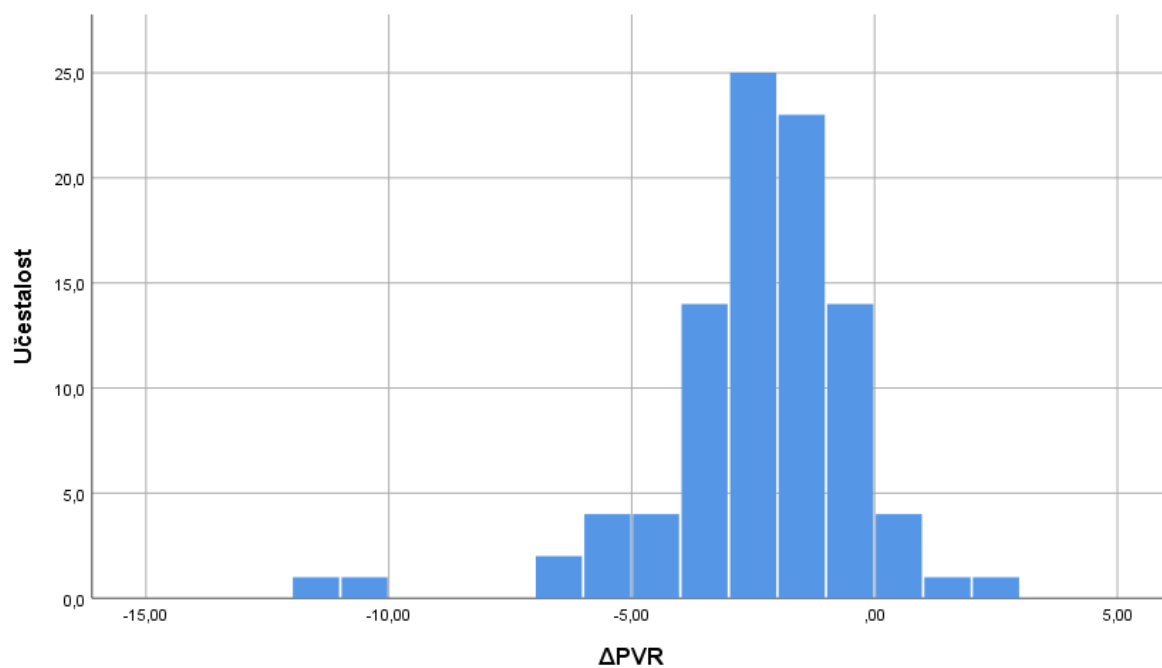
**Slika 5.38.** Distribucija PCWP-a u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.39.** Distribucija PVR-a u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.40.** Distribucija CI-ja u istraživanoj populaciji.



**Slika 5.41.** Distribucija promjene PVR-a u testu reverzibilnosti u istraživanoj populaciji.

#### 5.4.2. Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i kliničkih karakteristika bolesnika

Za analizu međuodnosa odabrani su sljedeći invazivno izmjereni hemodinamski parametri: srednji sistemski tlak, RAP, srednji PAP, PCWP, TPG, CI, PVR, SVR i  $\Delta$ PVR. Među kliničkim parametrima korišteni su: dob, spol, BMI, etiologija CHF-a, NYHA razred, klinička prezentacija bolesnika, te medikamentna terapija koju je uzimao prethodno inicijalnoj hospitalizaciji.

U sklopu obrade demografskih parametara pokazalo se da je viša životna dob korelirala s višim vrijednostima TPG-a ( $\rho=0,173$  i  $P=0,002$ ) i PVR-a ( $\rho=0,194$  i  $P=0,001$ ), te s višim vrijednostima SVR-a ( $\rho=0,132$  i  $P=0,019$ ). Muški spol je pak korelirao s višim vrijednostima RAP-a ( $r=0,123$  i  $P=0,030$ ), srednjeg PAP-a ( $r=0,135$  i  $P=0,018$ ) i PCWP-a ( $\rho=0,157$  i  $P=0,005$ ). Razlike u hemodinamskim parametrima prema spolu su prikazane u Tablici 5.54. Viši BMI je bio povezan s višim srednjim sistemskim tlakom ( $\rho=0,188$  i  $P=0,001$ ), RAP-om ( $\rho=0,128$  i  $P=0,024$ ) i nižim SVR-om ( $\rho=-0,243$  i  $P<0,001$ ).

**Tablica 5.54.** Razlike u hemodinamskim parametrima prema spolu.

	Spol	Prosjek	SD	P
RAP [mmHg]	Muškarci	13,12	6,36	0,030
	Žene	11,07	5,79	
Srednji PAP [mmHg]	Muškarci	37,44	11,13	0,018
	Žene	33,35	12,49	
PCWP [mmHg]	Muškarci	25,76	9,02	0,005
	Žene	21,94	9,26	

Usporedbom hemodinamskih parametara između bolesnika s različitim etiologijom zatajivanja, ustanovljeno je kako je ishemijska etiologija pozitivno korelirala s TPG-om i PVR-om ( $r=0,187$  i  $P=0,001$ , odnosno  $r=0,148$  i  $P=0,008$ ). Vrijednosti TPG-a i PVR-a u ovisnosti o etiologiji CHF-a su prikazane u Tablici 5.55.

**Tablica 5.55.** Razlike u hemodinamskim parametrima prema etiologiji CHF-a.

	Ishemijska etiologija	Prosjek	SD	P
TPG [mmHg]	Ne	10,46	5,86	0,001
	Da	12,86	6,37	
PVR [WU]	Ne	3,28	2,23	0,008
	Da	3,99	2,38	

NYHA funkcijski razred u inicijalnoj hospitalizaciji je negativno korelirao sa sistemskim tlakom ( $\rho=-0,158$  i  $P=0,005$ ), a pozitivno s vrijednostima RAP-a ( $\rho=0,132$  i  $P=0,019$ ), srednjeg PAP-a ( $\rho=0,126$  i  $P=0,026$ ) i PCWP-a ( $\rho=0,159$  i  $P=0,005$ ). Vrijednosti spomenutih parametara po NYHA razredima su prikazani u Tablici 5.56.

**Tablica 5.56.** Vrijednosti hemodinamskih parametara prema NYHA funkcijskom razredu.

	NYHA razred	Prosjek	SD	P
Srednji sistemski tlak [mmHg]	III	84,20	8,99	0,015
	IV	81,43	10,09	
RAP [mmHg]	III	12,21	6,11	0,020
	IV	14,00	6,58	
Srednji PAP [mmHg]	III	35,72	11,66	0,021
	IV	38,93	10,75	
PCWP	III	24,06	9,11	0,003
	IV	27,38	8,90	

Inicijalna prezentacija srčanim zatajivanjem je korelirala s vrijednostima RAP-a ( $r=0,138$  i  $P=0,014$ ), te s vrijednostima PCWP-a ( $\rho=0,142$  i  $P=0,011$ ), a inicijalna prezentacija u kardiogenom šoku s vrijednostima sistemskog tlaka ( $\rho=-0,137$  i  $P=0,015$ ).

Prethodno definirani protektivni učinak uporabe ACE inhibitora ovdje se očitovao negativnom korelacijom s PCWP-om ( $r=-0,162$  i  $P=0,004$ ). Ranije ustanovljena povezanost uporabe MRA s višim stupnjem DD-a, te s višim stupnjem MR-a i TR-a, ovdje se nije očitovala korelacijom s višim tlakovima punjenja, niti s višim tlakom u plućnoj cirkulaciji. Ipak, uporaba MRA je bila u negativnoj korelaciji sa CI-jom ( $\rho=-0,173$  i  $P=0,002$ ), a u pozitivnoj sa SVR-om ( $r=0,138$  i  $P=0,014$ ). Uporaba beta-blokatora nije bila povezana ni sa jednim invazivno određenim hemodinamskim parametrom. Doza furosemida je bila u negativnoj korelaciji sa srednjim sistemskim tlakom ( $\rho=-0,148$  i  $P=0,008$ ) i CI-jom ( $\rho=-0,150$  i  $P=0,008$ ), te u pozitivnoj korelaciji s RAP-om ( $\rho=0,190$  i  $P=0,001$ ), srednjim PAP-om ( $\rho=0,290$  i  $P<0,001$ ), PCWP-om ( $\rho=0,213$  i  $P<0,001$ ), TPG-om ( $\rho=0,262$  i  $P<0,001$ ) i PVR-om ( $\rho=0,274$  i  $P<0,001$ ).

### 5.4.3. Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i elektrokardiografskih parametara

Među elektrokardiografskim parametrima za analizu su odabrani: osnovni ritam u EKG-u, prosječna frekvencija klijetki, te broj izoliranih VES i epizoda nsVT-a u Holteru EKG-a.

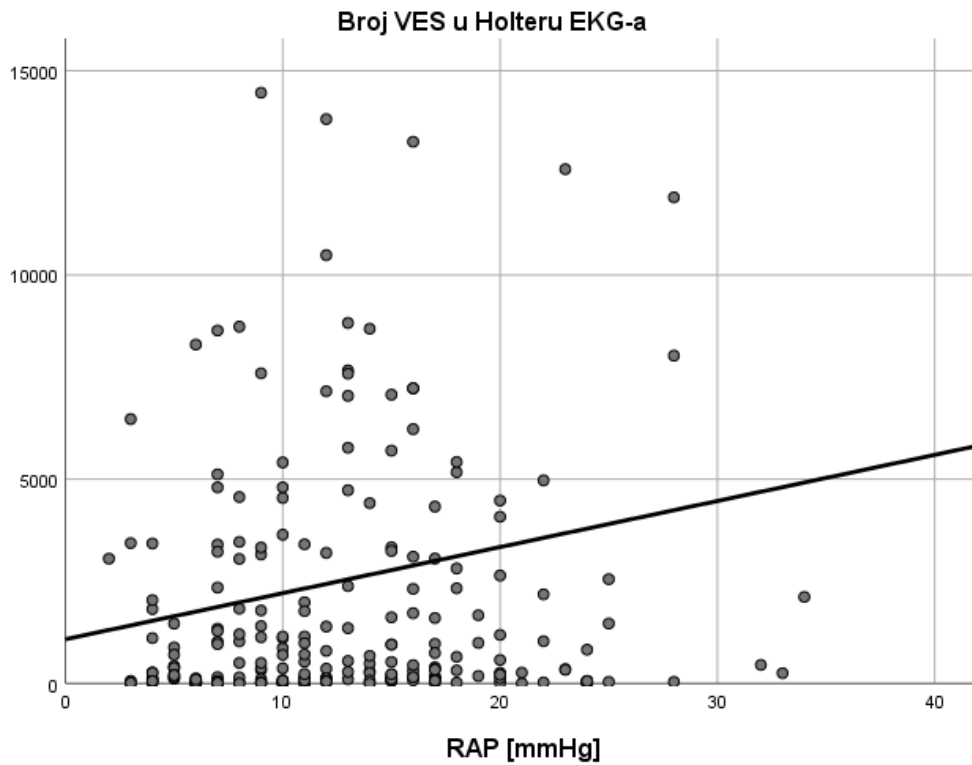
Nije bilo statistički značajne niti klinički relevantne razlike između hemodinamskih parametara i osnovnog ritma, te hemodinamskih parametara i prosječne frekvencije klijetki.

Broj izoliranih VES u Holteru EKG-a je korelirao s RAP-om ( $\rho=0,143$  i  $P=0,028$ ), srednjim PAP-om ( $\rho=0,170$  i  $P=0,009$ ), PCWP-om ( $\rho=0,180$  i  $P=0,006$ ) i CI-jom ( $\rho=-0,141$  i  $P=0,031$ ), a broj epizoda nsVT-a s RAP-om ( $\rho=0,181$  i  $P=0,005$ ), srednjim PAP-om ( $\rho=0,245$  i  $P<0,001$ ), PCWP-om ( $\rho=0,275$  i  $P<0,001$ ), te PVR-om ( $\rho=0,137$  i  $P=0,034$ ).

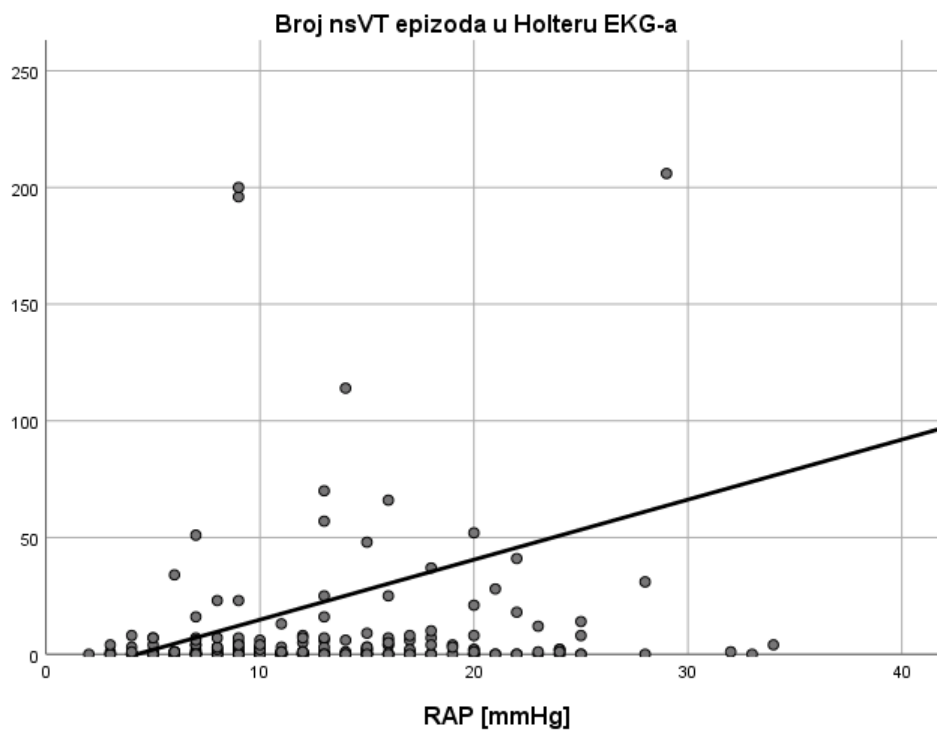
Grafički prikaz regresijske analize odnosa između broja VES i epizoda nsVT-a zabilježenih u Holteru EKG-a s tlakovima punjenja obje klijetke je prikazan na Slikama 5.42.- 5.45.

Iz dodatne korelacijske analize je zanimljivo za izdvojiti međuodnose nalaza bloka desne grane (RBBB-a) sa srednjim PAP-om ( $r=0,123$  i  $P=0,033$ ), CI-jom ( $r=-0,147$  i  $P=0,010$ ), te s TPG-om ( $r=0,121$  i  $P=0,035$ ) i PVR-om ( $r=0,168$  i  $P=0,003$ ).

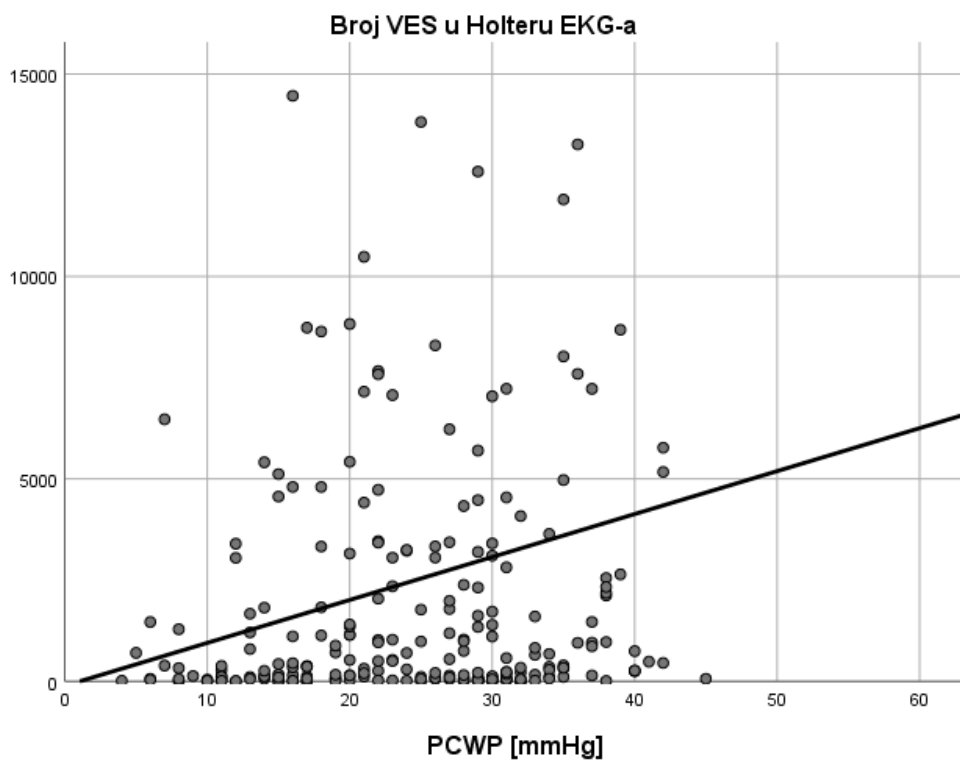




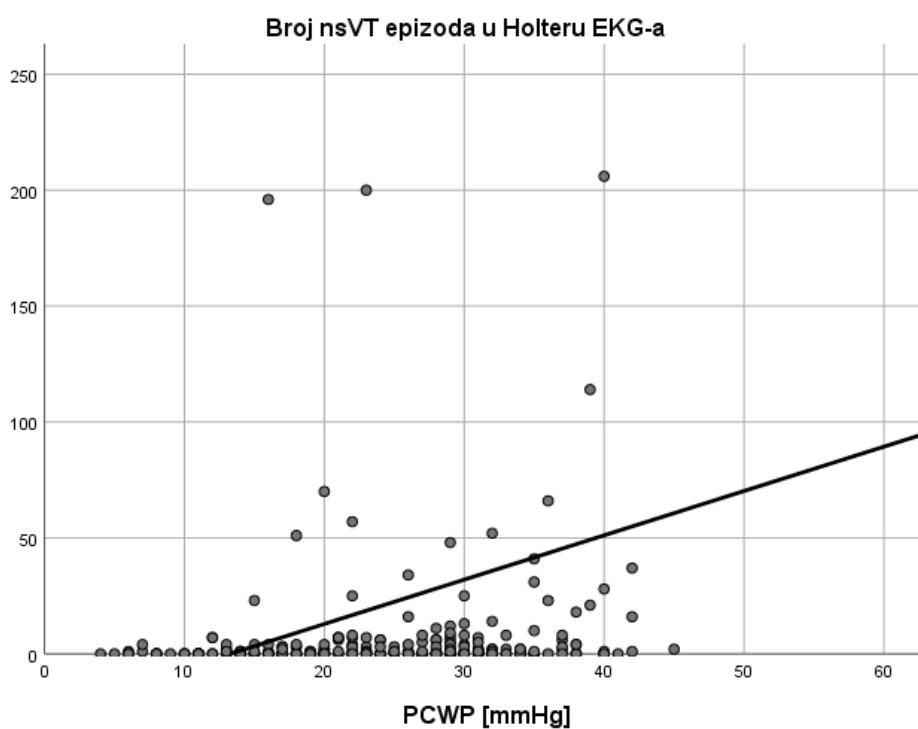
**Slika 5.42.** Linearni regresijski odnos broja VES i RAP-a ( $P=0,018$ ,  $R^2=0,024$ ).



**Slika 5.43.** Linearni regresijski odnos broja epizoda nsVT-a i RAP-a ( $P=0,008$ ,  $R^2=0,029$ ).



**Slika 5.44.** Linearni regresijski odnos broja VES i PCWP-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,043$ ).

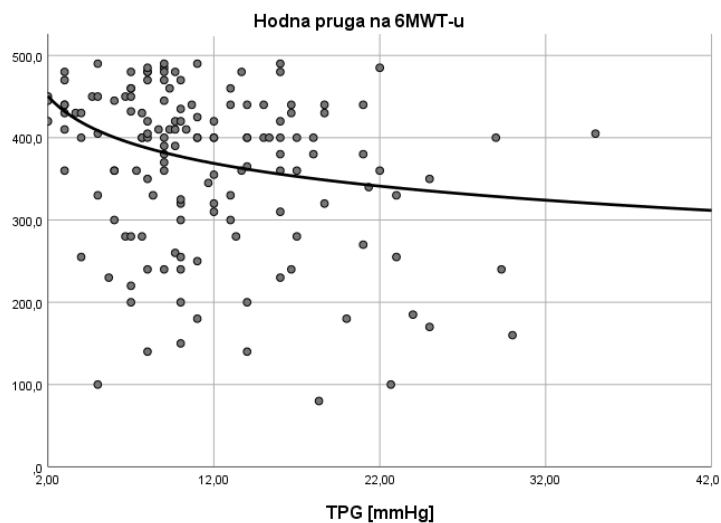


**Slika 5.45.** Linearni regresijski odnos broja epizoda nsVT-a i PCWP-a ( $P=0,005$ ,  $R^2=0,033$ ).

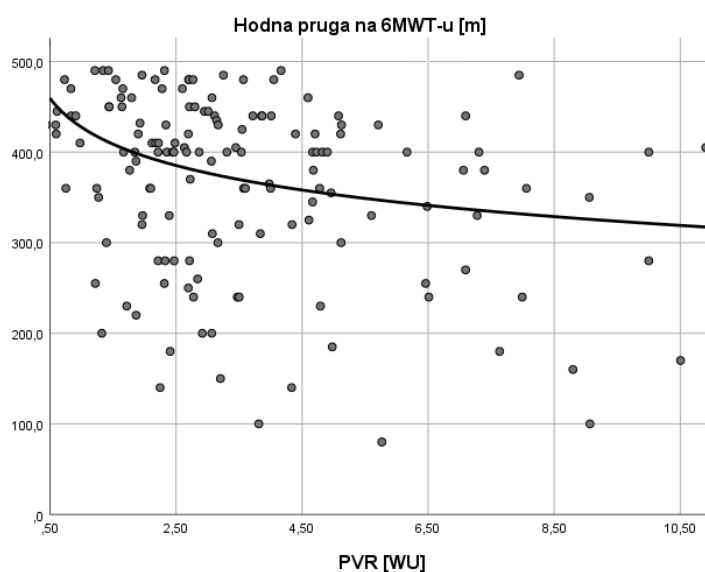
#### 5.4.4. Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i parametara funkcijskog testiranja

Među parametrima funkcijskog testiranja, za analizu su odabrani: hodna pruga na 6MWT-u, maxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju, te stupanj poremećaja ventilacije i CO difuzije.

Hodna pruga na 6MWT-u je značajno korelirala s TPG-om i PVR-om ( $\rho=-0,285$  i  $P<0,001$ , odnosno  $\rho=-0,285$  i  $P<0,001$ ). Grafički prikaz regresijskih analiza povezanosti parametara funkcijskog testiranja i nalaza hemodinamskog testiranja se nalazi na Slikama 5.46. i 5.47.

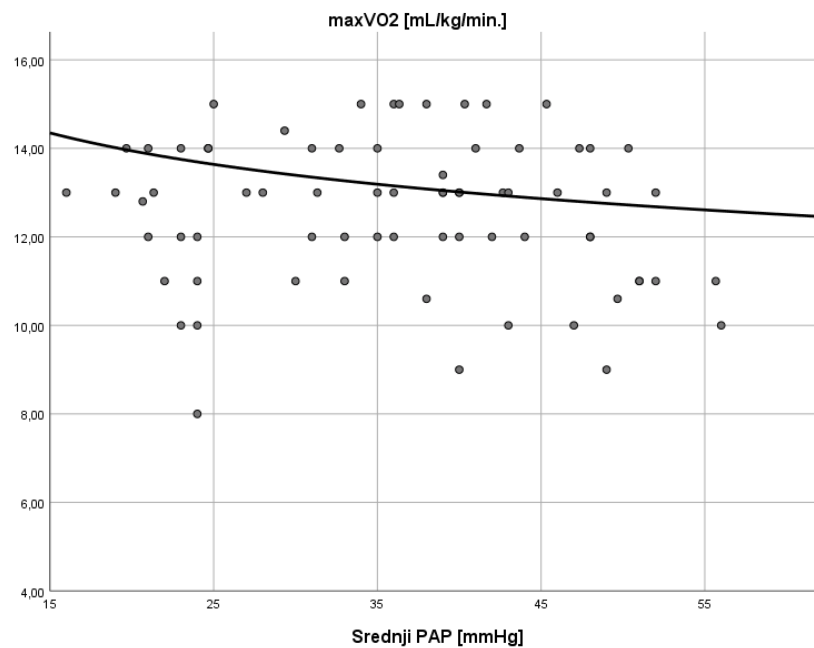


**Slika 5.46.** Nelinearni regresijski odnos hodne pruge na 6MWT-u i TPG-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,077$ ).

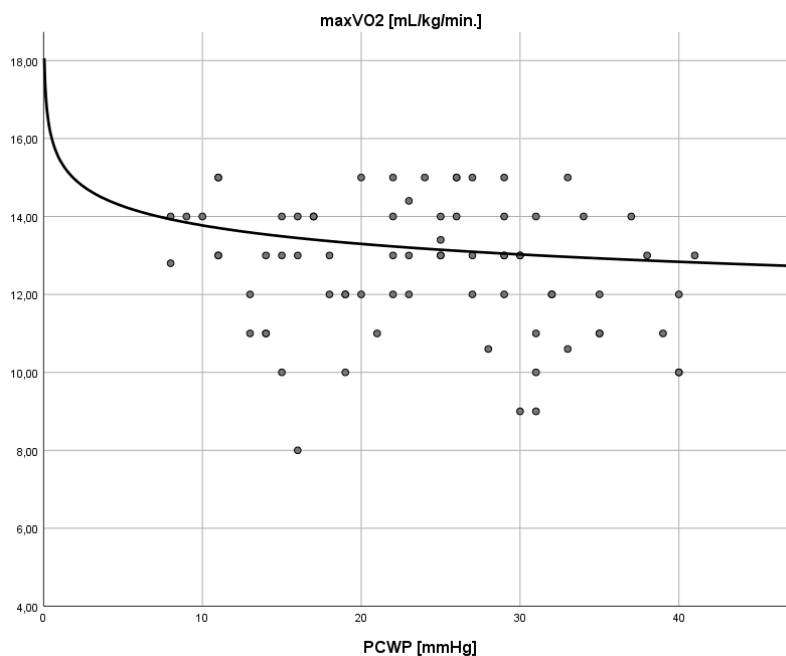


**Slika 5.47.** Nelinearni regresijski odnos hodne pruge na 6MWT-u i PVR-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,092$ ).

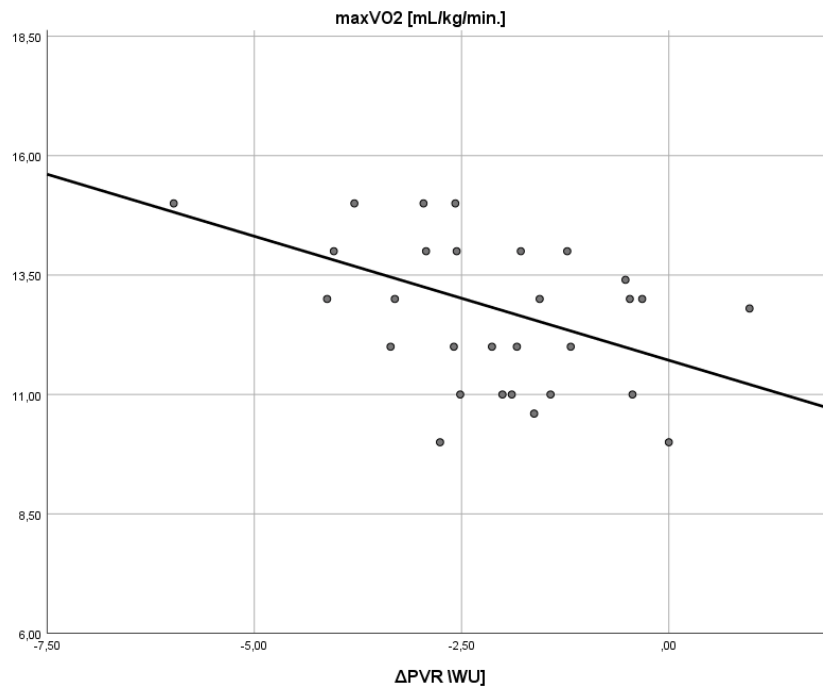
MaxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju je negativno korelirala sa srednjim PAP-om ( $\rho=-0,208$  i  $P=0,043$ ) i PCWP-om ( $\rho=-0,203$  i  $P=0,044$ ). Iznimno visoka negativna korelacija je ustanovljena s vrijednostima  $\Delta$ PVR-a ( $\rho=-0,488$  i  $P=0,005$ ). Grafički prikaz regresijske analize se nalazi na Slikama 5.48.-5.51.



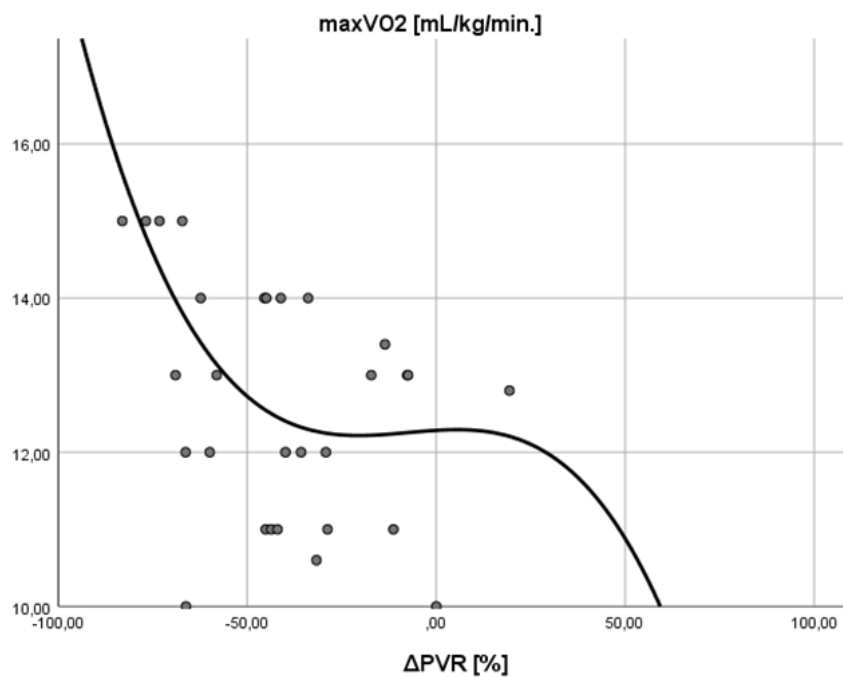
**Slika 5.48.** Nelinearni regresijski odnos maxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju i srednjeg PAP-a ( $P=0,040$ ,  $R^2=0,045$ ).



**Slika 5.49.** Nelinearni regresijski odnos maxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju i PCWP-a ( $P=0,148$ ,  $R^2=0,021$ ).



**Slika 5.50.** Linearni regresijski odnos  $\max\text{VO}_2$  na spiroergometrijskom testiranju i  $\Delta\text{PVR}$ -a u WU ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,338$ ).



**Slika 5.51.** Nelinearni regresijski odnos  $\max\text{VO}_2$  na spiroergometrijskom testiranju i  $\Delta\text{PVR}$ -a u % ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,286$ ).

Nije detektirano značajne korelacije između opstruktivnih smetnji ventilacije i invazivno određenih hemodinamskih parametara. Međutim, ustanovljena je značajna korelacija između RAP-a, srednjeg PAP-a, PCWP-a i TPG-a, te stupnja restriktivnih smetnji ventilacije ( $\rho=0,132$  i  $P=0,038$ ,  $\rho=0,152$  i  $P=0,018$ ,  $\rho=0,132$  i  $P=0,039$ ,  $\rho=0,128$  i  $P=0,04$ ). Navedeno je prikazano u Tablici 5.57. Korelacija se odnosi samo na stupnjeve manje od teškoga, posljedično malom broju i karakteristikama bolesnika s teškim stupnjem restriktivnih smetnji ventilacije (a koje su sačinjavali jedan bolesnik sa značajnim KOPB-om, jedan s intersticijskom bolešću pluća, te dva sa stanjem nakon iradijacije prsnog koša). Ipak, prisutna je uvjerljiva korelacija između vazoreaktivnosti plućne cirkulacije i stupnja restriktivnih smetnji ventilacije (Tablica 5.57.).

**Tablica 5.57.** Vrijednosti hemodinamskih parametara po stupnju restriktivnog poremećaja ventilacije.

	Stupanj restriktivnih smetnji ventilacije							
	Bez restrikcije		Blagi		Umjereni		Teški	
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD
RAP [mmHg]	11,72	5,57	13,44	7,01	14,42	6,76	10,50	6,09
Srednji PAP [mmHg]	34,66	11,20	36,21	10,58	41,61	13,06	34,67	12,51
PCWP [mmHg]	23,84	8,62	25,51	8,91	28,30	10,20	21,33	13,46
TPG [mmHg]	10,43	5,70	10,42	5,20	13,30	7,09	13,33	7,32

*P* vrijednost za razliku između skupina > 0,05

	Stupanj restriktivnih smetnji ventilacije							
	Bez restrikcije		Blagi		Umjereni		Teški	
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD
$\Delta$ PVR [WU]	-2,80	2,21	-2,04	1,21	-2,13	2,26	-0,78	1,10
$\Delta$ PVR [%]	-48,05	28,05	-43,47	21,86	-32,09	32,64	-8,60	12,16

*P* vrijednost za razliku između skupina > 0,05

Prisutna je i značajna korelacija stupnja poremećaja CO difuzije, te vrijednosti TPG-a, odnosno PVR-a ( $\rho=0,202$  i  $P=0,002$ ,  $\rho=0,169$  i  $P=0,011$ ), što je prikazano u Tablici 5.58.

**Tablica 5.58.** Vrijednosti hemodinamskih parametara po stupnju poremećaja CO difuzije.

	Stupanj poremećaja CO difuzije							
	Bez poremećaja		Blagi		Umjereni		Teški	
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD
TPG [mmHg]	9,86*	5,81*	10,40*	5,75*	11,95*	5,13*	13,89*	7,27*
PVR [WU]	3,24*	2,33*	3,12*	1,91*	3,72*	2,00*	4,18*	2,19*

\* $P < 0,05$

#### 5.4.5. Međuodnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i ehokardiografske studije

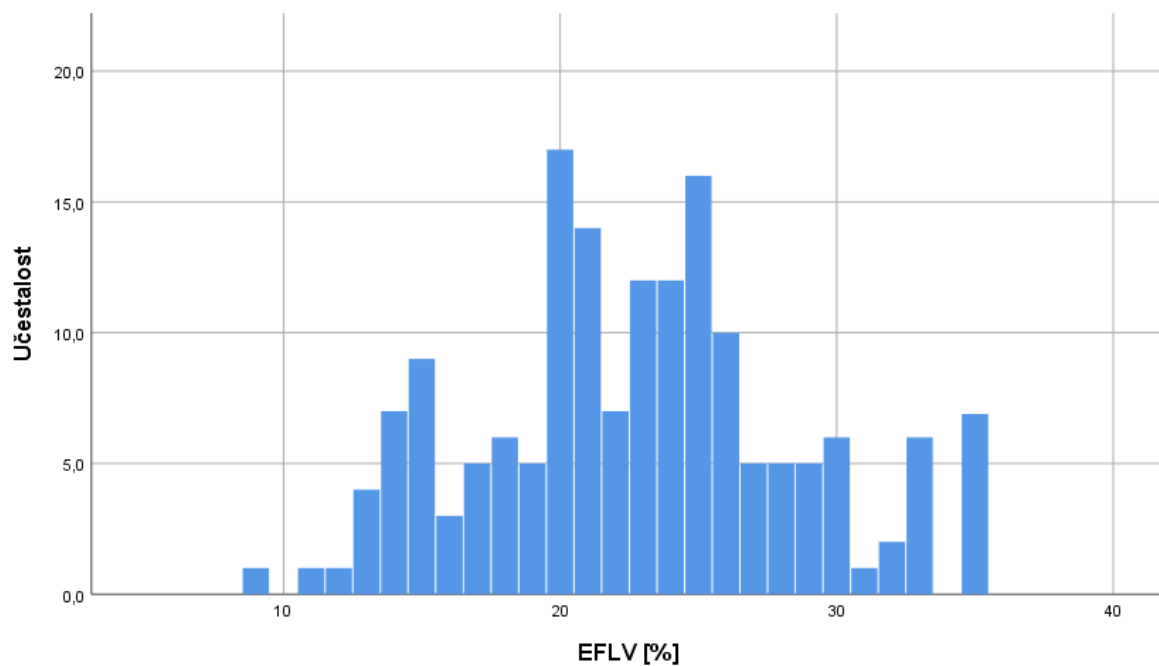
U 180 bolesnika (56,9% od ukupnog broja) dodatno je učinjena ehokardiografska studija kojom su „neinvazivno“ određivani različiti hemodinamski parametri. Nalazi studije su uspoređivani s „invazivno“ određenim hemodinamskim parametrima (izmjerenima prilikom desnostrane kateterizacije srca). Prosječne vrijednosti „neinvazivnih“ hemodinamskih nalaza određenih ehokardiografskom studijom su prikazane u Tablici 5.59.

**Tablica 5.59.** Prosječne vrijednosti hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije.

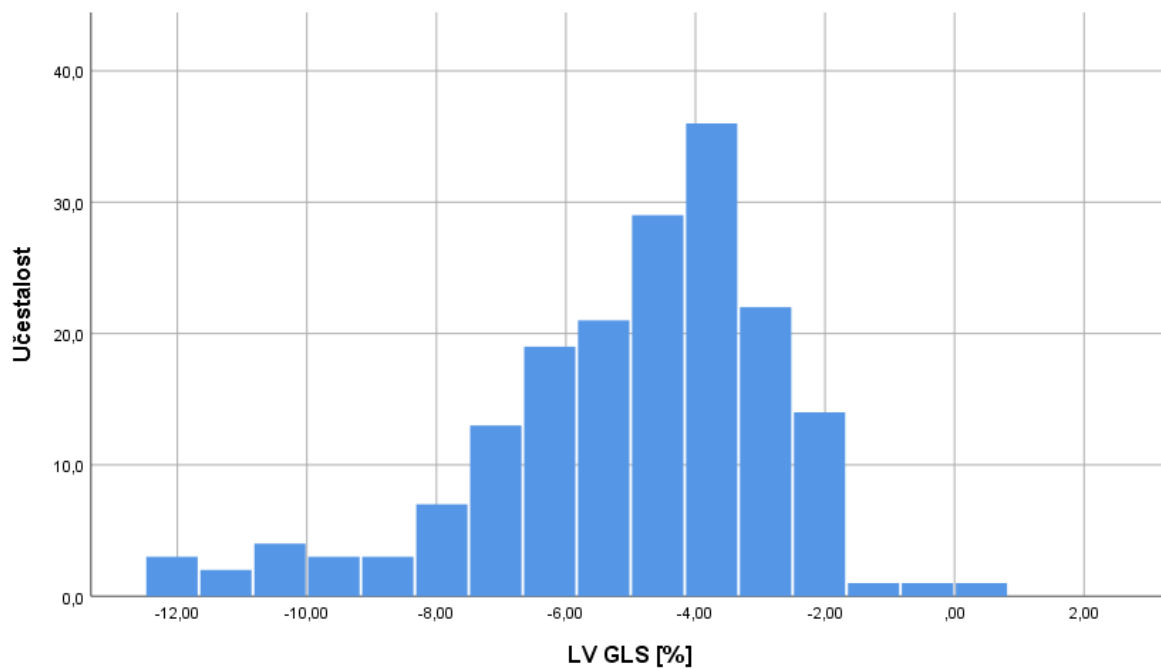
	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
EFLV [%]	23,66	6,36	9,00	35,00
Globalni longitudinalni <i>strain</i> LV-a [%]	-5,01	2,30	-12,38	-0,82
LVEDV [mL]	264,29	84,18	117,00	630,00
LVESV [mL]	203,25	76,02	78,00	535,00
Masa LV-a [g]	379,24	134,18	155,02	865,63
Indeks mase LV-a [g/m <sup>2</sup> ]	190,63	67,62	65,22	453,37
Indeksirani volumen lijeve pretkljetke - LAVI [mL/ m <sup>2</sup> ]	72,41	29,02	16,67	256,93
Brzina E vala [cm/s]	94,92	30,24	24,00	214,00
Brzina A vala [cm/s]	43,57	22,62	14,00	138,00
E/A	2,64	1,34	0,30	7,71
Deceleracijsko vrijeme - DecT [s]	0,13	0,04	0,06	0,26
FAC [%]	26,02	9,96	5,00	58,00
TAPSE [cm]	1,40	0,48	0,40	3,00
Mitralni regurgitacijski volumen [mL]	19,33	14,09	0,08	55,43
Trikuspidni regurgitacijski volumen [mL]	13,80	12,99	0,04	78,65
RAP [mmHg]	12,77	5,89	5,00	25,00
Sistolički PAP [mmHg]	53,44	15,47	35,00	95,00

Srednje vrijednosti hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije govore u prilog teško narušene sistoličke i dijastoličke funkcije LV-a, barem umjereno narušene sistoličke funkcije RV-a, blage do umjerene MR, blage TR, te posljedične umjerene sekundarne plućne hipertenzije i granično povišenih vrijednosti tlaka punjenja RV-a. Ove vrijednosti su u skladu s prethodno opisanim prosječnim vrijednostima „konvencionalnih“ ehokardiografskih nalaza cjelokupne istraživane populacije.

Distribucija vrijednosti „neinvazivno“ određenih hemodinamskih nalaza na populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija se nalazi prikazana na Slikama 5.52-5.59.

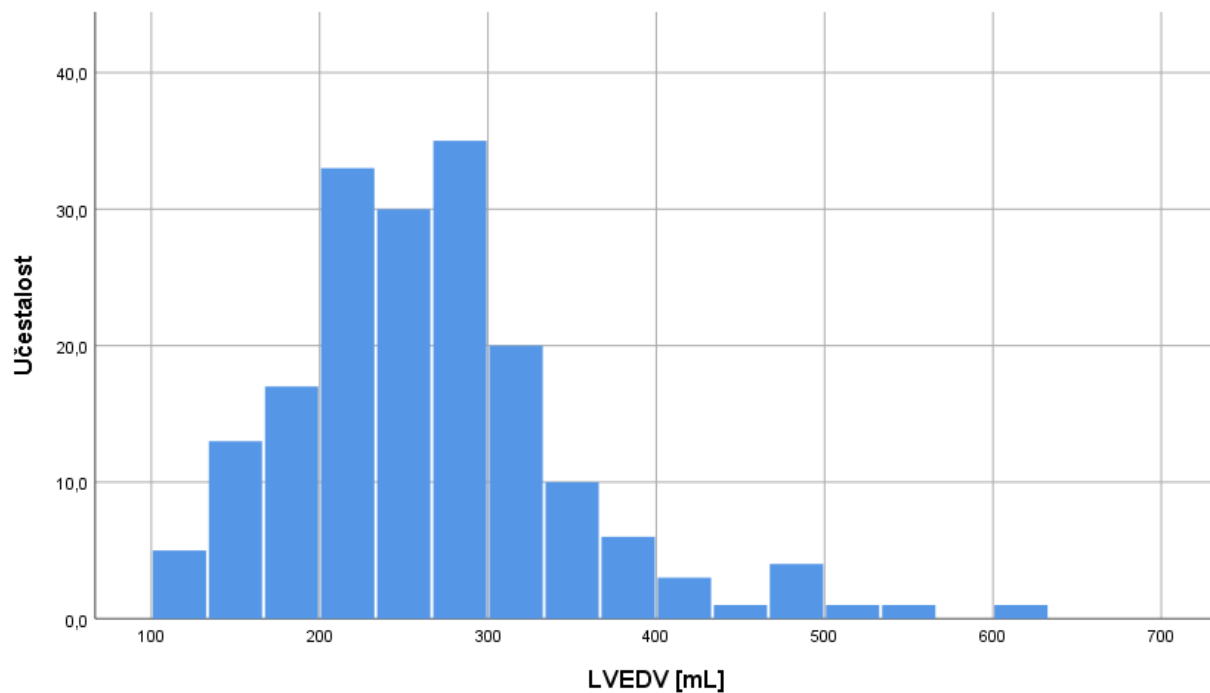


**Slika 5.52.** Distribucija vrijednosti EFLV-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.

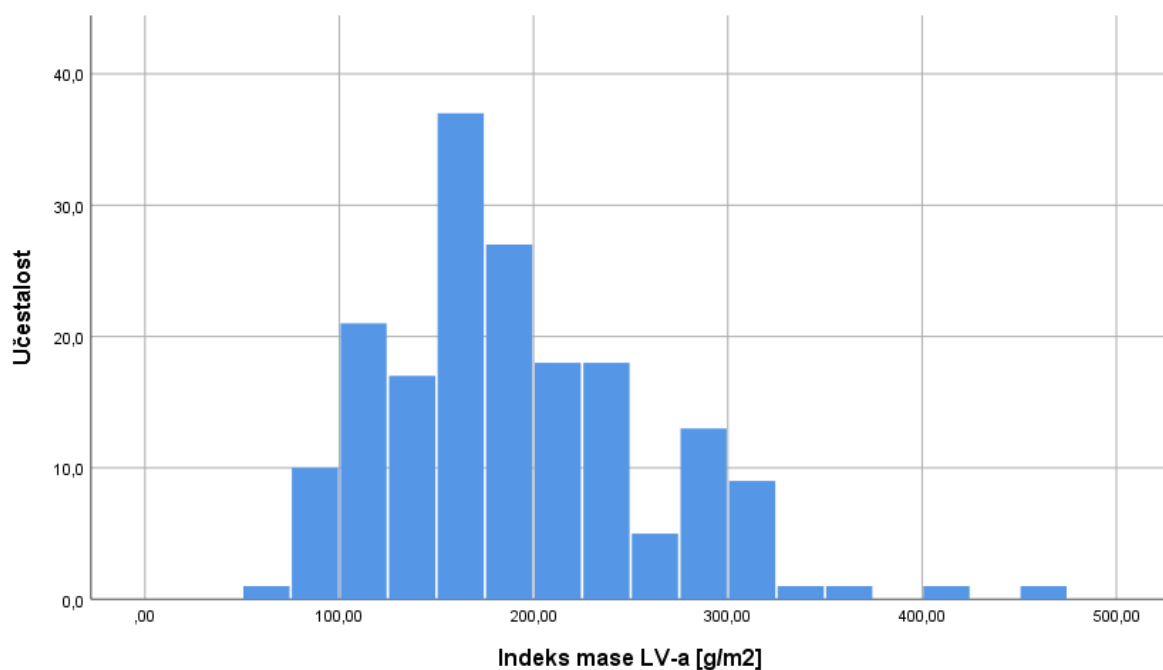


**Slika 5.53.** Distribucija vrijednosti LV GLS-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.

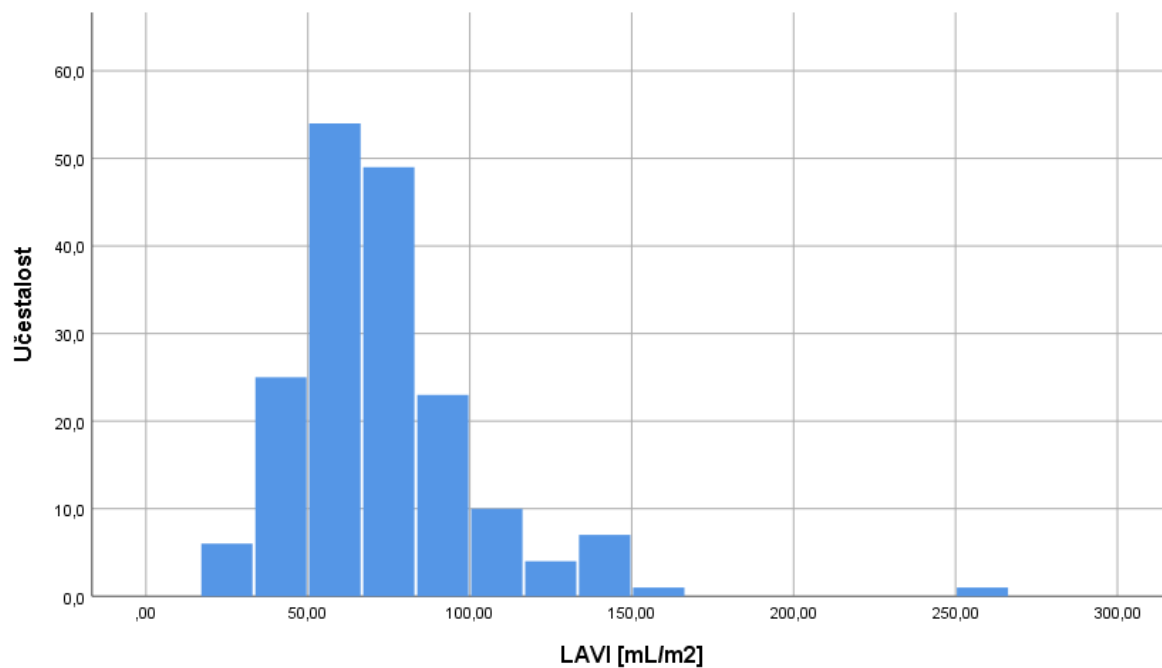




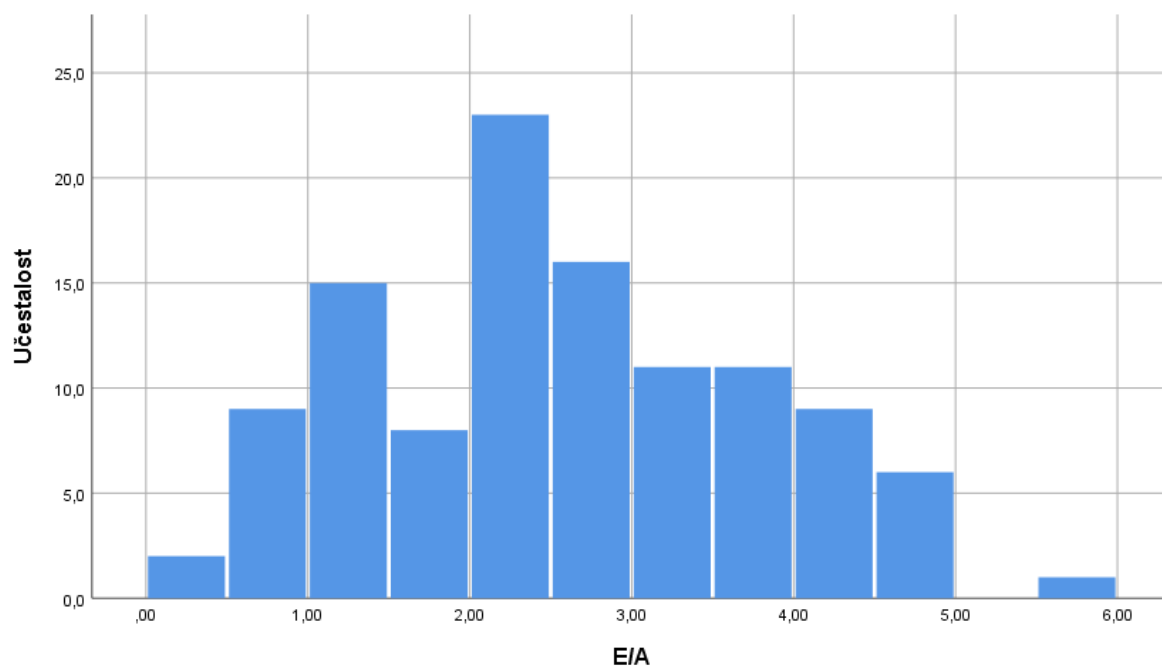
**Slika 5.54.** Distribucija vrijednosti LVEDV-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.



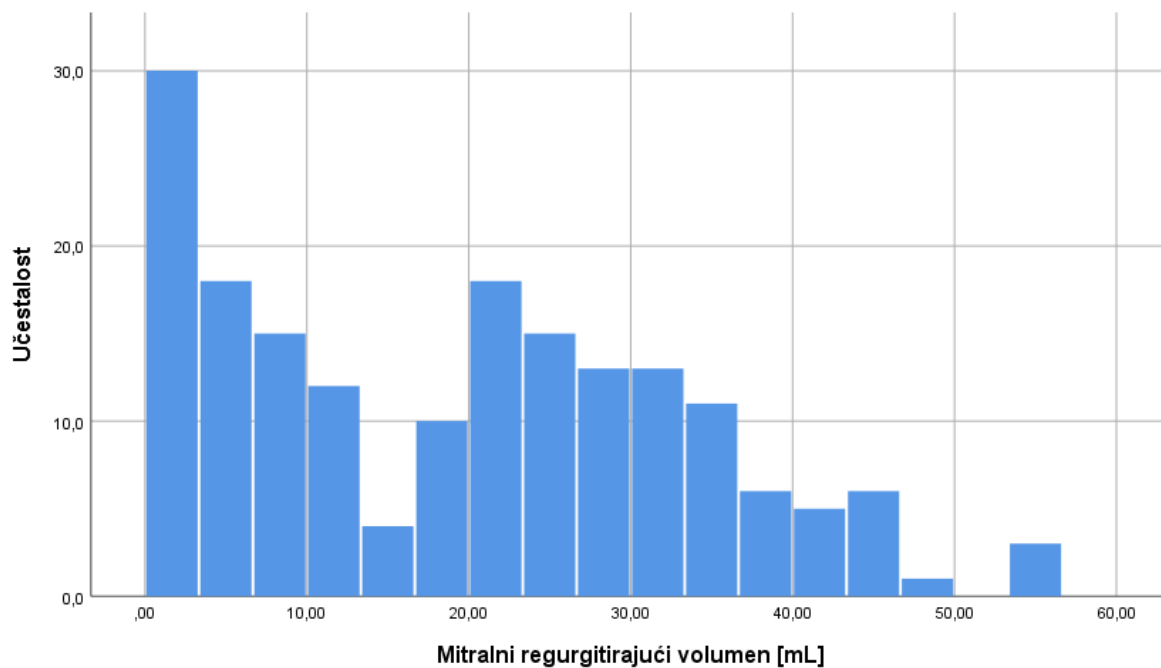
**Slika 5.55.** Distribucija vrijednosti indeksa mase LV-a u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.



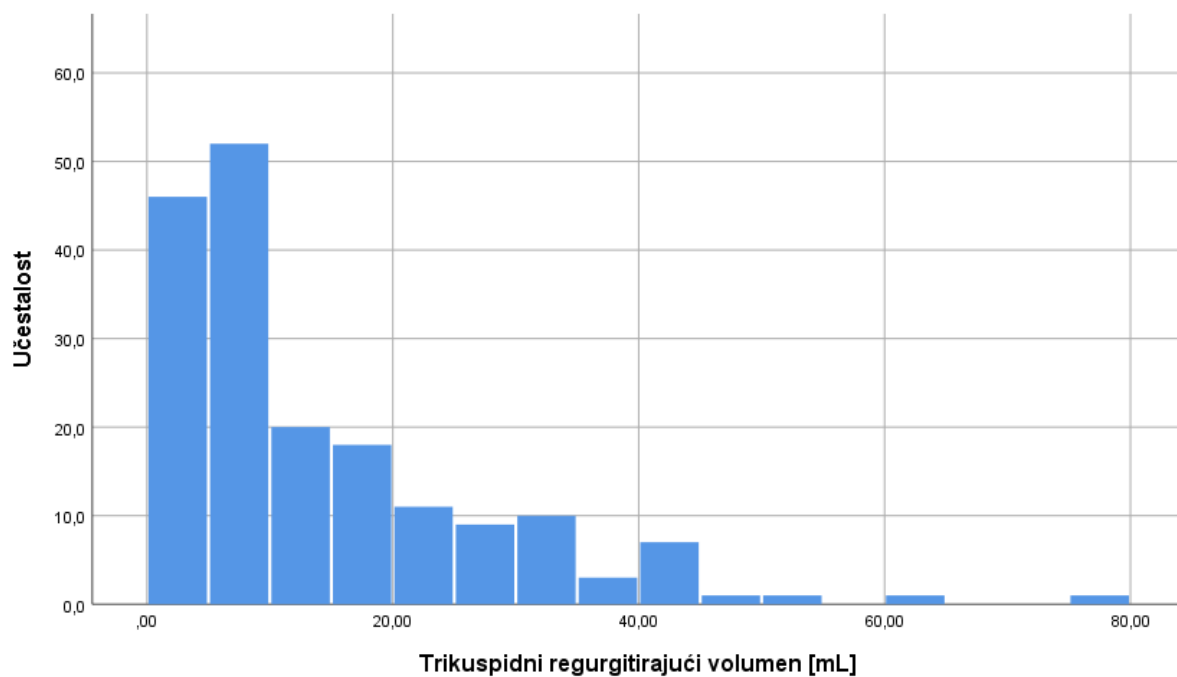
**Slika 5.56.** Distribucija vrijednosti LAVI-ja u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.



**Slika 5.57.** Distribucija vrijednosti E/A u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.



**Slika 5.58.** Distribucija vrijednosti mitralnog regurgitirajućeg volumena u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.



**Slika 5.59.** Distribucija vrijednosti trikuspidnog regurgitirajućeg volumena u populaciji bolesnika kojima je učinjena ehokardiografska studija.

Za procjenu točnosti hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije, pristupilo se usporedbi ultrazvučno određenih i MRI-jom izmjerenih vrijednosti EFLV-a i LVEDV-a, te ultrazvučno procijenjenih i invazivno izmjerenih vrijednosti RAP-a, sistoličkog PAP-a i CI-ja. Tablice 5.60. i 5.61. prikazuju korelacije navedenih parametara.

**Tablica 5.60.** Međudnosi nalaza ultrazvučne studije i desnostrane kateterizacije srca u istraživanoj populaciji.

	Invazivno izmjereni RAP		Invazivno izmjereni PAP		Invazivno izmjereni CI	
	r	P	r	P	r	P
Ultrazvučno određeni RAP	0,385**		<0,001	/	/	
Ultrazvučno određeni PAP	/		0,524**	<0,001	/	
Ultrazvučno određeni CI	/		/		0,751**	<0,001

\*\*P<0,01

**Tablica 5.61.** Međudnosi nalaza ultrazvučne studije i MRI-ja srca u istraživanoj populaciji.

	MRI-jom izmjeren EFLV		MRI-jom izmjeren LVEDV	
	r	P	r	P
Ultrazvučno procijenjena EFLV	0,788**	<0,001	/	
Ultrazvučno procijenjeni LVEDV	/		0,807**	<0,001

\*\*P<0,01

Prikazane korelacije govore u prilog visokog srazmjera nalaza ehokardiografske studije s invazivno izmjerenim hemodinamskim parametrima, te nalazima MRI-ja.

Za korelacijsku analizu „neinvazivnih“ i „invazivnih“ hemodinamskih parametara odabrani su: EFLV, GLS LV, enddijastolički volumen lijeve klijetke (LVEDV), mitralni i trikuspidni regurgitacijski volumen, te brzine E vala, DecT-a i LAVI. Značajni međudnosi su prikazani u Tablicama 5.62.-5.64. Grafički prikaz regresijskih analiza odabranih međudnosa se nalazi na Slikama 5.60.-5.76.

**Tablica 5.62.** Značajni međudnosi EFLV-a i LV GLS-a te nalaza desnostrane kat. srca.

	EFLV		LV GLS	
	ρ	P	ρ	P
Srednji sistemski tlak	NS	NS	NS	NS
RAP	NS	NS	NS	NS
Srednji PAP	NS	NS	NS	NS
PCWP	-0,190*	0,011	NS	NS
TPG	NS	NS	NS	NS
CI	0,248**	0,001	-0,216**	0,004
PVR	NS	NS	NS	NS
SVR	-0,161*	0,032	0,162*	0,031
ΔPVR	NS	NS	NS	NS

NS – nesigifikantno, \* P<0,05; \*\*P<0,01

Dakle, parametri sistoličke funkcije LV-a su očekivano bili u značajnom međuođnosu s tlakom punjenja klijetke, CI-jom i SVR-om.

**Tablica 5.63.** Značajni međuođnosi brzine E vala, E/E', DecT-a, LAVI-ja te nalaza desnostrane kateterizacije srca.

	Brzina E vala		E/E'		DecT		LAVI	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
Srednji sistemski tlak	NS	NS	NS	NS	0,178*	0,017	NS	NS
RAP	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,241**	0,001
Srednji PAP	0,332**	<0,001	0,223*	0,015	-0,172*	0,022	0,244**	0,001
PCWP	0,282**	<0,001	NS	NS	-0,196**	0,009	0,254**	0,001
TPG	0,242**	0,001	0,247**	0,007	NS	NS	NS	NS
CI	NS	NS	NS	NS	0,149*	0,047	NS	NS
PVR	0,175*	0,019	0,240**	0,008	NS	NS	NS	NS
SVR	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ΔPVR	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS – nesignifikantno, \* P<0,05; \*\*P<0,01

Parametri dijastoličke funkcije LV-a su dominantno korelirali sa stupnjem plućne hipertenzije, te tlakom punjenja LV-a. Brzina E vala i E/E' omjer su pak korelirali i s pokazateljima plućne vaskularne rezistencije. Među različitim parametrima dijastoličke funkcije, DecT je bio u značajnom međuođnosu i sa sistemskim tlakom, te sa CI-jem.

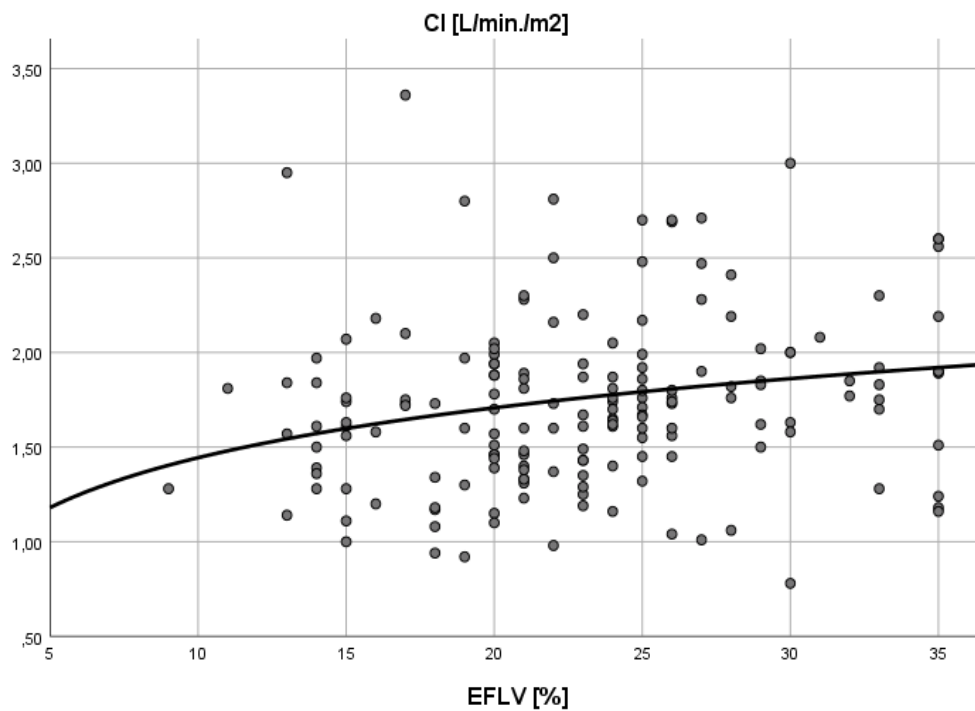
**Tablica 5.64.** Značajni međuođnosi LVEDV-a, mitralnog i trikuspidnog regurgitacijskog volumena te nalaza desnostrane kateterizacije srca

	LVEDV		Mitralni regurgitacijski volumen		Trikuspidni regurgitacijski volumen	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P
Srednji sistemski tlak	NS	NS	NS	NS	NS	NS
RAP	0,162*	0,030	0,166*	0,026	0,282**	<0,001
Srednji PAP	0,237**	0,001	0,247**	0,001	NS	NS
PCWP	0,246**	0,001	0,232**	0,002	NS	NS
TPG	NS	NS	0,150*	0,045	NS	NS
CI	NS	NS	NS	NS	-0,147*	0,049
PVR	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SVR	-0,245**	0,001	NS	NS	NS	NS
ΔPVR	NS	NS	NS	NS	NS	NS

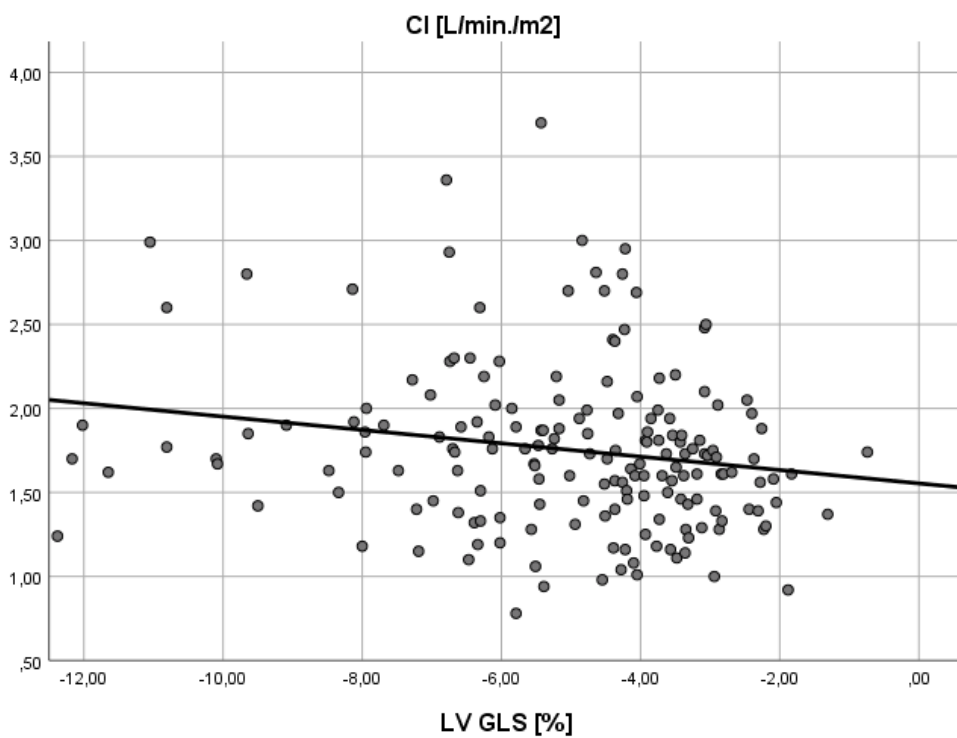
NS – nesignifikantno, \* P<0,05; \*\*P<0,01

Veličina LV-a je korelirala s tlakovima punjenja obje klijetke, te sa stupnjem plućne hipertenzije. Dok je mitralni regurgitacijski volumen također korelirao sa tlakovima punjenja obje klijetke i sa stupnjem plućne hipertenzije, trikuspidni regurgitacijski volumen je dominantno korelirao s tlakom punjenja RV-a.

A) Grafički prikaz ovisnosti nalaza desnostrane kateterizacije srca o ehokardiografskim pokazateljima sistoličke funkcije LV-a

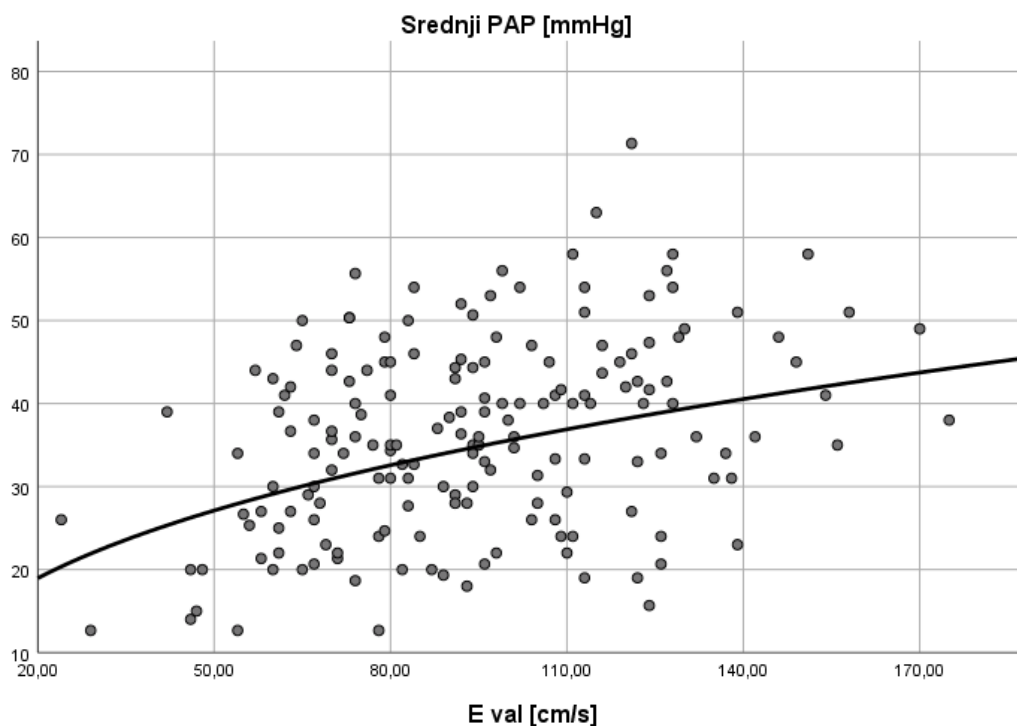


**Slika 5.60.** Nelinearni regresijski odnos CI-ja i EFLV-a ( $P=0,003$ ,  $R^2=0,050$ ).

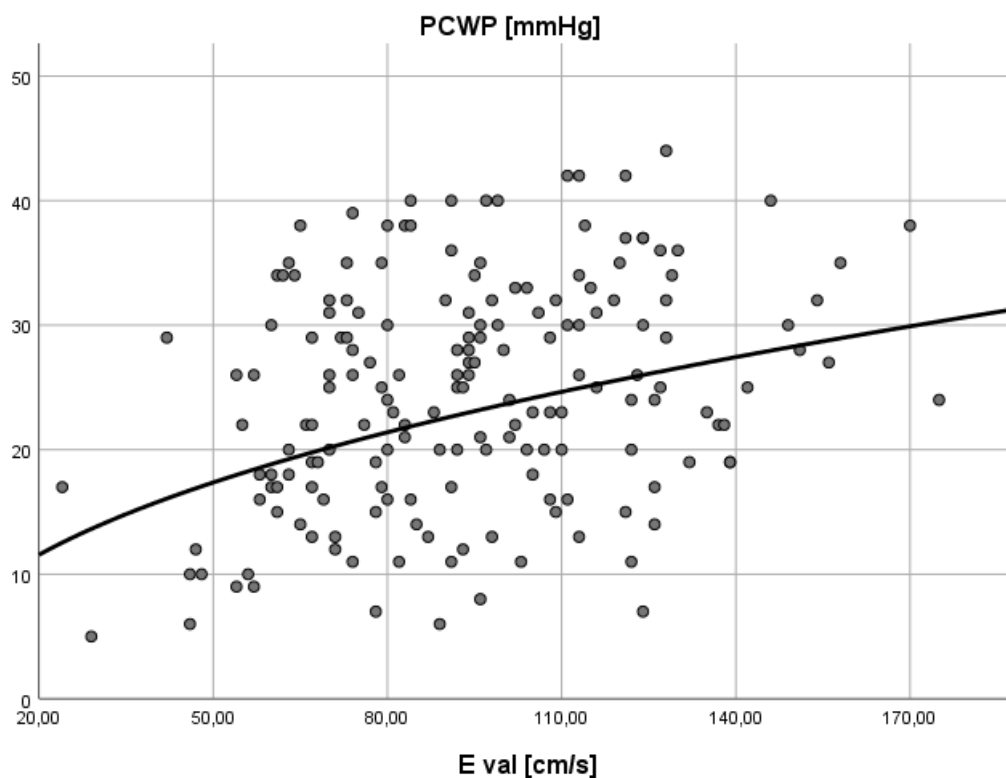


**Slika 5.61.** Nelinearni regresijski odnos CI-ja i LV GLS-a ( $P=0,016$ ,  $R^2=0,033$ ).

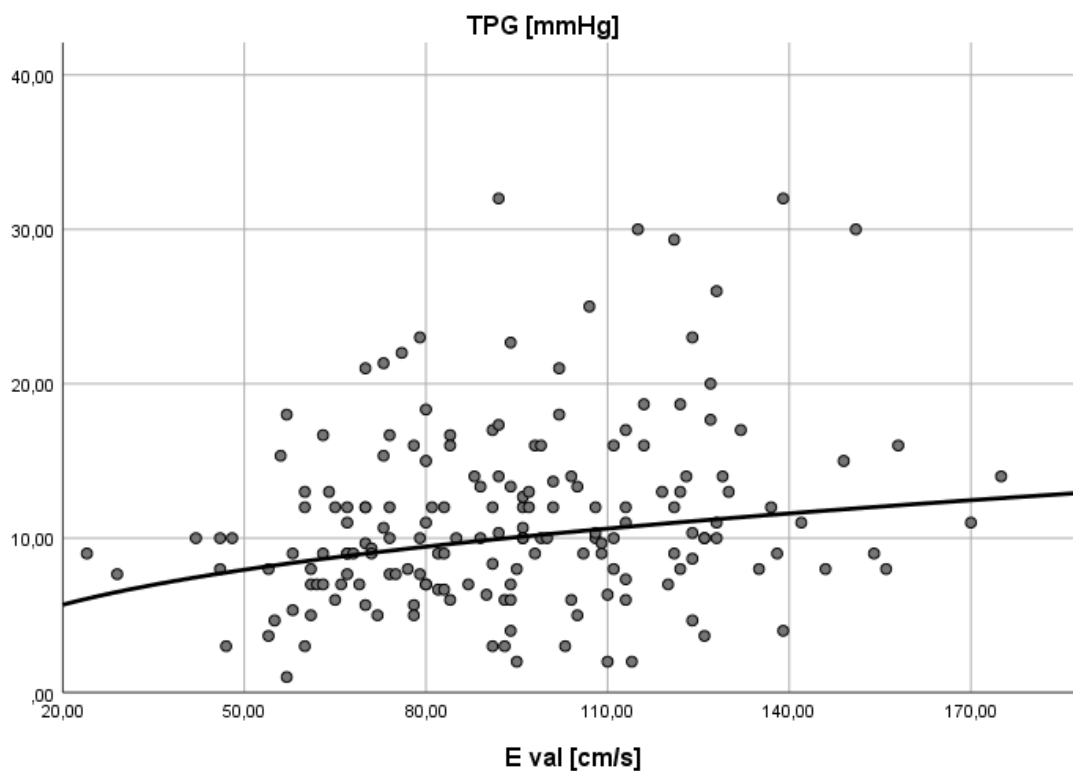
B) Grafički prikaz ovisnosti nalaza desnostrane kateterizacije srca o ehokardiografskim parametrima transmitralnog protoka



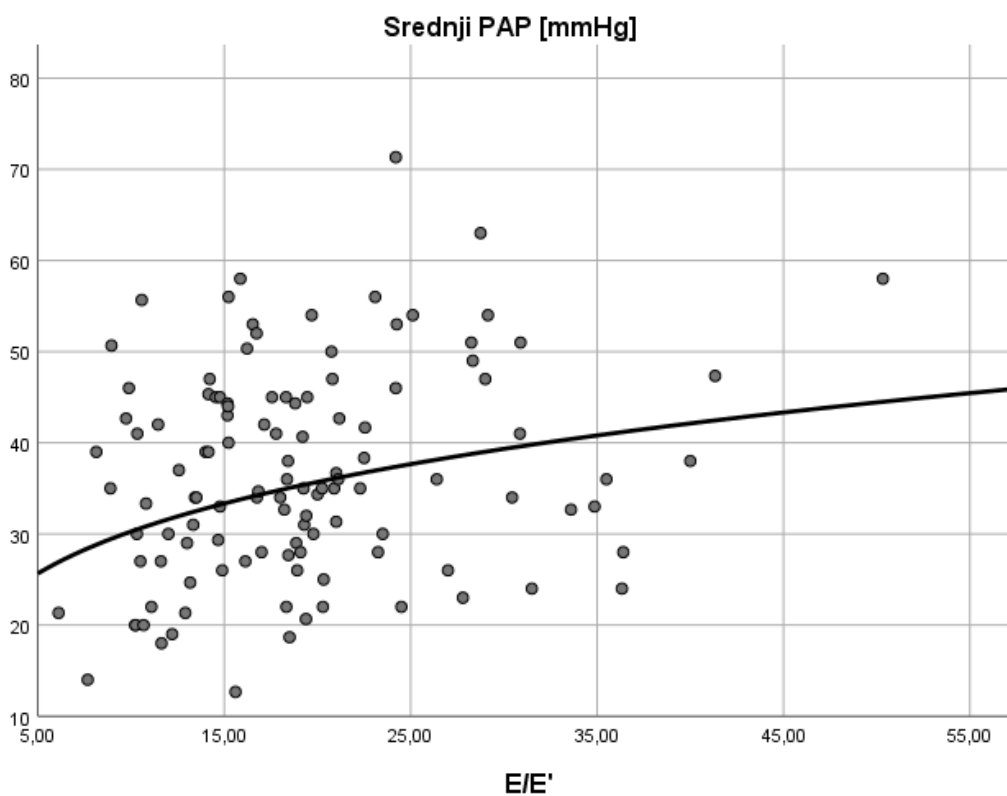
**Slika 5.62.** Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i brzine E vala ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,137$ ).



**Slika 5.63.** Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i brzine E vala ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,111$ ).

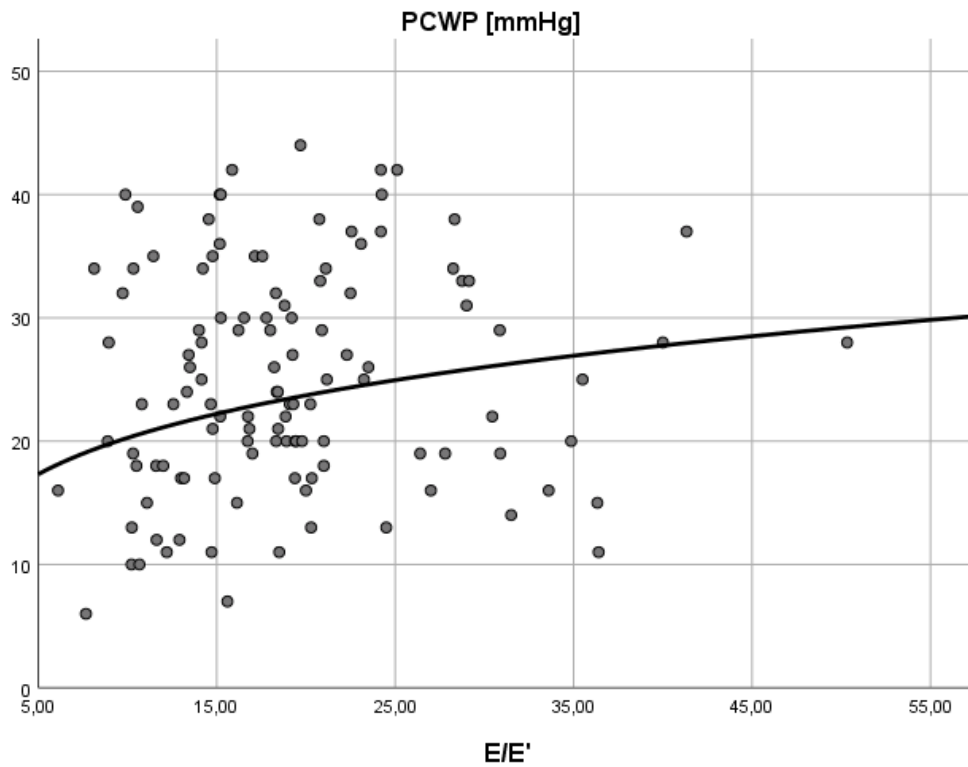


**Slika 5.64.** Nelinearni regresijski odnos TPG-a i brzine E vala ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,058$ ).

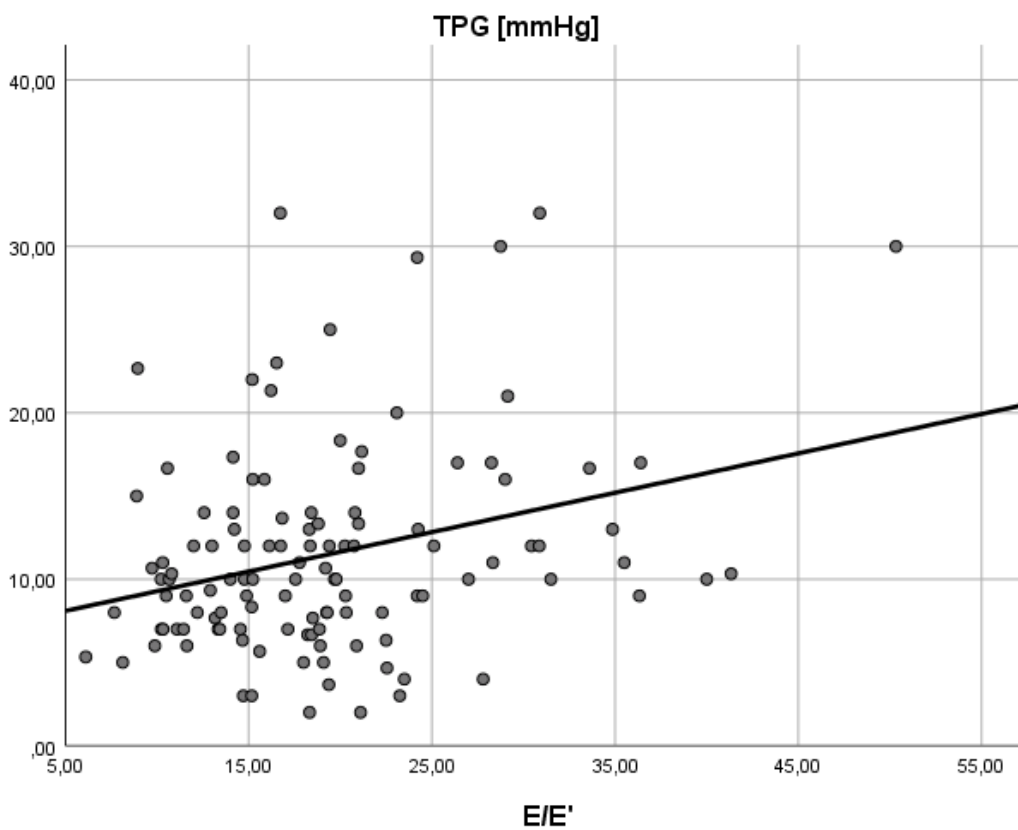


**Slika 5.65.** Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i E/E' ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,090$ ).

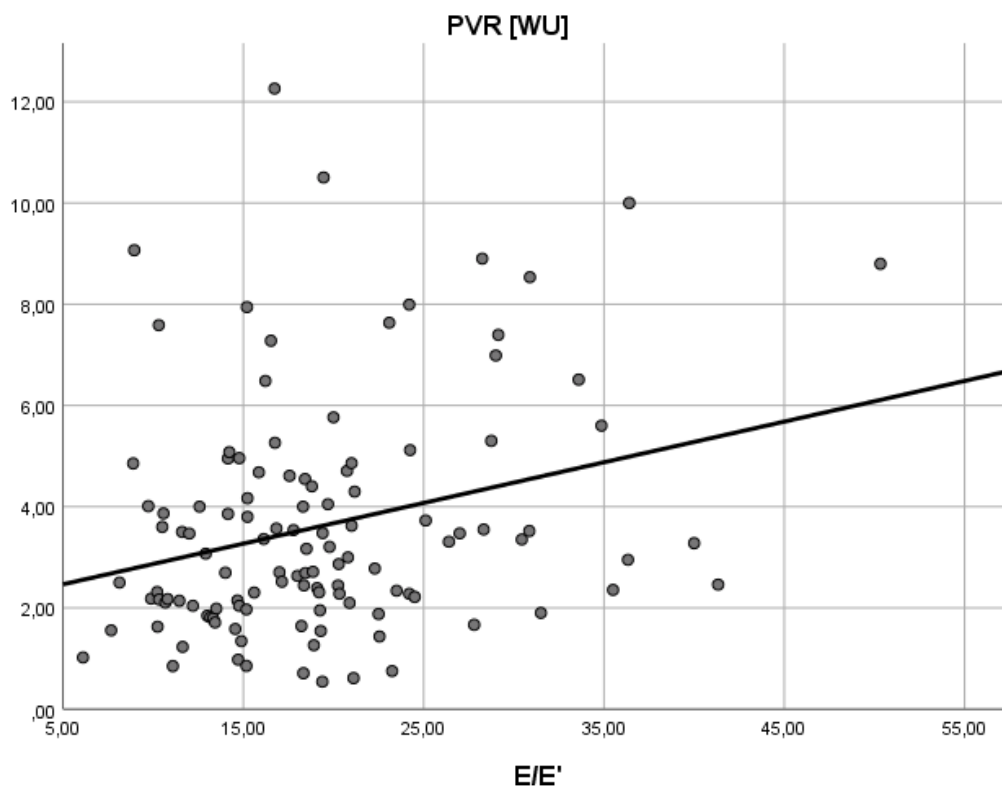




**Slika 5.66.** Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i E/E' ( $P=0,013$ ,  $R^2=0,052$ ).

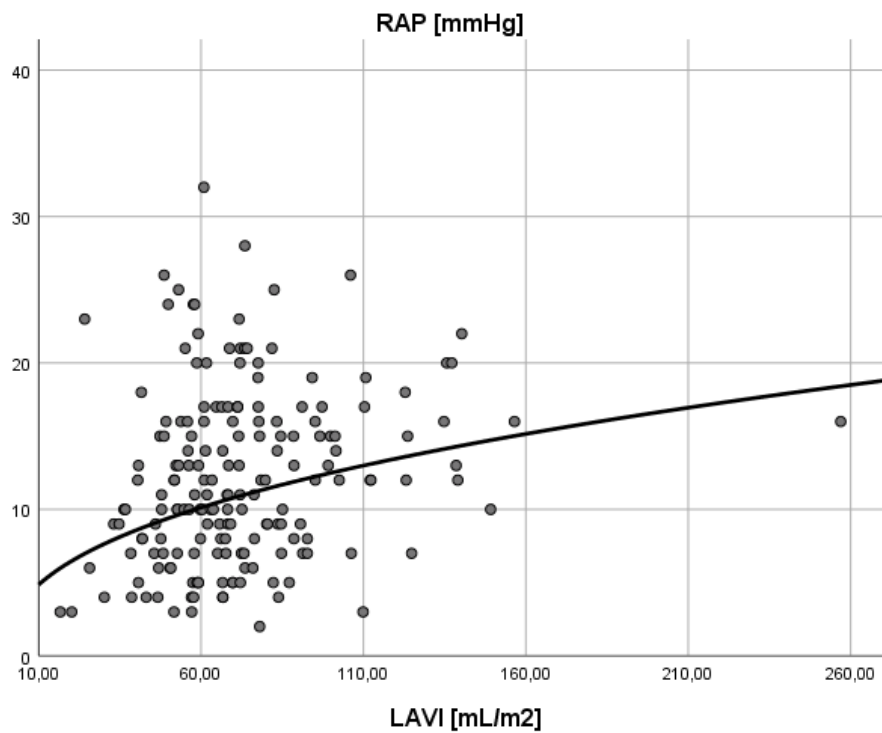


**Slika 5.67.** Linearni regresijski odnos TPG-a i E/E' ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,092$ ).

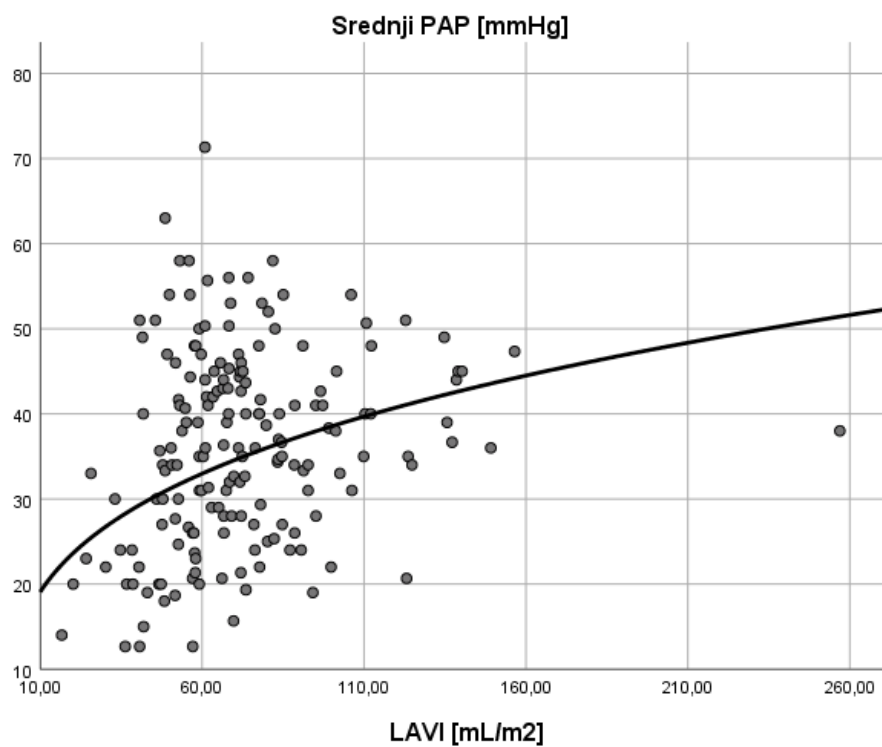


**Slika 5.68.** Linearni regresijski odnos PVR-a i  $E/E'$  ( $P=0,002$ ,  $R^2=0,078$ ).

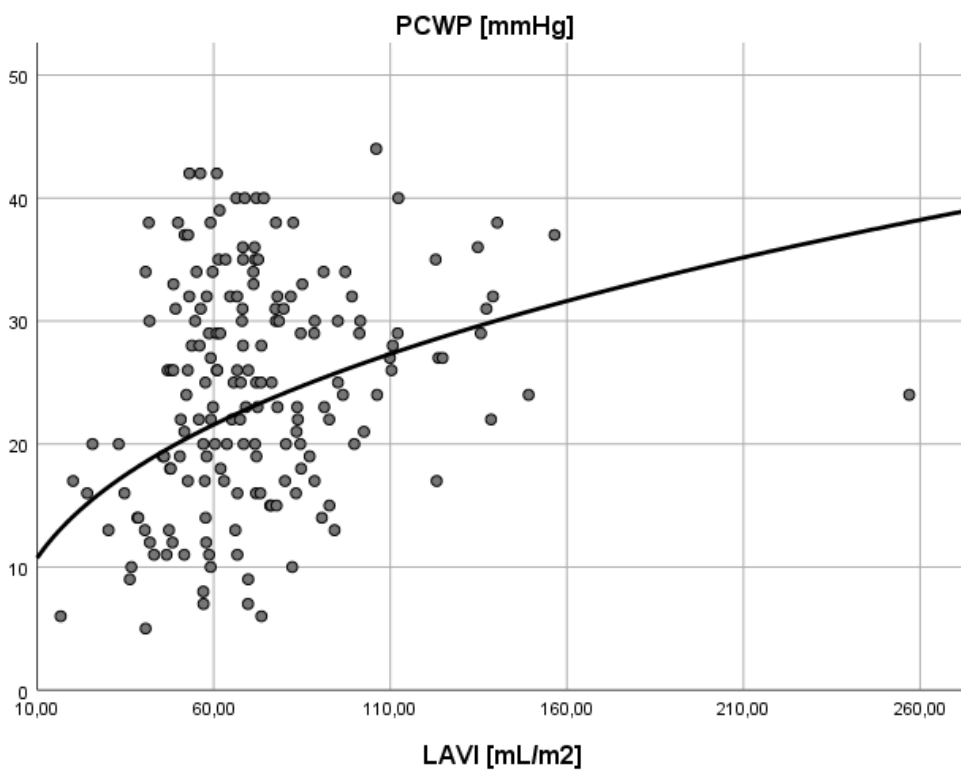
C) Grafički prikaz ovisnosti nalaza desnostrane kateterizacije srca o ehokardiografskim parametrima veličine lijevih srčanih šupljina



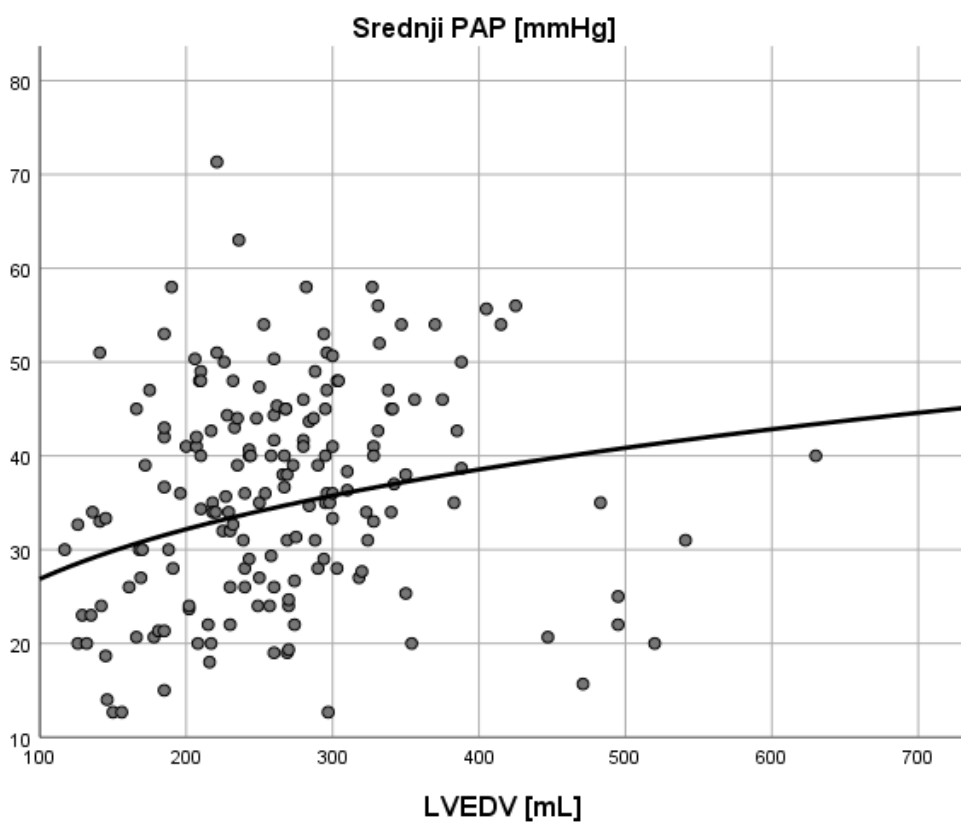
**Slika 5.69.** Nelinearni regresijski odnos RAP-a i LAVI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,080$ ).



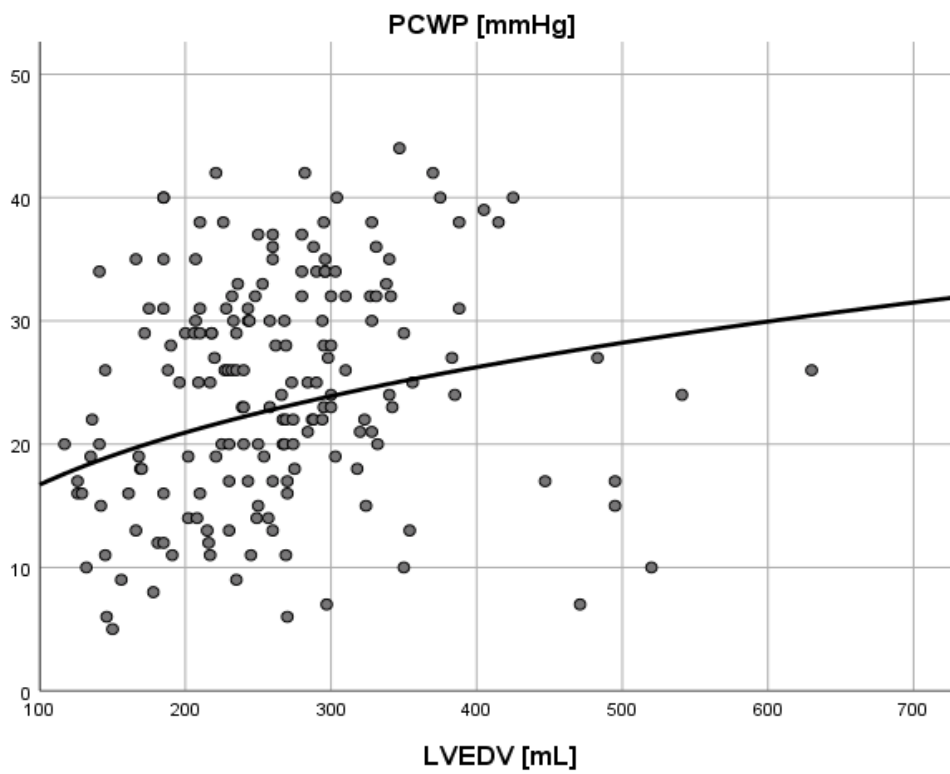
**Slika 5.70.** Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i LAVI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,111$ ).



**Slika 5.71.** Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i LAVI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,112$ ).

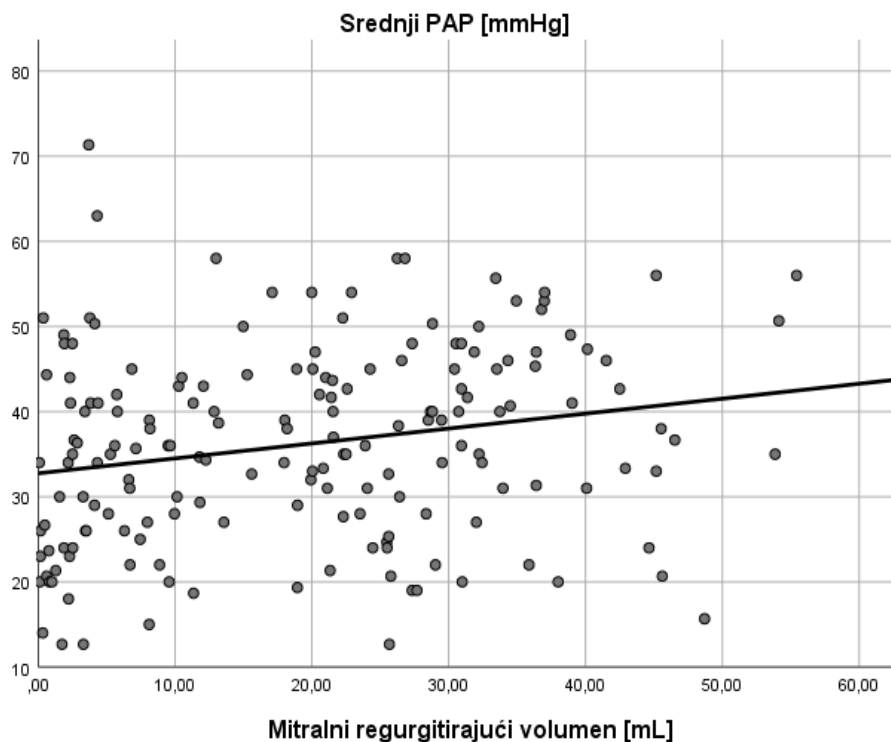


**Slika 5.72.** Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i LVEDV-a ( $P = 0,002$ ,  $R^2 = 0,054$ ).

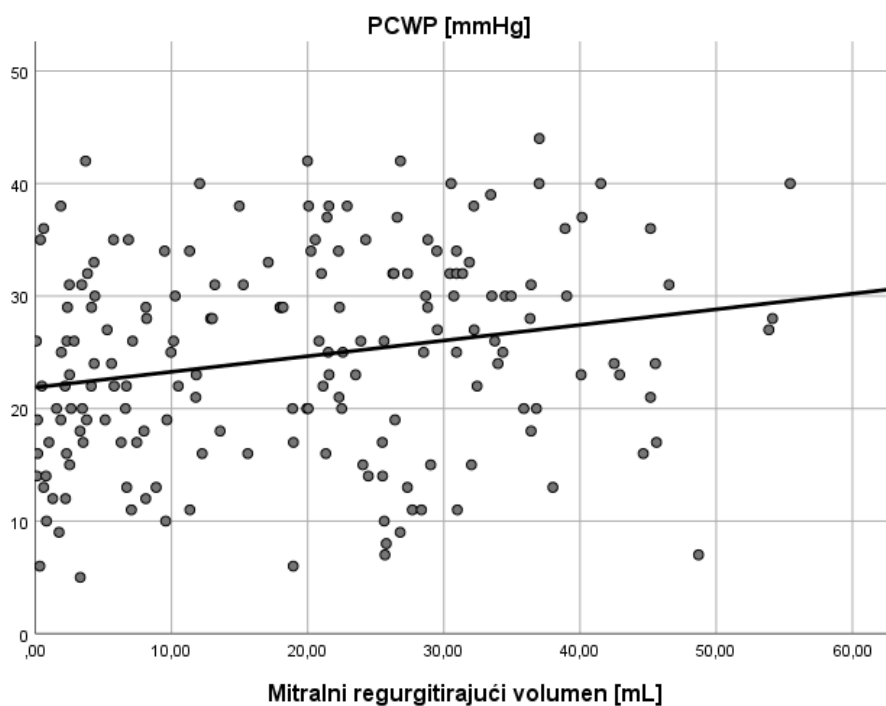


**Slika 5.73.** Nelinearni regresijski odnos PCWP-a i LVEDV-a ( $P=0,002$ ,  $R^2=0,053$ ).

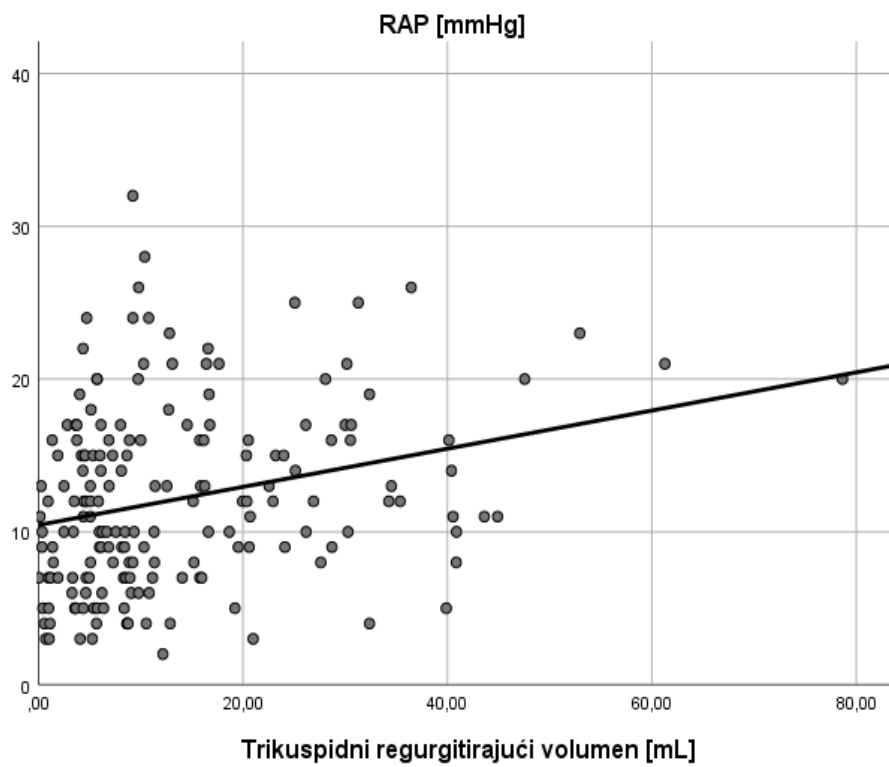
D) Grafički prikaz ovisnosti nalaza desnostrane kateterizacije srca o transmitralnom i transtrikuspidnom regurgitirajućem volumenu



**Slika 5.74.** Linearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i mitralnog regurgitirajućeg volumena ( $P=0,004$ ,  $R^2=0,047$ ).



**Slika 5.75.** Linearni regresijski odnos PCWP-a i mitralnog regurgitirajućeg volumena ( $P=0,004$ ,  $R^2=0,047$ ).



**Slika 5.76.** Linearni regresijski odnos RAP-a i trikuspidnog regurgitirajućeg volumena ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,074$ ).

Multivarijabilna regresijska analiza (koja je u obzir uzimala značajne međudnose nalaza desnostrane kateterizacije srca i parametara ehokardiografske studije) se nalazi u Tablicama 5.65-5.68.

**Tablica 5.65.** Multivarijabilni model ovisnosti RAP-a o ehokardiografskim parametrima.

Ovisna varijabla: RAP, R <sup>2</sup> =0,137	B	SE	t	P
Konstanta	6,395	1,644	3,890	<0,001
LAVI	0,030	0,016	1,806	0,073
LVEDV	0,009	0,006	1,429	0,155
Mitralni regurgitirajući volumen	-0,017	0,037	-0,478	0,634
Trikuspidni regurgitirajući volumen	0,124	0,035	3,568	<0,001

**Tablica 5.66.** Multivarijabilni model ovisnosti PAP-a o ehokardiografskim parametrima.

Ovisna varijabla: Srednji PAP, R <sup>2</sup> =0,074	B	SE	t	P
Konstanta	19,723	3,724	5,296	<0,001
Brzina E vala	0,104	0,028	3,662	<0,001
LAVI	0,037	0,031	1,196	0,233
LVEDV	0,010	0,011	0,933	0,352
Mitralni regurgitirajući volumen	0,057	0,068	0,838	0,403

**Tablica 5.67.** Multivarijabilni model ovisnosti PCWP-a o ehokardiografskim parametrima.

Ovisna varijabla: PCWP, R <sup>2</sup> =0,102	B	SE	t	P
Konstanta	12,082	2,966	4,074	<0,001
Brzina E vala	0,064	0,023	2,816	0,005
LAVI	0,043	0,025	1,733	0,085
LVEDV	0,009	0,009	1,060	0,291
Mitralni regurgitirajući volumen	0,043	0,054	0,798	0,426

**Tablica 5.68.** Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o ehokardiografskim parametrima.

Ovisna varijabla: PVR, R <sup>2</sup> =0,099	B	SE	t	P
Konstanta	1,474	0,609	3,676	<0,001
E/E'	0,085	0,025	3,525	0,001
Mitralni regurgitirajući volumen	0,026	0,014	0,948	0,345

Prema multivarijabilnim modelima, tlak punjenja RV-a je dominantno bio ovisan o trikuspidnom regurgitirajućem volumenu. Stupanj plućne hipertenzije i tlak punjenja LV-a su većinom bili ovisni o dijastoličkoj funkciji LV-a (odnosno o brzini punjenja LV-a u ranoj fazi dijastole). Prema prikazanim modelima, PVR je bio definiran dijastoličkom funkcijom LV-a (odnosno omjerima brzine utoka i brzine gibanja mitralnog anulusa tijekom rane faze dijastole).



#### 5.4.6. Međudnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca

Značajni međudnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca su prikazani u Tablici 5.69. Budući da je srednji sistemski tlak korelirao jedino s vrijednostima SVR-a ( $\rho=0,351$  i  $P<0,001$ ), spomenuti međudnos odvojeno je prikazan na Slici 5.98.

**Tablica 5.69.** Značajni međudnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca u istraživanoj populaciji.

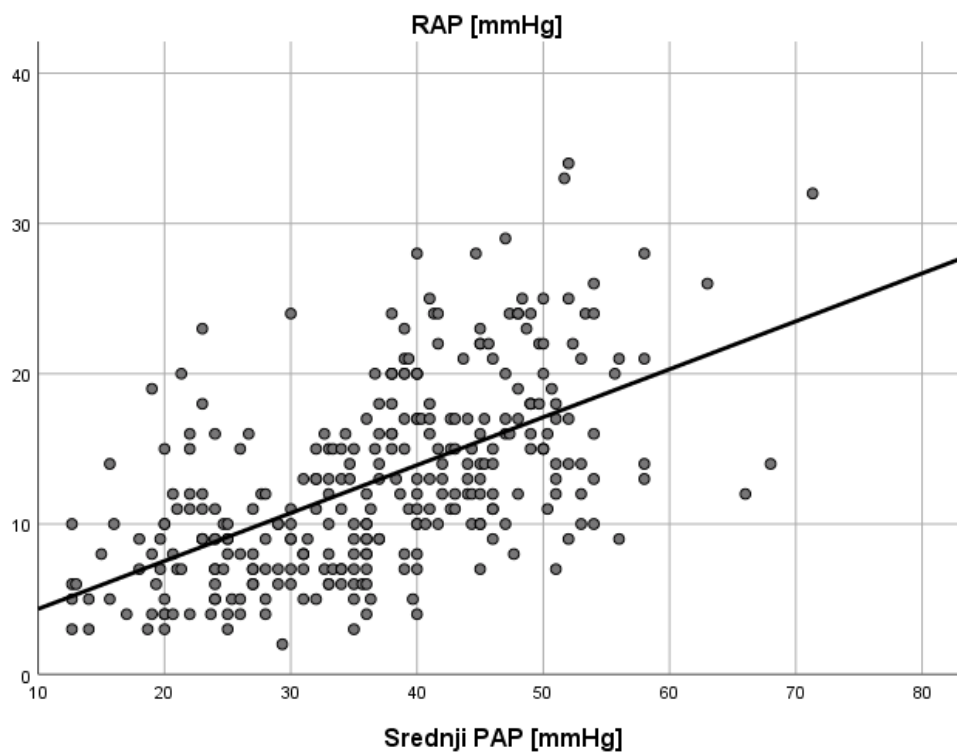
	RAP		Srednji PAP		PCWP		TPG		CI		PVR		SVR		ΔPVR [WU]	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
RAP	/	/	0,603**	<0,001	0,636**	<0,001	0,213**	<0,001	-0,316**	<0,001	0,301**	<0,001	NS	NS	-0,290**	0,005
Srednji PAP	0,603**	<0,001	/	/	0,842**	<0,001	0,615**	<0,001	-0,326**	<0,001	0,660**	<0,001	0,131*	0,021	-0,390**	<0,001
PCWP	0,636**	<0,001	0,842**	<0,001	/	/	0,175**	0,002	-0,338**	<0,001	0,294**	<0,001	NS	NS	NS	NS
TPG	0,213**	<0,001	0,615**	<0,001	0,175**	0,002	/	/	NS	NS	0,880**	<0,001	NS	NS	-0,330**	0,001
CI	-0,316**	<0,001	-0,326**	<0,001	-0,338**	<0,001	NS	NS	/	/	-0,458**	<0,001	-0,755**	<0,001	0,404**	<0,001
PVR	0,301**	<0,001	0,660**	<0,001	0,294**	<0,001	0,880**	<0,001	-0,458**	<0,001	/	/	0,380**	<0,001	-0,531**	<0,001
SVR	NS	NS	0,131*	0,021	NS	NS	NS	NS	-0,755**	<0,001	0,380**	<0,001	/	/	-0,291**	0,004
ΔPVR	-0,290**	0,005	-0,390**	<0,001	NS	NS	-0,330**	0,001	0,404**	<0,001	-0,531**	<0,001	-0,291**	0,004	/	/

NS – nesignifikantno, \*  $P<0,05$ ; \*\* $P<0,01$

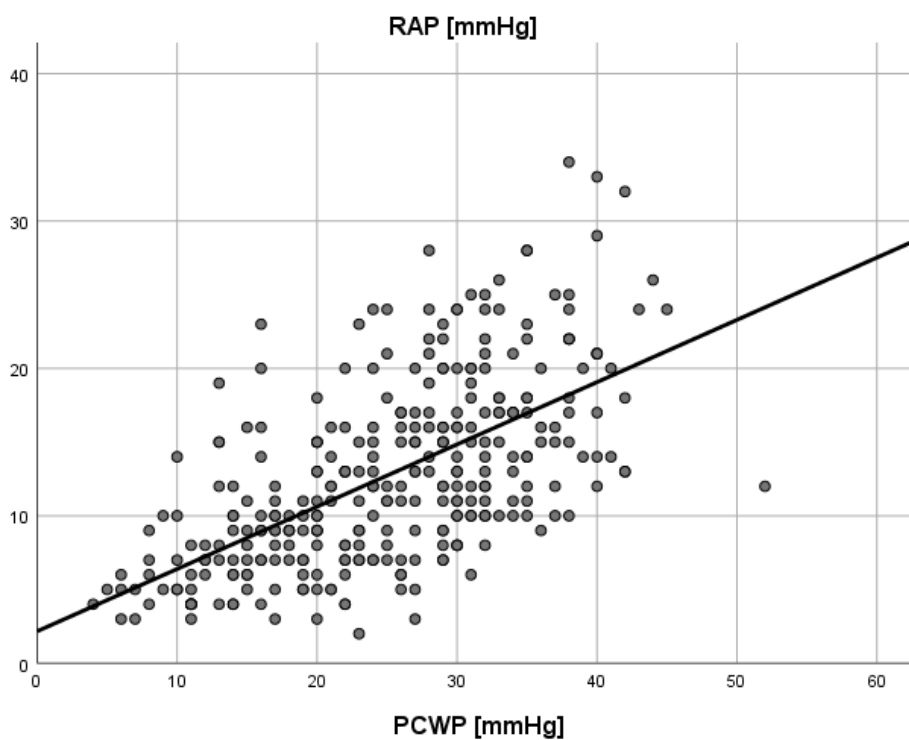
Tlak punjenja RV-a je dominantno korelirao s težinom plućne hipertenzije i tlakom punjenja LV-a. Tlak u plućnoj arteriji je bio u značajnom međudnosu s tlakovima punjenja obje klijetke, te s PVR-om. Tlak punjenja LV-a je dominantno korelirao s težinom plućne hipertenzije, te tlakom punjenja RV-a. TPG je bio u značajnom međudnosu s tlakom punjenja LV-a i s PVR-om. CI je obrnuto proporcionalno korelirao s tlakovima punjenja obje klijetke, sa stupnjem plućne hipertenzije, te s PVR-om. PVR je bila u značajnom proporcionalnom međudnosu s TPG-om i sa stupnjem plućne hipertenzije, a u obrnuto proporcionalnom međudnosu s CI-jem. SVR je bila u obrnuto proporcionalnom međudnosu sa CI-jem, dok je promjena PVR-a bila obrnuto proporcionalno ovisna o tlaku punjenja RV-a, stupnju plućne hipertenzije i inicijalnom PVR-u, a proporcionalno ovisna o CI-ju.

Grafički prikaz regresijskih analiza odabranih međudnosa hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca nalazi se na Slikama 5.77.-5.100.

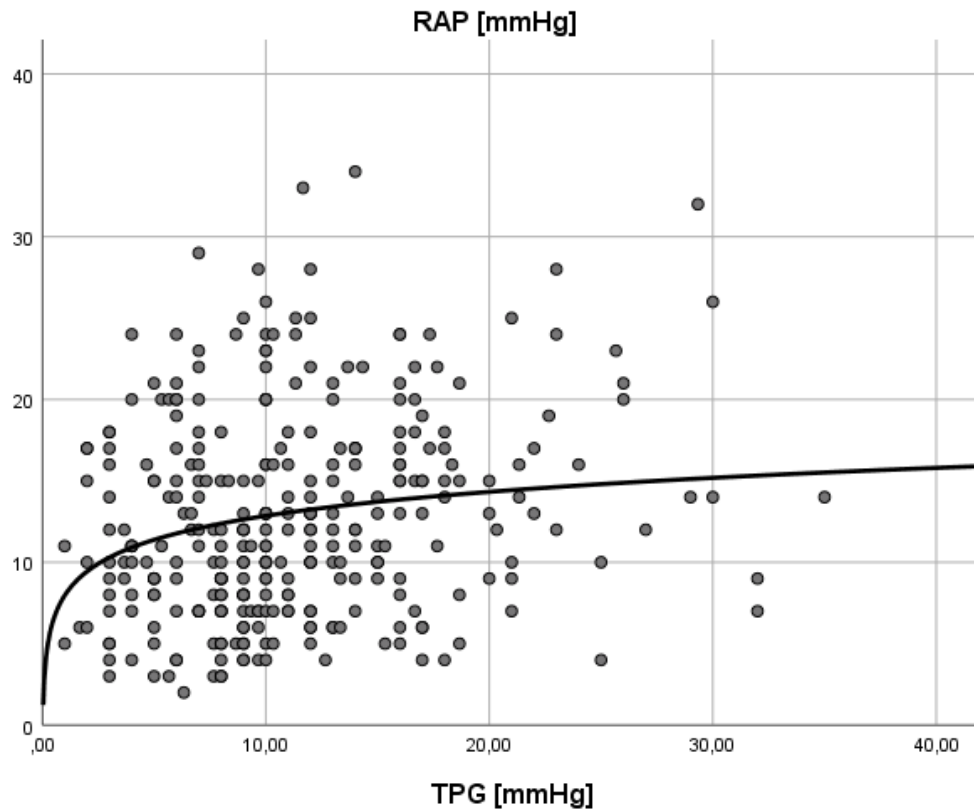
A) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti RAP-a o drugim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca



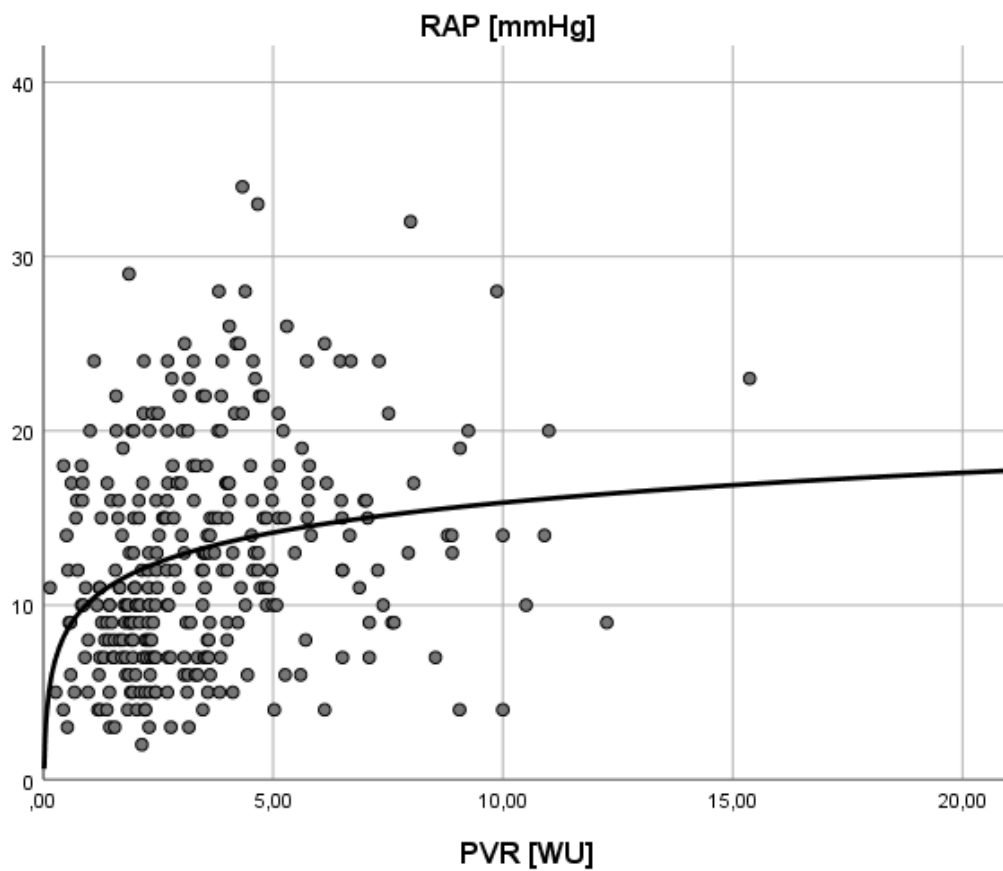
**Slika 5.77.** Linearni regresijski odnos RAP-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,337$ ).



**Slika 5.78.** Linearni regresijski odnos RAP-a i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,378$ ).

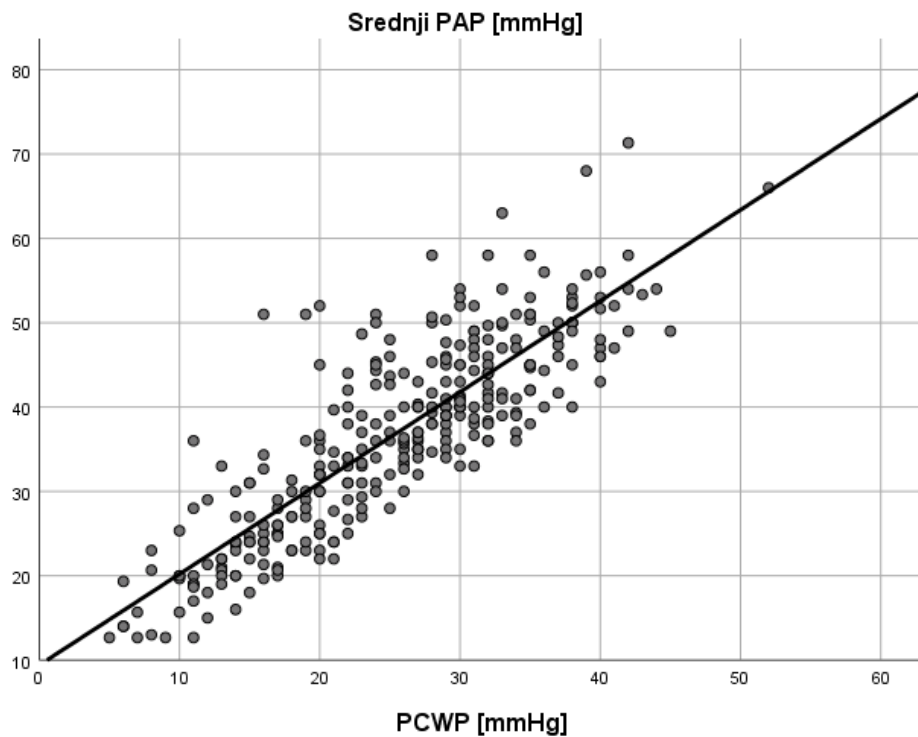


**Slika 5.79.** Nelinearni regresijski odnos RAP-a i TPG-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,041$ ).

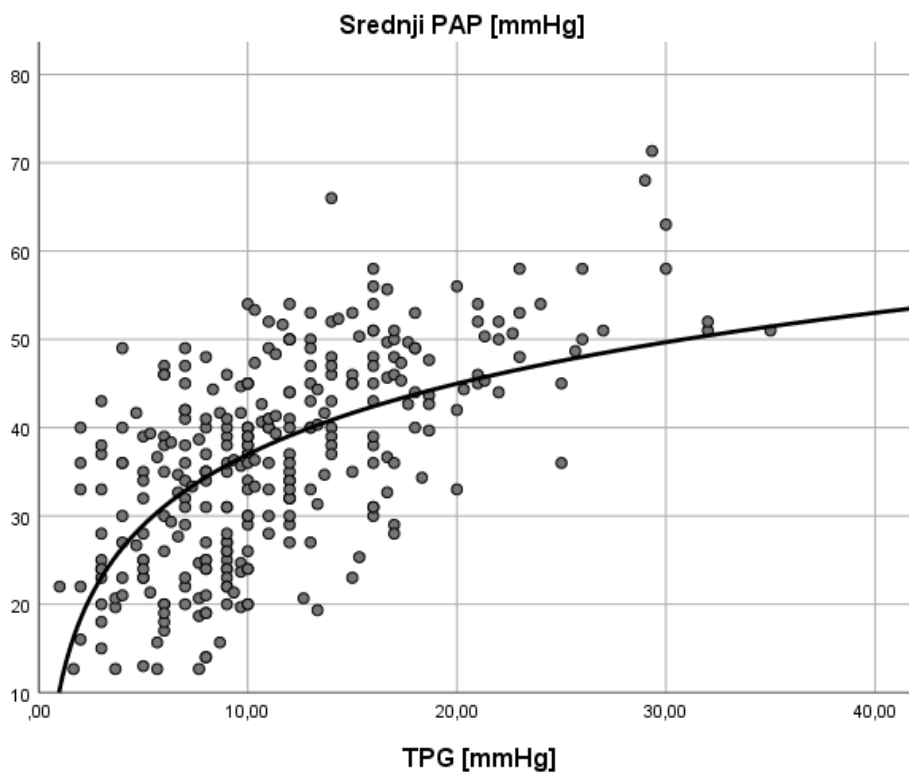


**Slika 5.80.** Nelinearni regresijski odnos RAP-a i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,074$ ).

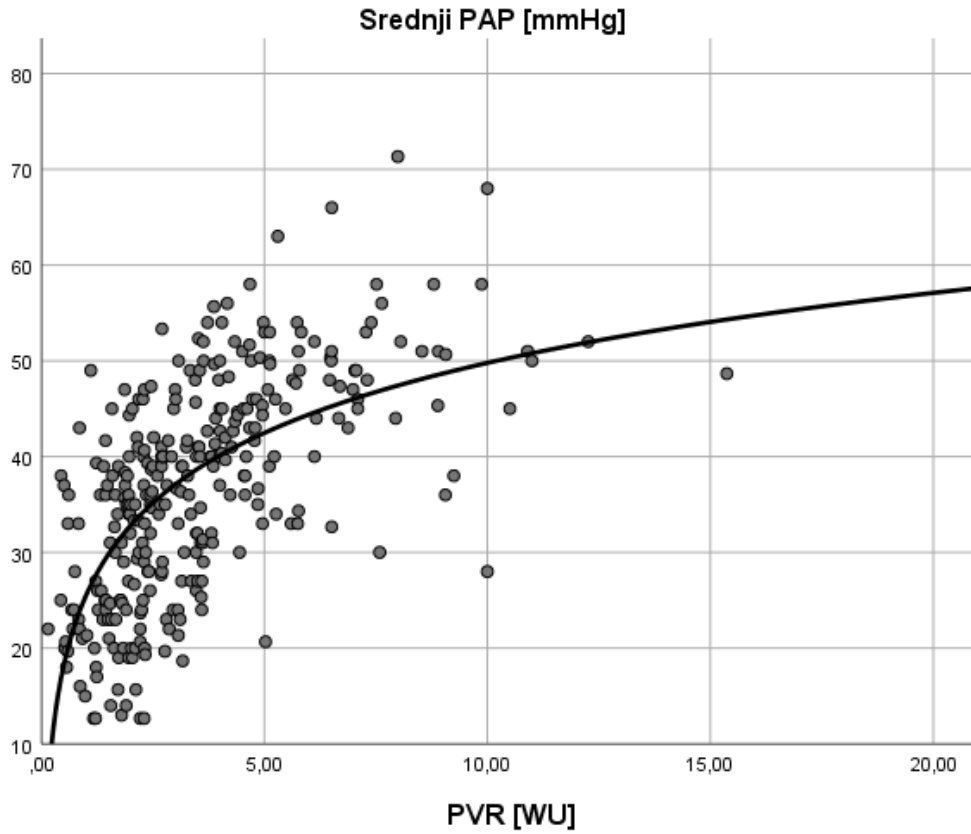
B) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti srednjeg PAP-a o drugim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca



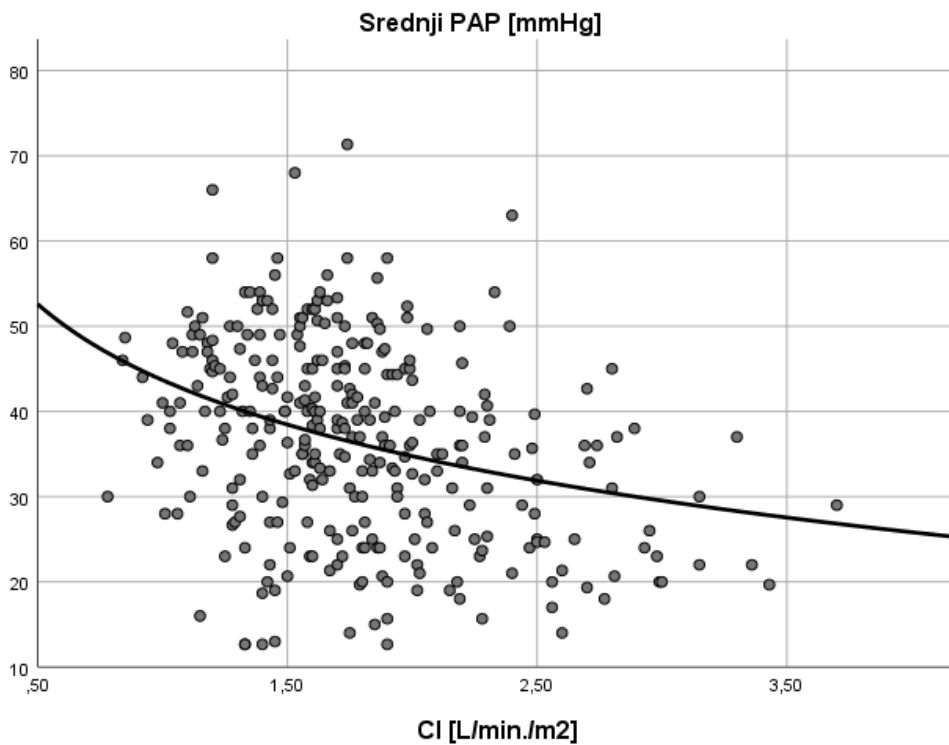
**Slika 5.81.** Linearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,720$ ).



**Slika 5.82.** Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i TPG-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,348$ ).

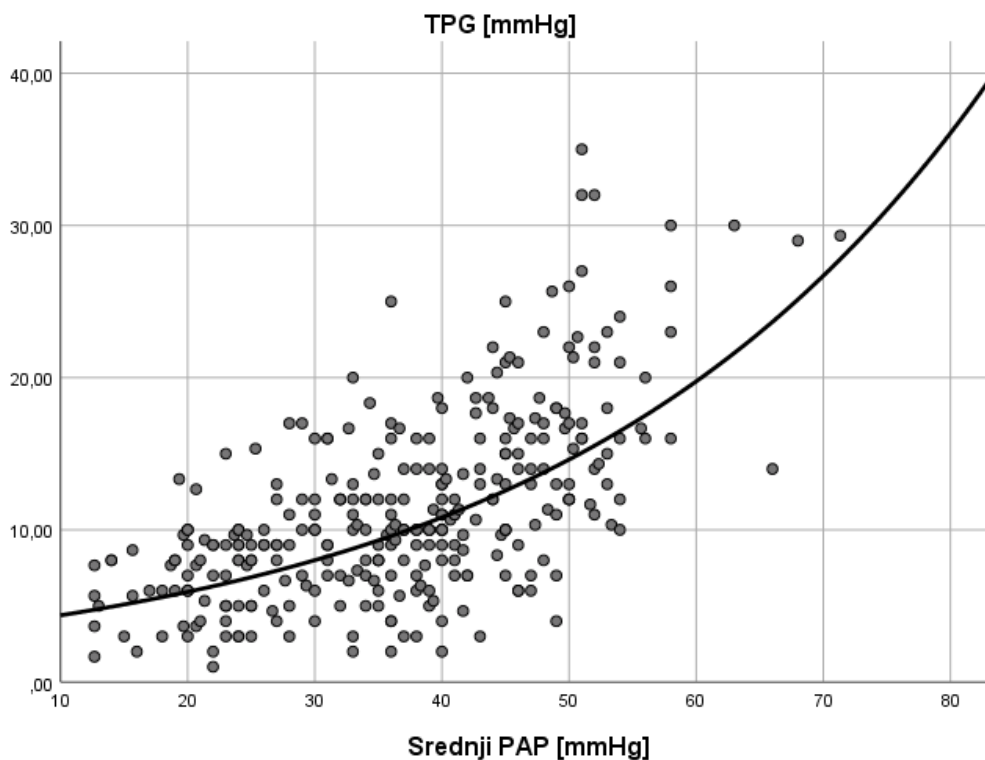


**Slika 5.83.** Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,387$ ).

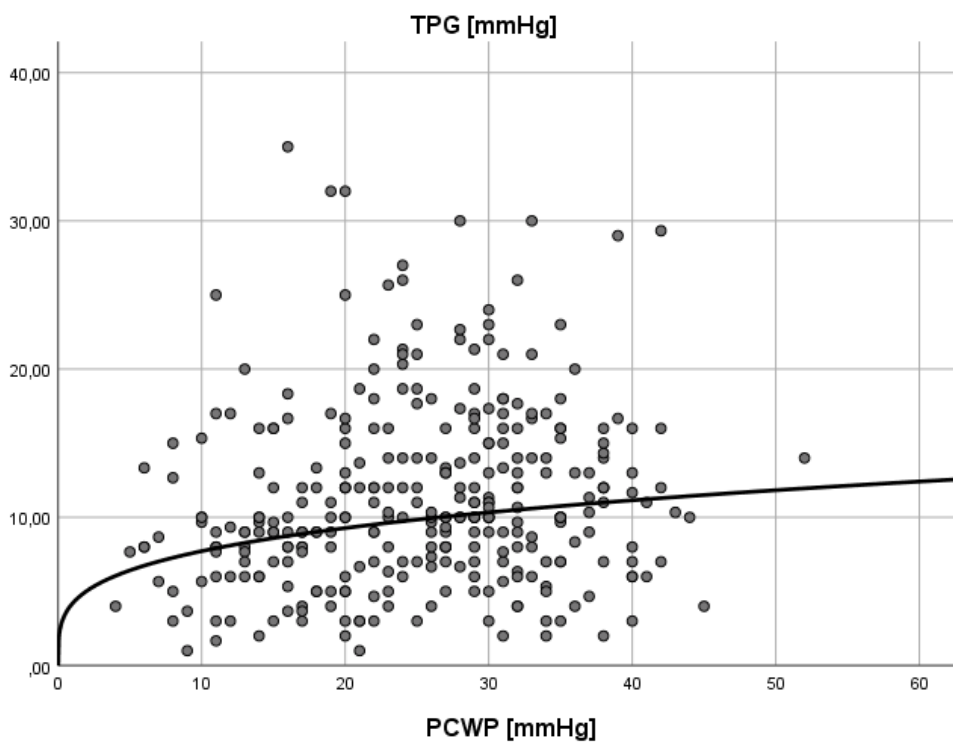


**Slika 5.84.** Nelinearni regresijski odnos srednjeg PAP-a i CI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,097$ ).

C) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti TPG-a o drugim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca

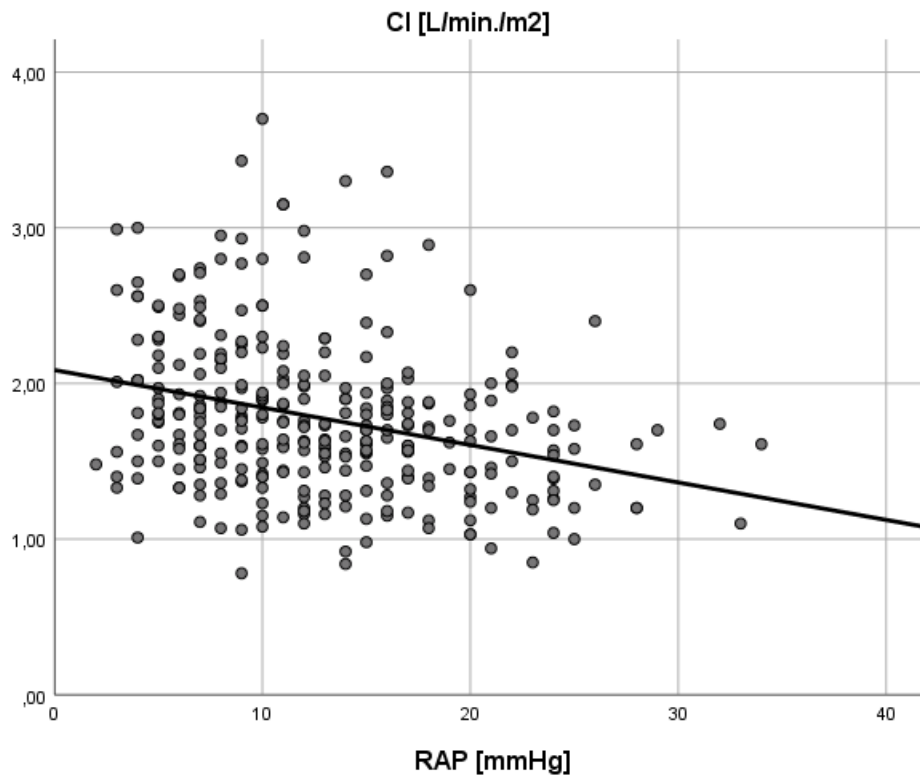


**Slika 5.85.** Nelinearni regresijski odnos TPG-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,091$ ).

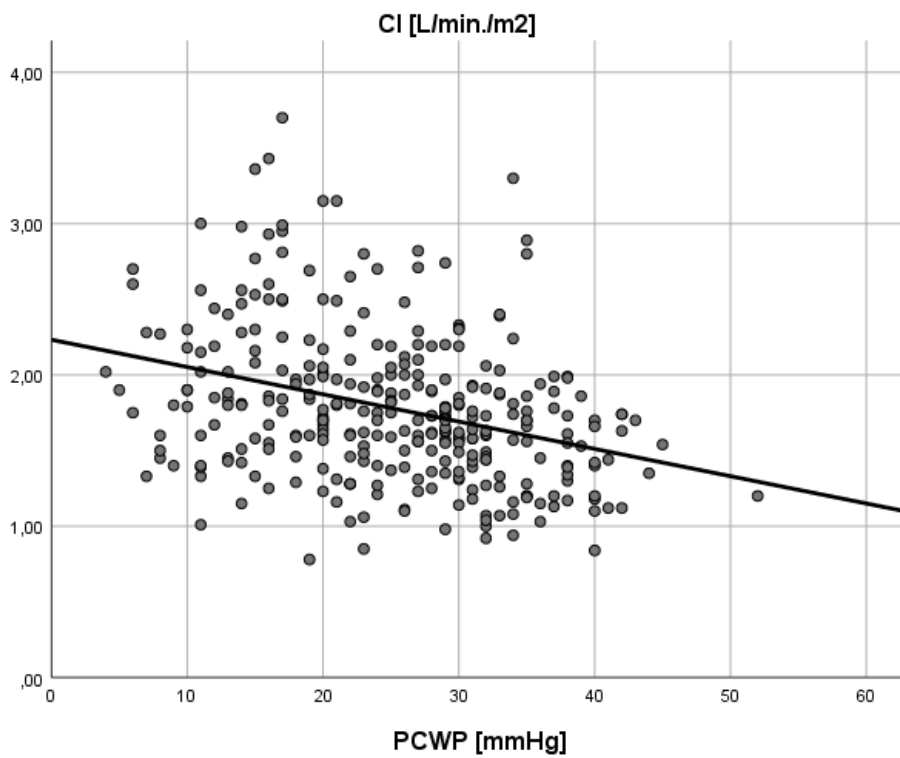


**Slika 5.86.** Nelinearni regresijski odnos TPG-a i PCWP-a ( $P = 0,001$ ,  $R^2 = 0,037$ ).

D) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti CI-ja o drugim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca

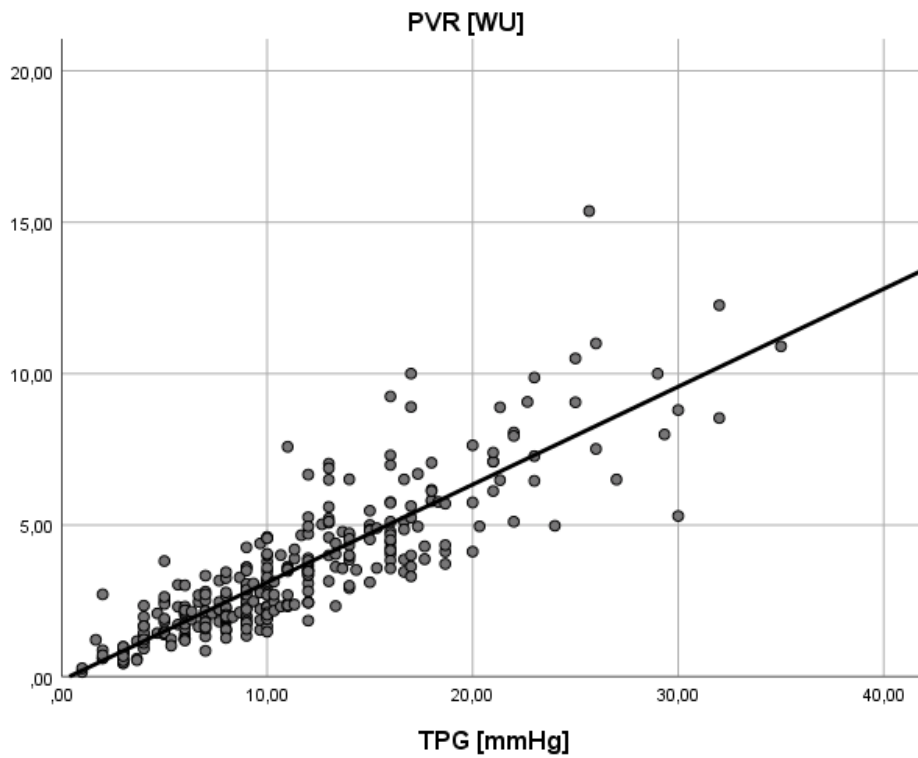


**Slika 5.87.** Linearni regresijski odnos CI-ja i RAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,091$ ).

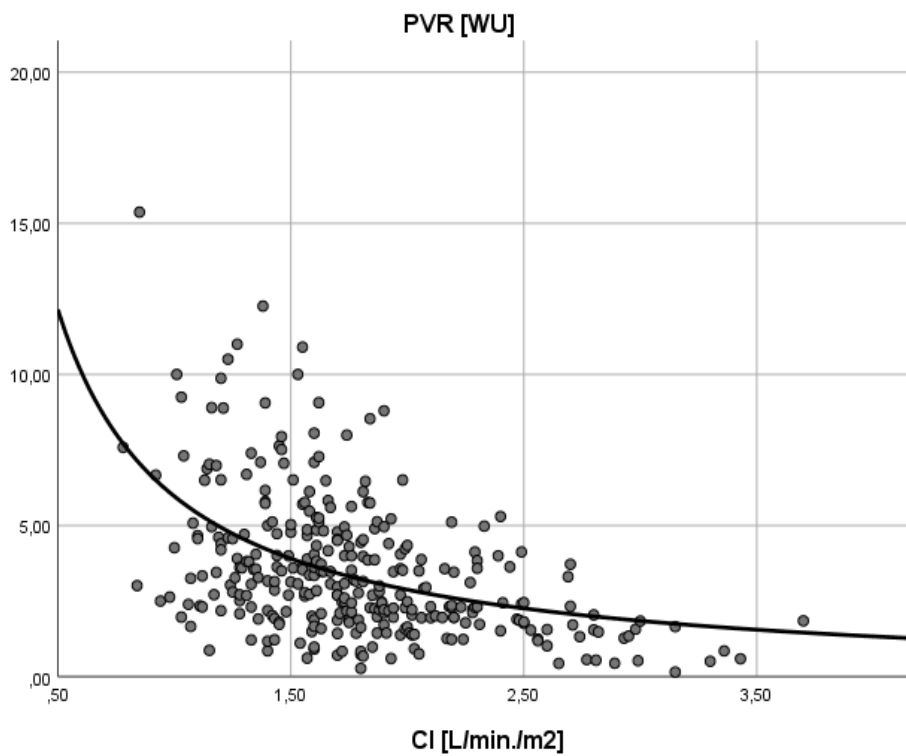


**Slika 5.88.** Linearni regresijski odnos CI-ja i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,108$ ).

E) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti PVR-a o drugim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca

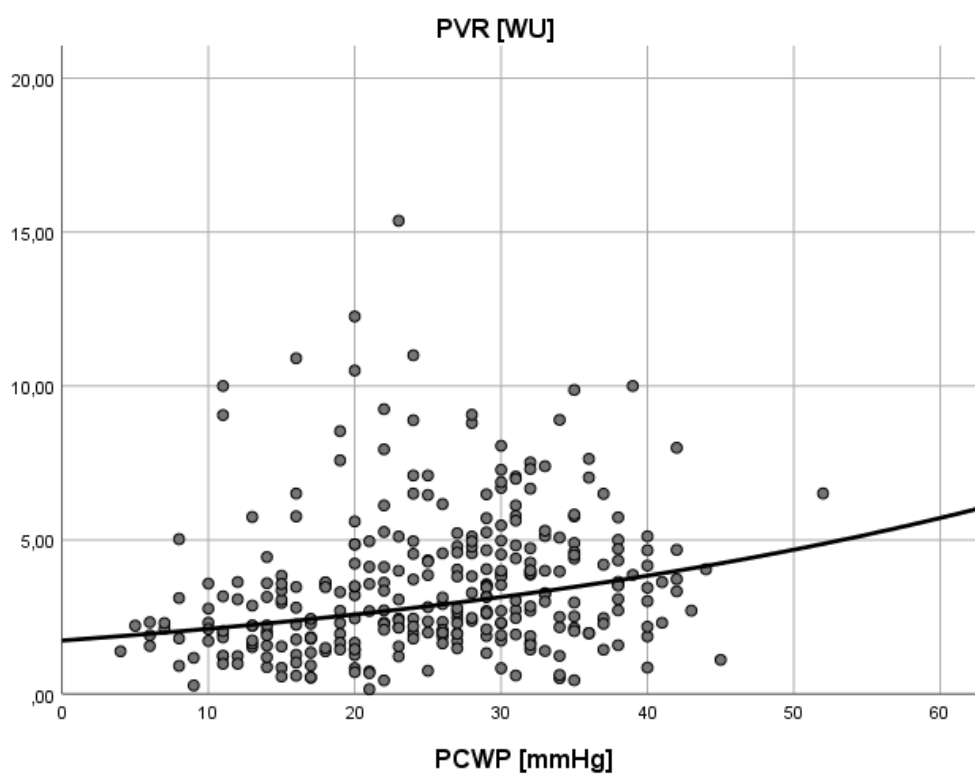


**Slika 5.89.** Linearni regresijski odnos PVR-a i TPG-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,744$ ).

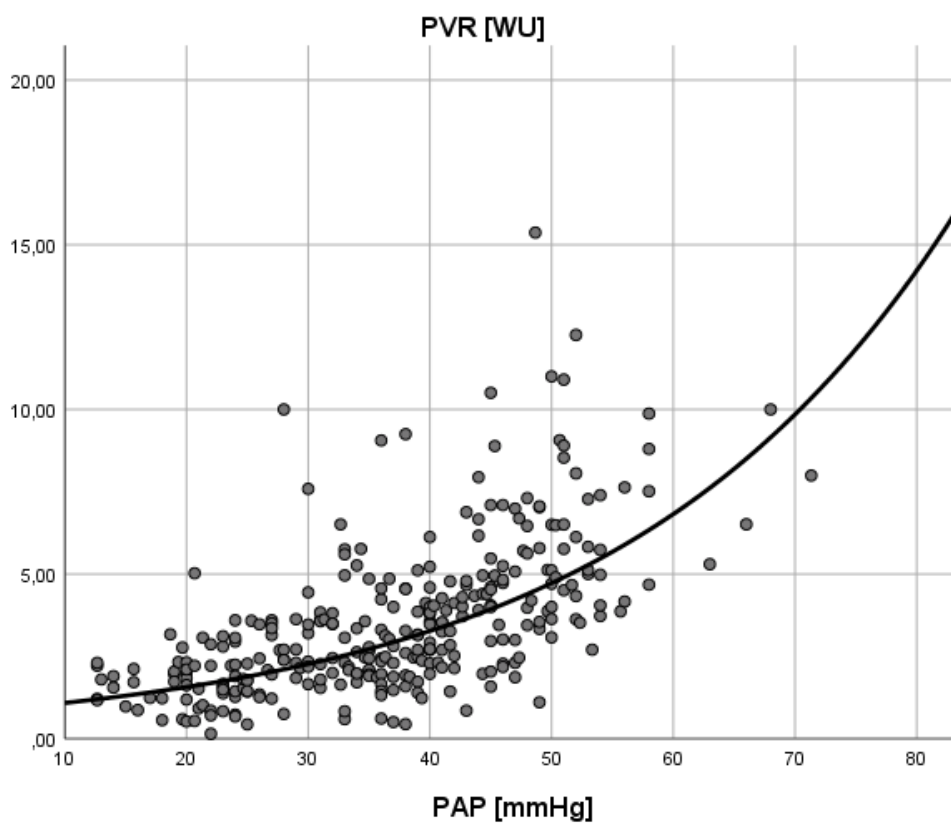


**Slika 5.90.** Nelinearni regresijski odnos PVR-a i CI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,204$ ).



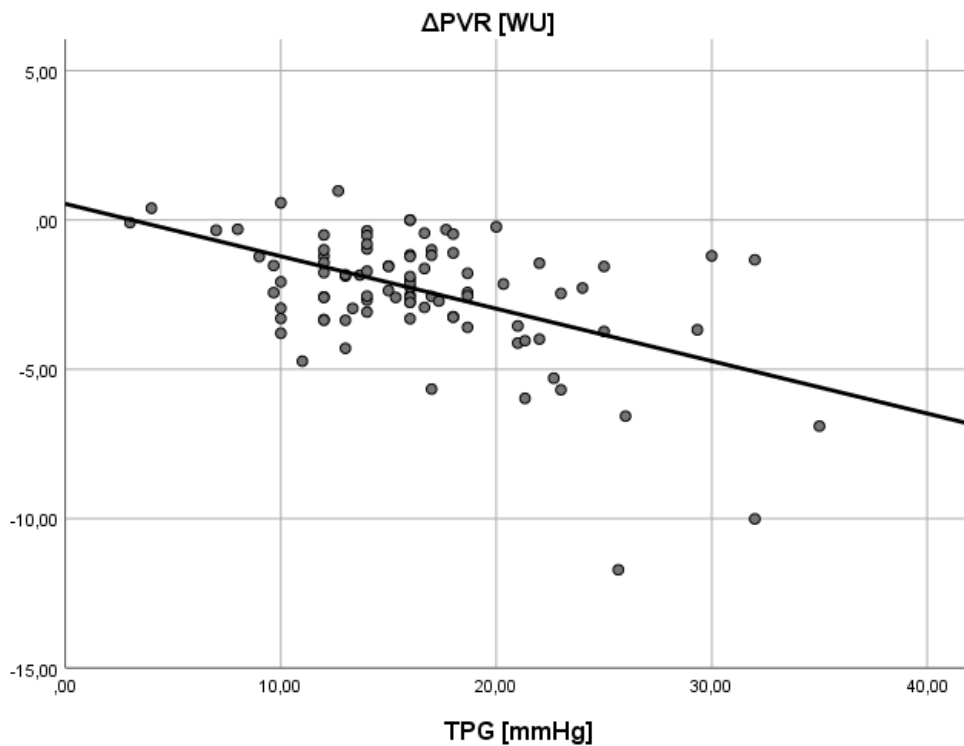


**Slika 5.91.** Nelinearni regresijski odnos PVR-a i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,073$ ).

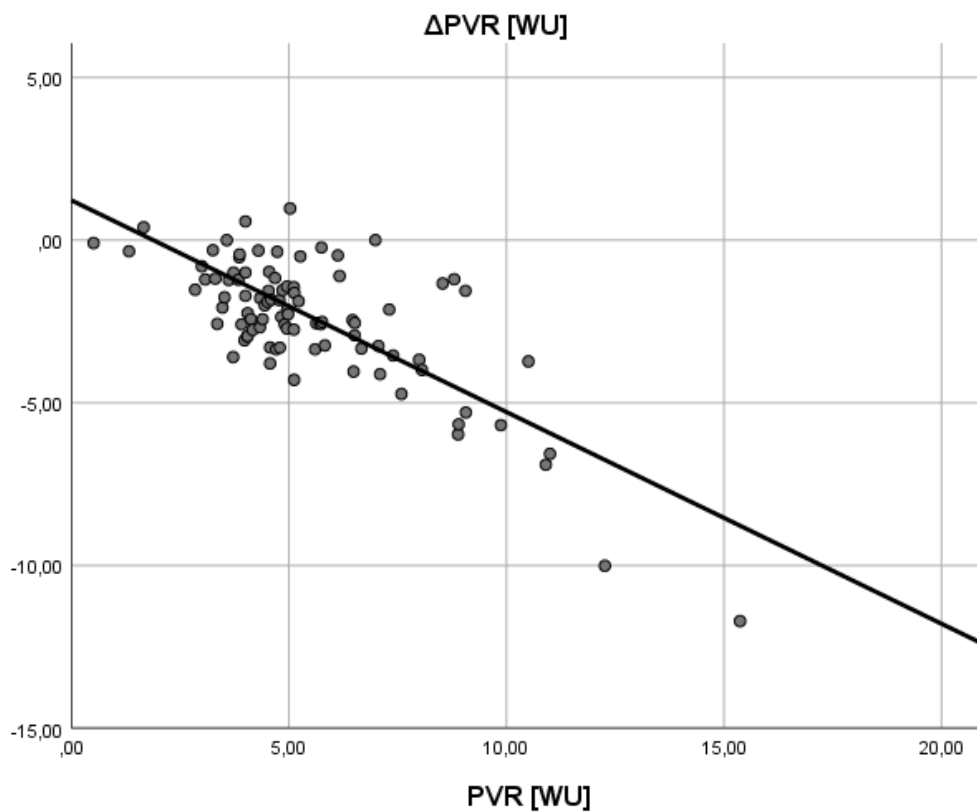


**Slika 5.92.** Nelinearni regresijski odnos PVR-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,387$ ).

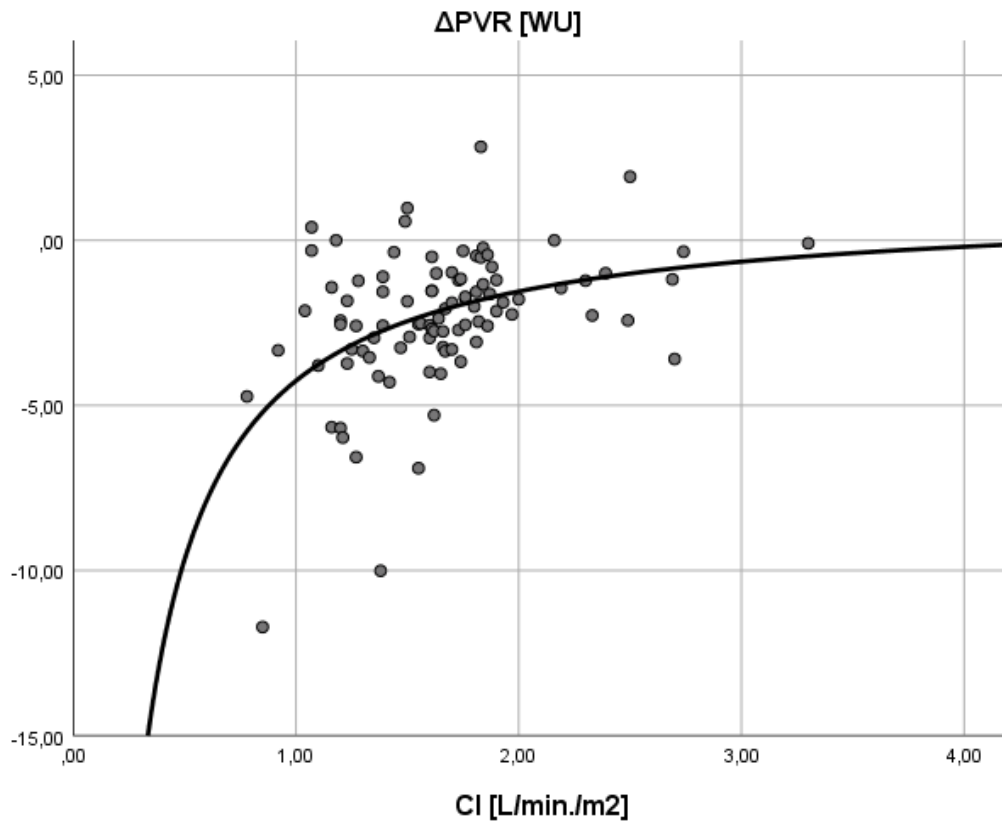
F) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti  $\Delta$ PVR-a o drugim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca



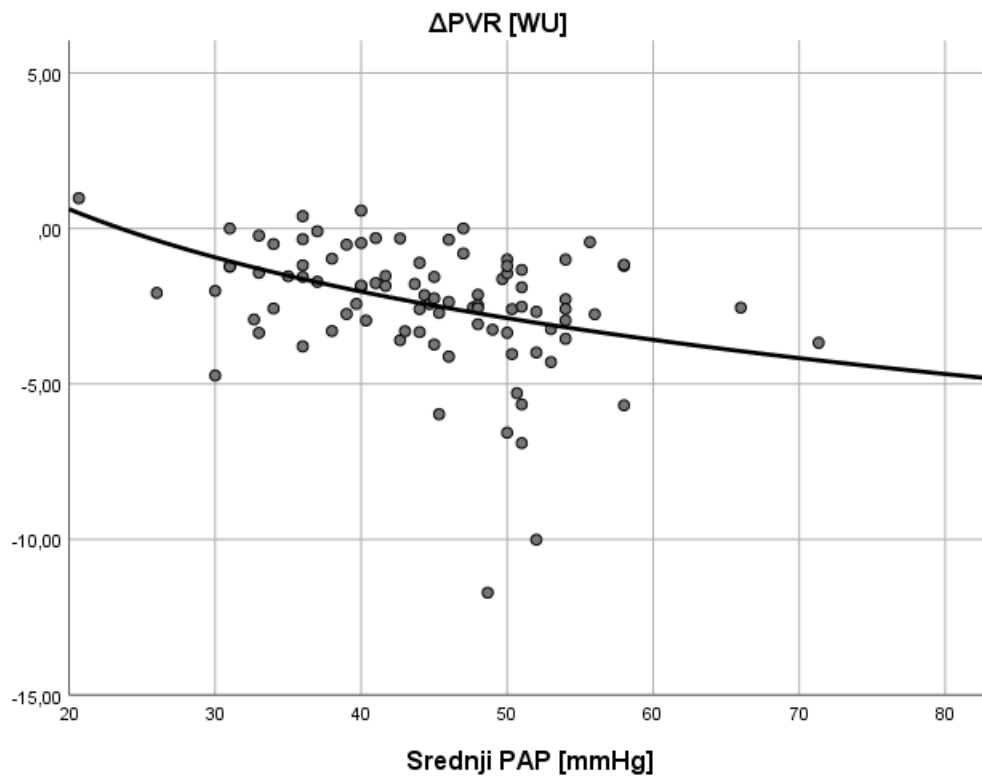
**Slika 5.93.** Linearni regresijski odnos  $\Delta$ PVR-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,232$ ).



**Slika 5.94.** Linearni regresijski odnos  $\Delta$ PVR-a i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,535$ ).

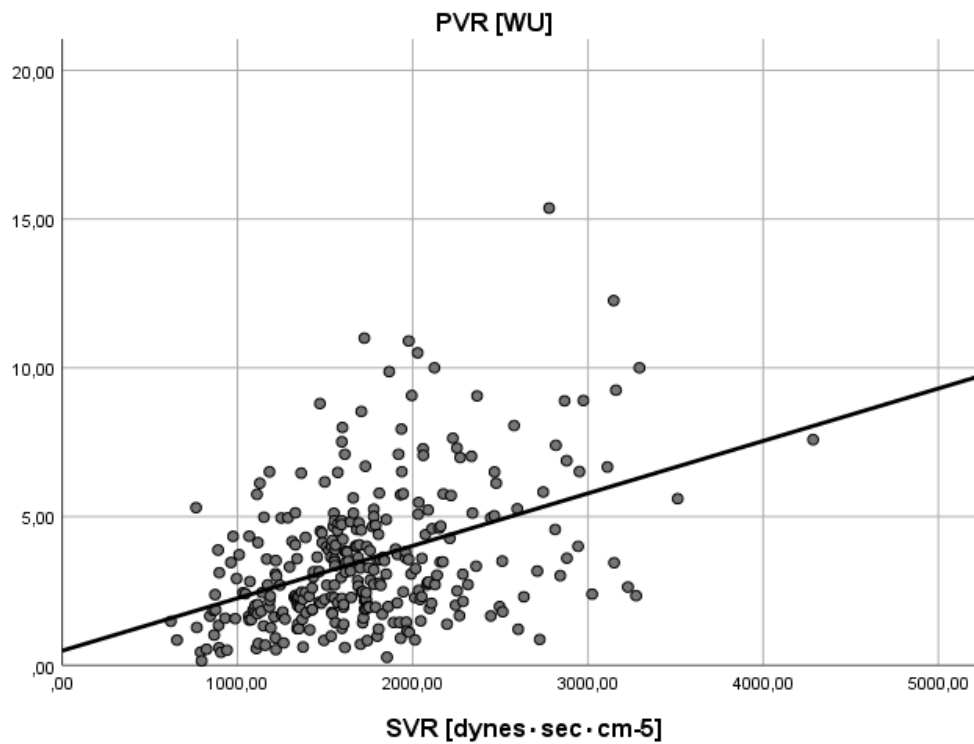


**Slika 5.95.** Nelinearni regresijski odnos  $\Delta PVR$ -a i CI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,232$ ).

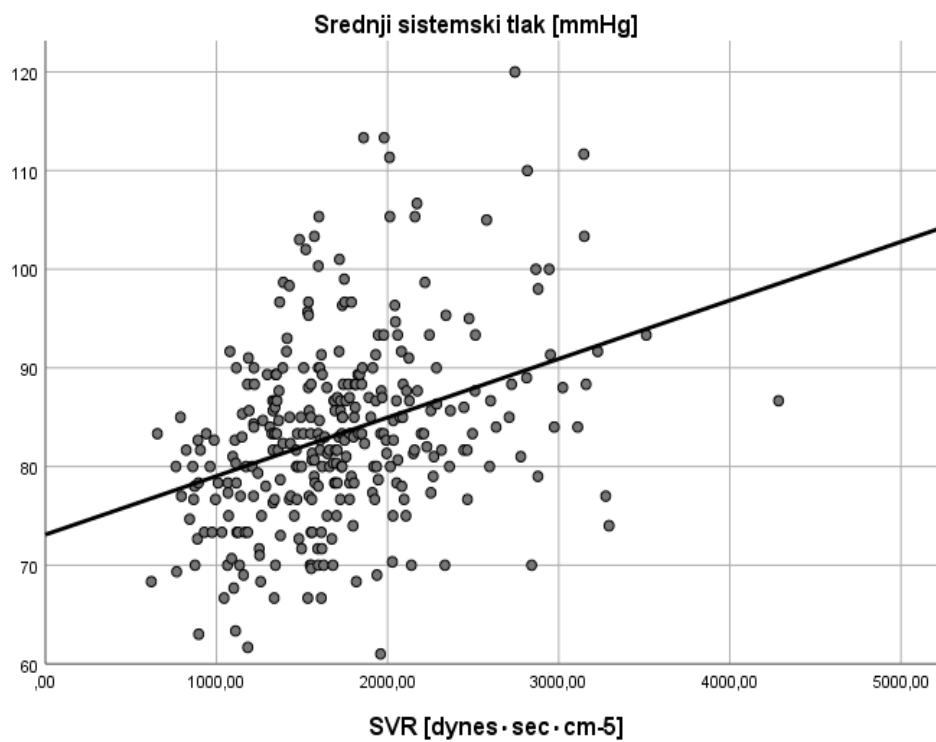


**Slika 5.96.** Nelinearni regresijski odnos  $\Delta PVR$ -a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,142$ ).

G) Grafički prikaz regresijskih analiza odnosa SVR-a o drugim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca

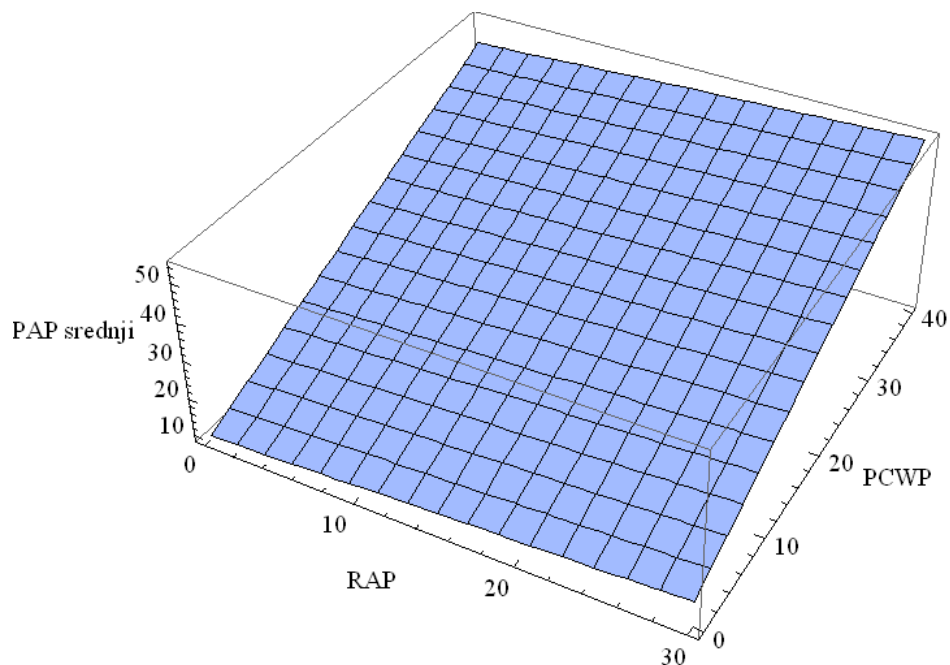


**Slika 5.97.** Linearni regresijski odnos PVR-a i SVR-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,183$ ).

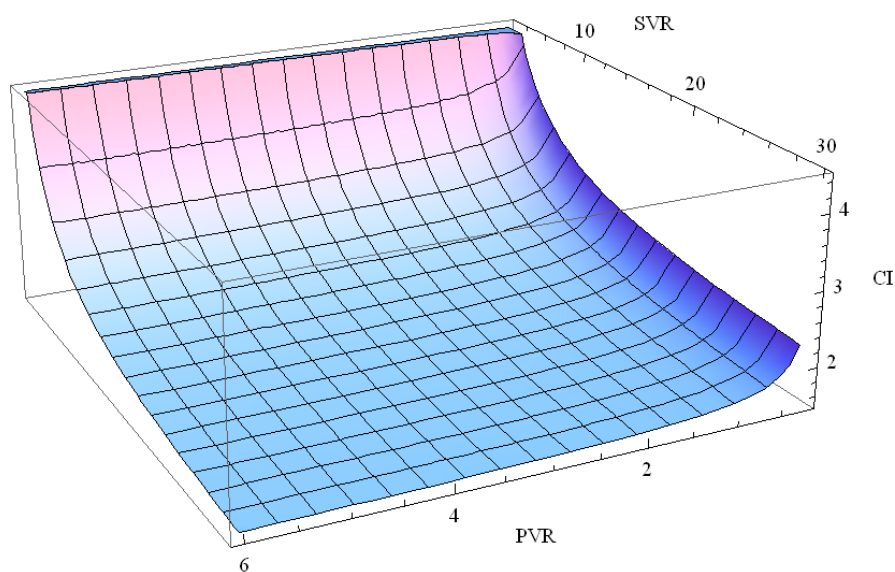


**Slika 5.98.** Linearni regresijski odnos sistemskog tlaka i SVR-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,124$ ).

H) Složeni regresijski modeli hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca



**Slika 5.99.** Multipli linearni regresijski odnos srednjeg PAP-a, RAP-a i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,728$ ).



**Slika 5.100.** Multipli nelinearni regresijski odnos PVR-a, SVR-a i CI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,378$ ).

Multivarijabilna regresijska analiza (koja je u obzir uzimala značajne međudnose hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca) se nalazi u Tablicama 5.70.-5.72.

**Tablica 5.70.** Multivarijabilni model ovisnosti PAP-a o drugim hemodinamskim parametrima.

Ovisna varijabla: Srednji PAP, R <sup>2</sup> =0,955	B	SE	t	P
Konstanta	-6,877	0,919	-7,484	<0,001
RAP	0,046	0,028	1,632	0,104
PCWP	1,013	0,020	50,948	<0,001
CI	4,384	0,325	13,483	<0,001
PVR	2,679	0,069	38,875	<0,001

**Tablica 5.71.** Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o drugim hemodinamskim parametrima.

Ovisna varijabla: PVR, R <sup>2</sup> =0,868	B	SE	t	P
Konstanta	3,249	0,285	11,397	<0,001
RAP	-0,006	0,010	-0,610	0,543
Srednji PAP	0,311	0,008	38,875	<0,001
PCWP	-0,316	0,010	-30,462	<0,001
CI	-1,688	0,101	-16,706	<0,001

Ovisna varijabla: ΔPVR, R <sup>2</sup> =0,586	B	SE	t	P
Konstanta	3,333	1,241	2,685	0,009
Srednji PAP	0,103	0,052	1,975	0,051
PCWP	-0,151	0,056	-2,712	0,008
CI	-0,599	0,515	-1,163	0,248
PVR	-0,924	0,146	-6,313	<0,001

**Tablica 5.72.** Multivarijabilni model ovisnosti RAP-a i PCWP-a o drugim hemodinamskim parametrima.

Ovisna varijabla: RAP, R <sup>2</sup> =0,384	B	SE	t	P
Konstanta	1,119	0,962	1,163	0,246
Srednji PAP	0,049	0,091	0,540	0,589
PCWP	0,356	0,094	3,789	<0,001
PVR	0,257	0,245	1,048	0,296

Ovisna varijabla: PCWP, R <sup>2</sup> =0,401	B	SE	t	P
Konstanta	6,253	0,565	9,997	<0,001
RAP	0,049	0,019	12,301	<0,001
CI	-1,885	0,241	-3,451	0,001

Iz multivarijabilne analize proizlazi da je: 1) RAP bio uvelike određen PCWP-om; 2) srednji PAP bio određen PCWP-om, CI-jem i PVR-om; 3) PCWP bio određen RAP-om i CI-jem; te 4) PVR bio određen srednjim PAP-om, PCWP-om i CI-jem. Promjena PVR-a u testu reverzibilnosti je pak dominantno bila određena PCWP-om i inicijalnim PVR-om.

#### 5.4.7. Međudnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i laboratorijskih nalaza

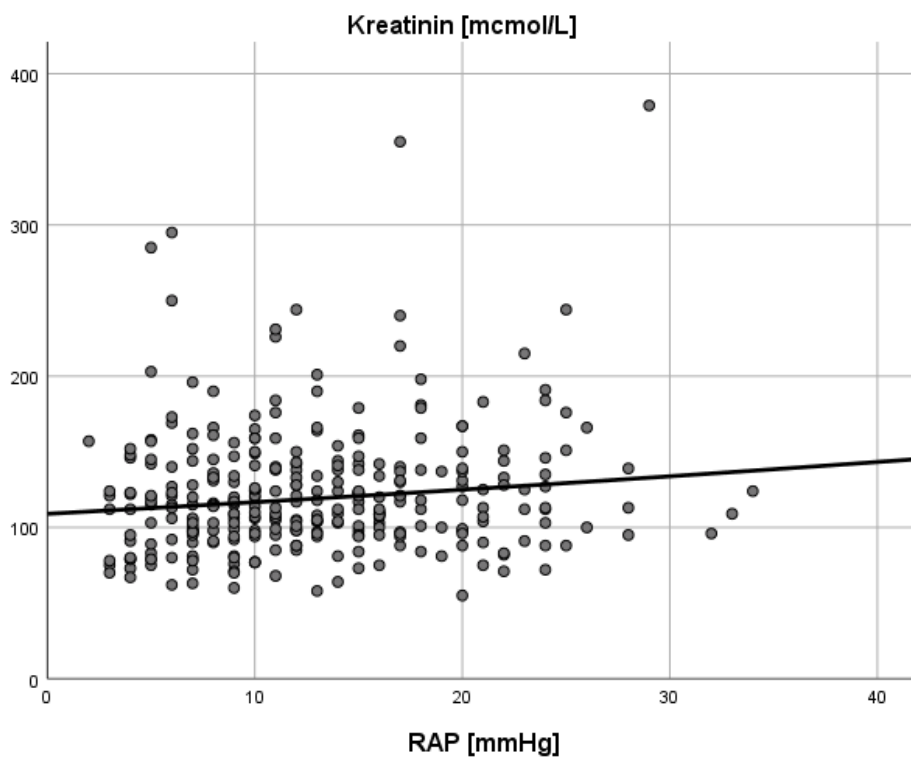
Od laboratorijskih parametara, za analizu međudnosa su odabrani: Hb, kreatinin/GFR, bilirubin, troponin T i NT-proBNP. Tablica 5.73. prikazuje signifikantne korelacije parametara. Grafički prikaz regresijskih analiza odabranih međudnosa hemodinamskih i laboratorijskih nalaza je prikazan na Slikama 5.101.-5.121.

**Tablica 5.73. Značajni međudnosi hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca i laboratorijskih nalaza u istraživanoj populaciji.**

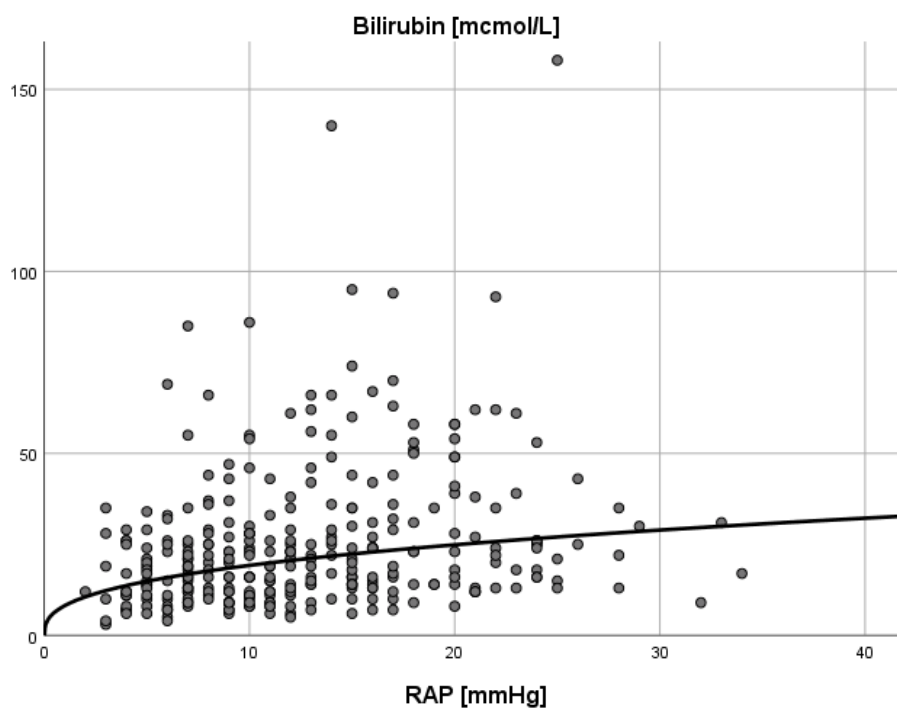
	Hb		Kreatinin		GFR		Bilirubin		Troponin T		NT-proBNP	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
Srednji sistemski tlak	0,142*	0,012	NS	NS	NS	NS	-0,191**	0,001	-0,114*	0,042	-0,154**	0,006
RAP	NS	NS	0,123*	0,029	NS	NS	0,279**	<0,001	0,180**	0,001	0,228**	<0,001
Srednji PAP	NS	NS	0,134*	0,018	-0,150*	0,020	0,239**	<0,001	0,219**	<0,001	0,224**	<0,001
PCWP	NS	NS	0,140*	0,013	NS	NS	0,236**	<0,001	0,193**	0,001	0,241**	<0,001
TPG	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,135*	0,017	0,193**	0,001	0,149**	0,008
CI	-0,227**	<0,001	NS	NS	NS	NS	-0,155**	0,006	-0,141*	0,012	NS	NS
PVR	NS	NS	NS	NS	-0,178**	0,006	0,176**	0,002	0,247**	<0,001	0,215**	<0,001
SVR	0,225**	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ΔPVR	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Više koncentracije Hb-a su uvjetovale više vrijednosti srednjeg sistemskog tlaka i sistemske vaskularne rezistencije, odnosno niže vrijednosti srčanog minutnog volumena. Serumske koncentracije kreatinina su ovisile o tlakovima punjenja obje klijetke i stupnju plućne hipertenzije, dok je glomerularna filtracija ovisila o stupnju plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije. Jetrena lezija se razvijala u ovisnosti o tlakovima punjenja obje klijetke, stupnju plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te sistemskom tlaku i srčanom minutnom volumenu. Serumske razine troponina i NT-proBNP-a su odražavale visinu tlakova punjenja obje klijetke, stupanj plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, te vrijednosti sistemskog tlaka i srčanog minutnog volumena.

A) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti različitih laboratorijskih nalaza o RAP-u

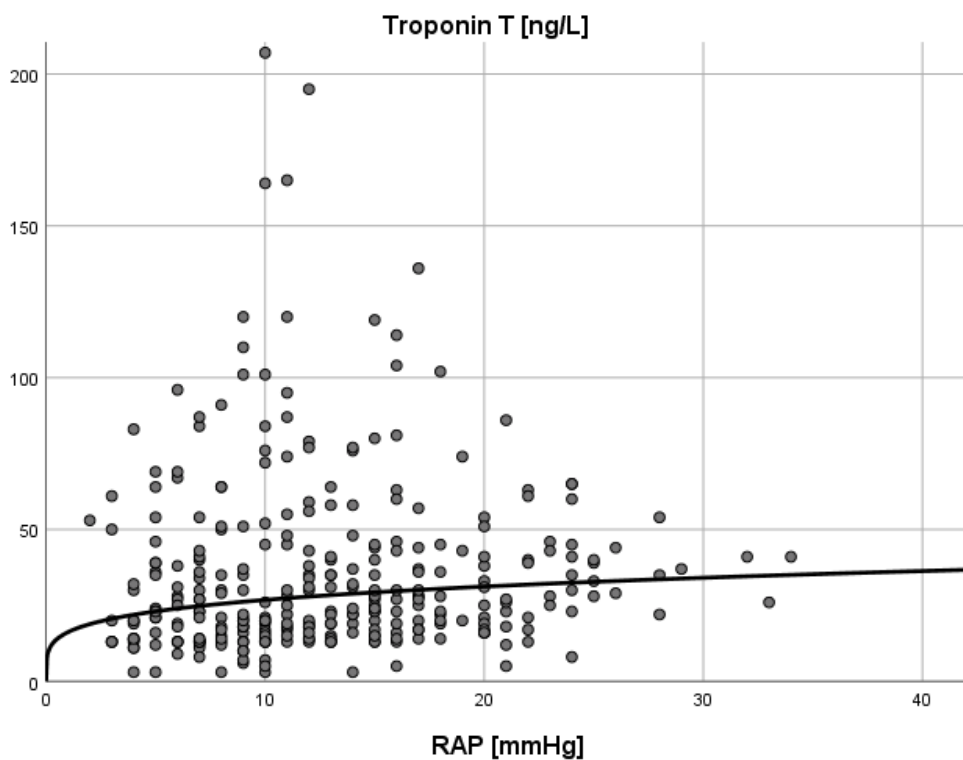


**Slika 5.101.** Linearni regresijski odnos serumskih koncentracija kreatinina i RAP-a ( $P=0,027$ ,  $R^2=0,016$ ).

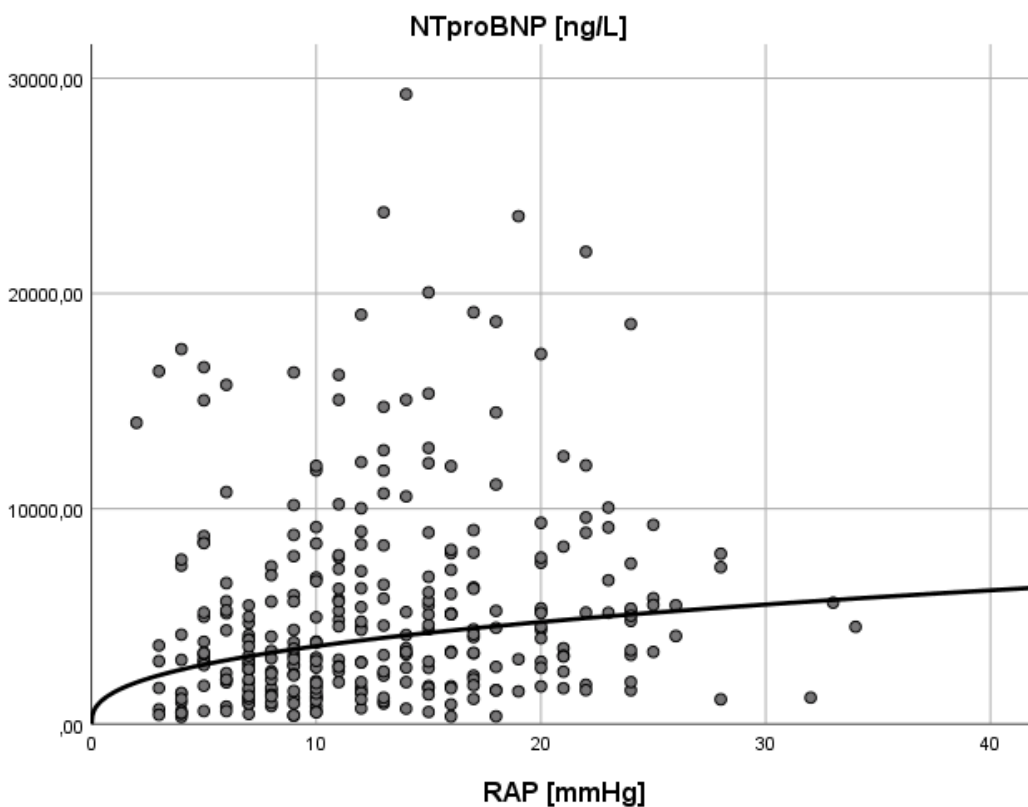


**Slika 5.102.** Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i RAP-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,089$ ).



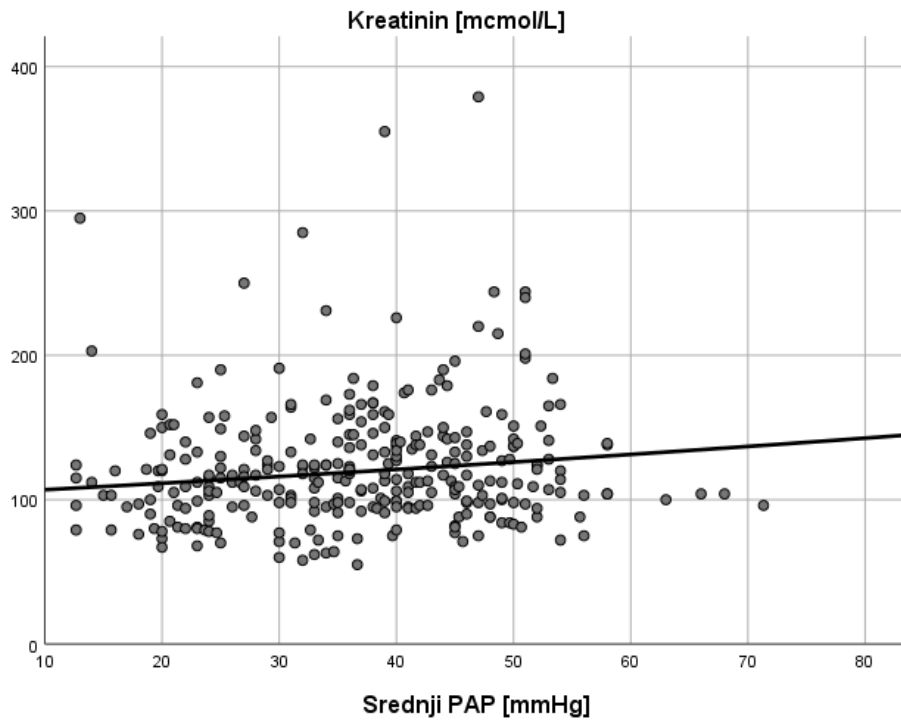


**Slika 5.103.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i RAP-a ( $P=0,005$ ,  $R^2=0,025$ ).

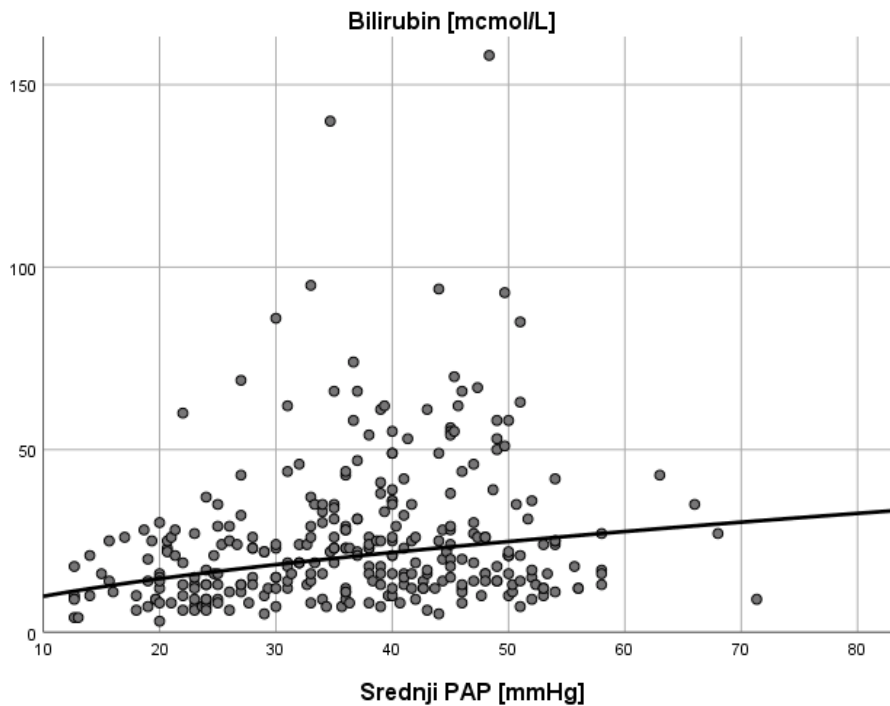


**Slika 5.104.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i RAP-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,047$ ).

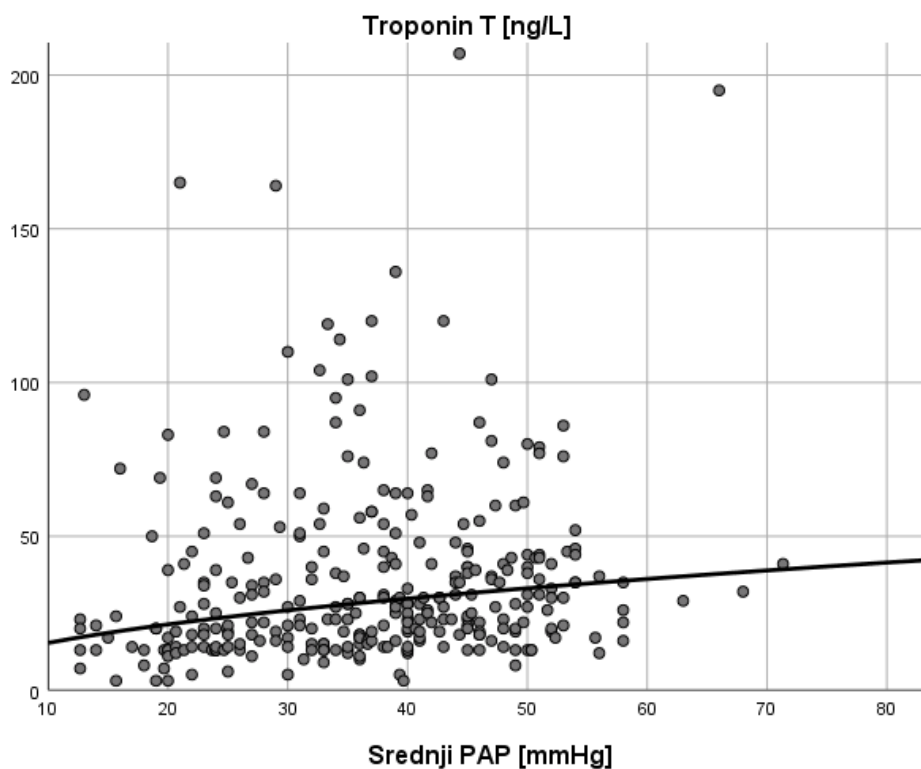
B) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti različitih laboratorijskih nalaza o srednjem PAP-u



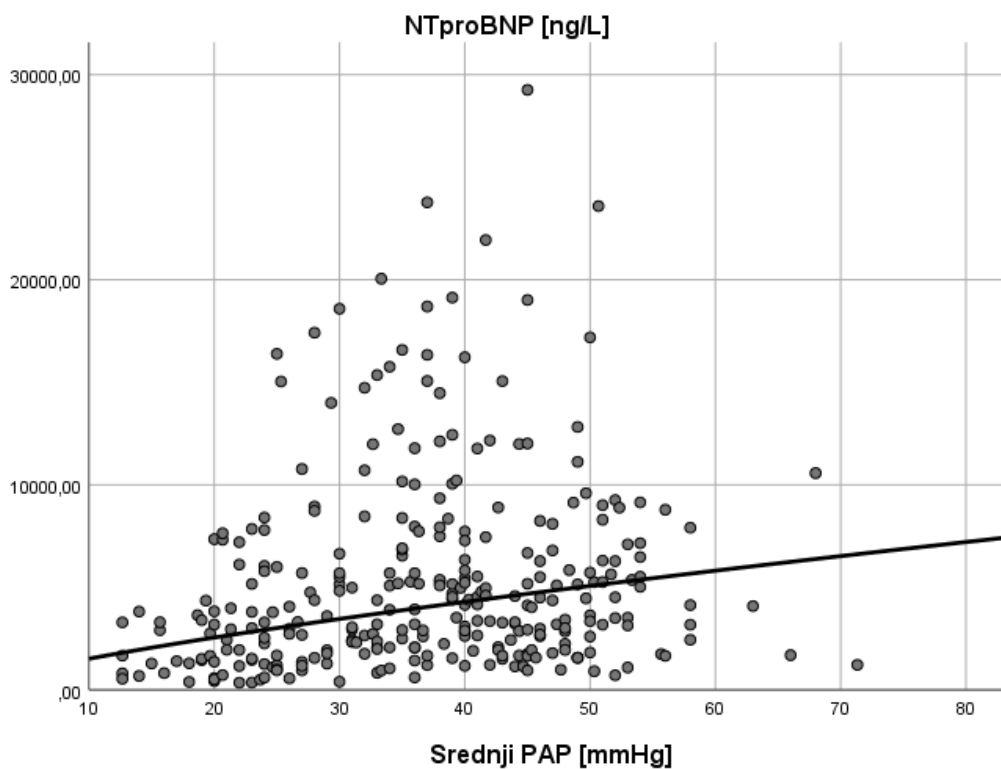
**Slika 5.105.** Nelinearni reg. odnos serumskih koncentracija kreatinina i srednjeg PAP-a ( $P=0,016$ ,  $R^2=0,019$ ).



**Slika 5.106.** Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i srednjeg PAP-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,089$ ).

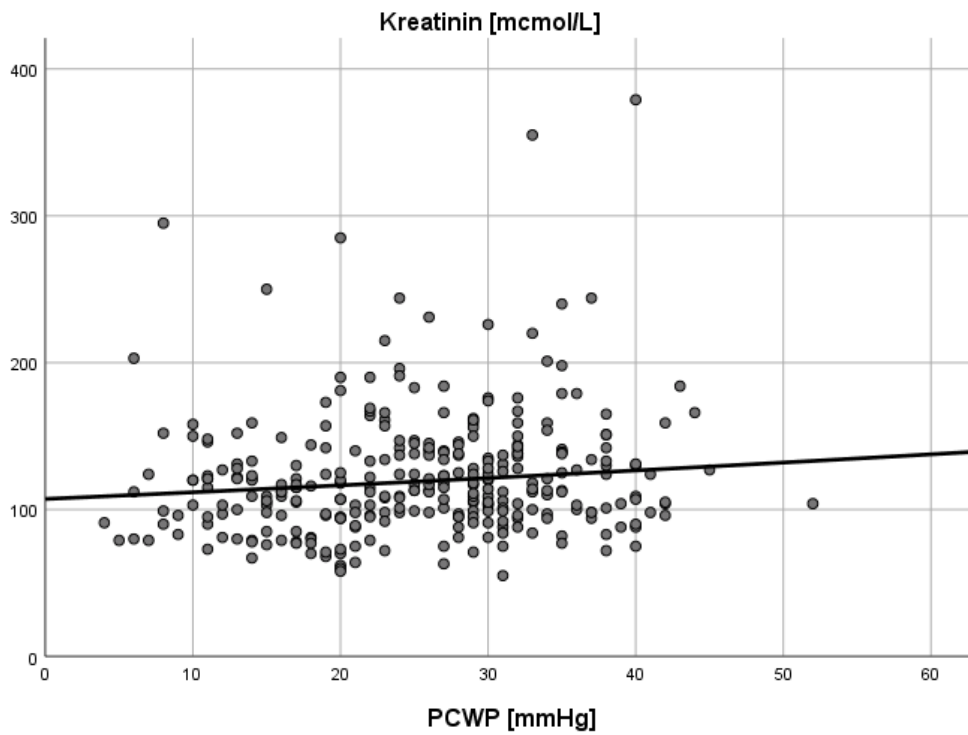


**Slika 5.107.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,051$ ).

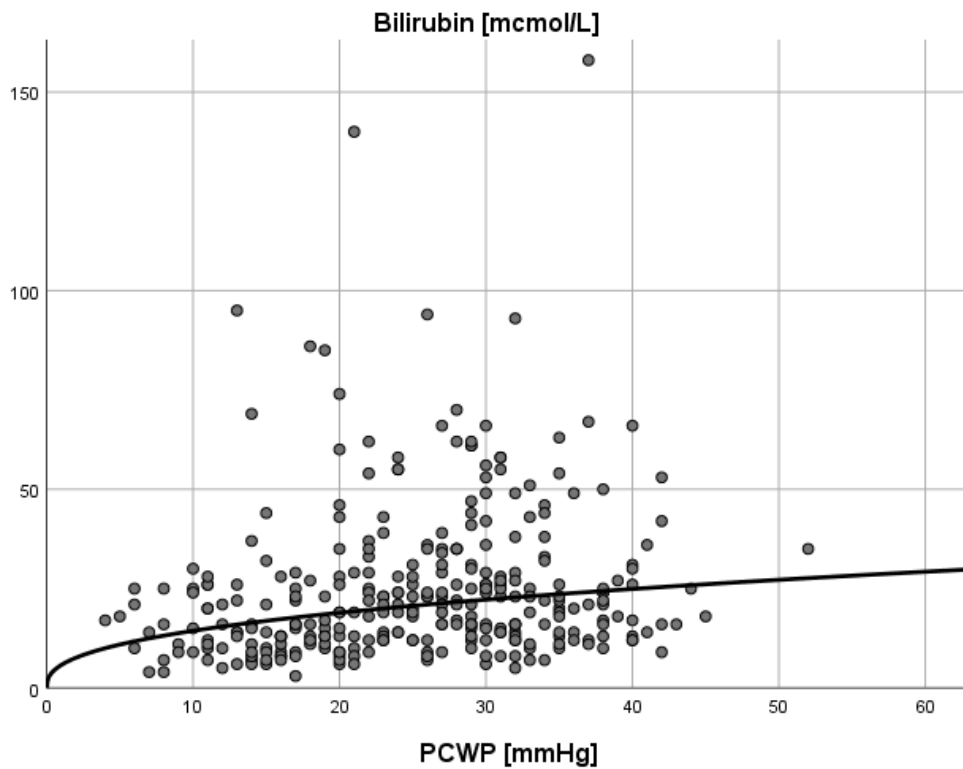


**Slika 5.108.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,076$ ).

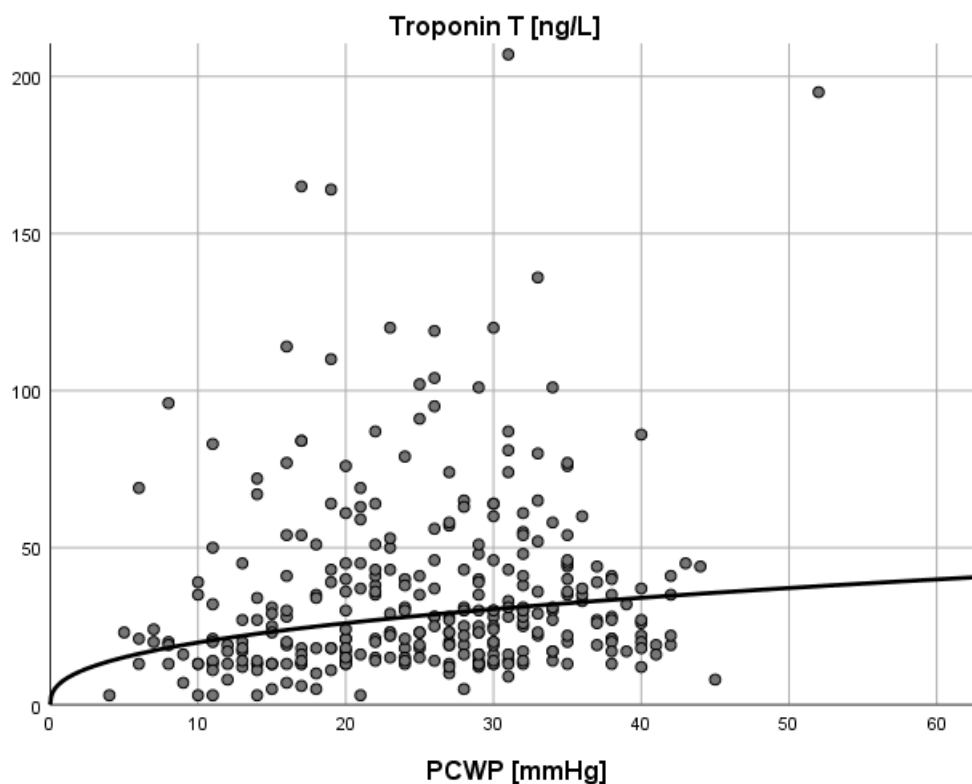
C) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti različitih laboratorijskih nalaza o PCWP-u



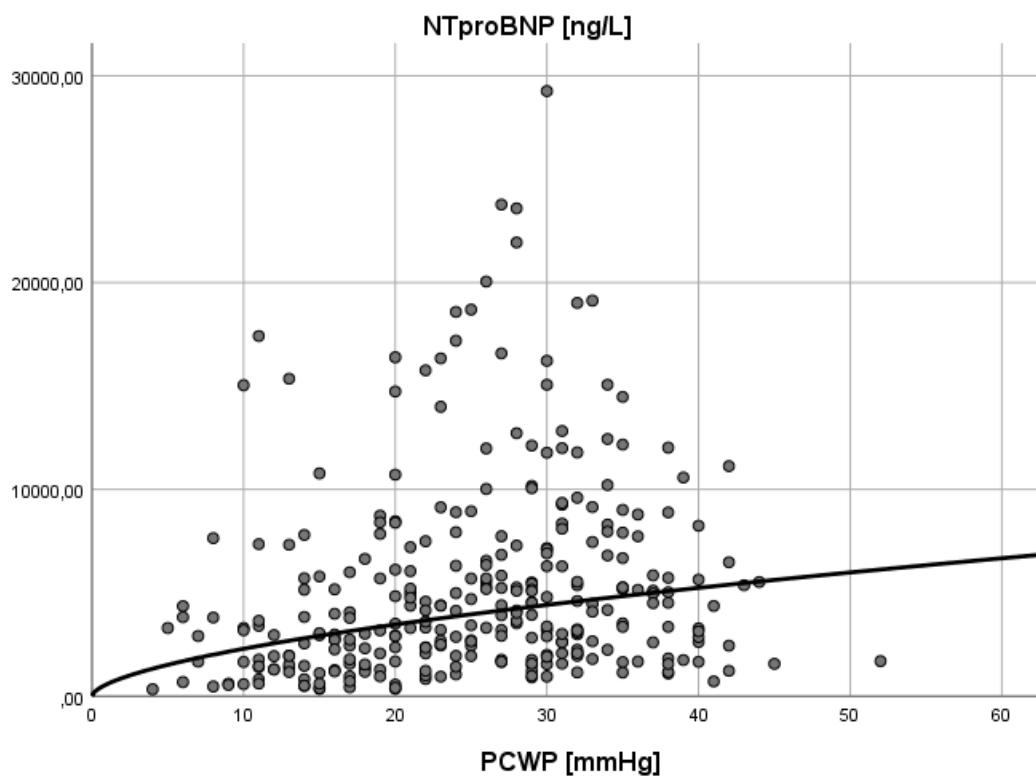
**Slika 5.109.** Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija kreatinina i PCWP-a ( $P=0,051$ ,  $R^2=0,012$ ).



**Slika 5.110.** Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i PCWP-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,068$ ).

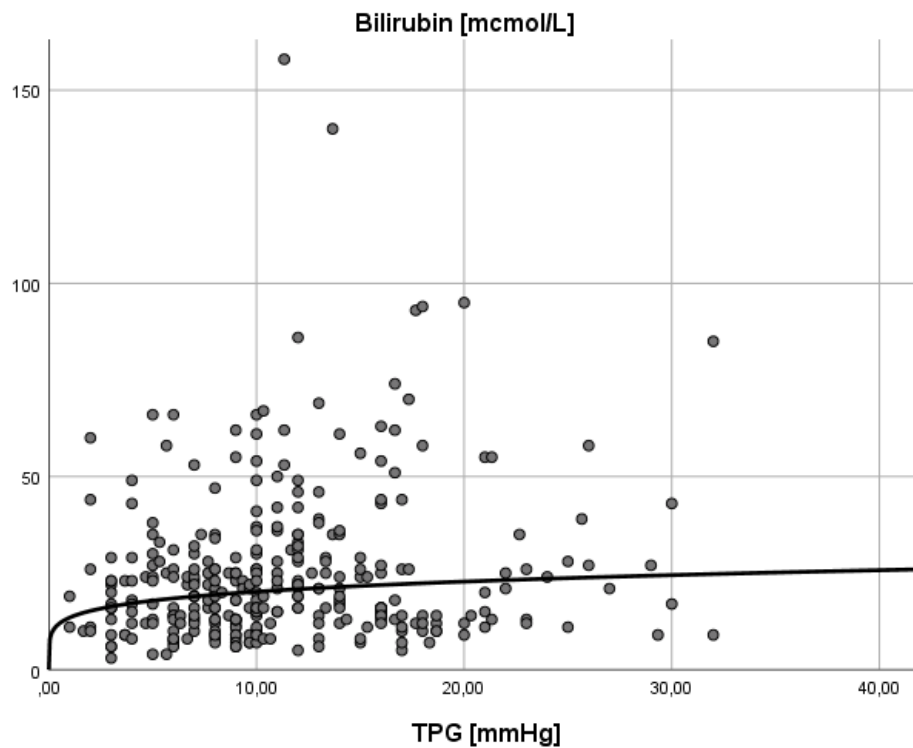


**Slika 5.111.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,053$ ).

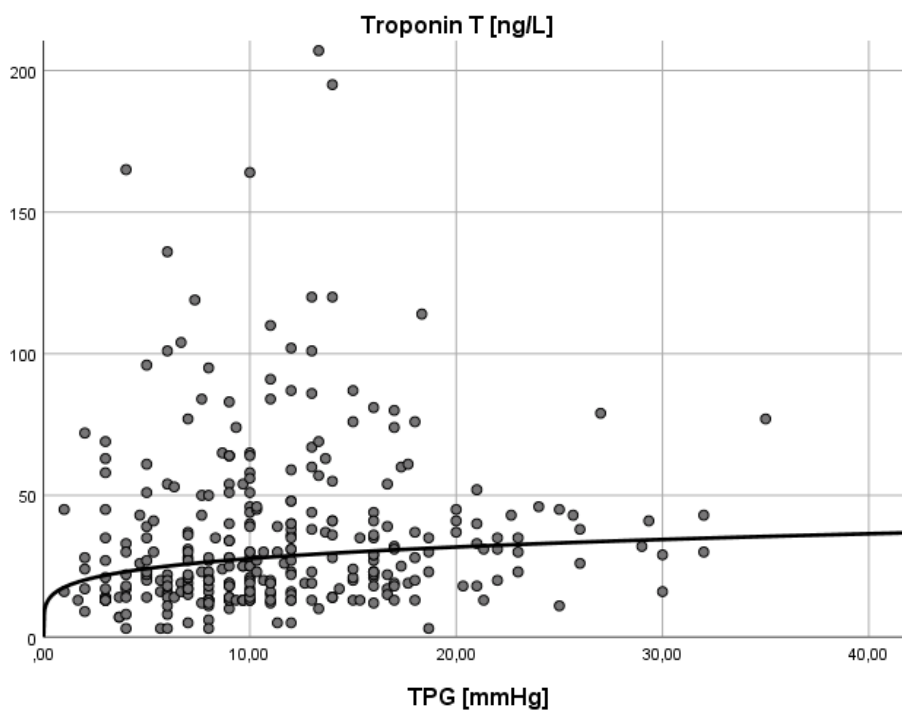


**Slika 5.112.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,074$ ).

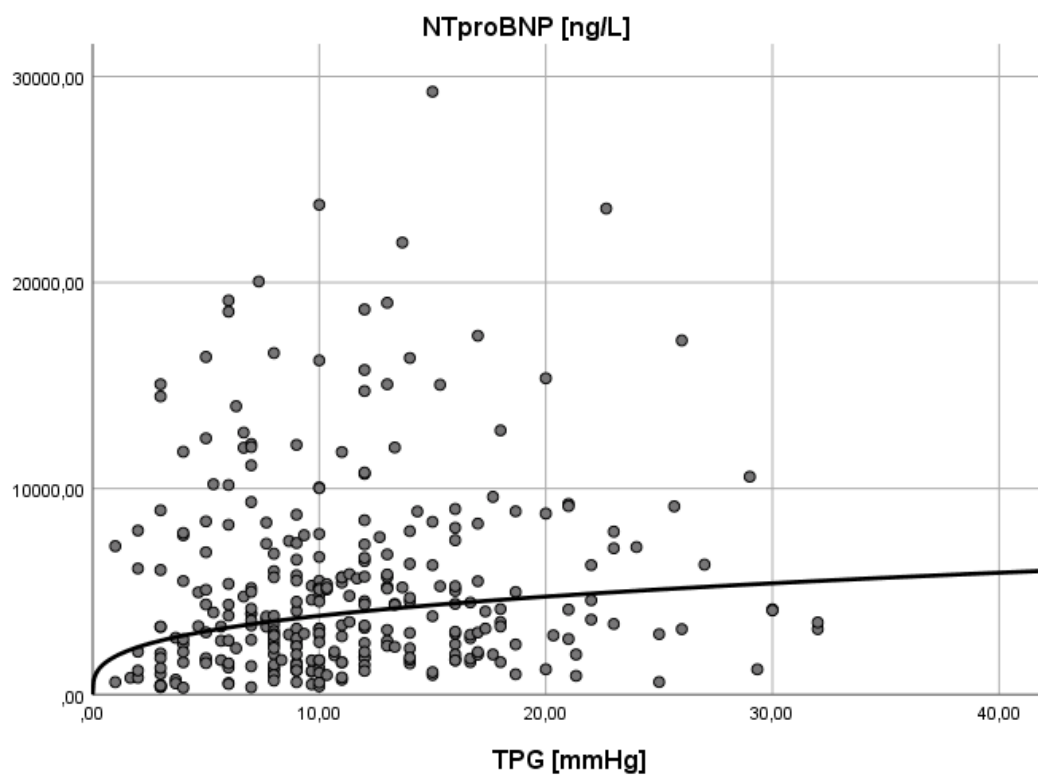
D) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti različitih laboratorijskih nalaza o TPG-u



**Slika 5.113.** Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i TPG-a ( $P=0,005$ ,  $R^2=0,025$ ).

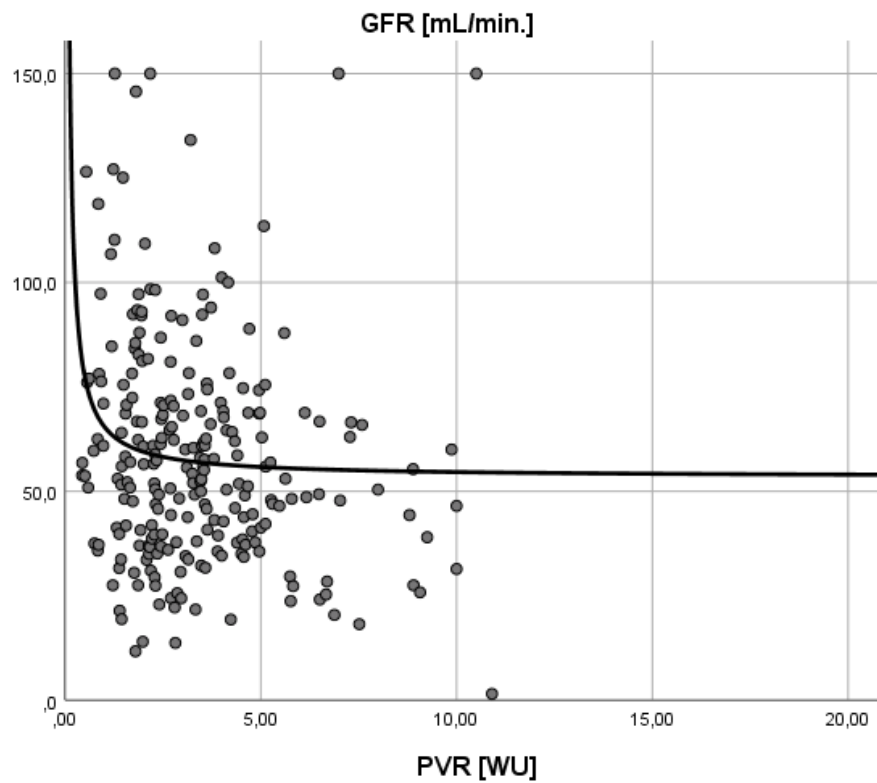


**Slika 5.114.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i TPG-a ( $P=0,004$ ,  $R^2=0,026$ ).

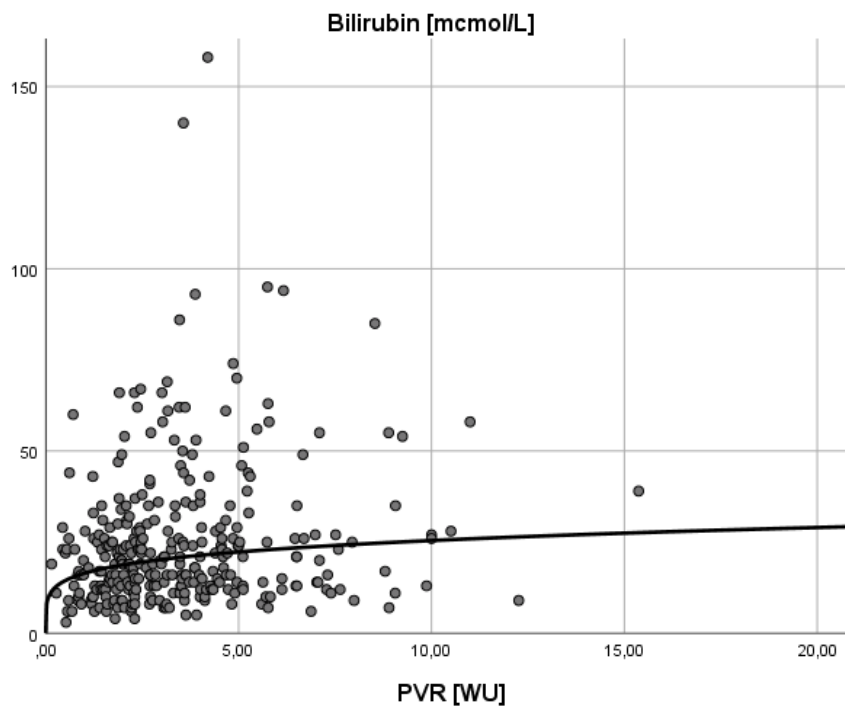


**Slika 5.115.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i TPG-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,039$ ).

E) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti različitih laboratorijskih nalaza o PVR-u

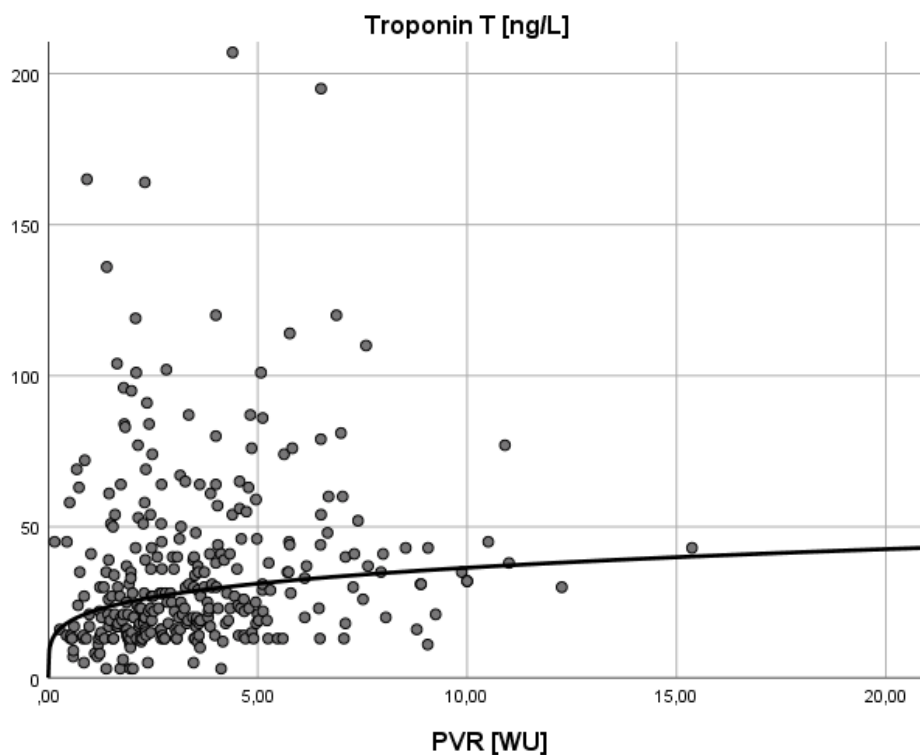


**Slika 5.116.** Nelinearni regresijski odnos GFR-a i PVR-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,041$ ).

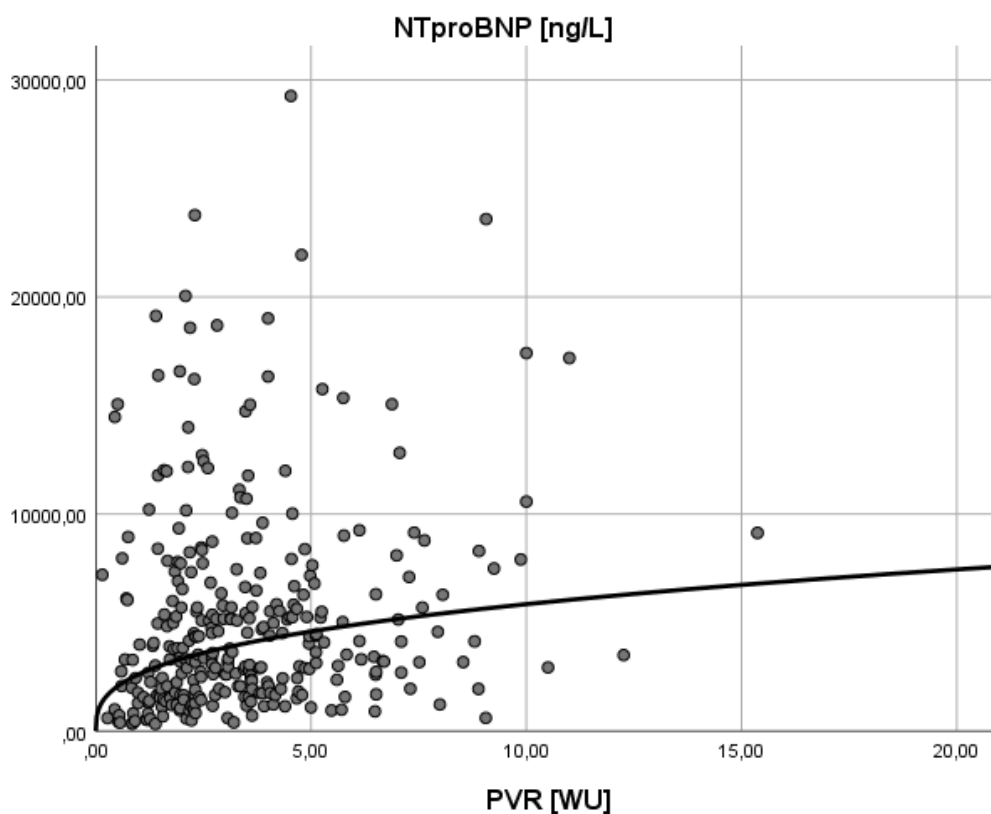


**Slika 5.117.** Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i PVR-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,038$ ).



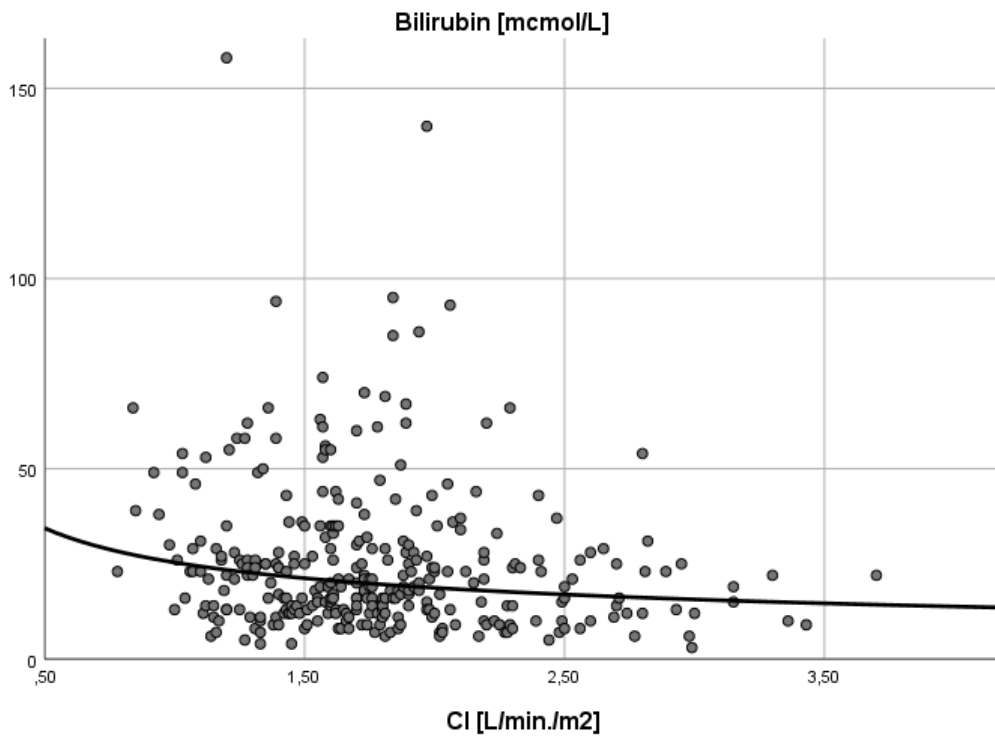


**Slika 5.118.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,043$ ).

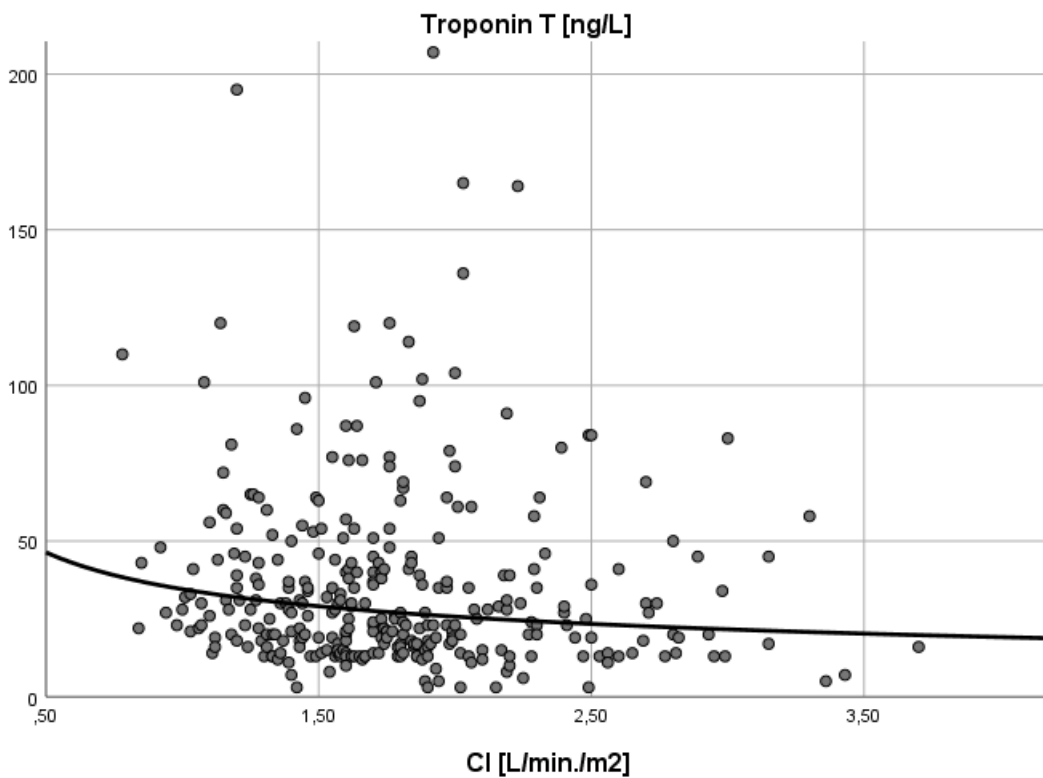


**Slika 5.119.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,063$ ).

F) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti različitih laboratorijskih nalaza o CI-ju



**Slika 5.120.** Nelinearni regresijski odnos serumskih koncentracija bilirubina i CI-ja ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,033$ ).



**Slika 5.121.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i CI-ja ( $P=0,005$ ,  $R^2=0,024$ ).

Multivarijabilna regresijska analiza (koja je u obzir uzimala značajne međudnose hemodinamskih i laboratorijskih nalaza) se nalazi u Tablicama 5.74.-5.77.

**Tablica 5.74.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o hemodinamskim parametrima.

Ovisna varijabla: kreatinin, R <sup>2</sup> =0,030	B	SE	t	P
Konstanta	101,764	13,097	7,770	<0,001
RAP	0,822	0,787	1,045	0,297
Srednji PAP	1,652	0,652	2,533	0,012
PCWP	-1,757	0,847	-2,076	0,039

**Tablica 5.75.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija bilirubina o hemodinamskim parametrima.

Ovisna varijabla: bilirubin, R <sup>2</sup> =0,065	B	SE	t	P
Konstanta	11,722	3,795	3,089	0,002
RAP	0,569	0,225	2,536	0,012
Srednji PAP	0,283	0,362	0,781	0,436
PCWP	-0,194	0,382	-0,507	0,613
PVR	0,262	0,966	0,271	0,786

**Tablica 5.76.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih razina troponina T o hemodinamskim parametrima.

Ovisna varijabla: troponin T, R <sup>2</sup> =0,018	B	SE	t	P
Konstanta	28,780	6,993	4,116	<0,001
RAP	0,249	0,414	0,602	0,548
Srednji PAP	-0,834	0,663	-1,257	0,210
PCWP	0,995	0,698	1,427	0,155
PVR	2,936	1,779	1,651	0,100

**Tablica 5.77.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih razina NT-proBNP-a o hemodinamskim parametrima.

Ovisna varijabla: NT-proBNP, R <sup>2</sup> =0,030	B	SE	t	P
Konstanta	3516,162	1241,936	2,831	0,005
RAP	71,347	73,607	0,969	0,333
Srednji PAP	-31,882	117,820	-0,271	0,787
PCWP	45,024	123,918	0,363	0,717
PVR	440,091	315,874	1,393	0,165

Temeljem prikazanoga, serumske koncentracije kreatinina su bile hemodinamski definirane stupnjem plućne hipertenzije i tlakom punjenja LV-a. Serumske koncentracije bilirubina su pak bile definirane tlakom punjenja RV-a. Iako multivarijabilni modeli kojima je proučavana ovisnost razina troponina T i NT-proBNP-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca nisu signifikantni, razabire se tendencija k ovisnosti ovih parametara o vrijednostima PVR-a.

## 5.5. ISHODI U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

Analiza ishoda je podijeljena u ishode inicijalne hospitalizacije, sveukupnu i smrtnost vezanu uz HF, te specifične ishode u ovisnosti o terapijskom modalitetu liječenja.

Skupine bolesnika stratificiranih po ishodima su uspoređivane prema:

- 1) Kliničkim karakteristikama, koje su uključivale:
  - spol, dob, BMI, etiologiju CHF-a, NYHA razred, anamnestičke podatke o RHF-u, akutizaciju CHF-a kao razlog za inicijalnu prezentaciju, prethodnu terapiju ACE inhibitorom, beta-blokatorom, MRA-om, furosemidom, ASK-om i statinom;
- 2) Nalazima funkcijskog testiranja, koji su uključivali:
  - hodnu prugu na 6MWT-u i maxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju;
  - stupanj opstruktivnih i restriktivnih smetnji ventilacije, te poremećaja CO difuzije;
- 3) Elektrokardiografskim nalazima, koji su uključivali:
  - osnovni ritam, prosječnu frekvenciju klijetki, broj VES i broj nsVT-a u Holteru EKG-a;
- 4) Ehokardiografskim nalazima, koji su uključivali:
  - LVIDd, EFLV, stupanj DD-a, FAC, TAPSE, stupanj MR-a i TR-a;
- 5) Laboratorijskim nalazima, koji su uključivali:
  - Hb, kreatinin/GFR, bilirubin, troponin T i NT-proBNP;
- 6) Hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca, koji su uključivali:
  - Srednji sistemski tlak, RAP, srednji PAP, PCWP, TPG, CI, PVR, SVR, ΔPVR.

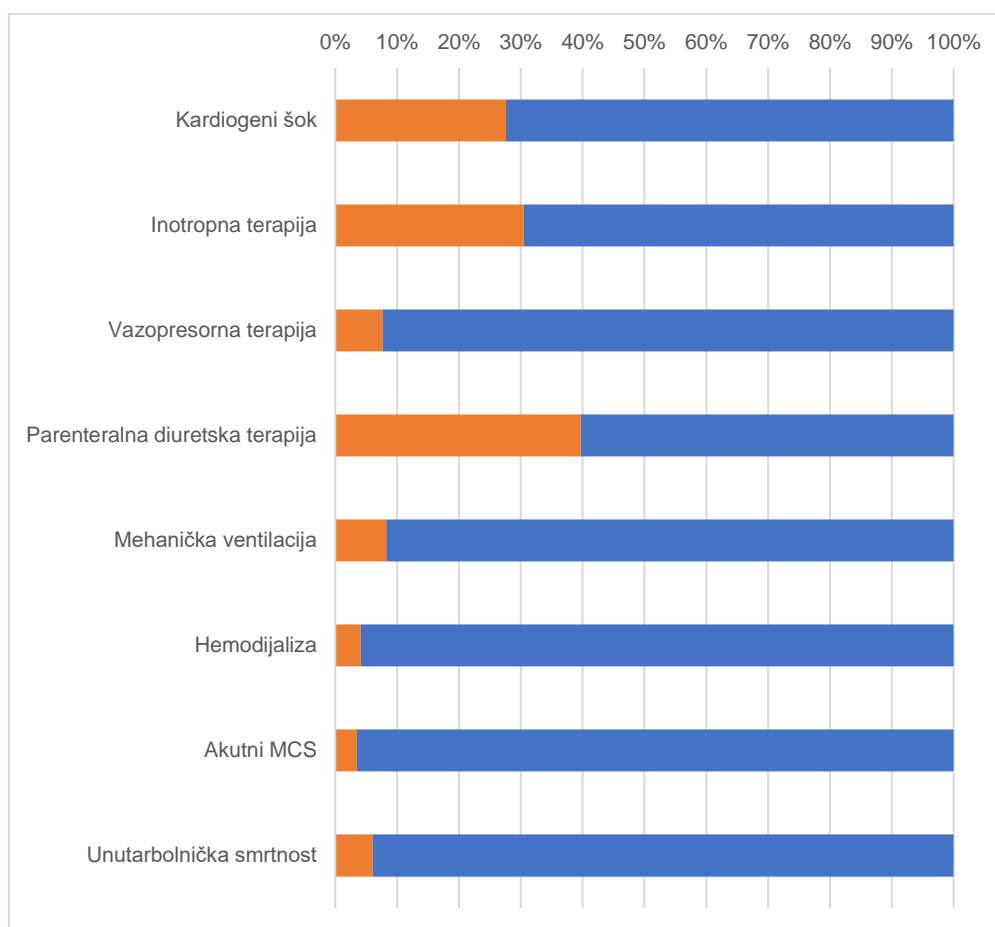
Osim ovdje prikazanih rezultata, ekstenzivnom analizom je isključeno postojanje značajne i klinički relevantne razlike u drugim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po ispitivanim ishodima.

### 5.5.1. Ishodi inicijalne hospitalizacije

Učestalosti različitih ishoda inicijalne hospitalizacije koji su praćeni u istraživanoj populaciji su prikazani na Slici 5.122. Ishodi inicijalne hospitalizacije koji su razmatrani u prikazanoj analizi su bili razvoj kardiogenog šoka i unutarbolnička smrtnost.

Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji je nastupio u 87 bolesnika (27,5% od ukupnog broja). Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji su prikazane u Tablicama 5.78.-5.80. Omjeri izgleda za razvoj kardiogenog šoka u ovisnosti o parametrima po kojima su se spomenute skupine bolesnika razlikovale su prikazani u Tablici 5.81.

Unutarbolnička smrt tijekom inicijalne hospitalizacije je nastupila u 19 bolesnika (5,9% od ukupnog broja). Razlike između skupina bolesnika po unutarbolničkoj smrtnosti su prikazane u Tablicama 5.82-5.84. Omjeri izgleda za nastup unutarbolničke smrtnosti u ovisnosti o parametrima po kojima su se spomenute skupine bolesnika razlikovale su prikazani u Tablici 5.85.



**Slika 5.122.** Učestalost različitih ishoda u inicijalnoj hospitalizaciji.

**Tablica 5.78.** Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji.

		Kardiogeni šok						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjeak	SD	Udio populacije	Prosjeak	SD	
Spol	Muški	82,9%			82,8%			0,977
	Ženski	17,1%			17,2%			
Dob [godina]			57,22	8,90		52,73	12,18	0,002
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,82	4,93		25,84	4,63	0,001
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	59,6%			78,2%			0,002
	Da	40,4%			21,8%			
NYHA razred	III	84,6%			26,4%			<0,001
	IV	15,4%			73,6%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	80,7%			17,2%			<0,001
	Da	19,3%			82,8%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	35,1%			64,4%			<0,001
	Da	64,9%			35,6%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	13,2%			36,8%			<0,001
	Da	86,8%			63,2%			
MRA u terapiji	Ne	19,3%			14,9%			0,370
	Da	80,7%			85,1%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			190,10	181,59		246,03	217,28	0,034

*\*Nije bilo značajne razlike u trajanju HF-a i svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između skupina bolesnika stratificiranih po pojavnosti kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji*

**Tablica 5.79.** Razlike u spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji.

	Kardiogeni šok						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		372,21	103,76		308,23	93,56	0,051
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		13,51	2,14		13,13	2,42	0,507
LVIDd [mm]		71,98	10,93		72,66	7,84	0,490
EFLV [%]		22,06	6,61		17,98	5,97	<0,001
Stupanj DD-a		2,58	0,71		2,79	0,46	0,024
FAC [%]		23,33	8,26		23,05	7,84	0,793
TAPSE [mm]		13,44	4,78		12,74	4,60	0,347
Stupanj MR-a		1,59	0,84		1,98	0,89	<0,001
Stupanj TR-a		1,12	0,87		1,44	,94	0,005
Osnovni ritam u EKG	SR	63,2%		68,0%			0,916
	FA	28,5%		14,0%			
	Ritam ES	8,3%		18,0%			
Prosječna frekvencija kljetki [min <sup>-1</sup> ]		74,64	12,43		81,86	15,54	0,005
Broj VES u Holteru EKG		2310,74	4244,40		3252,80	5966,83	0,406
Broj nsVT-a u Holteru EKG		17,64	81,13		37,56	138,33	0,846
Hb [g/L]		140,79	15,84		137,38	16,76	0,099
GFR [mL/min.]		61,40	26,57		51,94	27,49	0,002
Bilirubin [μmol/L]		21,41	16,22		35,26	24,54	<0,001
Troponin T [ng/L]		31,22	25,70		51,15	51,60	<0,001
NT-proBNP [ng/L]		4706,79	5523,79		9017,61	7492,95	<0,001

**Tablica 5.80.** Razlike u hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji.

	Kardiogeni šok						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		84,50	9,66		80,28	8,08	<0,001
RAP [mmHg]		11,93	5,92		14,95	6,79	<0,001
Srednji PAP [mmHg]		35,81	11,90		39,15	9,89	0,024
PCWP [mmHg]		23,78	9,18		28,57	8,20	<0,001
TPG [mmHg]		11,59	6,30		10,58	5,68	0,333
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,81	0,51		1,69	0,48	0,087
PVR [WU]		3,53	2,29		3,54	2,36	0,843
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1725,96	542,62		1716,91	603,10	0,661
ΔPVR[WU]		-2,42	1,95		-2,11	2,57	0,213

Dakle, skupine bolesnika stratificiranih po nastupu kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji su se razlikovale prema dobi, BMI-ju, etiologiji CHF-a, NYHA razredu, inicijalnoj prezentaciji akutizacijom srčanog zatajivanja, prethodnoj terapiji ACE inhibitorom i beta-blokatorom, dozi furosemida koju su prethodno uzimali, EF LV-u, stupnju DD-a, stupnju MR-a i TR-a, prosječnoj frekvenciji klijetke u Holteru EKG-a, GFR-u, serumskoj koncentraciji kreatinina i bilirubina, serumskim razinama troponina T i NT-proBNP-a, srednjem sistemskom tlaku, tlakovima punjenja obje klijetke, te stupnju plućne hipertenzije.



**Tablica 5.81.** Omjeri izgleda za razvoj kardiogenog šoka u ovisnosti o prethodno definiranim potencijalnim pretkazateljima spomenutog ishoda.

Kardiogeni šok	Exp(B)	95% CI	P
Dob [>55 godina]	0,50	0,30-0,82	0,006
BMI [<25 kg/m <sup>2</sup> ]	2,38	1,44-3,94	0,001
Ishemijska etiologija CHF	0,41	0,23-0,73	0,003
NYHA IV razred	15,34	8,44-27,88	<0,001
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF	20,07	10,52-38,31	<0,001
ACE inhibitor u terapiji	0,30	0,18-0,50	<0,001
Beta-blokator u terapiji	0,26	0,15-0,47	<0,001
GFR [<50 mL/min.]	2,29	1,29-4,05	0,004
EFLV [<17%]	3,12	1,84-5,28	<0,001
Stupanj DD-a	1,82	1,14-2,91	0,013
Troponin T [>30 ng/L]	3,21	1,92-5,36	<0,001
NT-proBNP [>5000 ng/L]	5,23	3,06-8,93	<0,001
Srednji sistemski tlak [<80 mmHg]	2,55	1,54-4,22	<0,001
RAP [>15mmHg]	2,66	1,58-4,48	<0,001
Srednji PAP [>35 mmHg]	1,83	1,03-3,28	0,039
PCWP [>30 mmHg]	2,15	1,30-3,56	0,003

Temeljem prikazanih omjera rizika, dob manja od 55 godina, BMI niži od 25 kg/m<sup>2</sup>, neishemijska etiologija CHF-a, NYHA IV funkcijski razred, inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a, odsustvo ACE inhibitora i beta-blokatora u terapiji, GFR manji od 50 mL/min., EF LV-a manja od 17%, viši stupanj DD-a, razine troponina T više od 30 ng/L i NT-proBNP-a više od 5000 ng/L, srednji sistemski tlak niži od 80 mmHg, RAP viši od 15 mmHg, srednji PAP viši od 35 mmHg i PCWP viši od 30 mmHg, su predstavljali rizične čimbenike za razvoj kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji.

Međutim, u multivarijabilnom modelu s navedenim čimbenicima ( $R^2=0,457$ ), značajan učinak na nastup kardiogenog šoka su imali:

- NYHA IV razred prilikom prijema: Exp(B)=5,32, 95%CI 2,02-14,05, P<0,001;
- Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a: Exp(B)=7,11, 95%CI 2,74-18,48, P<0,001;
  - Terapija beta-blokatorom: Exp(B)=0,286, 95%CI 0,10-0,85, P=0,024;
    - GFR<50 mL/min.: Exp(B)=2,89, 95%CI 1,13-7,41, P=0,027;
    - PCWP>30 mmHg: Exp(B)=4,04, 95%CI 1,14-14,28, P=0,030.

**Tablica 5.82. Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti.**

		Unutarbolnička smrtnost						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	82,5%			84,2%			0,848
	Ženski	17,5%			15,8%			
Dob [godina]			55,68	10,30		59,08	8,44	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,26	4,93		26,72	5,46	
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	64,3%			73,7%			0,407
	Da	35,7%			26,3%			
NYHA razred	III	71,4%			21,1%			<0,001
	IV	28,6%			78,9%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	65,3%			26,3%			0,001
	Da	34,7%			73,7%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	42,4%			52,6%			0,384
	Da	57,6%			47,4%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	18,5%			42,1%			0,013
	Da	81,5%			57,9%			
MRA u terapiji	Ne	18,9%			10,5%			0,364
	Da	81,1%			89,5%			
Doza furosemida u terapiji [mg]			201,69	188,75		257,11	254,94	0,412

*\*Nije bilo značajne razlike u trajanju HF-a i svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između skupina bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti*

**Tablica 5.83.** Razlike u spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti.

	Unutarbolnička smrtnost						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		380,17	102,02		290,00	155,56	0,242
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		13,46	2,17		/	/	
LVIDd [mm]		72,02	10,22		75,33	9,87	0,364
EFLV [%]		21,11	6,61		17,53	7,16	0,048
Stupanj DD-a		2,63	0,67		2,73	0,46	0,817
FAC [%]		23,04	8,14		25,50	7,66	0,245
TAPSE [mm]		13,24	4,79		12,92	3,59	0,865
Stupanj MR-a		1,69	0,88		1,87	0,72	0,524
Stupanj TR-a		1,18	0,91		1,67	0,65	0,028
Osnovni ritam u EKG	SR	64,4%			50,0%		0,267
	FA	25,9%			0,0%		
	Ritam ES	9,6%			50,0%		
Prosječna frekvencija kljetki [min <sup>-1</sup> ]		76,09	13,43		78,50	14,36	0,675
Broj VES u Holteru EKG		2508,12	4679,00		2588,75	4128,60	0,769
Broj nsVT-a u Holteru EKG		21,64	96,49		30,50	55,79	0,635
Hb [g/L]		140,15	15,86		134,47	19,66	0,190
GFR [mL/min.]		59,39	26,91		49,61	29,11	0,086
Bilirubin [μmol/L]		24,92	19,92		29,95	18,72	0,044
Troponin T [ng/L]		34,37	29,21		72,84	83,34	<0,001
NT-proBNP [ng/L]		5625,19	6131,85		10944,00	9176,64	0,001

**Tablica 5.84.** Razlike u hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti.

	Unutarbolnička smrtnost						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemska tlak [mmHg]		83,54	9,47		80,12	8,37	0,130
RAP [mmHg]		12,63	6,28		14,89	6,50	0,110
Srednji PAP [mmHg]		36,47	11,42		40,95	11,55	0,122
PCWP [mmHg]		24,82	9,13		29,53	8,63	0,027
TPG [mmHg]		11,30	6,18		11,42	5,73	0,809
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,78	0,50		1,70	0,52	0,500
PVR [WU]		3,52	2,31		3,72	2,18	0,541
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1722,29	552,10		1741,71	674,82	0,808
ΔPVR [WU]		-2,38	2,13		-1,62	1,60	0,506

Dakle, skupine bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti su se razlikovale prema NYHA razredu, inicijalnoj prezentaciji akutizacijom srčanog zatajivanja, prethodnoj terapiji beta-blokatorom, EF LV-u, stupnju TR-a, razinama troponina T i NT-proBNP-a, te PCWP-u.

**Tablica 5.85.** Omjeri izgleda za unutarbolničku smrtnost u ovisnosti o prethodno definiranim potencijalnim pretkazateljima spomenutog ishoda.

Unutarbolnička smrtnost	Exp(B)	95%CI	P
NYHA razred	5,27	1,85-15,05	0,002
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF	9,53	3,02-28,99	<0,001
Beta-blokator u terapiji	0,31	0,12-0,81	0,017
EFLV [<17%]	2,85	1,01-8,11	0,049
Troponin T [>30 ng/L]	5,85	1,89-18,07	0,002
NT-proBNP [5000 ng/L]	4,43	1,55-12,63	0,005
PCWP [>30mmHg]	3,41	1,30-8,94	0,013

Temeljem prikazanih omjera rizika NYHA IV funkcijski razred, inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a, odsustvo beta-blokatora u terapiji, EF LV-a manja od 17%, razine troponina T više od 30 ng/L i NT-proBNP-a više od 5000 ng/L i PCWP viši od 30 mmHg, su predstavljali rizične čimbenike za nastup unutarbolničke smrtnosti kod inicijalne evaluacije.

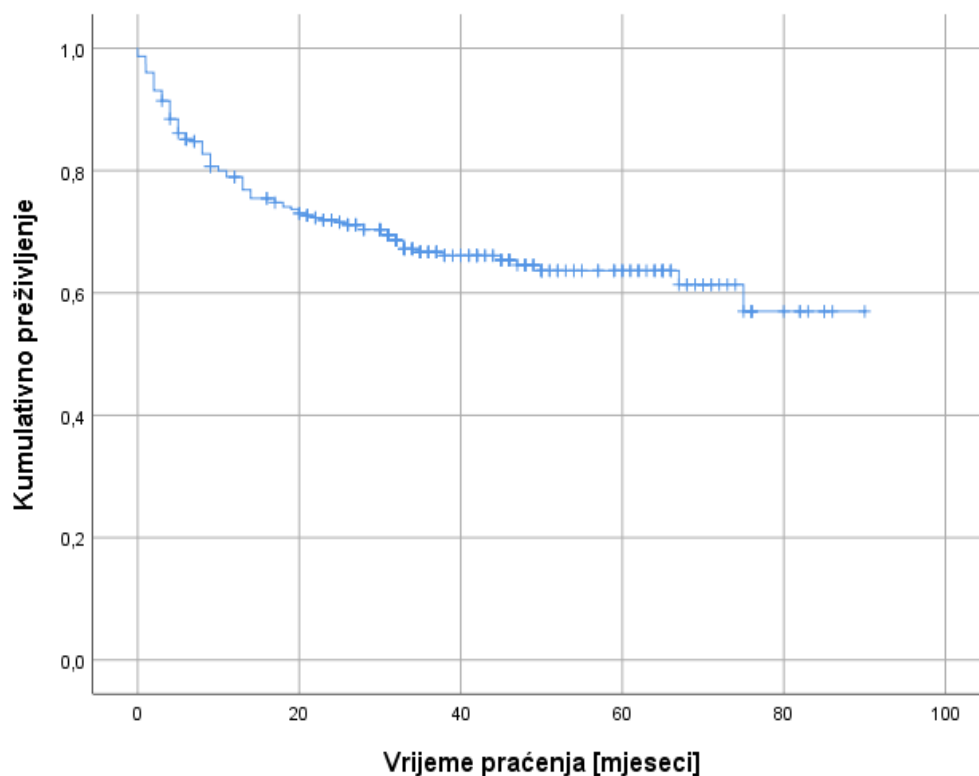
Međutim, u multivarijabilnom modelu s navedenim čimbenicima ( $R^2=0,110$ ), značajan učinak na nastup unutarbolničke smrtnosti je imao:

- **PCWP>30 mmHg: Exp(B)=4,05, 95%CI 1,19-13,75, P=0,025.**

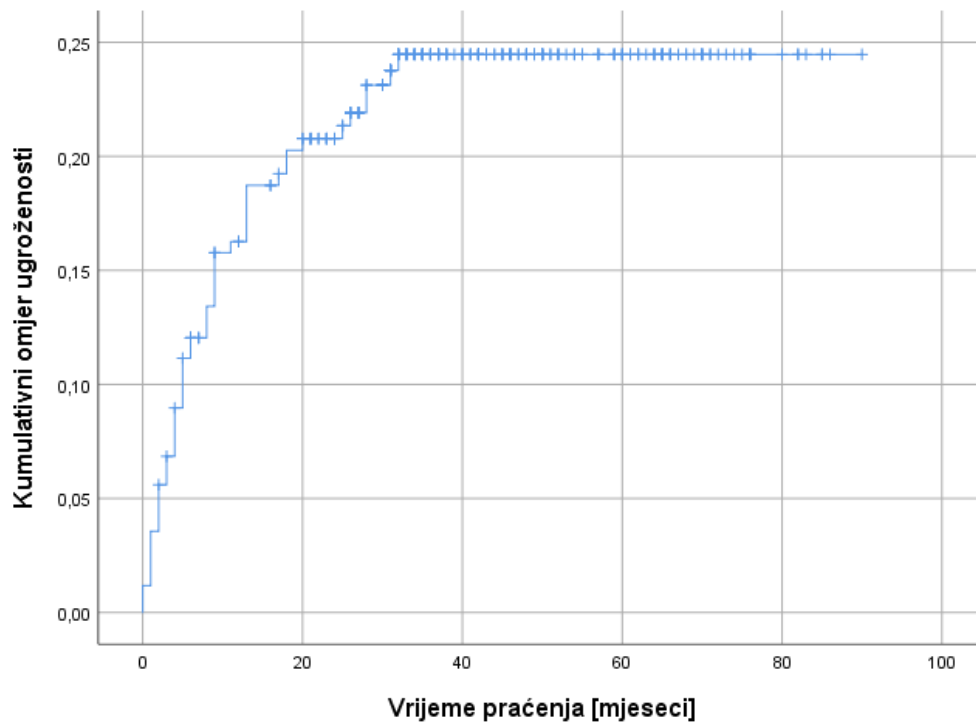
### 5.5.2. Sveukupna i smrtnost vezana uz srčano zatajivanje

Prosjek praćenja istraživane populacije je nešto dulji od 2,5 godine (medijan 32 mjeseca, IQR 36 mjeseci). *Loss of follow-up* je nastupio u 11 bolesnika (njih 3,5%). Tijekom praćenja ukupno 102 bolesnika, odnosno njih 32,3% je preminulo. Vodeći uzrok smrtnosti (odgovoran za oko 55% slučajeva) je srčano zatajivanje (koje je obuhvaćalo i SCD, te posttransplantacijsko, odnosno postimplantacijsko zatajivanje desne klijetke). U oko 26% slučajeva uzrok smrtnosti su različita infektivna/septična zbivanja. Među bitnijim rjeđim uzrocima su maligne bolesti (u oko 4% slučajeva), ishemijski moždani udar (u oko 3% slučajeva) i intrakranijsko krvarenje (u oko 7% slučajeva). Prosječno preživljenje cjelokupne istraživane populacije, neovisno o primjenjenim terapijskim modalitetima, iznosilo je 61,24 mjeseci (95%CI 56,63-65,85 mjeseci).

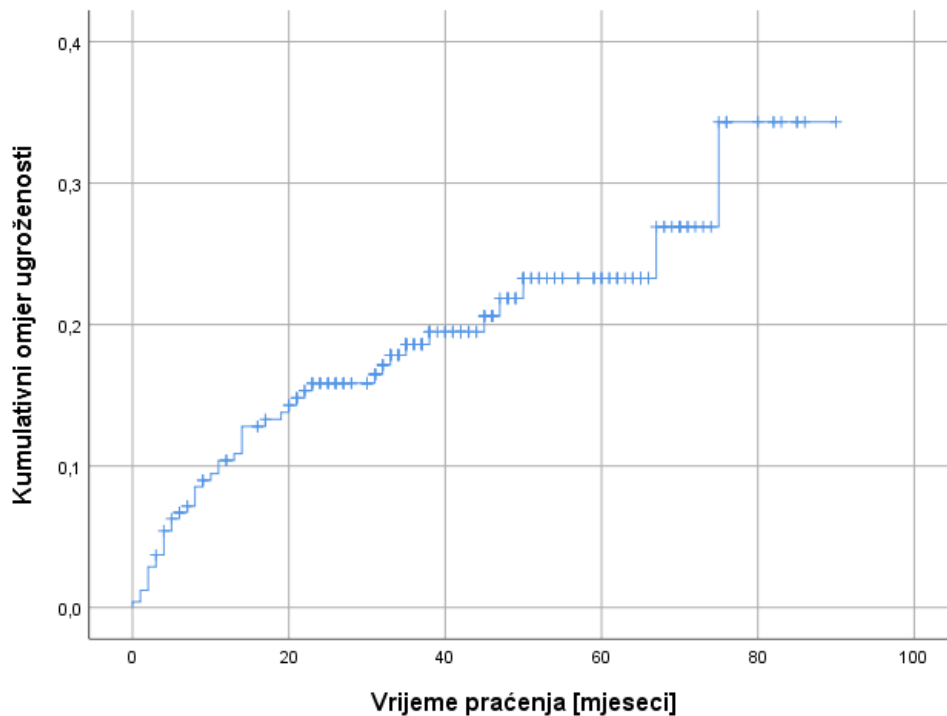
Na Slici 5.123. je prikazana Kaplan-Meierova krivulja preživljenja istraživane populacije. Omjer ugroženosti za HF smrtnost i smrtnost posljedičnu drugim uzrocima su prikazani na Slikama 5.124-5.125.



**Slika 5.123.** Kaplan-Meierova krivulja preživljenja cjelokupne populacije, neovisno o modalitetu liječenja.



**Slika 5.124.** Omjer ugroženosti za HF smrtnost, neovisno o modalitetu liječenja.



**Slika 5.125.** Omjer ugroženosti za smrtnost uzrokovanu drugim uzrocima, neovisno o modalitetu liječenja HF-a.

Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije su prikazane u Tablicama 5.86.-5.88. Omjeri ugroženosti i Kaplan-Meierove krivulje za sveukupnu smrtnost u ovisnosti o odabranim parametrima (dob, hodna pruga na 6MWT-u, razina troponina T, srednji PAP, TPG i PVR) su prikazani u Tablici 5.89 i na Slikama 5.126.-5.132.

**Tablica 5.86.** Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

		Sveukupna smrtnost						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	79,7%			87,4%			0,097
	Ženski	20,3%			12,6%			
Dob [godina]			54,20	10,77		59,53	7,86	<0,001
Trajanje CHF-a [mjeseci]			61,40	63,10		72,17	60,53	0,024
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	66,3%			61,2%			0,373
	Da	33,7%			38,8%			
NYHA razred	III	69,8%			66,0%			0,502
	IV	30,2%			34,0%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	61,9%			65,0%			0,589
	Da	38,1%			35,0%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	43,6%			42,7%			0,888
	Da	56,4%			57,3%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	19,3%			19,4%			0,982
	Da	80,7%			80,6%			
MRA u terapiji	Ne	19,3%			16,5%			0,551
	Da	80,7%			83,5%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			181,52	176,72		250,49	216,14	0,005

*\*Nije bilo značajne razlike u BMI-ju i svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti*

**Tablica 5.87.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

		Sveukupna smrtnost						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]			392,55	93,10		356,45	110,96	0,031
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]			13,47	2,26		13,30	1,94	0,665
LVIDd [mm]			71,72	10,39		73,46	9,83	0,066
EFLV [%]			21,26	6,68		20,34	6,47	0,305
Stupanj DD-a			2,63	0,67		2,71	0,61	0,406
FAC [%]			23,51	7,66		23,58	8,60	0,960
TAPSE [mm]			13,32	4,91		13,45	4,34	0,648
Stupanj MR-a			1,69	0,88		1,74	0,86	0,720
Stupanj TR-a			1,16	0,88		1,30	0,94	0,197
Osnovni ritam u EKG	SR	65,9%			58,1%			0,258
	FA	24,4%			29,7%			
	Ritam ES	9,8%			12,2%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]			77,20	13,63		73,91	12,74	0,077
Broj VES u Holteru EKG			2679,23	4996,82		2295,93	4016,19	0,669
Broj nsVT-a u Holteru EKG			24,21	109,04		17,97	63,11	0,189
Hb [g/L]			139,83	15,51		140,09	17,70	0,866
GFR [mL/min.]			61,76	28,38		53,71	23,98	0,027
Bilirubin [μmol/L]			24,19	19,84		26,47	18,53	0,225
Troponin T [ng/L]			34,04	31,24		41,00	43,78	0,009
NT-proBNP [ng/L]			5684,38	6220,10		6259,56	6512,08	0,220



**Tablica 5.88.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

	Sveukupna smrtnost						P
	0			1			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		83,74	9,24		82,70	9,82	0,379
RAP [mmHg]		12,43	6,22		13,32	6,34	0,243
Srednji PAP [mmHg]		35,20	11,36		39,66	11,06	0,003
PCWP [mmHg]		24,59	9,47		26,44	8,35	0,108
TPG [mmHg]		10,24	5,52		13,22	6,46	<0,001
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,81	0,52		1,71	0,44	0,255
PVR [WU]		3,17	2,20		4,15	2,30	<0,001
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1706,34	558,18		1770,70	568,54	0,349
ΔPVR[WU]		-2,64	2,42		-2,17	1,57	0,537

Dakle, skupine bolesnika stratificirane po sveukupnoj smrtnosti su se razlikovale po dobi, trajanju CHF-a, dozi furosevida, hodnoj pruzi na 6MWT-u, GFR-u, serumskim razinama troponina T, srednjem PAP-u, TPG-u i PVR-u iz inicijalne hospitalizacije.

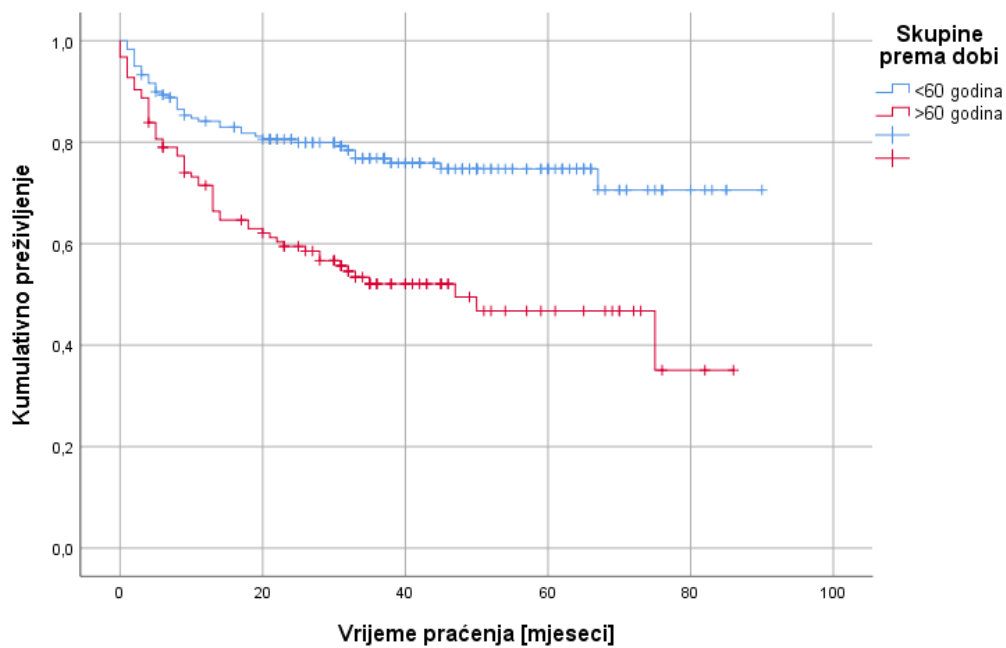
**Tablica 5.89.** Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost u ovisnosti o ispitivanim parametrima.

Sveukupna smrtnost	Exp(B)	95% CI	P
Dob [>60 godina]	2,38	1,60-3,54	<0,001
Hodna pruga na 6MWT-u [<355 metara]	1,84	1,06-3,19	0,030
GFR [<50 mL/min.]	1,66	1,07-2,55	0,023
Troponin T [>40 ng/L]	1,72	1,14-2,58	0,009
Srednji PAP [>35 mmHg]	1,74	1,15-2,63	0,009
TPG [>12 mmHg]	2,05	1,39-3,03	<0,001
PVR [>4WU]	1,83	1,23-2,71	0,003

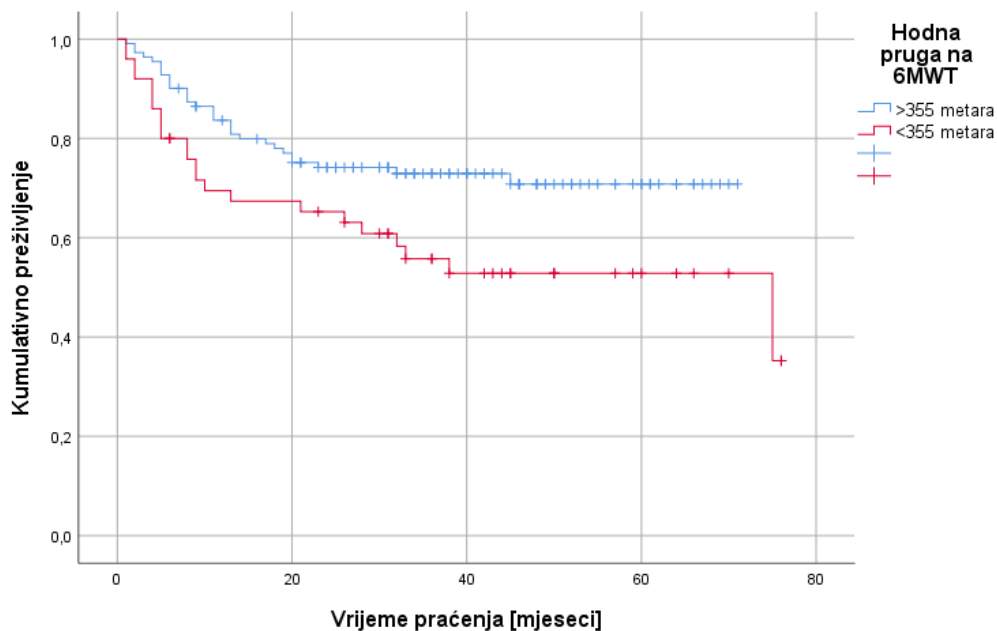
Temeljem prikazanih omjera ugroženosti dob veća od 60 godina, hodna pruga na 6MWT-u manja od 355 metara, GFR manji od 50 mL/min., serumske razine troponina više od 40 ng/L, srednji PAP viši od 35 mmHg, TPG viši od 12 mmHg, te PVR veći od 4 WU u inicijalnoj hospitalizaciji su predstavljali rizične čimbenike za sveukupnu smrtnost.

Međutim, u multivarijabilnom modelu s navedenim čimbenicima, značajan učinak na sveukupnu smrtnost su imali:

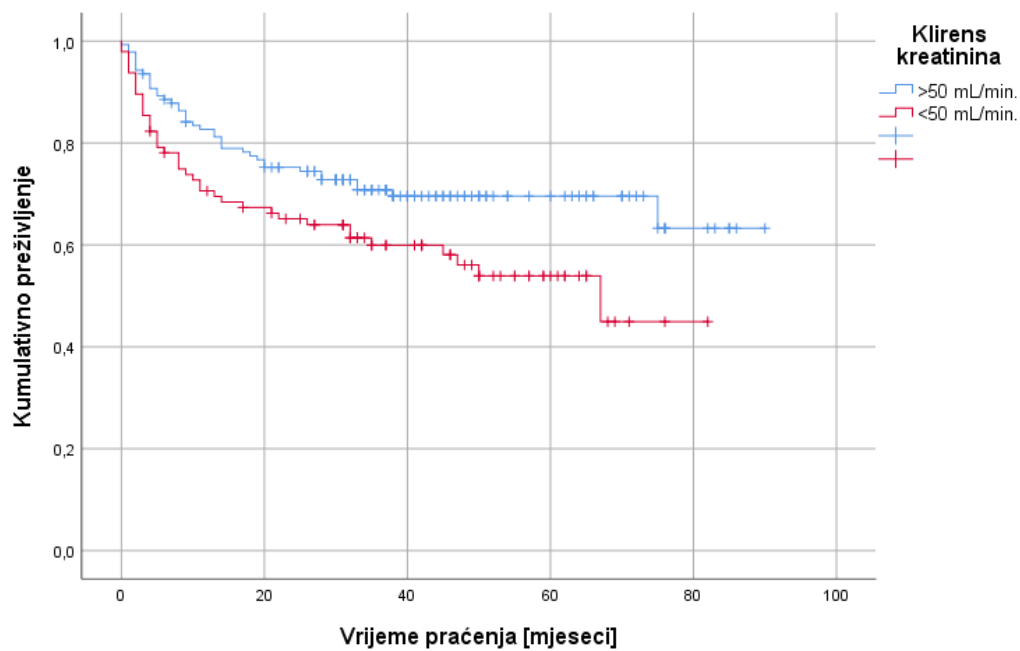
- **Dob>60 godina: Exp(B)=2,03, 95%CI 1,09-3,80, P=0,026;**
- **TPG>12 mmHg: Exp(B)=2,06, 95%CI 1,08-3,93, P=0,029;**
- **PVR>4 WU: Exp(B)=2,12, 95%CI 1,08-4,18, P=0,030.**



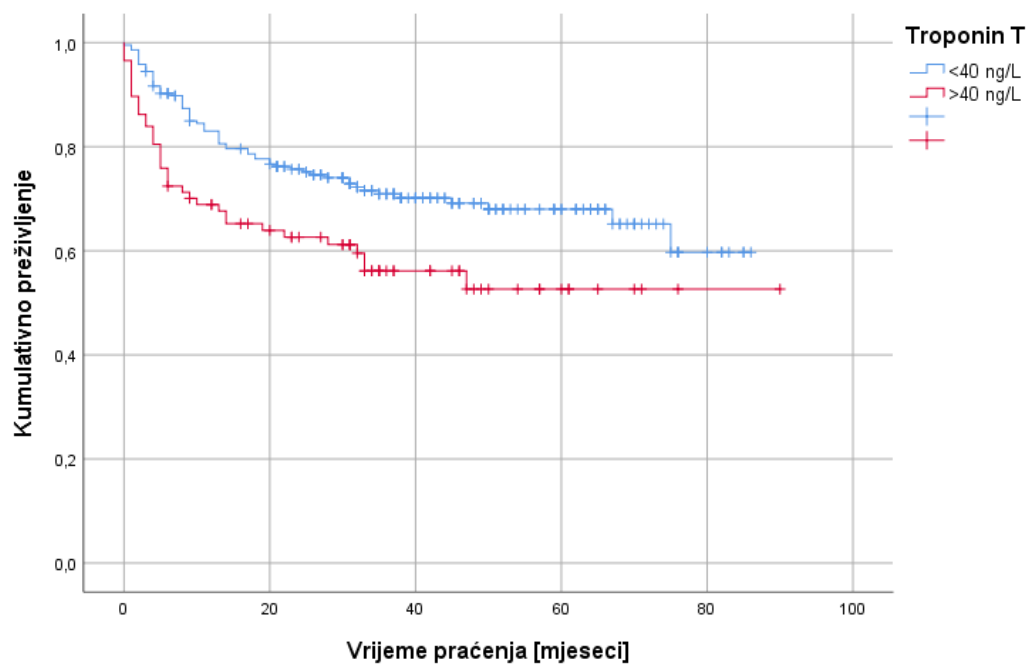
**Slika 5.126.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o dobi u inicijalnoj hospitalizaciji ( $P < 0,001$ ).



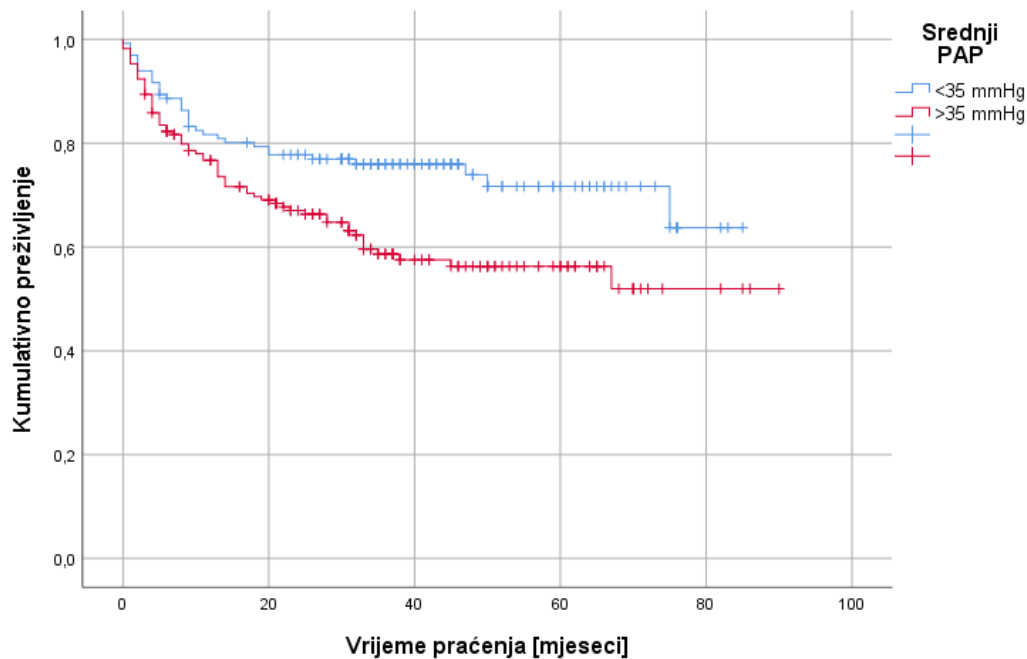
**Slika 5.127.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o hodnoj pruzi na 6MWT-u u inicijalnoj hospitalizaciji ( $P = 0,026$ ).



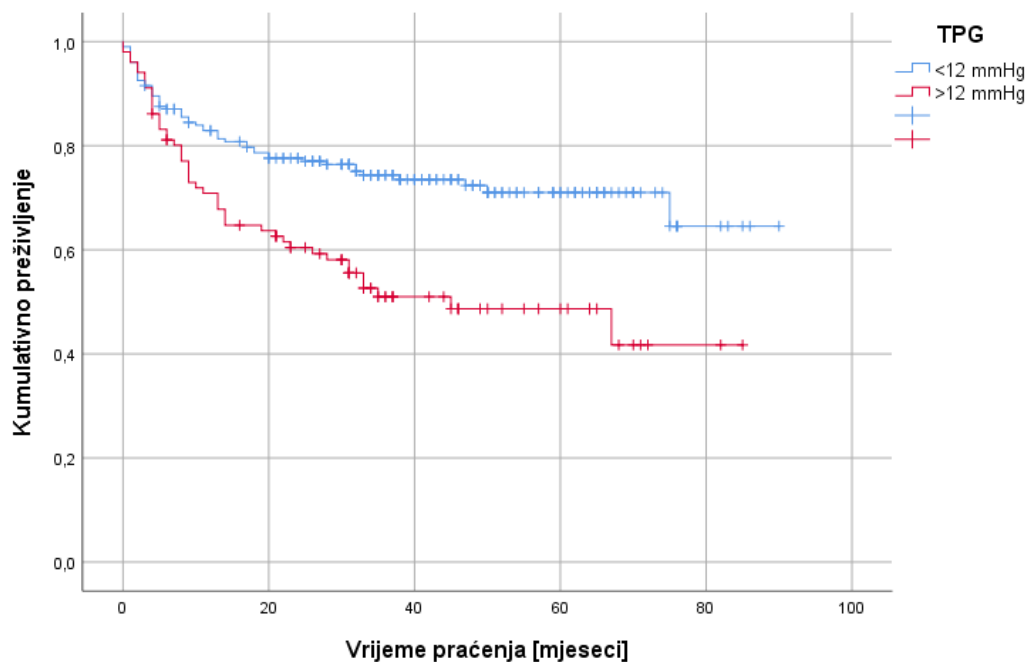
**Slika 5.128.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o GFR-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p=0,026$ ).



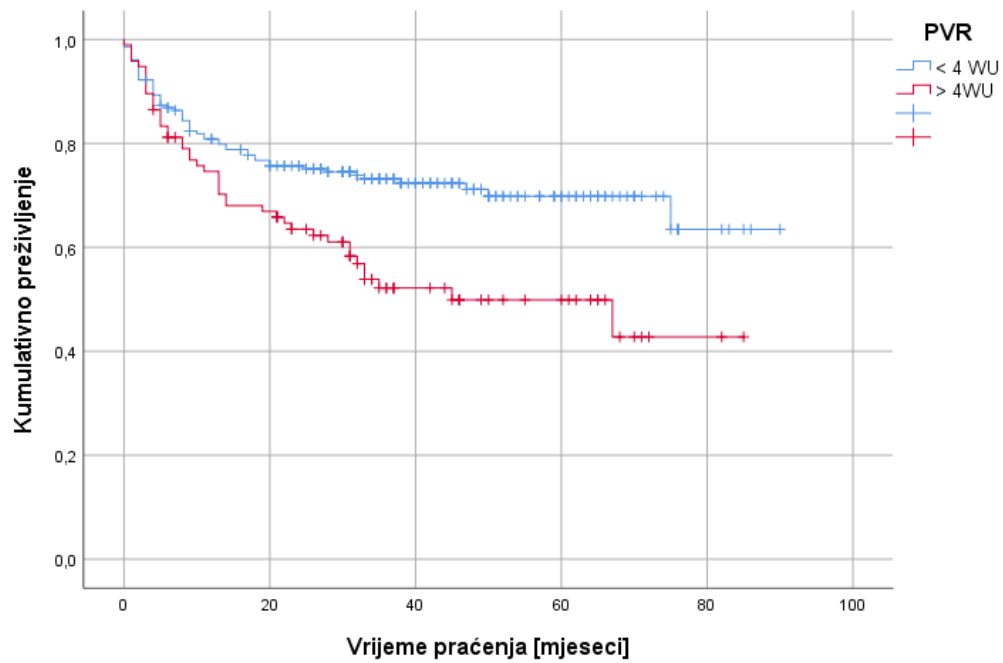
**Slika 5.129.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o serumskim razinama troponina T iz inicijalne hospitalizacije ( $P=0,008$ ).



**Slika 5.130.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o srednjem PAP-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p=0,026$ ).



**Slika 5.131.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o TPG-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p<0,001$ ).



**Slika 5.132.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o PVR-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p < 0,001$ ).

Razlike između skupina bolesnika stratificiranih po HF vezanoj smrtnosti u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije su prikazane u Tablicama 5.90.-5.92. Omjeri ugroženosti i Kaplan-Meierove krivulje za HF smrtnost u ovisnosti o ispitivanim parametrima (dob, hodna pruga na 6MWT-u, razine troponina T, srednji PAP, TPG i PVR) su prikazani u Tablici 5.93 i na Slikama 5.133.-5.137.

**Tablica 5.90. Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti.**

		HF smrtnost						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	79,7%			85,5%			0,337
	Ženski	20,3%			14,5%			
Dob [godina]			54,20	10,77		59,70	8,22	<0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,39	5,14		26,42	4,78	0,220
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	66,3%			65,5%			0,903
	Da	33,7%			34,5%			
NYHA razred	III	69,8%			69,1%			0,919
	IV	30,2%			30,9%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	61,9%			63,6%			0,812
	Da	38,1%			36,4%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	41,6%			29,3%			0,075
	Da	58,4%			70,7%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	19,3%			21,8%			0,679
	Da	80,7%			78,2%			
MRA u terapiji	Ne	19,3%			16,4%			0,620
	Da	80,7%			83,6%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			181,52	176,72		245,55	236,28	0,062

*\*Nije bilo značajne razlike u trajanju HF-a i svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između skupina bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti*

**Tablica 5.91.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti.

	HF smrtnost						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		392,55	93,10		370,37	108,91	0,215
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		13,47	2,26		12,96	2,64	0,521
LVIDd [mm]		71,72	10,39		74,02	7,68	0,116
EFLV [%]		21,26	6,68		20,18	6,35	0,370
Stupanj DD-a		2,63	0,67		2,69	0,61	0,596
FAC [%]		23,51	7,66		24,48	8,93	0,771
TAPSE [mm]		13,32	4,91		13,02	4,05	0,976
Stupanj MR-a		1,69	0,88		1,76	0,82	0,745
Stupanj TR-a		1,16	0,88		1,34	0,98	0,221
Osnovni ritam u EKG	SR	65,9%		57,1%			0,355
	FA	24,4%		31,4%			
	Ritam ES	9,8%		11,4%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]		77,20	13,63		73,37	12,55	0,163
Broj VES u Holteru EKG		2679,23	4996,82		2629,66	4336,28	0,655
Broj nsVT-a u Holteru EKG		24,21	109,04		16,63	67,97	0,178
Hb [g/L]		139,83	15,51		139,22	17,44	0,822
Kreatinin [μmol/L]		126,37	74,45		126,62	32,73	0,070
GFR [mL/min.]		61,76	28,38		56,39	27,66	0,200
Bilirubin [μmol/L]		24,19	19,84		26,04	17,32	0,244
Troponin T [ng/L]		34,04	31,24		47,98	56,24	0,004
NT-proBNP [ng/L]		5684,38	6220,10		7195,47	7220,50	0,069



**Tablica 5.92.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između skupina bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti.

	HF smrtnost						P
	Ne			Da			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		83,74	9,24		80,36	7,71	0,020
RAP [mmHg]		12,43	6,22		12,94	6,76	0,727
Srednji PAP [mmHg]		35,20	11,36		38,66	9,79	0,053
PCWP [mmHg]		24,59	9,47		25,58	7,78	0,531
TPG [mmHg]		10,24	5,52		13,08	6,78	0,004
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,81	0,52		1,67	0,45	0,122
PVR [WU]		3,17	2,20		4,30	2,51	<0,001
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1706,34	558,18		1806,68	595,18	0,410
ΔPVR[WU]		-2,64	2,42		-2,39	1,73	0,761

Dakle, skupine bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti su se razlikovale po dobi, serumskim razinama troponina T, srednjem sistemskom tlaku, TPG-u i PVR-u iz inicijalne hospitalizacije.

**Tablica 5.93.** Omjeri ugroženosti za HF smrtnost u ovisnosti o ispitivanim parametrima.

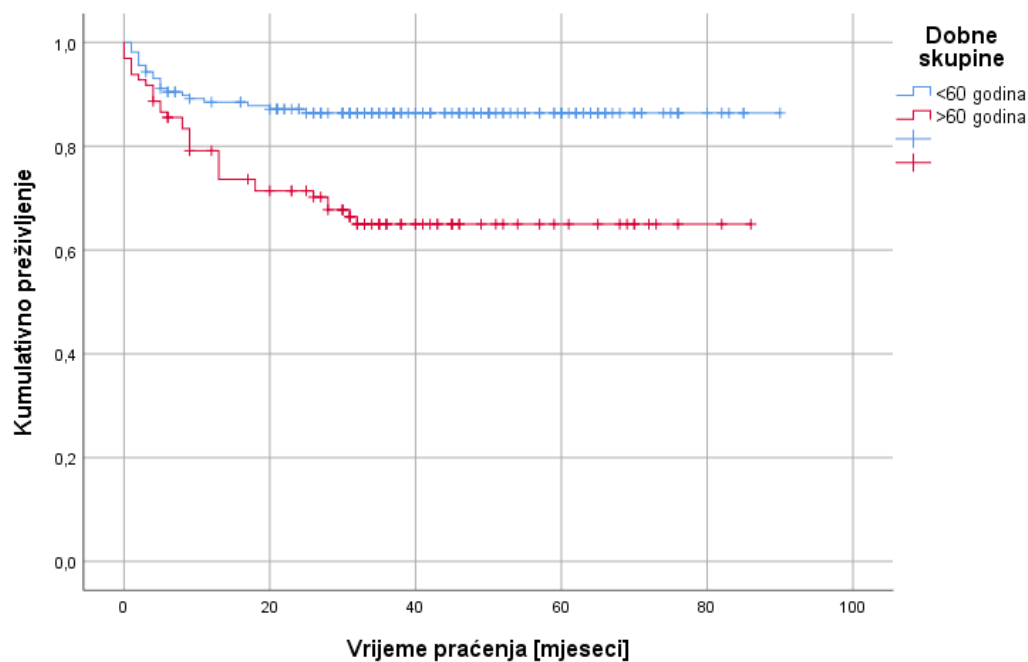
HF smrtnost	Exp(B)	95% CI	P
Dob [>60 godina]	2,68	1,54-4,65	<0,001
Hodna pruga na 6MWT-u [<355 metara]	NS	NS	NS
GFR [<50 mL/min.]	NS	NS	NS
Troponin T [>40 ng/L]	2,09	1,21-3,61	0,008
Srednji PAP [>35 mmHg]	1,80	1,02-3,17	0,044
TPG [>12 mmHg]	1,92	1,11-3,30	0,019
PVR [>4WU]	2,10	1,22-3,61	0,007

\* NS – nesignifikantno

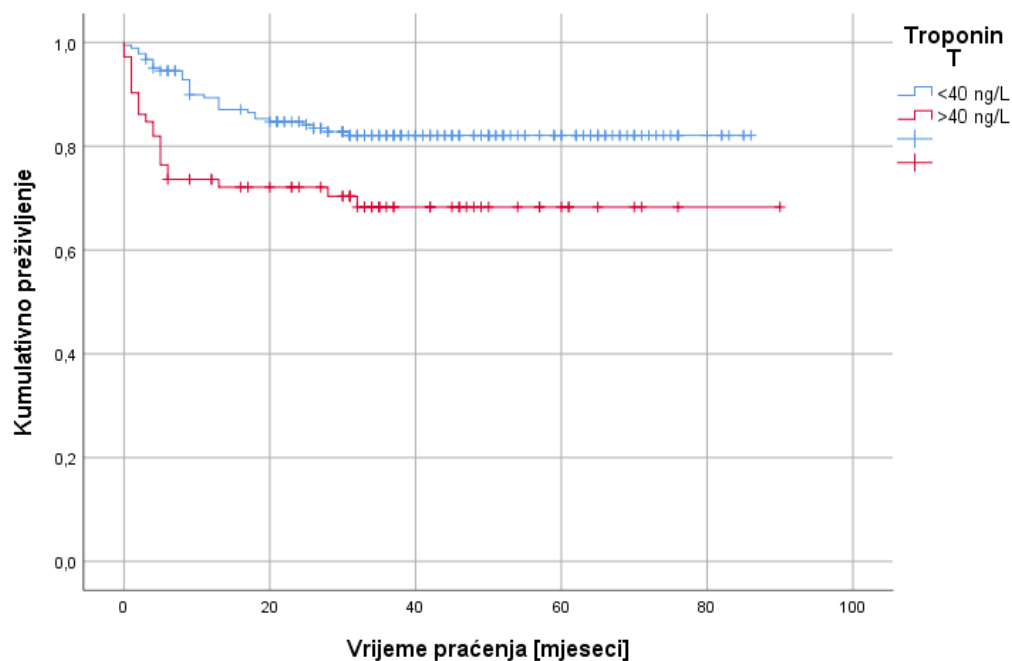
Temeljem prikazanih omjera ugroženosti, dob veća od 60 godina, serumske razine troponina T više od 40 ng/L, srednji PAP viši od 35 mmHg, TPG viši od 12 mmHg, te PVR veći od 4 WU u inicijalnoj hospitalizaciji su predstavljali rizične čimbenike za HF smrtnost.

Međutim, u multivarijabilnom modelu s navedenim čimbenicima, značajan učinak na HF smrtnost su imali:

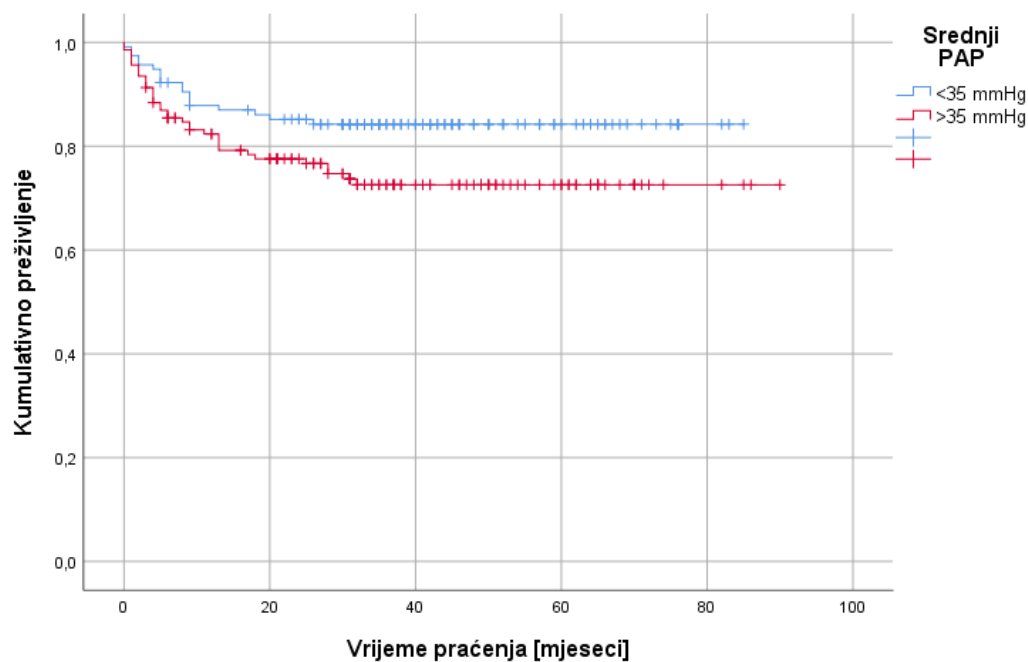
- **Dob>60 godina: Exp(B)=2,49, 95%CI 1,44-4,33, P=0,026;**
- **Troponin T>40 ng/L: Exp(B)=1,78, 95%CI 1,02-3,10, P=0,043;**
- **PVR>4 WU: Exp(B)=1,82, 95%CI 1,05-4,3,15, P=0,033.**



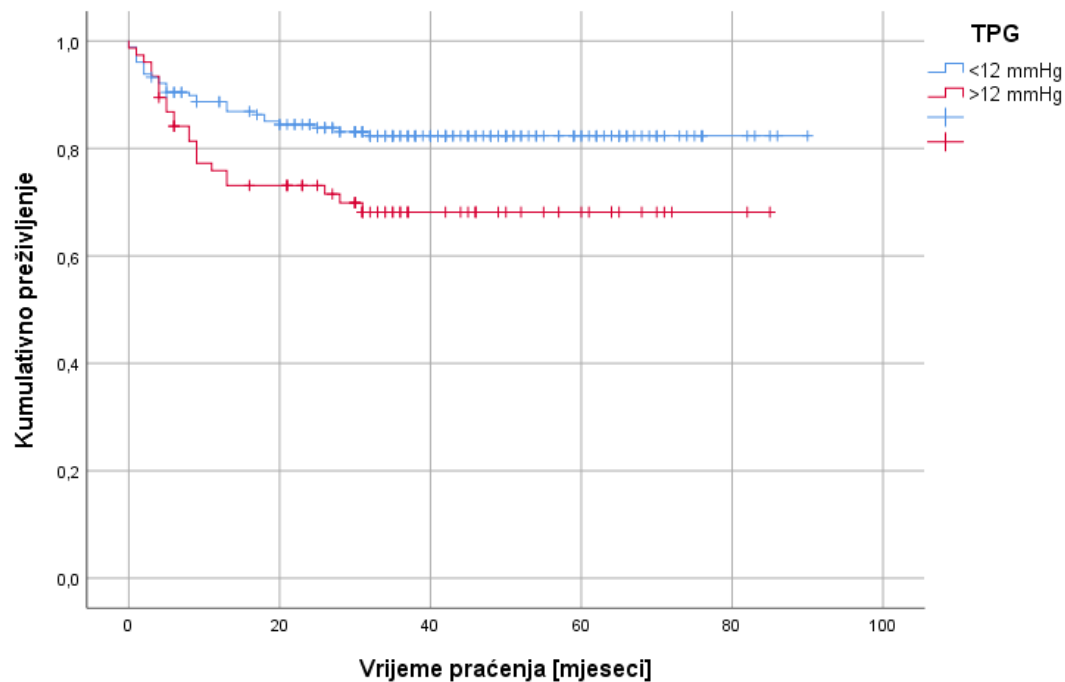
**Slika 5.133.** Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o dobi u inicijalnoj hospitalizaciji ( $p < 0,001$ ).



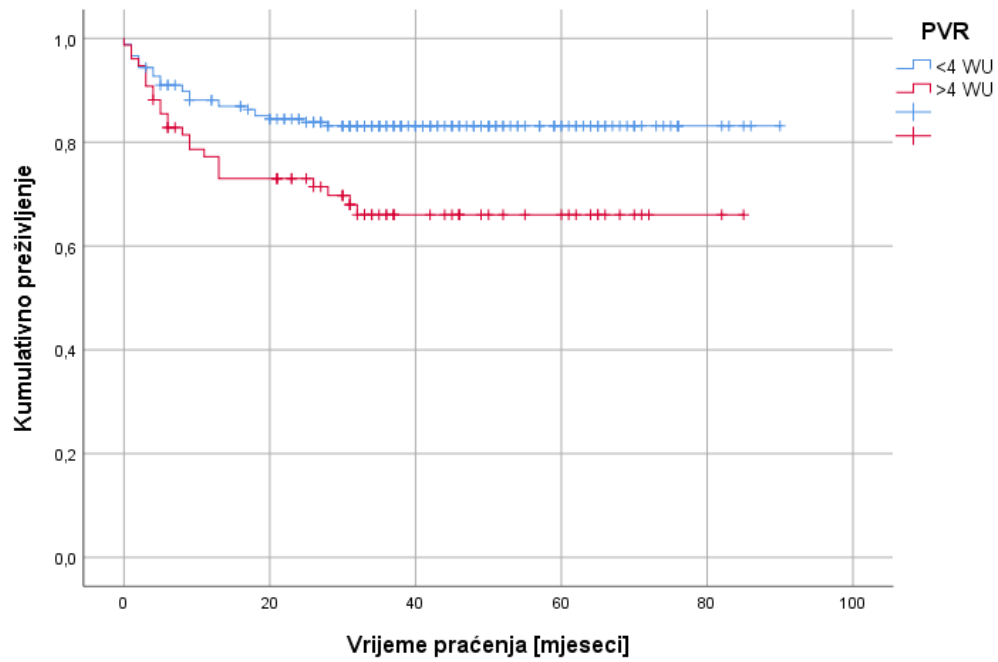
**Slika 5.134.** Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o serumskim razinama troponina iz inicijalne hospitalizacije ( $p = 0,007$ ).



**Slika 5.135.** Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o srednjem PAP-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p=0,039$ ).



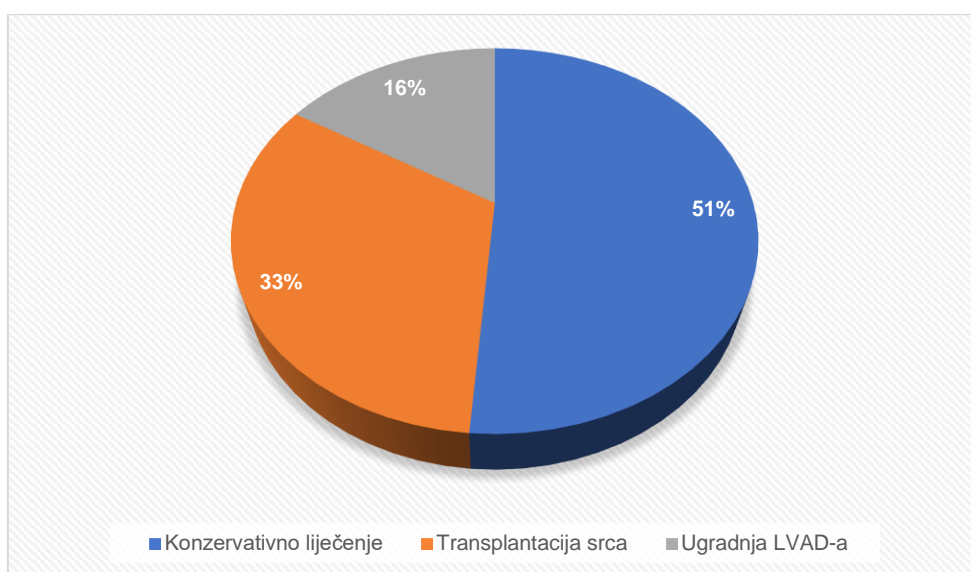
**Slika 5.136.** Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o TPG-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p=0,016$ ).



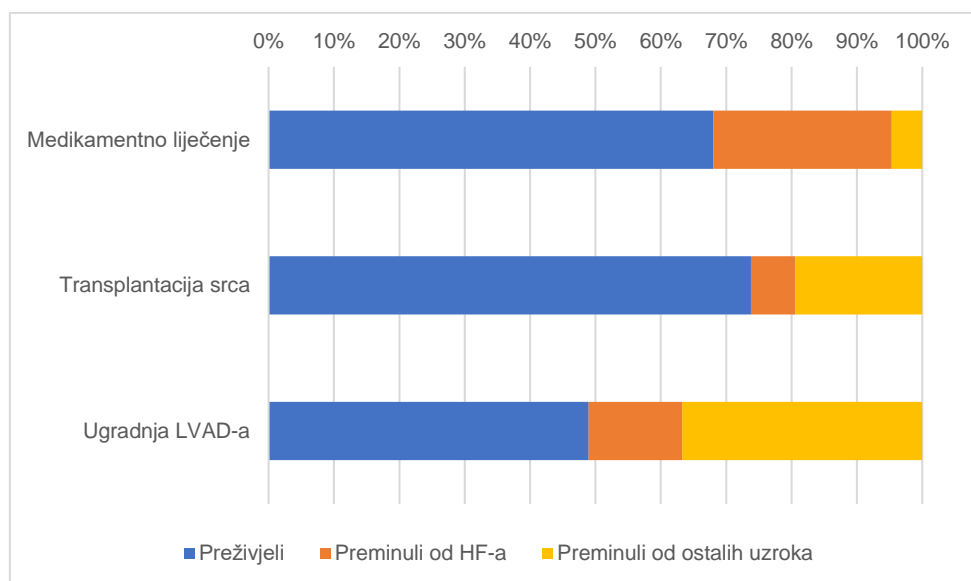
**Slika 5.137.** Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o PVR-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p=0,006$ ).

### 5.5.3. Specifični ishodi u ovisnosti o terapijskom modalitetu

Od 316 bolesnika, njih 162 (51,3%) su liječeni medikamentnom terapijom (s ugradnjom defibrilatora i/ili resinkronizacijskog uređaja). Ostali su liječeni naprednim modalitetima, od čega njih 103 (32,6%) transplantacijom srca, a njih 51 (16,1%) ugradnjom LVAD-a. Smrtnost bolesnika prema terapijskim modalitetima i uzrocima CHF-a je prikazana na Slikama 5.138. i 5.139. Razlike u inicijalnim karakteristikama i nalazima pojedinih terapijskih skupina su prikazane u Tablicama 5.94.-5.96.



**Slika 5.138.** Distribucija bolesnika prema modalitetima liječenja CHF-a.



**Slika 5.139.** Stratifikacija bolesnika prema preživljenju i modalitetima liječenja CHF-a.

**Tablica 5.94. Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja.**

		Terapijske skupine									
		Medikamentna terapija			Transplantacija srca			Ugradnja LVAD			P
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	82,1%			81,6%			86,3%			0,747
	Ženski	17,9%			18,4%			13,7%			
Dob [godina]			57,34	9,20		52,70	11,44		57,70	9,34	0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,83	5,09		26,05	4,87		27,69	4,34	0,015
Trajanje CHF-a [mjeseci]			58,14	68,57		79,17	64,38		61,47	52,66	0,034
Ishemijska etiologija CHF	Ne	64,8%			74,8%			45,1%			0,001
	Da	35,2%			25,2%			54,9%			
NYHA razred	III	75,3%			56,3%			70,6%			0,005
	IV	24,7%			43,7%			29,4%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF	Ne	67,9%			57,3%			58,8%			0,175
	Da	32,1%			42,7%			41,2%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	35,8%			51,5%			49,0%			0,028
	Da	64,2%			48,5%			51,0%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	21,6%			20,4%			13,7%			0,467
	Da	78,4%			79,6%			86,3%			
MRA u terapiji	Ne	22,2%			12,6%			17,6%			0,144
	Da	77,8%			87,4%			82,4%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			187,82	177,68		218,30	206,41		232,84	211,47	0,224

*\*Nije bilo značajne razlike u svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja*

**Tablica 5.95.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja.

	Terapijske skupine									
	Medikamentna terapija			Transplantacija srca			Ugradnja LVAD			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		394,45	98,67		376,64	101,61		338,57	107,93	0,028
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		13,34	2,31		13,49	2,18		13,92	1,36	0,760
LVIDd [mm]		71,28	10,10		73,18	10,60		72,78	9,67	0,144
EFLV [%]		22,18	6,46		19,08	6,94		20,88	5,99	0,001
Stupanj DD-a		2,57	0,71		2,68	0,67		2,75	0,42	0,331
FAC [%]		23,67	8,56		21,78	7,93		24,95	6,88	0,225
TAPSE [mm]		13,50	4,88		12,57	5,10		13,62	3,36	0,126
Stupanj MR-a		1,59	0,92		1,83	0,80		1,76	0,83	0,139
Stupanj TR-a		1,08	0,89		1,46	0,96		1,09	0,71	0,003
Osnovni ritam u EKG	SR	67,7%		51,3%			78,0%			0,013
	FA	25,0%		34,6%			9,8%			
	Ritam ES	7,3%		14,1%			12,2%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]		76,65	13,45		76,22	13,38		74,39	13,56	0,796
Broj VES u Holteru EKG		2093,71	4511,89		3237,47	5242,03		2384,03	3805,33	0,206
Broj nsVT-a u Holteru EKG		11,00	81,24		41,22	126,40		17,58	58,62	0,348
Hb [g/L]		138,86	16,92		140,81	15,20		140,80	15,50	0,561
Kreatinin [μmol/L]		130,94	85,41		125,13	45,55		124,53	42,82	0,895
GFR [mL/min.]		58,20	27,99		59,98	25,22		57,76	28,83	0,661
Bilirubin [μmol/L]		22,78	18,60		28,21	20,78		26,96	21,19	0,018
Troponin T [ng/L]		39,39	41,92		33,16	26,32		35,22	30,98	0,734
NT-proBNP [ng/L]		5793,40	7128,81		6441,79	5812,40		5423,19	5439,54	0,061

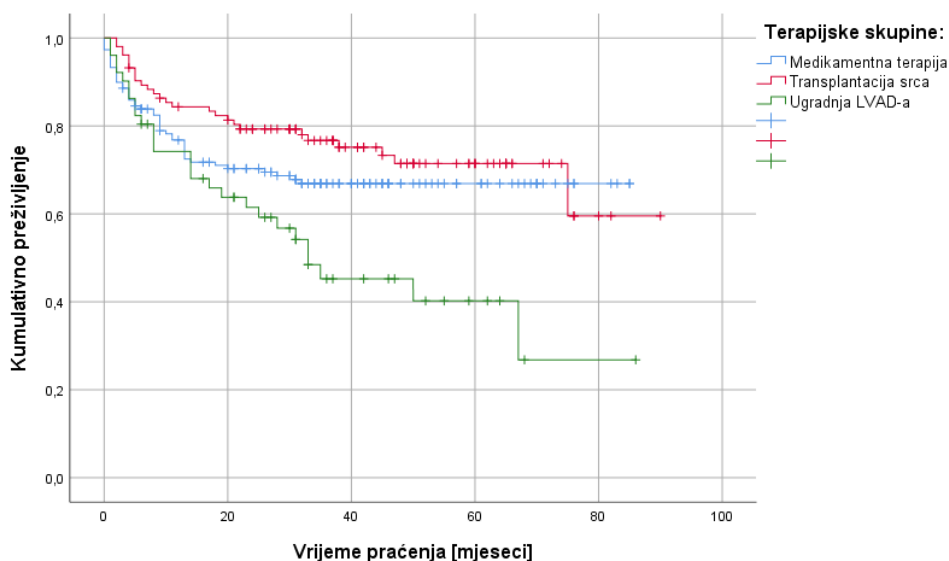


**Tablica 5.96.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja.

	Terapijske skupine									P
	Medikamentna terapija			Transplantacija srca			Ugradnja LVAD			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		84,05	9,35		82,29	8,62		83,13	11,09	0,389
RAP [mmHg]		12,30	6,37		13,50	6,43		12,78	5,85	0,305
Srednji PAP [mmHg]		35,77	11,89		35,13	10,22		42,99	10,53	<0,001
PCWP [mmHg]		23,98	9,66		25,55	8,67		27,80	7,92	0,025
TPG [mmHg]		11,17	6,38		9,58	4,66		15,18	6,40	<0,001
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,83	0,52		1,73	0,50		1,71	0,45	0,234
PVR [WU]		3,41	2,29		3,09	2,11		4,80	2,31	<0,001
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1695,28	540,33		1750,13	610,90		1759,63	512,96	0,608
ΔPVR[WU]		-2,32	2,13		-2,89	2,24		-1,78	1,84	0,191

Dakle, skupine bolesnika stratificiranih po modalitetu liječenja su se razlikovale po sljedećim parametrima iz inicijalne hospitalizacije: dobi (s najmlađim bolesnicima liječenima transplantacijom srca), BMI-ju (s najmršavijim bolesnicima liječenima transplantacijom srca), trajanju CHF-a (s najkraćim trajanjem među medikamentno liječenim bolesnicima), etiologiji CHF-a (s najvećim udjelom ishemijske etiologije među bolesnicima liječenima ugradnjom LVAD-a), terapiji ACE inhibitorom (s najvećim udjelom među medikamentno liječenim bolesnicima), hodnoj pruži na 6MWT-u (s najvišom prijednom udaljenošću među medikamentno liječenim bolesnicima), EFLV-u (s najvišim vrijednostima među medikamentno liječenim bolesnicima), stupnju TR (s najnižim stupnjevima među medikamentno liječenim bolesnicima), serumskim koncentracijama bilirubina (s najnižim vrijednostima među medikamentno liječenim bolesnicima), srednjem PAP-u (s najnižim vrijednostima među bolesnicima liječenima transplantacijom srca), TPG-u (s najnižim vrijednostima među bolesnicima liječenima transplantacijom srca), te PVR-u (s najnižim vrijednostima među bolesnicima liječenima transplantacijom srca).

Razlike u sveukupnom preživljenju bolesnika u ovisnosti o modalitetu liječenja je prikazana na Slici 5.140.



**Slika 5.140.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o modalitetu liječenja;

$P$  za usporedbu svih skupina=0,003,

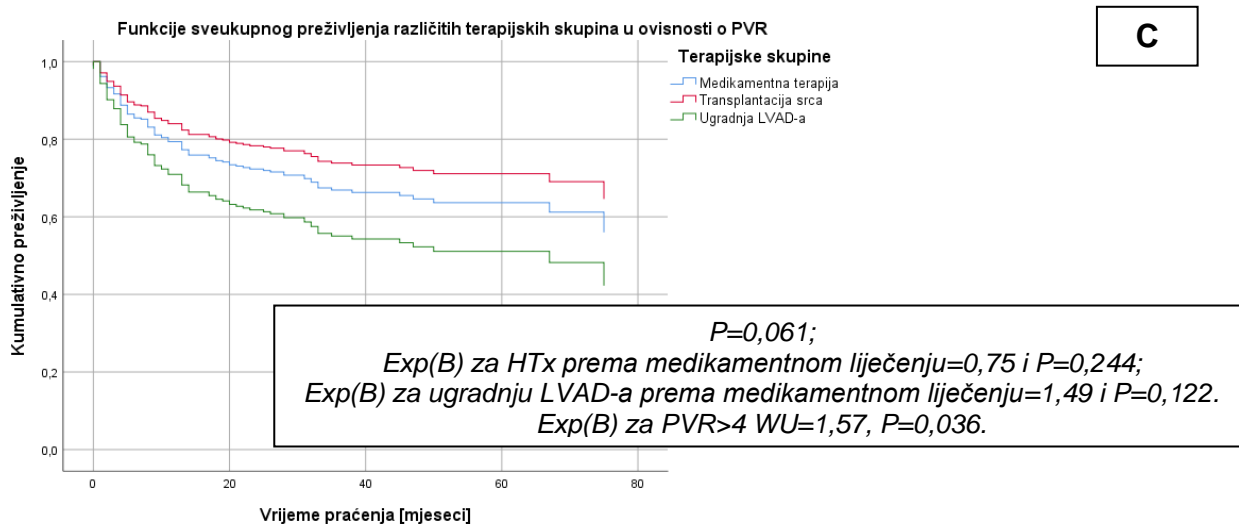
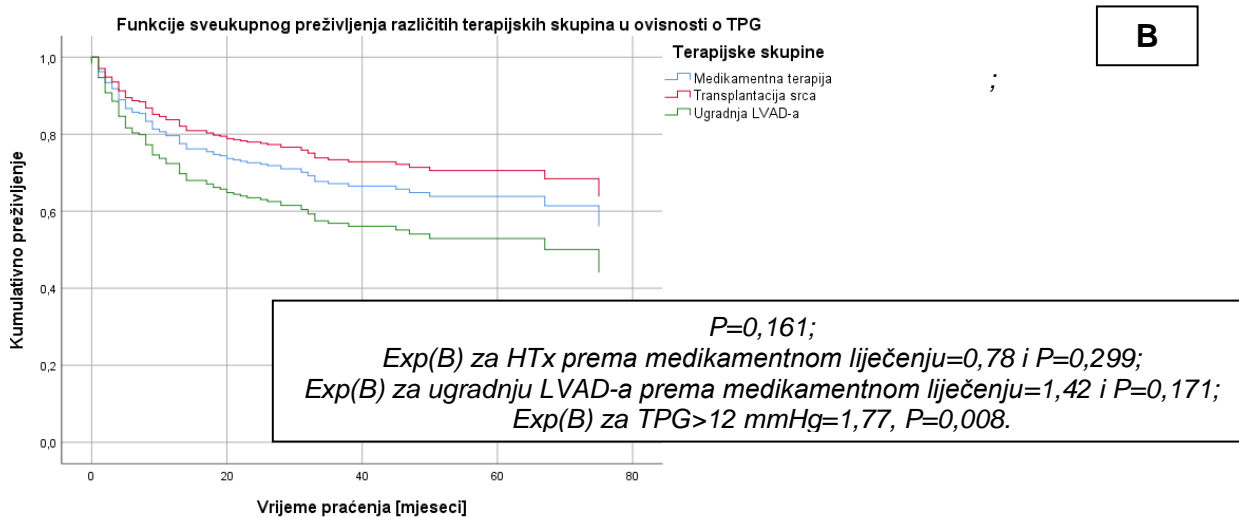
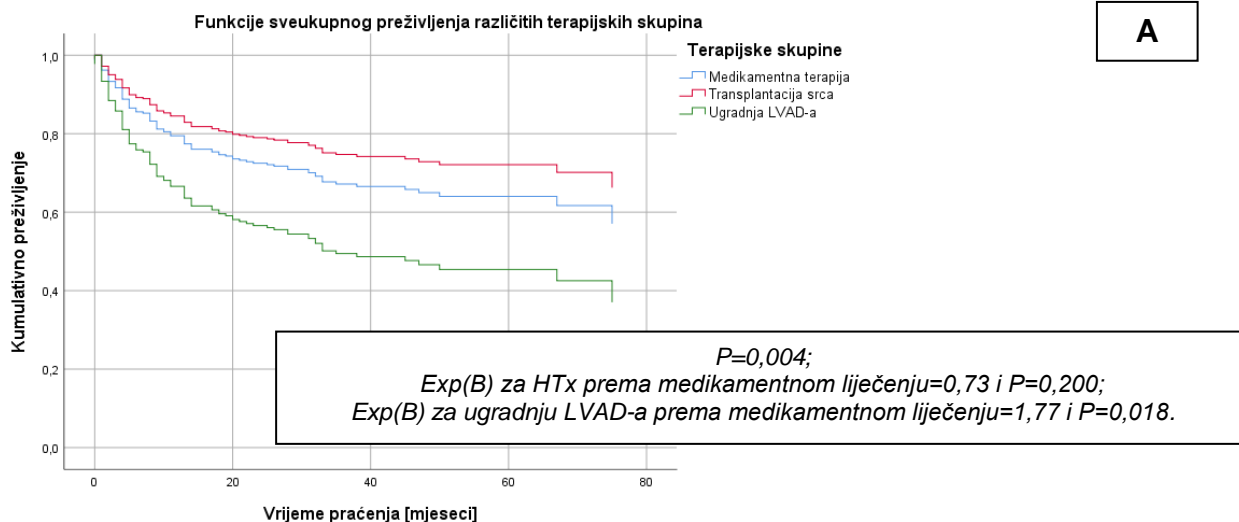
$P$  za usporedbu medikamentno liječenih i transplantiranih= 0,203,

$P$  za usporedbu medikamentno liječenih i liječenih ugradnjom LVAD-a=0,017,

$P$  za usporedbu liječenih transplantacijom srca i ugradnjom LVAD-a<0,001.

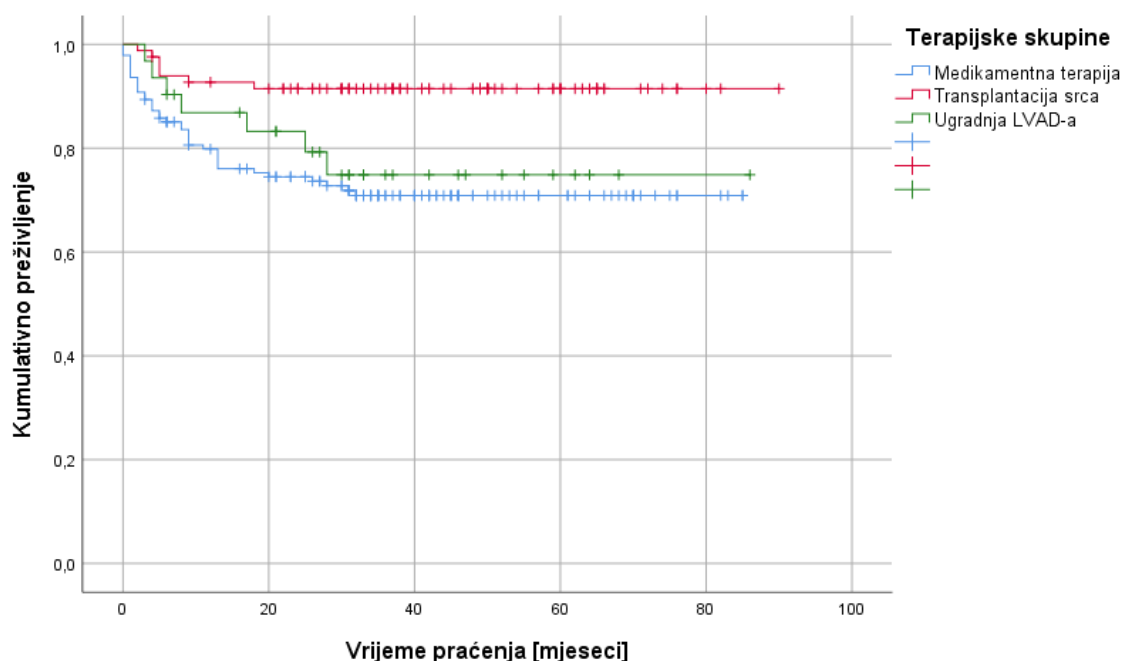
Inicijalne vrijednosti PVR-a i TPG-a su se u multivarijabilnoj analizi pokazale najvažnijim *confounderima* u interakciji modaliteta liječenja i sveukupne smrtnosti.

Grafički prikaz multivarijabilnih modela međudnosa modaliteta liječenja i sveukupne smrtnosti bolesnika u ovisnosti o TPG-u, odnosno o PVR-u nalaze se prikazani na Slikama 5.141A-C. Prema navedenim modelima u ovisnosti o TPG-u i PVR-u nestala je značajna razlika u sveukupnoj smrtnosti između različitih modaliteta liječenja. Također, omjer ugroženosti za sveukupnu smrtnost između bolesnika liječenih medikamentno i onih liječenih ugradnjom LVAD-a je postao statistički neznačajan.



**Slika 5.141.** Funkcije sveukupnog preživljenja terapijskih skupina, samostalno (A), te u ovisnosti o TPG-u (B) i PVR-u (C).

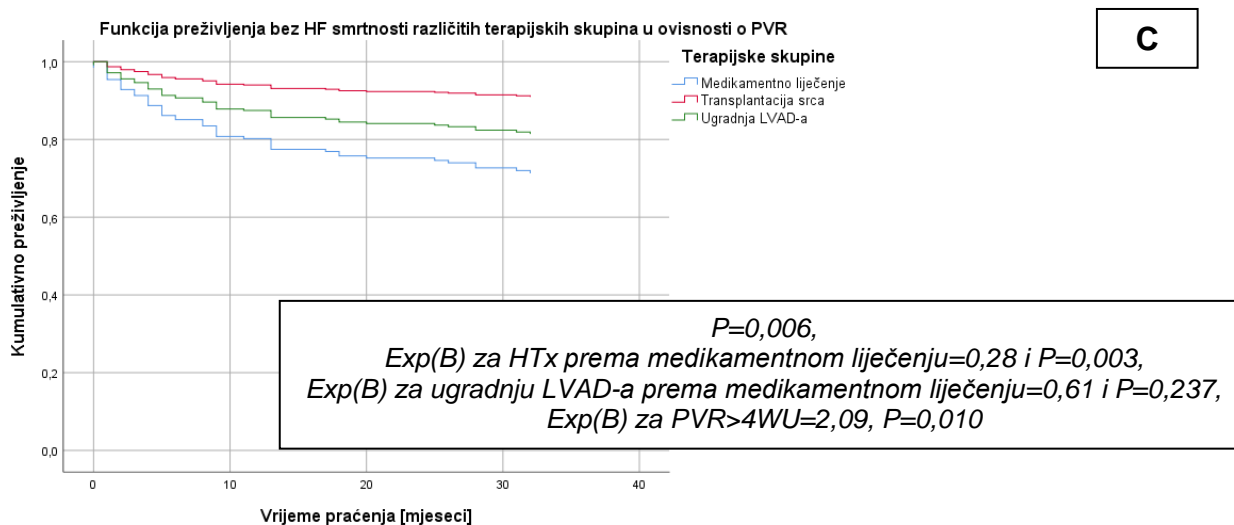
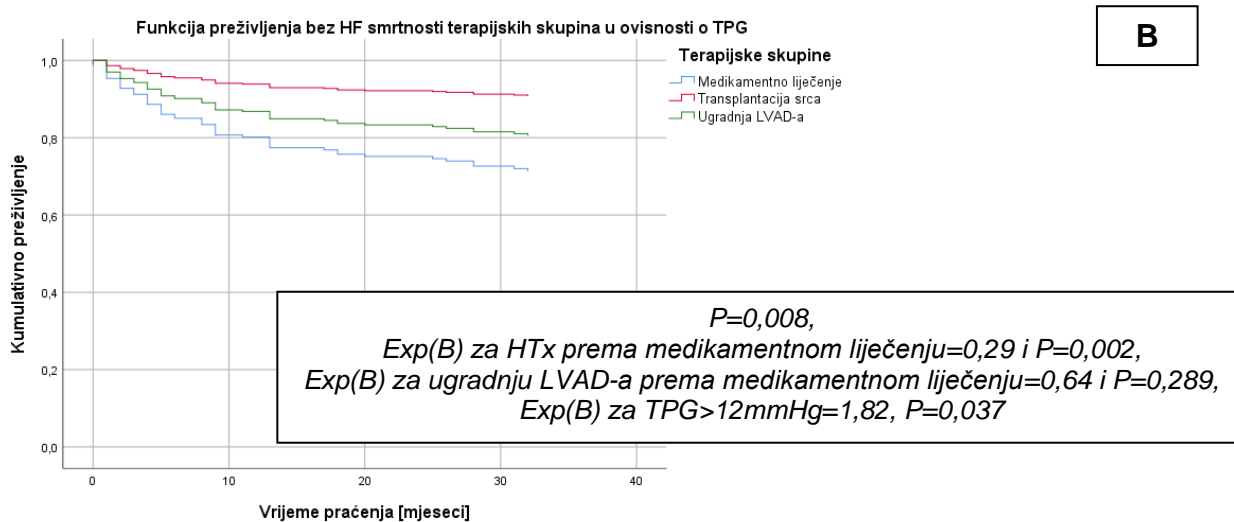
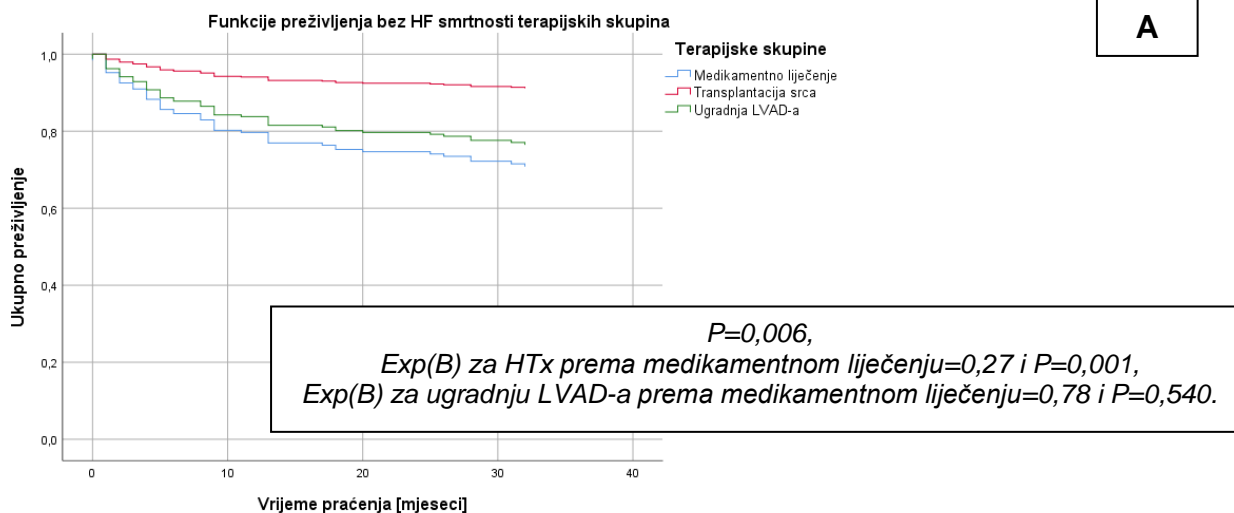
Razlika u preživljenju bez HF smrtnosti bolesnika u ovisnosti o modalitetu liječenja je prikazana na Slici 5.142.



**Slika 5.142.** Preživljenje bez HF smrtnosti bolesnika u ovisnosti o modalitetu liječenja;  
*P* za usporedbu svih skupina=0,003,  
*P* za usporedbu medikamentno liječenih i transplantiranih= 0,001,  
*P* za usporedbu medikamentno liječenih i liječenih ugradnjom LVAD-a=0,541,  
*P* za usporedbu liječenih transplantacijom srca i ugradnjom LVAD-a=0,037.

Inicijalne vrijednosti PVR-a i TPG-a su se u multivarijabilnoj analizi ponovno pokazale najvažnijim *confounderima* u interakciji modaliteta liječenja i HF smrtnosti.

Grafički prikaz multivarijabilnih modela međuodnosa modaliteta liječenja i HF smrtnosti bolesnika u ovisnosti o TPG-u, odnosno o PVR-u nalaze se prikazani na Slikama 5.143A-C. U navedenim modelima perzistirala je značajna razlika u HF smrtnosti između transplantacijskog liječenja s jedne strane, te konvencionalnog liječenja i liječenja ugradnjom LVAD-a s druge strane. Ugradnja LVAD-a je pokazivala relativno bolje ishode u odnosu na medikamentno liječenje kada se u obzir uzmu TPG i PVR, međutim ne postičući razinu statističke značajnosti.



**Slika 5.143.** Funkcije sveukupnog preživljenja terapijskih skupina, samostalno (A), te u ovisnosti o TPG-u (B) i PVR-u (C).

Razlike između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije su prikazane u Tablicama 5.97.-5.99. Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost medikamentno liječenih bolesnika prema ispitivanim parametrima (dob, hodna prugu na 6MWT-u, razine troponina T, TPG i PVR) su prikazani u Tablici 5.100.

Razlike između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije praćenja su prikazane u Tablicama 5.101.-5.103. Omjeri ugroženosti za HF smrtnost medikamentno liječenih bolesnika prema ispitivanim parametrima (dob, hodna prugu na 6MWT-u, razine troponina T, srednji PAP, TPG i PVR) su prikazani u Tablici 5.104.

U dodatnoj analizi skupine medikamentno liječenih bolesnika, izvršena je usporedba sveukupnog i mortaliteta vezanog uz HF između nosioca resinkronizacijskog uređaja (njih 27, odnosno 8,4%) i onih koji to nisu, a uzimajući u obzir postojanje LBBB-a u EKG-u. Nije nađeno statistički značajne razlike ( $P=0,151$ , odnosno  $P=0,140$ ).

Međutim, sam nalaz LBBB-a u EKG-u se pokazao povezanim s povišenim rizikom sveukupne, odnosno smrtnosti od HF-a u skupine medikamentno liječenih bolesnika ( $\text{Exp}(B)=1,93$ , 95%CI 1,28-2,91,  $P=0,002$ , odnosno,  $\text{Exp}(B)=2,88$ , 95%CI 1,50-5,55,  $P=0,002$ ).

Nasuprot resinkronizacijskoj terapiji, ugradnja ICD-a se pokazala protektivnim čimbenikom od sveukupnog i mortaliteta uzrokovanog HF-om ( $\text{Exp}(B)=0,53$ , 95%CI 0,29-0,96,  $P=0,037$ , odnosno  $\text{Exp}(B)=0,52$ , 95%CI 0,27-0,98,  $P=0,049$ ). Kaplan-Meierove krivulje na kojima se razabire protektivni učinak ugradnje ICD-a su prikazane na Slikama 5.144.-5.145.

**Tablica 5.97.** Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

		Sveukupna smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	79,4%			85,7%			0,352
	Ženski	20,6%			14,3%			
Dob [godina]			56,17	9,65		60,78	6,55	0,007
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			28,53	5,08		26,50	4,77	0,033
Trajanje CHF-a [mjeseci]			50,62	63,02		69,04	60,60	0,008
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	63,7%			65,3%			0,850
	Da	36,3%			34,7%			
NYHA razred	III	82,4%			63,3%			0,010
	IV	17,6%			36,7%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	72,5%			59,2%			0,100
	Da	27,5%			40,8%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	37,3%			32,7%			0,582
	Da	62,7%			67,3%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	19,6%			22,4%			0,687
	Da	80,4%			77,6%			
MRA u terapiji	Ne	26,5%			14,3%			0,094
	Da	73,5%			85,7%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			145,71	123,73		270,31	233,37	0,001

*\*Nije bilo značajne razlike u svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima prema podskupinama medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti*

**Tablica 5.98.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

	Sveukupna smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		412,03	83,84		358,81	108,72	0,047
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		13,37	2,30		12,84	2,51	0,576
LVIDd [mm]		71,28	10,59		72,02	9,18	0,293
EFLV [%]		22,71	5,93		21,40	7,04	0,377
Stupanj DD-a		2,52	0,75		2,77	0,56	0,054
FAC [%]		24,29	7,94		24,44	9,26	0,977
TAPSE [mm]		14,12	5,22		13,08	3,89	0,553
Stupanj MR-a		1,54	0,92		1,77	0,94	0,195
Stupanj TR-a		0,91	0,78		1,46	1,02	0,002
Osnovni ritam u EKG	SR	70,0%		55,2%			0,146
	FA	23,3%		34,5%			
	Ritam ES	6,7%		10,3%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]		78,02	13,41		72,86	13,10	0,104
Broj VES u Holteru EKG		2219,78	4979,63		2023,69	3230,38	0,575
Broj nsVT-a u Holteru EKG		13,21	95,33		6,03	11,30	0,071
Hb [g/L]		139,35	16,57		138,31	18,68	0,821
Kreatinin [μmol/L]		130,66	95,57		127,84	30,13	0,021
GFR [mL/min.]		61,54	29,23		52,13	24,61	0,075
Bilirubin [μmol/L]		19,76	16,46		26,88	18,50	0,009
Troponin T [ng/L]		33,83	33,64		49,73	56,18	<0,001
NT-proBNP [ng/L]		4718,64	6437,79		7583,50	7486,73	0,001



**Tablica 5.99.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

	Sveukupna smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika						P
	Ne			Da			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		85,31	9,32		81,95	9,07	0,029
RAP [mmHg]		11,70	6,10		13,23	6,57	0,180
Srednji PAP [mmHg]		34,06	12,16		38,88	10,66	0,016
PCWP [mmHg]		23,32	10,18		25,78	8,35	0,143
TPG [mmHg]		10,06	5,76		13,11	6,42	0,003
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,87	0,53		1,74	0,45	0,225
PVR [WU]		2,96	2,09		4,17	2,31	<0,001
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1666,40	519,46		1778,17	592,50	0,365
ΔPVR[WU]		-2,59	2,48		-2,39	1,56	0,896

Dakle, podskupine medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti su se razlikovale po dobi, BMI-ju, trajanju CHF-a, NYHA funkcijskom razredu, dozi furosemda, hodnoj pruži na 6MWT-u, stupnju TR-a, serumskim koncentracijama bilirubina, serumskim razinama troponina T i NT-proBNP-a, te srednjem PAP-u, TPG-u i PVR-u iz inicijalne hospitalizacije.

**Tablica 5.100.** Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost medikamentno liječenih bolesnika prema ispitivanim parametrima.

Sveukupna smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika	Exp(B)	95%CI	P
Dob [>60 godina]	2,22	1,22-4,06	0,010
Hodna pruga na 6MWT-u [<355 metara]	3,56	1,50-8,48	0,004
GFR [<50 mL/min.]	NS	NS	NS
Troponin T [>40 ng/L]	2,77	1,56-4,92	<0,001
Srednji PAP [>35 mmHg]	2,20	1,20-4,03	0,011
TPG [>12 mmHg]	2,26	1,27-4,01	0,006
PVR [>4WU]	2,75	1,55-4,89	0,001

\* NS – nesigifikantno

Temeljem prikazanih omjera ugroženosti, dob veća od 60 godina, hodna pruga na 6MWT-u manja od 355 metara, serumske razine troponina veće od 40 ng/L, srednji PAP viši od 35 mmHg, TPG viši od 12 mmHg, te PVR veći od 4 WU u inicijalnoj hospitalizaciji su predstavljali rizične čimbenike za sveukupnu smrtnost medikamentno liječenih bolesnika.

Međutim, u multivarijabilnom modelu s navedenim čimbenicima, značajan učinak na sveukupnu smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika je imao:

- **PVR>4 WU: Exp(B)=1,82, 95%CI 1,31-9,89, P=0,013.**

**Tablica 5.101** Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti.

		HF smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	79,4%			85,4%			0,412
	Ženski	20,6%			14,6%			
Dob [godina]			56,17	9,65		61,15	6,67	0,005
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			28,53	5,08		26,07	5,01	0,009
Trajanje CHF-a [mjeseci]			50,62	63,02		71,27	60,55	0,008
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	63,7%			65,9%			0,811
	Da	36,3%			34,1%			
NYHA razred	III	82,4%			61,0%			0,007
	IV	17,6%			39,0%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	72,5%			58,5%			0,104
	Da	27,5%			41,5%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	37,3%			24,4%			0,142
	Da	62,7%			75,6%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	19,6%			24,4%			0,527
	Da	80,4%			75,6%			
MRA u terapiji	Ne	26,5%			12,2%			0,065
	Da	73,5%			87,8%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			145,71	123,73		267,32	229,56	0,002

*\*Nije bilo značajne razlike u svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima prema podskupinama medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti*

**Tablica 5.102.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti.

		HF smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]			412,03	83,84		358,89	104,96	0,046
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]			13,37	2,30		12,66	2,74	0,471
LVIDd [mm]			71,28	10,59		73,70	7,83	0,104
EFLV [%]			22,71	5,93		20,57	6,90	0,148
Stupanj DD-a			2,52	0,75		2,80	0,52	0,045
FAC [%]			24,29	7,94		23,82	9,15	0,792
TAPSE [mm]			14,12	5,22		12,78	3,72	0,396
Stupanj MR-a			1,54	0,92		1,89	0,84	0,066
Stupanj TR-a			0,91	0,78		1,50	1,00	0,001
Osnovni ritam u EKG	SR	70,0%			56,5%			0,237
	FA	23,3%			34,8%			
	Ritam ES	6,7%			8,7%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]			78,02	13,41		72,35	13,23	0,083
Broj VES u Holteru EKG			2219,78	4979,63		2408,43	3524,28	0,341
Broj nsVT-a u Holteru EKG			13,21	95,33		6,35	11,82	0,061
Hb [g/L]			139,35	16,57		138,44	17,12	0,844
Kreatinin [μmol/L]			130,66	95,57		127,12	30,40	0,045
GFR [mL/min.]			61,54	29,23		52,23	25,44	0,086
Bilirubin [μmol/L]			19,76	16,46		26,32	14,89	0,003
Troponin T [ng/L]			33,83	33,64		50,44	60,81	0,001
NT-proBNP [ng/L]			4718,64	6437,79		8187,85	7963,60	<0,001

**Tablica 5.103.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti.

	HF smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika						P
	Ne			Da			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		85,31	9,32		80,78	7,38	0,011
RAP [mmHg]		11,70	6,10		13,43	6,87	0,182
Srednji PAP [mmHg]		34,06	12,16		39,03	9,92	0,022
PCWP [mmHg]		23,32	10,18		25,98	8,29	0,146
TPG [mmHg]		10,06	5,76		13,06	6,45	0,005
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,87	0,53		1,69	0,43	0,082
PVR [WU]		2,96	2,09		4,32	2,39	<0,001
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1666,40	519,46		1811,84	589,10	0,244
ΔPVR[WU]		-2,59	2,48		-2,33	1,69	0,918

Dakle, podskupine medikamentno liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti su se razlikovale po dobi, BMI-ju, trajanju CHF-a, NYHA funkcijskom razredu, dozi furosevida, hodnoj pruzi na 6MWT-u, stupnju TR-a, serumskim koncentracijama kreatinina i bilirubina, serumskim razinama troponina T i NT-proBNP-a, te srednjem sistemskom tlaku, srednjem PAP-u, TPG-u i PVR-u iz inicijalne hospitalizacije.

**Tablica 5.104.** Omjeri ugroženosti za HF smrtnost medikamentno liječenih bolesnika prema ispitivanim parametrima.

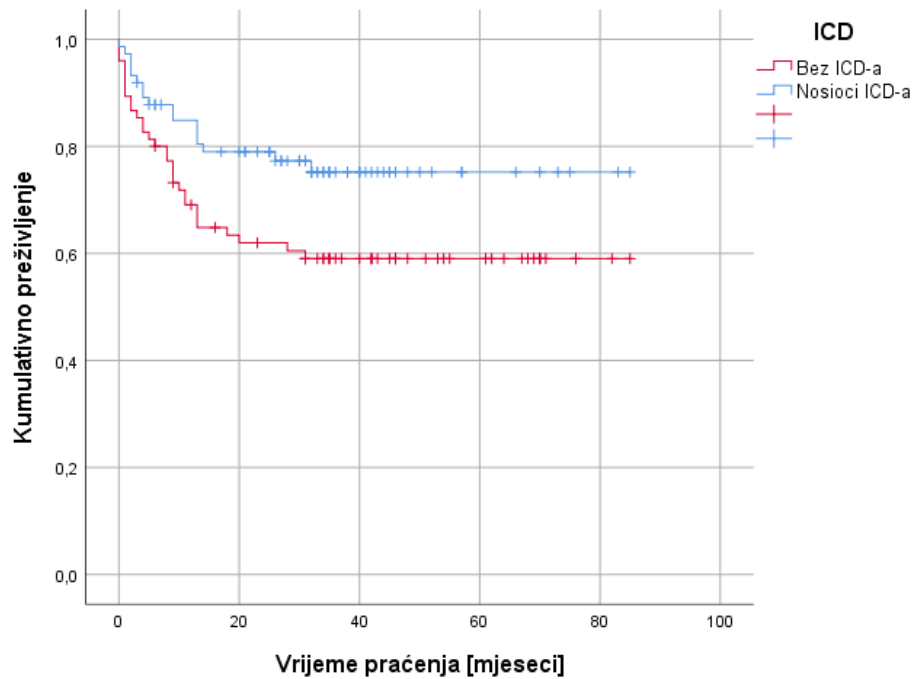
HF smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika	Exp(B)	95%CI	P
Dob [>60 godina]	2,57	1,30-5,06	0,007
Hodna pruga na 6MWT-u [<355 metara]	3,78	1,49-9,62	0,005
GFR [<50 mL/min.]	NS	NS	NS
Troponin T [>40 ng/L]	2,62	1,39-4,92	0,003
Srednji PAP [>35 mmHg]	2,54	1,28-5,03	0,007
TPG [>12 mmHg]	2,08	1,10-3,92	0,024
PVR [>4WU]	3,10	1,65-5,83	<0,001

\* NS – nesignifikantno

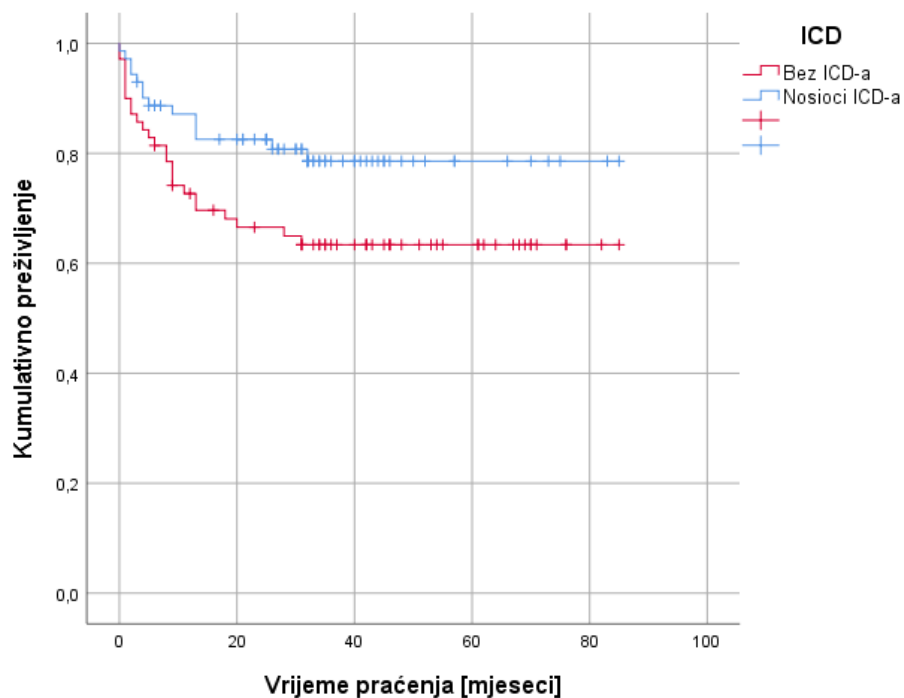
Temeljem prikazanih omjera ugroženosti, dob veća od 60 godina, hodna pruga na 6MWT-u manja od 355 metara, serumske razine troponina veće od 40 ng/L, srednji PAP viši od 35 mmHg, TPG viši od 12 mmHg, te PVR veći od 4 WU u inicijalnoj hospitalizaciji su predstavljali rizične čimbenike za HF smrtnost medikamentno liječenih bolesnika.

Međutim, u multivarijabilnom modelu s navedenim čimbenicima, značajan učinak na HF smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika je imao:

- **PVR>4 WU: Exp(B)=3,58, 95%CI 1,20-10,68, P=0,022.**



**Slika 5.144.** Sveukupno preživljenje bolesnika liječenih medikamentno u ovisnosti o ICD-u ( $p=0,032$ ).



**Slika 5.145.** Preživljenje vezano uz HF bolesnika liječenih medikamentno u ovisnosti o ICD-u ( $p=0,044$ ).

Razlike između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije su prikazane u Tablicama 5.105.-5.107. Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost prema ispitivanim parametrima (dob, hodna prugu na 6MWT-u, razine troponina T, TPG i PVR) su prikazani u Tablici 5.108.

Analiza razlike između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti nije rađena zbog malog broja ishoda.

Razlike između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije su prikazane u Tablicama 5.109.-5.111. Omjeri ugroženosti za pojavnost posttransplantacijskog RHF-a prema ispitivanim parametrima (dob, hodna prugu na 6MWT-u, razine troponina T, srednji PAP, TPG i PVR) su prikazani u Tablici 5.112.

Posttransplantacijska pojavnost RHF-a je značajno korelirala s ranom posttransplantacijskom smrtnošću (unutar tri mjeseca od transplantacije srca,  $\text{Exp}(B)=5,87$ , 95%CI 1,08-32,00,  $P=0,041$ ), kao i s posttransplantacijskom smrtnošću u cjelokupnom vremenu praćenja ( $\text{Exp}(B)=4,69$ , 95%CI 1,85-11,91,  $P=0,001$ ).



**Tablica 5.105.** Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

		Sveukupna smrtnost transplantacijom liječenih bolesnika						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	80,3%			85,2%			0,573
	Ženski	19,7%			14,8%			
Dob [godina]			51,28	11,47		56,69	10,56	0,010
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			25,80	5,05		26,78	4,31	0,190
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	77,6%			66,7%			0,262
	Da	22,4%			33,3%			
NYHA razred	III	53,9%			63,0%			0,419
	IV	46,1%			37,0%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	52,6%			70,4%			0,111
	Da	47,4%			29,6%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	51,3%			51,9%			0,962
	Da	48,7%			48,1%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	21,1%			18,5%			0,780
	Da	78,9%			81,5%			
MRA u terapiji	Ne	11,8%			14,8%			0,691
	Da	88,2%			85,2%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			209,80	210,23		242,22	197,09	0,485

\*Osim u ovisnosti o inicijalnoj prisutnosti šećerne bolesti ( $Exp(B)=1,87$ , 95%CI 1,12-3,11,  $P=0,028$ ), nije bilo značajne razlike u ostalim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti

**Tablica 5.106.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

		Sveukupna smrtnost transplantacijom liječenih bolesnika						
		Ne			Da			P
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]			373,55	94,46		384,47	121,13	0,797
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]			13,38	2,42		13,71	1,66	0,896
LVIDd [mm]			72,13	10,71		75,81	10,02	0,084
EFLV [%]			19,29	7,02		18,48	6,80	0,649
Stupanj DD-a			2,71	0,61		2,60	0,83	0,723
FAC [%]			22,19	7,86		20,92	8,32	0,727
TAPSE [mm]			12,18	4,81		13,65	5,82	0,474
Stupanj MR-a			1,86	0,84		1,72	0,70	0,430
Stupanj TR-a			1,53	0,94		1,28	0,98	0,277
Osnovni ritam u EKG	SR	55,4%			40,9%			0,361
	FA	30,4%			45,5%			
	Ritam ES	14,3%			13,6%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]			77,04	13,15		74,14	14,02	0,299
Broj VES u Holteru EKG			3307,26	5208,58		3066,18	5443,00	0,532
Broj nsVT-a u Holteru EKG			41,24	133,32		41,18	110,05	0,682
Hb [g/L]			140,25	14,73		142,37	16,62	0,483
Kreatinin [μmol/L]			121,21	47,21		136,15	39,21	0,026
GFR [mL/min.]			61,98	26,48		54,98	21,43	0,303
Bilirubin [μmol/L]			28,67	21,80		26,93	17,95	0,599
Troponin T [ng/L]			33,32	23,83		32,70	32,84	0,358
NT-proBNP [ng/L]			7039,35	6373,41		4759,78	3373,59	0,148

**Tablica 5.107.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

	Sveukupna smrtnost transplantacijom liječenih bolesnika						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemska tlak [mmHg]		81,88	8,25		83,44	9,65	0,320
RAP [mmHg]		13,56	6,67		13,33	5,82	0,930
Srednji PAP [mmHg]		34,69	10,19		36,36	10,40	0,585
PCWP [mmHg]		25,33	8,84		26,15	8,31	0,730
TPG [mmHg]		9,36	4,61		10,21	4,80	0,419
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,77	0,52		1,60	0,39	0,105
PVR [WU]		3,01	2,18		3,31	1,93	0,293
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1714,97	603,42		1847,79	632,40	0,266
ΔPVR[WU]		-2,98	2,56		-2,71	1,46	0,907

Dakle, podskupine transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti su se razlikovale isključivo po dobi i serumskim koncentracijama kreatinina iz inicijalne hospitalizacije.

**Tablica 5.108.** Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost transplantacijom liječenih bolesnika u ovisnosti o ispitivanim parametrima.

Sveukupna smrtnost	Exp(B)	95%CI	P
Dob [>60 godina]	3,68	1,72-7,87	0,001
Hodna pruga na 6MWT-u [<355 metara]	NS	NS	NS
GFR [<50 mL/min.]	NS	NS	NS
Troponin T [>40 ng/L]	NS	NS	NS
Srednji PAP [>35 mmHg]	NS	NS	NS
TPG [>12 mmHg]	NS	NS	NS
PVR [>4WU]	NS	NS	NS

\* NS – nesignifikantno

Temeljem prikazanih omjera ugroženosti, jedino dob veća od 60 godina u inicijalnoj hospitalizaciji je predstavljala rizični čimbenik za sveukupnu smrtnost transplantacijom liječenih bolesnika:

- **Dob>60 godina: Exp(B)=3,68, 95%CI 1,72-7,87, P=0,001.**

**Tablica 5.109.** Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.

		Posttransplantacijska pojavnost RHF-a						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	81,2%			82,4%			0,884
	Ženski	18,8%			17,6%			
Dob [godina]			53,25	11,53		51,59	11,33	0,420
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			25,32	4,88		27,56	4,56	0,021
Ishemijska etiologija CHF-a	Ne	76,8%			70,6%			0,496
	Da	23,2%			29,4%			
NYHA razred	III	50,7%			67,6%			0,105
	IV	49,3%			32,4%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	50,7%			70,6%			0,057
	Da	49,3%			29,4%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	49,3%			55,9%			0,530
	Da	50,7%			44,1%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	20,3%			20,6%			0,972
	Da	79,7%			79,4%			
MRA u terapiji	Ne	13,0%			11,8%			0,855
	Da	87,0%			88,2%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			205,65	211,44		243,97	196,35	0,230

\*Nije bilo značajne razlike u prethodnom trajanju HF-a i svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između skupina bolesnika stratificiranih po pojavnosti posttransplantacijskog RHF-a

**Tablica 5.110.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.

	Posttransplantacijska pojavnost RHF-a						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		380,43	95,10		369,28	115,77	0,665
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		13,50	2,02		13,47	2,47	1,000
LVIDd [mm]		72,00	11,39		75,29	8,76	0,265
EFLV [%]		18,94	7,43		19,35	5,93	0,567
Stupanj DD-a		2,69	0,66		2,67	0,69	0,996
FAC [%]		22,81	7,84		19,86	8,02	0,235
TAPSE [mm]		12,67	5,21		12,38	4,95	0,784
Stupanj MR-a		1,85	0,84		1,78	0,74	0,602
Stupanj TR-a		1,50	0,93		1,38	1,02	0,705
Osnovni ritam u EKG	SR	52,0%		50,0%			0,713
	FA	36,0%		32,1%			
	Ritam ES	12,0%		17,9%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]		77,00	12,90		74,82	14,33	0,356
Broj VES u Holteru EKG		3292,02	5425,29		3143,96	5007,91	1,000
Broj nsVT-a u Holteru EKG		30,45	128,06		60,07	123,44	0,242
Hb [g/L]		141,86	14,36		138,68	16,79	0,468
Kreatinin [μmol/L]		118,97	39,55		137,62	54,31	0,035
GFR [mL/min.]		64,18	25,30		51,10	23,05	0,010
Bilirubin [μmol/L]		27,01	16,09		30,65	28,15	0,964
Troponin T [ng/L]		34,59	25,99		30,24	27,12	0,392
NT-proBNP [ng/L]		6437,17	5324,85		6451,17	6782,08	0,715

**Tablica 5.111.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.

	Posttransplantacijska pojavnost RHF-a						P
	Ne			Da			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		82,07	8,61		82,74	8,73	0,565
RAP [mmHg]		12,63	6,02		15,24	6,93	0,080
Srednji PAP [mmHg]		33,61	10,12		38,18	9,86	0,063
PCWP [mmHg]		24,65	9,03		27,35	7,73	0,179
TPG [mmHg]		8,96	4,47		10,82	4,84	0,051
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,74	0,55		1,69	0,39	0,709
PVR [WU]		3,01	2,26		3,25	1,81	0,199
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1815,30	643,36		1619,79	524,98	0,154
ΔPVR[WU]		-3,01	2,54		-2,65	1,53	0,771

Dakle, podskupine transplantacijom liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a su se razlikovale isključivo po dobi i serumskim koncentracijama kreatinina iz inicijalne hospitalizacije.

**Tablica 5.112.** Omjeri ugroženosti za posstransplantacijsku pojavnost RHF-a u ovisnosti o ispitivanim parametrima.

Posstransplantacijska pojavnost RHF-a	Exp(B)	95%CI	P
Dob [>60 godina]	NS	NS	NS
Hodna pruga na 6MWT-u [<355 metara]	NS	NS	NS
GFR [<50 mL/min.]	3,42	1,32-8,89	0,012
Troponin T [>40 ng/L]	NS	NS	NS
Srednji PAP [>35 mmHg]	NS	NS	NS
TPG [>12 mmHg]	NS	NS	NS
PVR [>4WU]	NS	NS	NS

\* NS – nesignifikantno

Temeljem prikazanih omjera ugroženosti, jedino GFR manji od 50 mL/min. u inicijalnoj hospitalizaciji je predstavljala rizični čimbenik za posttransplantacijsku pojavnost RHF-a:

- **GFR<50 mL/min.: Exp(B)=3,42, 95%CI 1,32-8,89, P=0,012.**

Razlike između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije su prikazane u Tablicama 5.113.-5.115. Kako nije bilo značajnih razlika u ispitivanim parametrima (dob, hodna prugu na 6MWT-u, razine troponina T, TPG i PVR) između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika po sveukupnoj smrtnosti, omjeri ugroženosti za spomenuti ishod u LVAD-om liječenih bolesnika nisu izdvajani.

Analiza razlike između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti u cjelokupnom vremenu nije rađena zbog malog broja ishoda.

Razlike između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po postimplantacijskoj pojavnosti RHF-a u karakteristikama i nalazima iz inicijalne hospitalizacije su prikazane u Tablicama 5.116.-5.118. Kako nije bilo značajnih razlika u ispitivanim parametrima (dob, hodna prugu na 6MWT-u, razine troponina T, srednjeg PAP-a, TPG-a i PVR-a) između podskupina stratificiranih po pojavnosti RHF-a, omjeri ugroženosti za spomenuti ishod nisu izdvajani.

Postimplantacijska pojavnost RHF-a nije značajno korelirala s ranom smrtnošću (unutar tri mjeseca od ugradnje LVAD-a), niti sa smrtnošću u cjelokupnom vremenu praćenja. Tek teški RHF s kardiogenim šokom je korelirao s ranom postimplantacijskom smrtnošću (Exp(B)=5,77, 95%CI 1,33-24,96, P=0,019). Kao jedini parametar koji je korelirao sa smrtnošću LVAD-om liječenih bolesnika pokazao se ADP test ( $r=-0,318$ ,  $P=0,046$ ). Naime, vrijednosti ADP testa niže od 45 U su bile izravno povezane sa smrtnošću LVAD-om liječenih bolesnika (Exp(B)=3,08, 95% CI 1,35-7,03, P=0,008).

**Tablica 5.113.** Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

		Sveukupna smrtnost LVAD-om liječenih bolesnika						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Spol	Muški	79,2%			92,6%			0,169
	Ženski	20,8%			7,4%			
Dob [godina]			55,04	11,42		60,08	6,33	0,117
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,66	4,51		27,71	4,28	0,902
Ishemijska etiologija CHF	Ne	41,7%			48,1%			0,646
	Da	58,3%			51,9%			
NYHA razred	III	66,7%			74,1%			0,566
	IV	33,3%			25,9%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF	Ne	45,8%			70,4%			0,078
	Da	54,2%			29,6%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	45,8%			51,9%			0,671
	Da	54,2%			48,1%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	12,5%			14,8%			0,812
	Da	87,5%			85,2%			
MRA u terapiji	Ne	12,5%			22,2%			0,368
	Da	87,5%			77,8%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			244,17	221,74		222,78	205,62	0,716

*\*Nije bilo značajne razlike u prethodnom trajanju HF-a i ostalim ranije definiranim nekadriogenim komorbiditetima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti*



**Tablica 5.114.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

	Sveukupna smrtnost LVAD-om liječenih bolesnika						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		353,64	116,98		328,82	104,14	0,422
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		14,31	1,36		13,00	1,00	0,206
LVIDd [mm]		72,27	8,78		73,25	10,59	0,775
EFLV [%]		21,38	7,26		20,44	4,67	0,361
Stupanj DD-a		2,81	0,38		2,70	0,44	0,333
FAC [%]		24,63	5,53		25,17	7,88	0,877
TAPSE [mm]		13,35	3,22		13,86	3,55	0,657
Stupanj MR-a		1,81	0,78		1,72	0,88	0,816
Stupanj TR-a		1,10	0,72		1,07	0,70	0,992
Osnovni ritam u EKG	SR	77,8%		78,3%			1,000
	FA	11,1%		8,7%			
	Ritam ES	11,1%		13,0%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]		73,61	16,24		75,00	11,39	0,927
Broj VES u Holteru EKG		3035,59	4386,19		1902,43	3332,84	0,529
Broj nsVT-a u Holteru EKG		26,71	85,09		10,83	26,71	0,619
Hb [g/L]		140,54	13,66		141,04	17,22	0,955
Kreatinin [μmol/L]		124,50	29,85		124,56	52,33	0,206
GFR [mL/min.]		62,01	32,47		54,75	26,24	0,552
Bilirubin [μmol/L]		29,05	23,10		25,26	19,78	0,725
Troponin T [ng/L]		37,21	41,18		33,44	18,40	0,539
NT-proBNP [ng/L]		5498,08	3663,23		5356,63	6709,74	0,291

**Tablica 5.115.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti.

	Sveukupna smrtnost LVAD-om liječenih bolesnika						P
	Ne			Da			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		82,93	10,90		83,31	11,46	0,828
RAP [mmHg]		12,00	4,83		13,48	6,64	0,490
Srednji PAP [mmHg]		41,44	9,67		44,36	11,24	0,433
PCWP [mmHg]		27,67	7,36		27,93	8,53	0,955
TPG [mmHg]		13,78	5,90		16,43	6,68	0,216
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,62	0,41		1,79	0,47	0,154
PVR [WU]		4,60	2,23		4,98	2,40	0,748
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1849,15	569,40		1680,06	453,02	0,299
ΔPVR [WU]		-2,14	2,19		-1,50	1,55	0,495

Dakle, podskupine LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti se nisu razlikovale ni po jednom od ispitivanih parametara iz inicijalne hospitalizacije.

**Tablica 5.116.** Razlike u inicijalnim kliničkim karakteristikama između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po postimplantacijskoj pojavnosti RHF-a.

		Postimplantacijska pojavnost RHF-a						P
		Ne			Da			
		Udio populacije	Prosjeak	SD	Udio populacije	Prosjeak	SD	
Spol	Muški	92,3%			80,0%			0,206
	Ženski	7,7%			20,0%			
Dob [godina]			60,82	4,57		54,46	11,77	0,065
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,52	4,22		27,86	4,55	0,792
Ishemijska etiologija CHF	Ne	26,9%			64,0%			0,008
	Da	73,1%			36,0%			
NYHA razred	III	73,1%			68,0%			0,694
	IV	26,9%			32,0%			
Inicijalna prezentacija akutizacijom CHF	Ne	69,2%			48,0%			0,127
	Da	30,8%			52,0%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	42,3%			56,0%			0,333
	Da	57,7%			44,0%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	11,5%			16,0%			0,647
	Da	88,5%			84,0%			
MRA u terapiji	Ne	15,4%			20,0%			0,669
	Da	84,6%			80,0%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			167,12	131,09		301,20	256,35	0,025

*\*Nije bilo značajne razlike u prethodnom trajanju HF-a i svim ranije definiranim nekardiogenim komorbiditetima između skupina bolesnika stratificiranih po pojavnosti postimplantacijskog RHF-a*

**Tablica 5.117.** Razlike u inicijalnim spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.

	Postimplantacijska pojavnost RHF-a						
	Ne			Da			P
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]		341,32	105,25		332,78	119,72	0,863
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min]		14,10	1,33		13,80	1,50	0,591
LVIDd [mm]		74,24	9,68		71,05	9,61	0,453
EFLV [%]		22,50	4,47		19,20	6,93	0,052
Stupanj DD-a		2,75	0,41		2,76	0,44	0,753
FAC [%]		24,63	7,39		25,17	6,85	0,816
TAPSE [mm]		13,74	3,75		13,52	3,09	0,919
Stupanj MR-a		1,79	0,84		1,74	0,83	0,809
Stupanj TR-a		0,88	0,62		1,30	0,74	0,083
Osnovni ritam u EKG	SR	73,9%		83,3%			0,326
	FA	4,3%		16,7%			
	Ritam ES	21,7%		0,0%			
Prosječna frekvencija klijetki [min <sup>-1</sup> ]		73,22	13,90		75,89	13,36	0,742
Broj VES u Holteru EKG		3069,68	4699,12		1546,00	2142,58	1,000
Broj nsVT-a u Holteru EKG		29,14	77,72		3,44	6,03	0,756
Hb [g/L]		140,35	16,56		141,28	14,64	0,865
Kreatinin [μmol/L]		128,00	38,95		120,92	47,05	0,214
GFR [mL/min.]		54,68	26,23		60,42	31,26	0,381
Bilirubin [μmol/L]		21,21	18,26		32,48	22,67	0,051
Troponin T [ng/L]		38,31	38,32		32,00	21,17	0,651
NT-proBNP [ng/L]		4523,69	3107,29		6358,68	7056,72	0,498

**Tablica 5.118.** Razlike u inicijalnim hemodinamskim parametrima između podskupina LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a.

	Postimplantacijska pojavnost RHF-a						P
	Ne			Da			
	Udio populacije	Prosjek	SD	Udio populacije	Prosjek	SD	
Srednji sistemski tlak [mmHg]		84,12	12,31		82,11	9,80	0,671
RAP [mmHg]		11,65	4,56		13,96	6,84	0,216
Srednji PAP [mmHg]		42,44	10,87		43,56	10,35	0,671
PCWP [mmHg]		27,92	8,03		27,68	7,96	0,902
TPG [mmHg]		14,51	5,72		15,88	7,09	0,565
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,80	0,49		1,62	0,39	0,296
PVR [WU]		4,56	2,28		5,05	2,35	0,440
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1732,23	516,58		1788,13	518,21	0,851
ΔPVR[WU]		-1,75	1,73		-1,81	2,03	0,758

Dakle, podskupine LVAD-om liječenih bolesnika stratificiranih po postimplantacijskoj pojavnosti RHF-a su se razlikovale isključivo po etiologiji CHF-a i dozi furosevida u terapiji iz inicijalne hospitalizacije.

## 5.6. RAZLIKE IZMEĐU SKUPINA BOLESNIKA STRATIFICIRANIH PO STUPNJEVIMA PLUĆNE HIPERTENZIJE

Cjelokupna istraživana populacija je podijeljena u skupine prema kvartilama vrijednosti srednjeg PAP-a (PH skupine). Granice kvartila su bile 27 mmHg, 37 mmHg i 45 mmHg.

Navedene skupine su uspoređivane prema:

- 1) Kliničkim karakteristikama, koje su uključivale:
  - spol, dob, BMI, te anamnestičke podatke o arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti, KOPB-u i malignoj bolesti;
  - etiologiju CHF-a, NYHA razred, anamnestičke podatke o RHF-u, akutizaciju CHF-a kao razlog za inicijalnu prezentaciju, prethodnu terapiju ACE inhibitorom, beta-blokatorom, MRA-om, furosemidom, ASK-om i statinom;
- 2) Nalazima funkcijskog testiranja, koji su uključivali:
  - hodnu prugu na 6MWT-u i maxVO<sub>2</sub> na spiroergometrijskom testiranju;
  - stupanj opstruktivnih i restriktivnih smetnji ventilacije, te poremećaja CO difuzije;
- 3) Elektrokardiografskim nalazima, koji su uključivali:
  - osnovni ritam, te prisutnost RBBB-a ili LBBB-a u EKG-u;
  - prosječnu frekvenciju klijetki, broj VES i broj nsVT-a u Holteru EKG-a;
- 4) Ehokardiografskim nalazima, koji su uključivali:
  - LVIDd, EFLV, stupanj DD-a, FAC, TAPSE, stupanj MR-a i TR-a;
- 5) Laboratorijskim nalazima, koji su uključivali:
  - Hb, trombocite, kreatinin, GFR, ureja, bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CK, CRP, troponin T i NT-proBNP;
- 6) Hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca, koji su uključivali:
  - Sistolički, dijastolički i srednji sistemski tlak, RAP, PCWP, TPG, CI, PVR, SVR,  $\Delta$ PVR,  $\Delta$ TPG.
- 7) Ishodima, koji su uključivali:
  - Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji, unutarbolničku smrtnost, terapijske modalitetete, sveukupnu smrtnost, smrtnost prema uzrocima, postimplantacijski i posttransplantacijski RHF.

U Tablicama 5.119.-5.126. su prikazane razlike između PH skupina. Osim ovdje prikazanih rezultata, ekstenzivnom analizom je isključeno postojanje značajne i klinički relevantne razlike u drugim parametrima između ovih skupina.

**Tablica 5.119.** Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a (prvi dio).

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima mPAP-a												P
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Spol	Muškarci	76,9%			76,7%			90,4%			87,4%			0,045
	Žene	23,1%			23,3%			9,6%			12,6%			
Dob [godine]			55,31	9,69		56,33	10,93		55,14	10,24		57,33	9,49	0,242
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,74	5,17		26,23	4,99		27,80	4,82		27,46	4,64	0,186
Arterijska hipertenzija u anamnezi	Ne	46,2%			34,2%			43,8%			34,5%			0,288
	Da	53,8%			65,8%			56,2%			65,5%			
Šećerna bolest u anamnezi	Ne	78,2%			61,6%			67,1%			66,7%			0,144
	NIDDM	15,4%			24,7%			24,7%			19,5%			
	IDDM	6,4%			13,7%			8,2%			13,8%			
KOPB u anamnezi	Ne	76,9%			72,6%			75,3%			66,7%			0,467
	Da	23,1%			27,4%			24,7%			33,3%			
Maligna bolest u anamnezi	Ne	97,4%			87,7%			90,4%			90,8%			0,163
	Da	2,6%			12,3%			9,6%			9,2%			

**Tablica 5.120. Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a (drugi dio).**

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a												P
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Ishemijska etiologija CHF	Ne	66,7%			67,1%			68,5%			57,5%			0,430
	Da	33,3%			32,9%			31,5%			42,5%			
NYHA razred	III	76,9%			65,8%			67,1%			63,2%			0,266
	IV	23,1%			34,2%			32,9%			36,8%			
RHF u anamnezi	Ne	70,5%			54,8%			39,7%			44,8%			0,001
	Da	29,5%			45,2%			60,3%			55,2%			
Prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	67,9%			63,0%			60,3%			59,8%			0,701
	Da	32,1%			37,0%			39,7%			40,2%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	37,2%			45,2%			42,5%			49,4%			0,456
	Da	62,8%			54,8%			57,5%			50,6%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	16,7%			21,9%			20,5%			20,7%			0,862
	Da	83,3%			78,1%			79,5%			79,3%			
MRA u terapiji	Ne	23,1%			19,2%			11,0%			18,4%			0,275
	Da	76,9%			80,8%			89,0%			81,6%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			126,15	123,02		195,41	179,79		223,49	204,03		274,63	222,16	<0,001
ASK u terapiji	Ne	67,9%			71,2%			61,6%			59,8%			0,401
	Da	32,1%			28,8%			38,4%			40,2%			
Statin u terapiji	Ne	59,0%			63,0%			47,9%			52,9%			0,265
	Da	41,0%			37,0%			52,1%			47,1%			

Između PH skupina su postojale razlike u sljedećim kliničkim karakteristikama: u spolu, u učestalosti podatka o RHF-u u anamnezi, te u dozi furosevida. Veća učestalost muškog spola i anamnestičkog podatka o RHF-u, te viša doza furosevida su bili prisutni među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućnog arterijskog tlaka.



**Tablica 5.121.** Razlike u nalazima funkcijskog testiranja između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a											P	
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek		SD
Hodna pruga na 6MWT-u [m]			400,66	98,77		365,74	110,84		400,52	84,83		354,40	107,75	0,094
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min.]			13,77	2,33		13,62	1,71		13,42	1,98		12,84	2,39	0,447
Stupanj opstruktivnih smetnji ventilacije	0	57,8%			72,6%			67,8%			55,2%			0,203
	Blagi	34,4%			21,0%			18,6%			32,8%			
	Umjereni	6,3%			6,5%			13,6%			12,1%			
	Teški	1,6%			0,0%			0,0%			0,0%			
Stupanj restriktivnih smetnji ventilacije	0	62,5%			51,6%			44,1%			46,6%			0,131
	Blagi	28,1%			32,3%			40,7%			29,3%			
	Umjereni	7,8%			12,9%			11,9%			22,4%			
	Teški	1,6%			3,2%			3,4%			1,7%			
Poremećaj CO difuzije	0	27,5%			32,2%			22,0%			21,8%			0,877
	Blagi	43,1%			28,8%			42,4%			47,3%			
	Umjereni	23,5%			30,5%			27,1%			27,3%			
	Teški	5,9%			8,5%			8,5%			3,6%			

Nije bilo razlike između PH skupina u ispitivanim parametrima ekstrapoliranim iz nalaza funkcijskog testiranja.

**Tablica 5.122.** Razlike u elektrokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a												P
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	
Osnovni ritam u EKG-u	SR	66,1%			60,7%			67,9%			61,5%			0,688
	FA	27,4%			21,4%			23,2%			29,2%			
	Ritam ES	6,5%			17,9%			8,9%			9,2%			
Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a			76,53	12,80		74,63	11,53		75,88	12,36		77,80	16,35	0,897
Broj VES u Holteru EKG-a			1491,72	2779,72		2442,33	3767,18		2611,02	4086,22		3564,31	6750,73	0,162
Broj nsVT-a u Holteru EKG-a			4,92	25,53		11,22	45,25		19,84	63,99		50,27	166,58	0,003
RBBB u EKG-u	Ne	94,7%			90,1%			89,7%			85,5%			0,296
	Da	5,3%			9,9%			10,3%			14,5%			
LBBB u EKG-u	Ne	60,5%			60,6%			55,9%			56,6%			0,905
	Da	39,5%			39,4%			44,1%			43,4%			

Od parametara ekstrapoliranih iz elektrokardiografskih nalaza, između PH skupina su postojale razlike u broju nsVT epizoda registriranih u Holteru EKG-a. Veći broj nsVT epizoda je bio prisutan među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućnog arterijskog tlaka.

**Tablica 5.123.** Razlike u ehokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.

	Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a												
	1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			P
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
LVIDd [mm]		69,42	11,66		71,46	10,18		74,42	8,40		73,96	9,41	0,008
EFLV [%]		23,61	6,88		20,11	6,77		19,56	7,00		20,22	5,47	0,001
Stupanj DD-a		2,12	0,89		2,85	0,43		2,75	0,48		2,86	0,37	<0,001
FAC [%]		24,58	11,01		23,36	8,28		23,91	7,73		22,11	7,52	0,749
TAPSE [mm]		16,64	6,50		12,49	4,14		12,30	3,96		12,73	3,85	0,001
Stupanj MR-a		1,30	0,91		1,71	0,79		1,77	0,76		1,98	0,87	<0,001
Stupanj TR-a		0,85	0,94		1,23	0,78		1,48	0,92		1,32	0,84	<0,001

Između PH skupina su postojale razlike u sljedećim parametrima ekstrapoliranim iz ehokardiografskih nalaza: u veličini LV-a, u sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji LV-a, u longitudinalnoj funkciji RV-a, te u stupnju MR-a i TR-a. Veće dimenzije LV-a, lošija sistolička i dijastolička funkcija LV-a, lošija longitudinalna funkcija RV-a, te viši stupanj MR-a i TR-a su bili prisutni među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućnog arterijskog tlaka.

**Tablica 5.124.** Razlike u laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.

	Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a												
	1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			P
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Hb [g/L]		138,56	15,84		138,78	15,45		140,77	16,63		140,67	16,51	0,752
Trombociti [x10 <sup>9</sup> /L]		210,50	61,87		194,08	70,25		203,38	82,62		199,29	55,24	0,315
Kreatinin [μmol/L]		114,96	38,56		125,51	66,11		132,30	39,95		139,99	102,49	0,010
GFR [mL/min.]		64,94	29,79		56,85	25,98		57,34	24,03		55,60	28,10	0,227
Ureja [mmol/L]		8,42	4,80		9,64	4,26		10,20	5,26		10,17	4,77	0,004
Bilirubin [μmol/L]		16,99	11,68		27,24	22,32		27,16	17,13		30,02	23,80	<0,001
AST [U/L]		54,94	187,97		55,06	73,10		53,72	109,34		219,37	1121,20	0,007
ALT [U/L]		65,64	259,35		123,07	366,60		67,60	161,98		208,52	965,02	0,358
GGT [U/L]		70,15	74,83		95,29	76,05		137,25	143,23		116,79	119,86	<0,001
ALP [U/L]		79,60	31,76		90,84	50,41		102,74	49,49		97,61	42,38	0,002
LDH [U/L]		226,00	158,71		250,18	182,69		252,09	109,37		264,65	279,14	0,009
CK [U/L]		121,64	131,54		106,90	124,15		106,72	84,89		164,74	668,01	0,052
CRP [mg/L]		5,70	6,46		8,55	7,89		7,44	6,71		9,15	8,99	0,003
Troponin T [ng/L]		28,32	26,04		43,75	53,11		38,73	32,75		37,76	26,30	<0,001
NT-proBNP [ng/L]		3677,74	4736,72		6709,75	6763,60		6937,52	6242,25		6567,70	7186,86	<0,001

Između PH skupina su postojale razlike u sljedećim parametrima ekstrapoliranim iz laboratorijskih nalaza: u serumskim koncentracijama kreatinina, ureje i bilirubina, u vrijednostima jetrenih enzima (AST-a, GGT-a, ALP-a), u vrijednostima CRP-a, te u serumskim razinama troponina T i NT-proBNP-a. Lošija bubrežna funkcija, značajnija jetrena lezija, više vrijednosti CRP-a, te više razine troponina T i NT-proBNP-a su bile prisutne među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućnog arterijskog tlaka.

**Tablica 5.125.** Razlike u hemodinamskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.

	Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a												
	1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			P
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Sistolički sistemski tlak [mmHg]		107,79	11,89		105,68	12,25		107,21	12,45		108,93	15,94	0,803
Dijastolički sistemski tlak [mmHg]		71,62	8,26		69,60	10,10		71,49	8,63		72,95	10,61	0,343
Srednji sistemski tlak [mmHg]		83,60	8,19		81,49	9,29		83,21	8,30		84,73	11,32	0,487
RAP [mmHg]		8,58	4,35		9,59	4,09		15,33	5,22		17,45	6,07	<0,001
PCWP [mmHg]		14,49	4,37		22,79	5,19		29,51	4,17		33,66	6,41	<0,001
TPG [mmHg]		7,10	3,07		10,10	4,53		10,93	4,42		16,81	6,66	<0,001
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		2,03	0,55		1,84	0,53		1,70	0,46		1,58	0,36	<0,001
PVR [WU]		1,89	0,93		3,08	1,76		3,45	1,62		5,58	2,56	<0,001
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1610,42	523,39		1776,70	654,78		1681,99	496,88		1804,76	551,86	0,156
ΔPVR [WU]		-0,55	2,15		-1,24	1,85		-1,78	1,15		-3,15	2,29	0,002
ΔPVR [%]		-20,18	55,92		-23,14	40,61		-40,89	25,88		-46,53	19,85	0,101
ΔTPG [mmHg]		-1,83	5,89		-1,39	4,77		-3,38	5,15		-5,10	5,20	0,037
ΔTPG [%]		-20,79	55,45		-9,28	43,28		-21,31	36,57		-24,83	29,71	0,309

Između PH skupina su postojale razlike u sljedećim parametrima ekstrapoliranim iz nalaza desnostrane kateterizacije srca: tlakovima punjenja obje klijetke, srčanom minutnom volumenu, te pokazateljima i apsolutnoj reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije. Viši tlakovi punjenja obje klijetke, niži srčani minutni volumen, te više vrijednosti pokazatelja i apsolutne reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije su bili prisutni među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućnog arterijskog tlaka.

**Tablica 5.126. Razlike u ishodima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a.**

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima srednjeg PAP-a												P
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	82,1%			69,9%			69,9%			66,7%			0,142
	Da	17,9%			30,1%			30,1%			33,3%			
Unutarbolnička smrtnost	Ne	96,2%			97,3%			90,4%			92,0%			0,237
	Da	3,8%			2,7%			9,6%			8,0%			
Terapijski modaliteti	OMT	62,8%			45,2%			43,8%			50,6%			0,020
	HTx	33,3%			37,0%			41,1%			21,8%			
	LVAD	3,8%			17,8%			15,1%			27,6%			
Sveukupna smrtnost	Ne	76,0%			67,6%			65,3%			55,4%			0,057
	Da	24,0%			32,4%			34,7%			44,6%			
Smrtnost prema uzrocima	0	76,0%			67,6%			66,2%			56,8%			0,071
	HF	12,0%			19,7%			22,5%			19,8%			
	Ne-HF	12,0%			12,7%			11,3%			23,5%			
Postimplantacijski RHF	Ne	66,7%			46,2%			63,6%			45,8%			0,718
	Da	33,3%			53,8%			36,4%			54,2%			
Posttransplantacijski RHF	Ne	76,9%			66,7%			76,7%			36,8%			0,018
	Da	23,1%			33,3%			23,3%			63,2%			

Između PH skupina su postojale razlike u učestalosti pojedinih terapijskih modaliteta. Odabir isključivo medikamentne terapije je bio najčešći, a osobito među bolesnicima u najnižoj kvartili vrijednosti plućnog tlaka. Liječenje HTx-om se najčešće primjenjivalo među bolesnicima u srednjim kvartilama, dok se liječenje ugradnjom LVAD-a najčešće primjenjivalo među bolesnicima u najvišoj kvartili vrijednosti plućnog tlaka.

Od različitih ishoda, PH skupine su se razlikovale jedino po učestalosti posttransplantacijskog RHF-a, a koje je bilo najučestalije među transplantiranim bolesnicima u najvišoj kvartili vrijednosti plućnog arterijskog tlaka prema mjerenjima iz inicijalne hospitalizacije.

## 5.7. RAZLIKE IZMEĐU SKUPINA BOLESNIKA STRATIFICIRANIH PO STUPNJEVIMA PLUĆNE VASKULARNE REZISTENCIJE

Cjelokupna istraživana populacija je podijeljena u skupine prema kvartilama vrijednosti PVR-a (PVR skupine). Granice kvartila su bile 1,95 WU, 3,00 WU i 4,60 WU. Navedene skupine su uspoređivane prema:

- 1) Kliničkim karakteristikama, koje su uključivale:
  - spol, dob, BMI, te anamnestičke podatke o arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti, KOPB-u i malignoj bolesti;
  - etiologiju CHF-a, NYHA razred, anamnestičke podatke o RHF-u, akutizaciju CHF-a kao razlog za inicijalnu prezentaciju, prethodnu terapiju ACE inhibitorom, beta-blokatorom, MRA-om, furosemidom, ASK-om i statinom;
- 2) Nalazima funkcijskog testiranja, koji su uključivali:
  - hodnu prugu na 6MWT-u i  $\max VO_2$  na spiroergometrijskom testiranju;
  - stupanj opstruktivnih i restriktivnih smetnji ventilacije, te poremećaja CO difuzije;
- 3) Elektrokardiografskim nalaza, koji su uključivali:
  - osnovni ritam, te prisutnost RBBB-a ili LBBB-a u EKG-u;
  - prosječnu frekvenciju klijetki, broj VES i broj nsVT-a u Holteru EKG-a;
- 4) Ehokardiografskim nalazima, koji su uključivali:
  - LVIDd, EFLV, stupanj DD-a, FAC, TAPSE, stupanj MR-a i TR-a;
- 5) Laboratorijskim nalazima, koji su uključivali:
  - Hb, trombocite, kreatinin, GFR, ureja, bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CK, CRP, troponin T i NT-proBNP;
- 6) Hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca, koji su uključivali:
  - Sistolički, dijastolički i srednji sistemski tlak, RAP, PCWP, TPG, CI, PVR, SVR,  $\Delta PVR$ ,  $\Delta TPG$ .
- 7) Ishodima, koji su uključivali:
  - Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji, unutarbolničku smrtnost, terapijske modalitetete, sveukupnu smrtnost, smrtnost prema uzrocima, postimplantacijski i posttransplantacijski RHF.

U Tablicama 5.127.-5.134. su prikazane razlike između PVR skupina. Osim ovdje prikazanih rezultata, ekstenzivnom analizom je isključeno postojanje značajne i klinički relevantne razlike u drugim parametrima između ovih skupina.

**Tablica 5.127. Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a (prvi dio).**

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a											P	
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek		SD
Spol	Muškarci	79,5%			89,7%			82,7%			79,5%			0,279
	Žene	20,5%			10,3%			17,3%			20,5%			
Dob [godine]			53,26	11,04		55,60	9,97		56,87	9,98		58,16	8,81	0,019
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,48	5,14		27,47	5,56		27,47	4,55		26,64	4,42	0,639
Arterijska hipertenzija u anamnezi	Ne	46,2%			35,9%			39,5%			35,9%			0,515
	Da	53,8%			64,1%			60,5%			64,1%			
Šećerna bolest u anamnezi	Ne	80,8%			66,7%			63,0%			64,1%			0,134
	NIDDM	7,7%			25,6%			27,2%			23,1%			
	IDDM	11,5%			7,7%			9,9%			12,8%			
KOPB u anamnezi	Ne	80,8%			75,6%			66,7%			69,2%			0,182
	Da	19,2%			24,4%			33,3%			30,8%			
Maligna bolest u anamnezi	Ne	96,2%			96,2%			88,9%			85,9%			0,039
	Da	3,8%			3,8%			11,1%			14,1%			



**Tablica 5.128.** Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a (drugi dio).

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a												P
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	Udio	Prosjeak	SD	
Ishemijska etiologija CHF	Ne	73,1%			71,8%			61,7%			52,6%			0,024
	Da	26,9%			28,2%			38,3%			47,4%			
NYHA razred	III	73,1%			66,7%			67,9%			66,7%			0,799
	IV	26,9%			33,3%			32,1%			33,3%			
RHF u anamnezi	Ne	57,7%			61,5%			44,4%			46,2%			0,081
	Da	42,3%			38,5%			55,6%			53,8%			
Prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	61,5%			64,1%			64,2%			62,8%			0,984
	Da	38,5%			35,9%			35,8%			37,2%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	42,3%			44,9%			42,0%			43,6%			0,983
	Da	57,7%			55,1%			58,0%			56,4%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	14,1%			21,8%			23,5%			19,2%			0,477
	Da	85,9%			78,2%			76,5%			80,8%			
MRA u terapiji	Ne	28,2%			14,1%			16,0%			14,1%			0,064
	Da	71,8%			85,9%			84,0%			85,9%			
Doza furosevida u terapiji [mg]			138,72	136,97		191,47	192,97		219,81	182,12		271,63	229,53	<0,001
ASK u terapiji	Ne	67,9%			66,7%			69,1%			56,4%			0,318
	Da	32,1%			33,3%			30,9%			43,6%			
Statin u terapiji	Ne	61,5%			57,7%			53,1%			48,7%			0,403
	Da	38,5%			42,3%			46,9%			51,3%			

Između PVR skupina su postojale razlike u sljedećim kliničkim karakteristikama: u dobi, u učestalosti anamnestičkog podatka o malignoj bolesti, u etiologiji CHF-a, te u dozi furosevida. Viša životna dob, veća učestalost anamnestičkog podatka o malignitetu, veća učestalost ishemijske etiologije HF-a, te viša doza furosevida su bili prisutni među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućnog vaskularne rezistencije.

**Tablica 5.129.** Razlike u nalazima funkcijskog testiranja između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a												
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			P
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]			418,21	85,63		382,89	97,53		380,79	109,47		337,98	103,88	0,002
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min.]			14,10	2,22		13,30	2,46		13,37	1,91		12,87	2,12	0,205
Stupanj opstruktivnih smetnji ventilacije	0	61,2%			69,0%			63,2%			62,3%			0,836
	Blagi	34,3%			22,4%			22,1%			26,4%			
	Umjereni	3,0%			8,6%			14,7%			11,3%			
	Teški	1,5%			0,0%			0,0%			0,0%			
Stupanj restriktivnih smetnji ventilacije	0	53,7%			58,6%			47,1%			47,2%			0,356
	Blagi	29,9%			32,8%			38,2%			28,3%			
	Umjereni	14,9%			5,2%			13,2%			20,8%			
	Teški	1,5%			3,4%			1,5%			3,8%			
Poremećaj CO difuzije	0	33,3%			22,2%			27,0%			20,0%			0,085
	Blagi	46,7%			44,4%			30,2%			40,0%			
	Umjereni	15,0%			31,5%			33,3%			30,0%			
	Teški	5,0%			1,9%			9,5%			10,0%			

Od parametara ekstrapoliranih iz nalaza funkcijskog testiranja, između PVR skupina postojale su razlike u hodnoj pruzi na 6MWT-u. Niža hodna pruga je bila prisutna među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije.

**Tablica 5.130. Razlike u elektrokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.**

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a												P
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Osnovni ritam u EKG-u	SR	66,1%			62,7%			66,1%			61,7%			0,824
	FA	29,0%			20,3%			24,2%			28,3%			
	Ritam ES	4,8%			16,9%			9,7%			10,0%			
Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a			78,08	11,82		74,39	11,95		77,89	13,98		74,00	15,38	0,119
Broj VES u Holteru EKG-a			2120,05	4035,54		1910,40	3184,20		3478,62	6258,09		2476,27	4474,79	0,357
Broj nsVT-a u Holteru EKG-a			24,73	76,98		3,85	9,37		25,46	117,38		32,77	129,44	0,136
RBBB u EKG-u	Ne	93,3%			91,8%			93,7%			81,3%			0,034
	Da	6,7%			8,2%			6,3%			18,7%			
LBBB u EKG-u	Ne	68,0%			53,4%			57,0%			56,0%			0,281
	Da	32,0%			46,6%			43,0%			44,0%			

Od parametara ekstrapoliranih iz elektrokardiografskih nalaza, između PVR skupina su postojale razlike u učestalosti RBBB-a, koji je najčešće bio prisutan među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije.

**Tablica 5.131.** Razlike u ehokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.

	Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a												
	1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			P
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
LVIDd [mm]		69,48	11,68		74,97	10,24		72,95	8,41		71,01	9,69	0,010
EFLV [%]		22,52	7,86		19,70	7,09		20,30	5,40		21,29	5,93	0,082
Stupanj DD-a		2,25	0,90		2,66	0,60		2,81	0,46		2,82	0,40	<0,001
FAC [%]		22,33	8,16		25,34	7,48		21,75	6,82		23,26	9,63	0,247
TAPSE [mm]		14,06	4,54		14,64	5,95		12,66	3,95		11,91	3,88	0,006
Stupanj MR-a		1,45	0,94		1,66	0,74		1,78	0,91		1,89	0,84	0,022
Stupanj TR-a		0,99	0,94		1,18	0,87		1,32	0,94		1,35	0,82	0,022

Između PVR skupina su postojale razlike u sljedećim parametrima ekstrapoliranim iz ehokardiografskih nalaza: u veličini LV-a, u dijastoličkoj funkciji LV-a, u longitudinalnoj funkciji RV-a, te u stupnju MR-a i TR-a. Veće dimenzije LV-a, lošija dijastolička funkcija LV-a, lošija longitudinalna funkcija RV-a, te viši stupanj MR-a i TR-a su bili prisutni među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije.

**Tablica 5.132.** Razlike u laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.

	Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a												
	1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			P
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Hb [g/L]		137,26	16,59		141,58	14,54		137,00	16,11		143,65	16,55	0,036
Trombociti [x10 <sup>9</sup> /L]		197,99	68,55		204,74	68,38		201,99	76,21		199,09	56,65	0,857
Kreatinin [μmol/L]		123,82	53,89		126,51	39,10		126,25	80,49		135,88	89,27	0,479
GFR [ml/min.]		66,77	30,99		55,89	26,20		58,46	21,49		52,88	28,21	0,030
Ureja [mmol/L]		8,50	3,94		9,74	4,00		9,45	4,56		10,70	6,16	0,011
Bilirubin [μmol/L]		19,15	11,94		22,96	13,89		29,62	26,80		29,26	21,17	0,012
AST [U/L]		42,51	53,59		43,11	46,91		201,58	1021,69		114,45	635,72	0,849
ALT [U/L]		71,76	202,20		96,19	302,22		196,06	835,05		108,88	627,52	0,643
GGT [U/L]		72,68	62,96		94,33	84,44		123,97	114,50		129,49	151,79	0,001
ALP [U/L]		81,87	32,04		90,00	48,00		92,92	38,92		105,62	53,37	0,016
LDH [U/L]		221,27	85,02		246,78	166,44		247,36	168,19		279,00	301,35	0,408
CK [U/L]		112,93	92,25		119,86	129,44		114,96	160,10		159,88	697,10	0,022
CRP [mg/L]		5,97	7,03		7,70	7,40		7,74	7,01		9,24	8,96	0,011
Troponin T [ng/L]		31,24	29,45		38,88	50,36		34,00	27,92		42,87	30,83	0,001
NT-proBNP [ng/L]		4969,36	6415,14		5528,37	5034,37		6479,91	7325,30		6589,53	6614,66	0,013

Između PVR skupina su postojale razlike u sljedećim parametrima ekstrapoliranim iz laboratorijskih nalaza: u koncentracijama Hb-a, u serumskim koncentracijama ureje i bilirubina, u vrijednostima jetrenih enzima (GGT-a, ALP-a), u vrijednostima CRP-a, te u serumskim razinama troponina T i NT-proBNP-a. Više vrijednosti Hb-a, lošija bubrežna funkcija, značajnija jetrena lezija, više vrijednosti CRP-a, te više razine troponina T i NT-proBNP-a su bile prisutne među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije.

**Tablica 5.133.** Razlike u hemodinamskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.

	Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a												
	1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			P
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Sistolički sistemski tlak [mmHg]		107,60	14,12		107,12	11,73		107,59	13,27		107,55	14,27	0,993
Dijastolički sistemski tlak [mmHg]		70,83	9,36		71,79	9,44		71,02	8,85		72,38	10,28	0,869
Srednji sistemski tlak [mmHg]		82,99	9,39		83,52	9,14		82,86	8,58		83,97	10,65	0,952
RAP [mmHg]		10,62	5,37		11,37	5,56		14,09	6,85		14,99	6,35	<0,001
PCWP [mmHg]		21,01	9,32		24,31	9,01		26,78	8,77		28,26	7,96	<0,001
TPG [mmHg]		5,51	2,52		8,56	2,31		12,35	3,31		18,76	5,63	<0,001
Sistolički PAP [mmHg]		40,08	12,81		48,96	13,99		57,67	13,13		69,92	14,70	<0,001
Dijastolički PAP [mmHg]		20,27	7,63		24,21	7,51		29,25	7,82		34,99	7,54	<0,001
Srednji PAP [mmHg]		27,37	8,95		32,87	9,01		39,13	8,82		47,02	8,83	<0,001
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		2,16	0,61		1,80	0,41		1,67	0,39		1,50	0,32	<0,001
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1435,29	480,50		1672,97	480,57		1735,17	468,00		2049,97	624,57	<0,001
ΔPVR [WU]		-0,01	0,38		-0,14	1,82		-1,79	1,07		-2,94	2,41	0,001
ΔPVR [%]		-6,78	26,72		-0,63	69,95		-44,51	26,13		-40,74	25,04	0,114
ΔTPG [mmHg]		1,67	2,21		-3,00	5,10		-3,24	4,87		-4,58	5,46	0,041
ΔTPG [%]		45,83	56,72		-28,10	46,18		-22,80	38,08		-22,93	26,30	0,057

Između PVR skupina su postojale razlike u sljedećim parametrima ekstrapoliranim iz nalaza desnostrane kateterizacije srca: tlakovima punjenja obje klijetke, srčanom minutnom volumenu, te transpulmonalnom gradijentu. Viši tlakovi punjenja obje klijetke, niži srčani minutni volumen, te više vrijednosti transpulmonalnog gradijenta su bili prisutni među bolesnicima u višim kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije.

**Tablica 5.134. Razlike u ishodima između skupina bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR -a.**

		Skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednostima PVR-a												P
		1.kvartila			2.kvartila			3.kvartila			4.kvartila			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	73,1%			73,1%			70,4%			73,1%			0,974
	Da	26,9%			26,9%			29,6%			26,9%			
Unutarbolnička smrtnost	Ne	97,4%			88,5%			95,1%			94,9%			0,107
	Da	2,6%			11,5%			4,9%			5,1%			
Terapijski modaliteti	Med.th.	56,4%			53,8%			46,9%			48,7%			0,085
	HTx	38,5%			35,9%			35,8%			19,2%			
	LVAD	5,1%			10,3%			17,3%			32,1%			
Sveukupna smrtnost	Ne	81,1%			70,5%			63,8%			48,6%			<0,001
	Da	18,9%			29,5%			36,3%			51,4%			
Smrtnost prema uzrocima	0	81,1%			70,5%			64,6%			50,0%			0,002
	HF	6,8%			20,5%			17,7%			28,6%			
	Ne-HF	12,2%			9,0%			17,7%			21,4%			
Postimplantacijski RHF	Ne	75,0%			50,0%			50,0%			48,0%			0,801
	Da	25,0%			50,0%			50,0%			52,0%			
Posttransplantacijski RHF	Ne	76,7%			67,9%			55,2%			66,7%			0,382
	Da	23,3%			32,1%			44,8%			33,3%			

Od različitih ishoda, PVR skupine su se razlikovale jedino po pojavnosti sveukupne i HF-vezane smrtnosti, a koje su bile najučestalije među bolesnicima u najvišoj kvartili vrijednosti plućne vaskularne rezistencije prema mjerenjima iz inicijalne hospitalizacije.

## 5.8. RAZLIKE IZMEĐU SKUPINA BOLESNIKA STRATIFICIRANIH PO REVERZIBILNOSTI PLUĆNE VASKULARNE REZISTENCIJE

Cjelokupna istraživana populacija je podijeljena u skupine po reverzibilnosti PVR-a. Reverzibilnost je definirana kao pad za 50% od početnih vrijednosti ili kao pad na apsolutne vrijednosti ispod 3 WU. Navedene skupine su uspoređivane prema:

- 1) Kliničkim karakteristikama, koje su uključivale:
  - spol, dob, BMI, te anamnestičke podatke o arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti, KOPB-u i malignoj bolesti;
  - etiologiju CHF-a, NYHA razred, anamnestičke podatke o RHF-u, akutizaciju CHF-a kao razlog za inicijalnu prezentaciju, prethodnu terapiju ACE inhibitorom, beta-blokatorom, MRA-om, furosemidom, ASK-om i statinom;
- 2) Nalazima funkcijskog testiranja, koji su uključivali:
  - hodnu prugu na 6MWT-u i  $\max\text{VO}_2$  na spiroergometrijskom testiranju;
  - stupanj opstruktivnih i restriktivnih smetnji ventilacije, te poremećaja CO difuzije;
- 3) Elektrokardiografskim nalazima, koji su uključivali:
  - osnovni ritam, te prisutnost RBBB-a ili LBBB-a u EKG-u;
  - prosječnu frekvenciju klijetki, broj VES i broj nsVT-a u Holteru EKG-a;
- 4) Ehokardiografskim nalazima, koji su uključivali:
  - LVIDd, EFLV, stupanj DD-a, FAC, TAPSE, stupanj MR-a i TR-a;
- 5) Laboratorijskim nalazima, koji su uključivali:
  - Hb, trombocite, kreatinin, GFR, ureja, bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CK, CRP, troponin T i NT-proBNP;
- 6) Hemodinamskim nalazima, koji su uključivali:
  - Sistolički, dijastolički i srednji sistemski tlak, RAP, PCWP, TPG, CI, PVR, SVR,  $\Delta\text{PVR}$ ,  $\Delta\text{TPG}$ .
- 7) Ishodima, koji su uključivali:
  - Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji, unutarbolničku smrtnost, terapijske modalitetete, sveukupnu smrtnost, smrtnost prema uzrocima, postimplantacijski i posttransplantacijski RHF.

U Tablicama 5.135.-5.142. su prikazane razlike između skupina stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a. Osim ovdje prikazanih rezultata, ekstenzivnom analizom je isključeno postojanje značajne i klinički relevantne razlike u drugim parametrima između ovih skupina.



**Tablica 5.135. Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a (prvi dio)**

		Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						P
		Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Spol	Muškarci	65,8%			87,5%			0,012
	Žene	34,2%			12,5%			
Dob [godine]			59,06	7,32		58,44	8,74	0,926
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			27,48	5,04		27,33	4,94	0,978
Arterijska hipertenzija u anamnezi	Ne	36,8%			33,9%			0,773
	Da	63,2%			66,1%			
Šećerna bolest u anamnezi	Ne	63,2%			60,7%			0,575
	NIDDM	28,9%			21,4%			
	IDDM	7,9%			17,9%			
KOPB u anamnezi	Ne	57,9%			67,9%			0,326
	Da	42,1%			32,1%			
Maligna bolest u anamnezi	Ne	81,6%			83,9%			0,767
	Da	18,4%			16,1%			

**Tablica 5.136.** Razlike u kliničkim karakteristikama između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a (drugi dio).

		Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						P
		Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Ishemijska etiologija CHF	Ne	55,3%			57,1%			0,858
	Da	44,7%			42,9%			
NYHA razred	III	73,7%			67,9%			0,547
	IV	26,3%			32,1%			
RHF u anamnezi	Ne	39,5%			48,2%			0,405
	Da	60,5%			51,8%			
Prezentacija akutizacijom CHF-a	Ne	68,4%			66,1%			0,813
	Da	31,6%			33,9%			
ACE inhibitor u terapiji	Ne	36,8%			53,6%			0,113
	Da	63,2%			46,4%			
Beta-blokator u terapiji	Ne	18,4%			21,4%			0,723
	Da	81,6%			78,6%			
MRA u terapiji	Ne	18,4%			12,5%			0,431
	Da	81,6%			87,5%			
Doza furosemida u terapiji [mg]			209,47	153,56		230,94	197,74	0,827
ASK u terapiji	Ne	63,2%			60,7%			0,812
	Da	36,8%			39,3%			
Statin u terapiji	Ne	52,6%			50,0%			0,803
	Da	47,4%			50,0%			

Od kliničkih karakteristika, između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a postojale su razlike isključivo u spolu. Naime, plućna vaskularna rezistencija je bila češće ireverzibilno povišena među ženama.

**Tablica 5.137.** Razlike u nalazima funkcijskog testiranja između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a.

		Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						
		Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			P
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Hodna pruga na 6MWT-u [m]			333,81	102,14		356,00	111,48	0,410
maxVO <sub>2</sub> [mL/kg/min.]			12,22	1,35		13,53	1,95	0,053
Stupanj opstruktivnih smetnji ventilacije	0	50,0%			70,2%			0,182
	Blage	33,3%			12,8%			
	Umjerene	16,7%			17,0%			
	Teške	0%			0%			
Stupanj restriktivnih smetnji ventilacije	0	20,8%			44,7%			0,004
	Blage	37,5%			44,7%			
	Umjerene	33,3%			10,6%			
	Teške	8,3%			0,0%			
Poremećaj CO difuzije	0	19,0%			19,6%			0,189
	Blage	28,6%			47,8%			
	Umjerene	33,3%			26,1%			
	Teške	19,0%			6,5%			

Od parametara ekstrapoliranih iz nalaza funkcijskog testiranja, između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a postojale su razlike u stupnju restriktivnih smetnji ventilacije. Naime, viši stupnjevi restriktivnih smetnji ventilacije su bili učestaliji među bolesnicima s ireverzibilno povišenom plućnom vaskularnom rezistencijom.

**Tablica 5.138.** Razlike u elektrokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a.

		Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						P
		Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Osnovni ritam u EKG-u	SR	63,0%			57,8%			0,616
	FA	29,6%			31,1%			
	Ritam ES	7,4%			11,1%			
Prosječna frekvencija klijetki u Holteru EKG-a			73,89	14,94		75,27	15,04	0,684
Broj VES u Holteru EKG-a			2255,67	3892,50		3666,42	7629,98	0,898
Broj nsVT-a u Holteru EKG-a			17,26	67,41		57,02	191,79	0,581
RBBB u EKG-u	Ne	84,2%			84,6%			0,958
	Da	15,8%			15,4%			
LBBB u EKG-u	Ne	55,3%			57,7%			0,819
	Da	44,7%			42,3%			

Nije bilo razlike između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a u ispitivanim parametrima ekstrapoliranim iz elektrokardiografskih nalaza.

**Tablica 5.139.** Razlike u ehokardiografskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a.

		Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						P
		Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
LVIDd [mm]			71,61	10,59		72,24	9,08	0,816
EFLV [%]			21,51	5,20		20,13	5,72	0,252
Stupanj DD-a			2,81	0,38		2,84	0,50	0,216
FAC [%]			26,19	9,87		20,90	7,01	0,061
TAPSE [mm]			12,12	4,13		12,76	4,24	0,406
Stupanj MR-a			1,64	0,85		1,87	0,81	0,211
Stupanj TR-a			1,24	0,86		1,38	0,92	0,383

Nije bilo razlike između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a u ispitivanim parametrima ekstrapoliranim iz ehokardiografskih nalaza.

**Tablica 5.140. Razlike u laboratorijskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a.**

	Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						P
	Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Hb [g/L]		141,53	17,05		139,61	18,06	0,703
Trombociti [x10 <sup>9</sup> /L]		184,97	47,65		211,71	69,23	0,085
Kreatinin [μmol/L]		148,84	132,93		138,29	82,80	0,202
GFR [ml/min.]		62,81	34,67		55,53	22,47	0,703
Ureja [mmol/L]		11,21	5,86		9,93	4,55	0,274
Bilirubin [μmol/L]		28,24	22,70		22,24	14,46	0,266
AST [U/L]		42,82	51,51		142,16	742,95	0,258
ALT [U/L]		39,27	38,14		135,59	739,46	0,222
GGT [U/L]		148,15	154,08		118,08	147,75	0,210
ALP [U/L]		102,81	42,30		96,44	53,37	0,232
LDH [U/L]		263,69	161,62		261,71	329,98	0,230
CK [U/L]		246,00	984,62		92,46	67,78	0,348
CRP [mg/L]		9,69	9,74		8,54	8,33	0,552
Troponin T [ng/L]		44,21	34,02		39,98	24,95	0,737
NT-proBNP [ng/L]		7546,52	8931,30		6360,10	6988,81	0,571

Nije bilo razlike između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a u ispitivanim parametrima ekstrapoliranima iz laboratorijskih nalaza.

**Tablica 5.141. Razlike u hemodinamskim nalazima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a.**

	Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						P
	Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			
	Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Sistolički sistemski tlak [mmHg]		113,32	15,77		108,84	14,73	0,128
Dijastolički sistemski tlak [mmHg]		72,24	11,60		71,96	8,67	0,889
Srednji sistemski tlak [mmHg]		85,93	11,51		83,87	9,03	0,281
RAP [mmHg]		13,41	6,54		15,02	6,51	0,258
PCWP [mmHg]		69,08	16,50		65,11	12,04	0,289
Sistolički PAP [mmHg]		32,26	8,61		32,98	6,72	0,584
Dijastolički PAP [mmHg]		44,86	10,36		43,90	7,56	0,773
Srednji PAP [mmHg]		26,95	9,23		28,50	7,06	0,329
TPG [mmHg]		17,91	5,11		15,40	6,04	0,013
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]		1,66	0,33		1,64	0,49	0,432
PVR [WU]		5,88	1,71		5,20	2,71	0,004
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]		1937,06	498,26		1859,64	681,91	0,229
ΔTPG [mmHg]		-1,03	4,15		-6,04	5,02	<0,001
ΔTPG [%]		-3,76	23,35		-34,30	33,81	<0,001

Od parametara ekstrapoliranih iz nalaza desnostrane kateterizacije srca, između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a su postojale razlike isključivo u vrijednostima i reverzibilnosti transpulmonalnog gradijenta. Naime, više vrijednosti i manja reverzibilnost transpulmonalnog gradijenta je bila prisutna među bolesnicima s ireverzibilno povišenom plućnom vaskularnom rezistencijom.

**Tablica 5.142.** Razlike u ishodima između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR -a.

		Skupine bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a						P
		Bolesnici s ireverzibilnim PVR			Bolesnici s reverzibilnim PVR			
		Udio	Prosjek	SD	Udio	Prosjek	SD	
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	76,3%			75,0%			0,885
	Da	23,7%			25,0%			
Unutarbolnička smrtnost	Ne	97,4%			92,9%			0,341
	Da	2,6%			7,1%			
Terapijski modaliteti	Med.th.	55,3%			44,6%			0,818
	HTx	7,9%			39,3%			
	LVAD	36,8%			16,1%			
Sveukupna smrtnost	Ne	47,1%			58,2%			0,309
	Da	52,9%			41,8%			
Smrtnost prema uzrocima	0	48,5%			59,3%			0,392
	HF	30,3%			22,2%			
	Ne-HF	21,2%			18,5%			
Postimplantacijski RHF	Ne	50,0%			55,6%			0,799
	Da	50,0%			44,4%			
Posttransplantacijski RHF	Ne	66,7%			68,2%			0,959
	Da	33,3%			31,8%			

Nije bilo razlike između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a niti u primjenjivanim terapijskim modalitetima niti u ispitivanim ishodima.

## 5.9. ULOGA DESNE KLIJETKE U PLUĆNOJ HIPERTENZIJ I PLUĆNOJ VASKULARNOJ REZISTENCIJI U BOLESNIKA S LJEVOSTRANIM SRČANIM ZATAJIVANJEM

Za potrebe analize, funkcija RV-a je okarakterizirana nizom hemodinamskim parametara izmjerenih u ehokardiografskoj studiji i prilikom desnostrane kateterizacije srca. Navedeni su uključivali:

- TAPSE, FAC i EFRV;
- Globalni 2D *strain* slobodne stijenke RV-a (RV GLS);
- Indeksirani udarni rad desne klijetke (RVSWI).

Točnost ehokardiografske procjene RVEDV-a i EFRV-a je objektivizirana analizom međudnosa dobivenih vrijednosti s onima određenima MRI-jom (Tablica 5.143.).

**Tablica 5.143.** Međudnosi ehokardiografski procijenjenih i MRI-jom određenih parametara veličine i funkcije RV-a.

	MRI-jom određen RVEDV		MRI-jom određen RVESV		MRI-jom određen EFRV	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P
Ultrazvučno procijenjen RVEDV	0,485	0,002	/		/	
Ultrazvučno procijenjen RVESV	/		0,573	<0,001	/	
Ultrazvučno procijenjen EFRV	/		/		0,626	<0,001

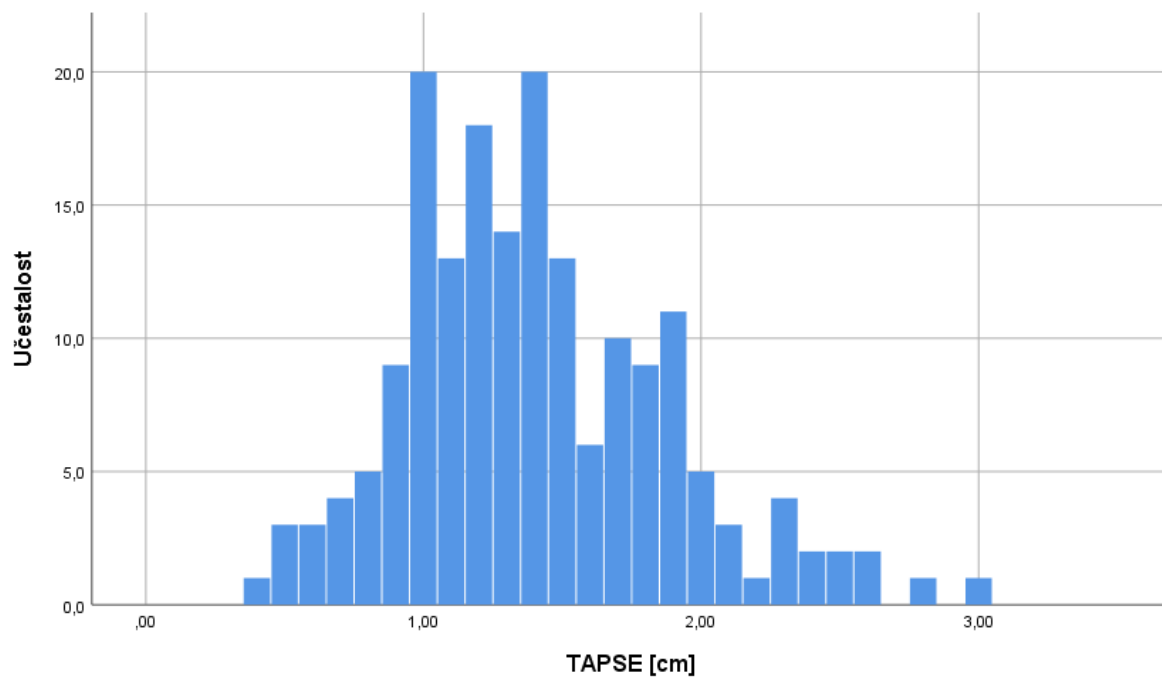
Prikazani međudnosi govore u prilog visokog stupnja korelacije ehokardiografski procijenjenih i MRI-jom određenih parametara veličine i funkcije RV-a.

Prosječne vrijednosti parametara funkcije RV-a su prikazane u Tablici 5.144., a distribucija parametara u populaciji bolesnika na Slikama 5.146.-5.150.

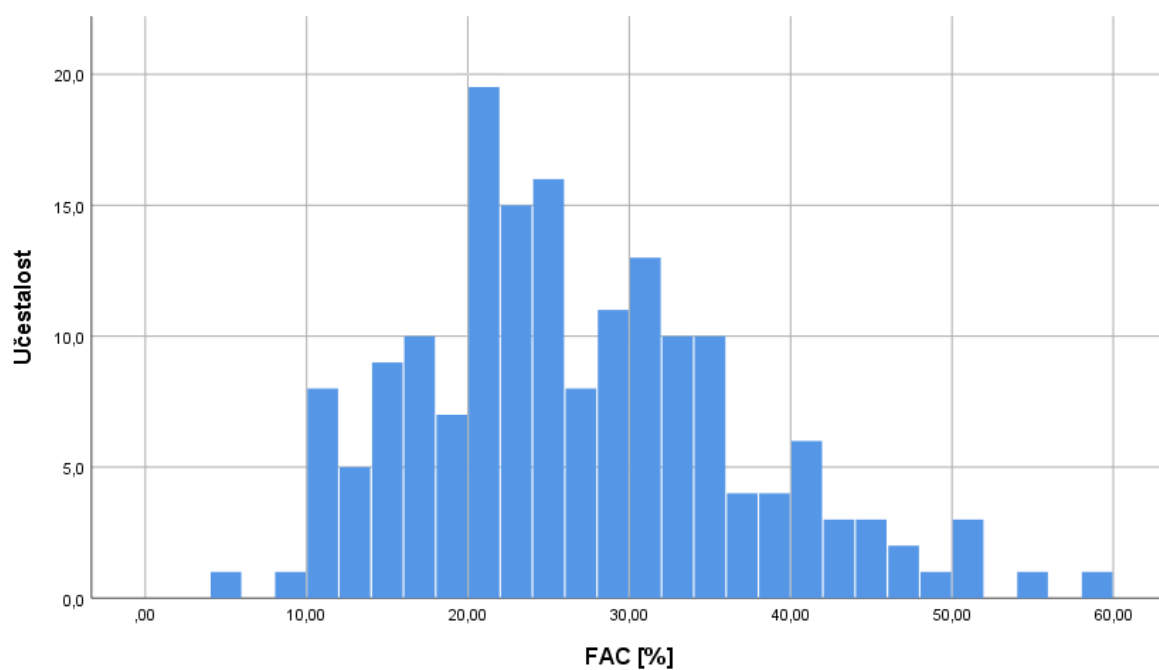
**Tablica 5.144.** Prosječne vrijednosti parametara funkcije RV-a.

	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
TAPSE [cm]	1,40	0,48	0,40	3,00
FAC [%]	26,02	9,96	5,00	58,00
EFRV [%]	34,35	11,24	10,31	67,22
RV GLS [%]	-10,88	5,44	-31,80	-0,50
RVSWI [g×m/otkucaju/m <sup>2</sup> ]	7,02	3,48	0,50	24,82

Prosječne vrijednosti prikazanih pokazatelja govore u prilog blago do umjereno narušene longitudinalne, radijalne i globalne sistoličke funkcije RV-a, uz očuvan njegov indeks rada.

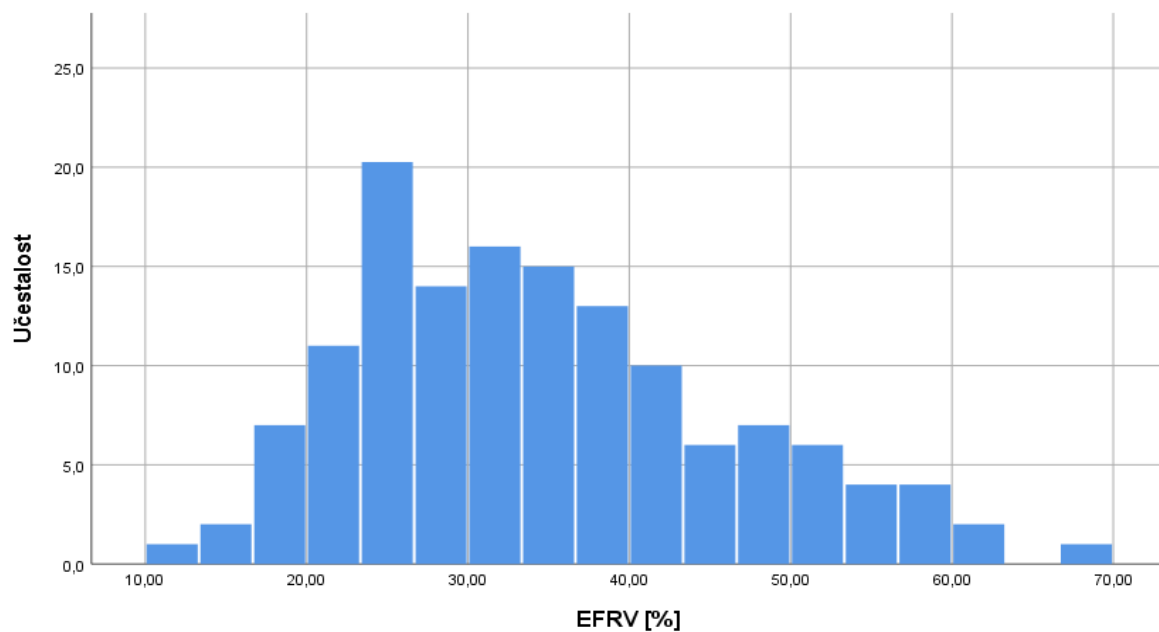


**Slika 5.146.** Distribucija vrijednosti TAPSE-a u istraživanoj populaciji bolesnika.

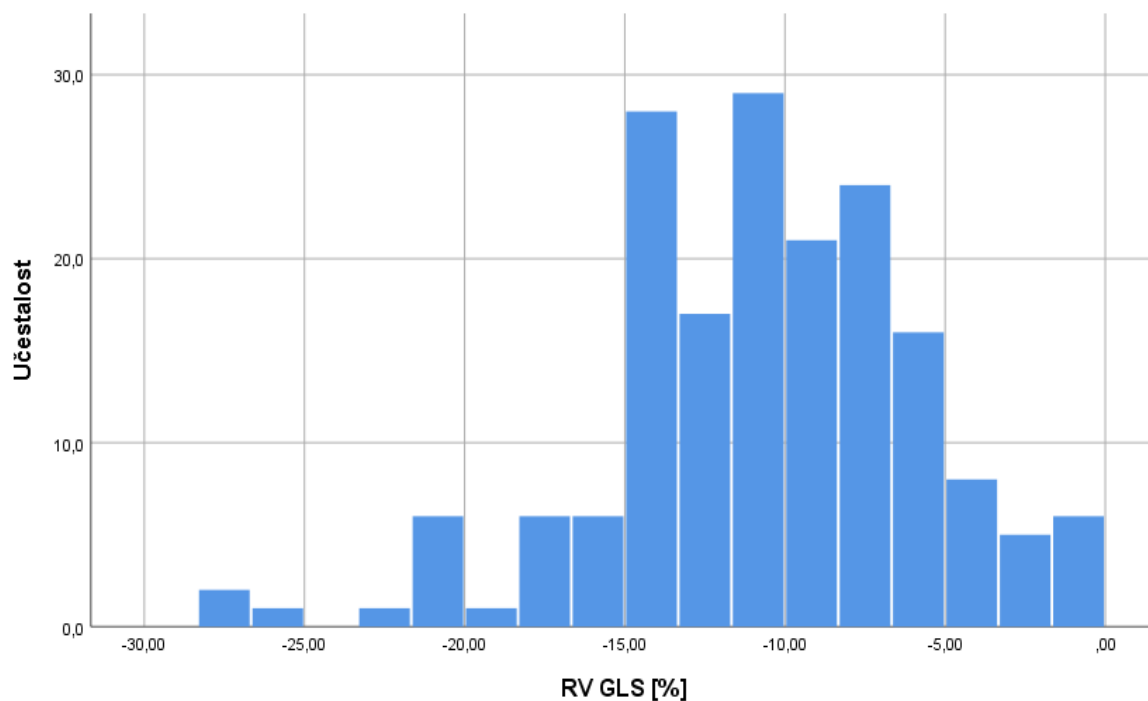


**Slika 5.147.** Distribucija vrijednosti FAC-a u istraživanoj populaciji bolesnika.

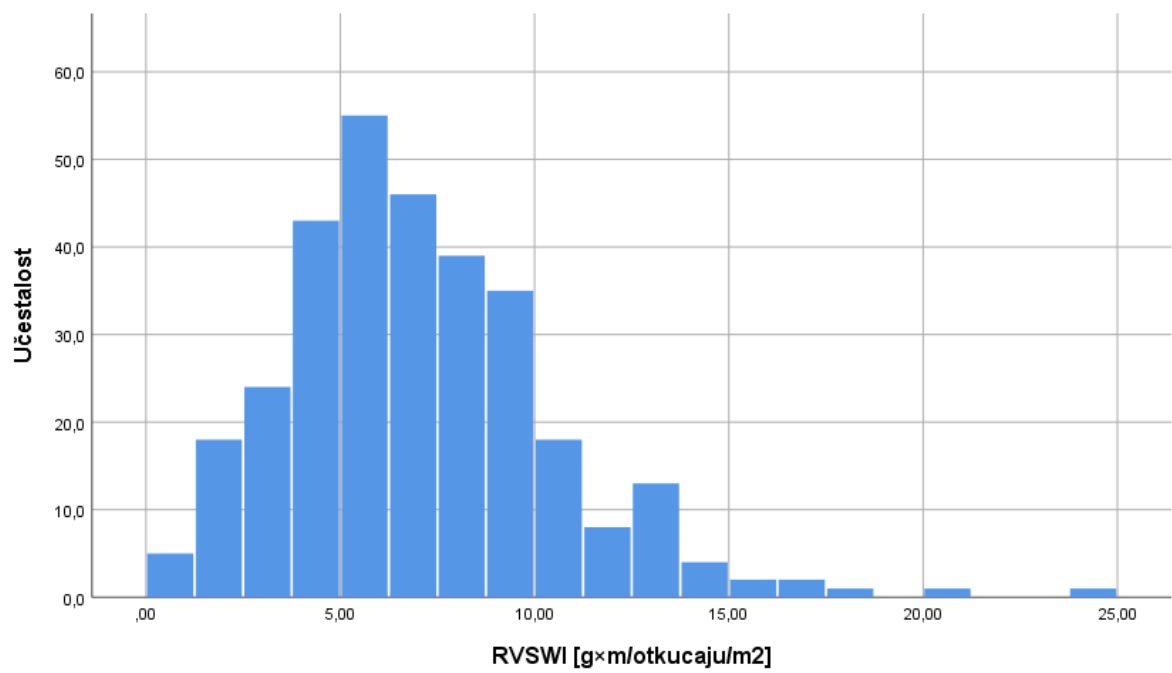




**Slika 5.148.** Distribucija vrijednosti EFRV-a u istraživanoj populaciji bolesnika.



**Slika 5.149.** Distribucija vrijednosti RV GLS-a u istraživanoj populaciji bolesnika.



**Slika 5.150.** Distribucija vrijednosti RSVWI-ja u istraživanoj populaciji bolesnika.

### 5.9.1. Međuodnosi pokazatelja funkcije desne klijetke i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije

Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije su prikazani u Tablicama 5.145.-5.146. Grafički prikaz regresijskih analiza odabranih međuodnosa je prikazan na Slikama 5.151.-5.169.

**Tablica 5.145. Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , NS-nesignifikantno**

	TAPSE		FAC		EFRV		RV GLS		RVSWI		RVEDV		RAA		Trikuspid. reg. vol.	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
TAPSE	/	/	0,442**	<0,001	0,418**	<0,001	-0,463**	<0,001	NS	NS	-0,272**	<0,001	-0,325**	<0,001	-0,224**	0,003
FAC	0,442**	<0,001	/	/	0,966**	<0,001	-0,435**	<0,001	NS	NS	-0,670**	<0,001	-0,439**	<0,001	-0,164*	0,028
EFRV	0,418**	<0,001	0,966**	<0,001	/	/	-0,403**	<0,001	NS	NS	-0,727**	<0,001	-0,469**	<0,001	NS	NS
RV GLS	-0,463**	<0,001	-0,435**	<0,001	-0,403**	<0,001	/	/	NS	NS	0,165*	0,028	0,181*	0,016	NS	NS
RVSWI	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	/	/	NS	NS	NS	NS	-0,184*	0,013

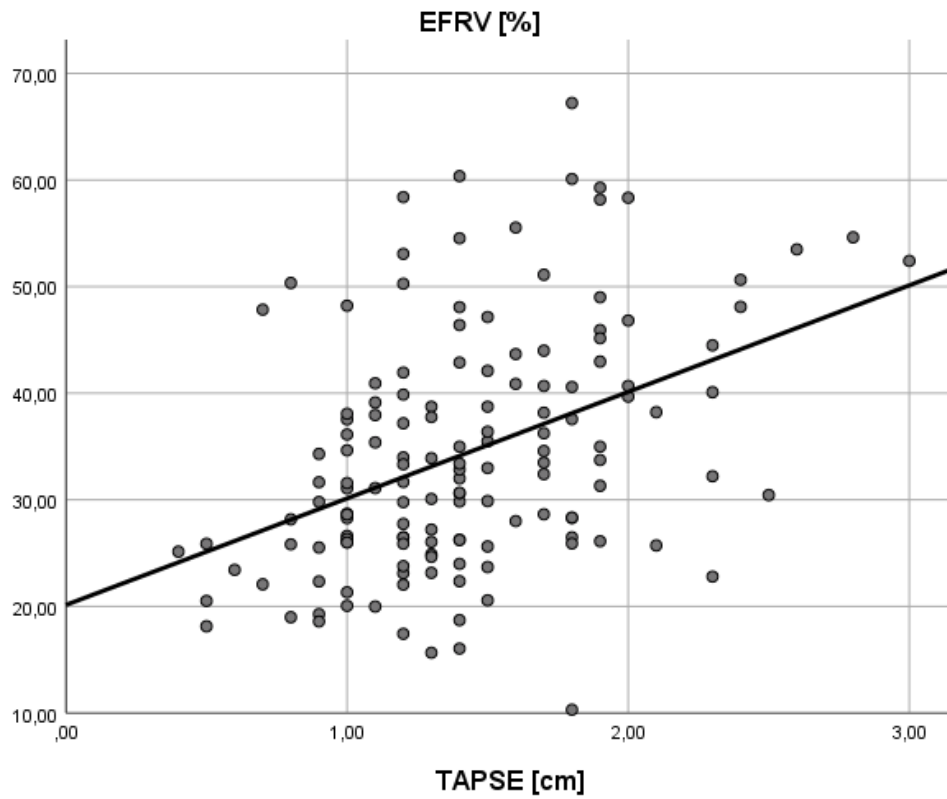
Dakle, svi pokazatelji sistoličke funkcije RV-a (izuzev indeksa rada) su međusobno visokoznačajno pozitivno korelirali. Očekivano parametri veličine desnostranih srčanih šupljina su negativno korelirali s pokazateljima sistoličke funkcije RV-a. Trikuspidni regurgitirajući volumen je pak negativno korelirao s vrijednostima TAPSE-a i FAC-a, te s indeksom rada RV-a.

**Tablica 5.146. Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a i LV-a. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , NS-nesignifikantno**

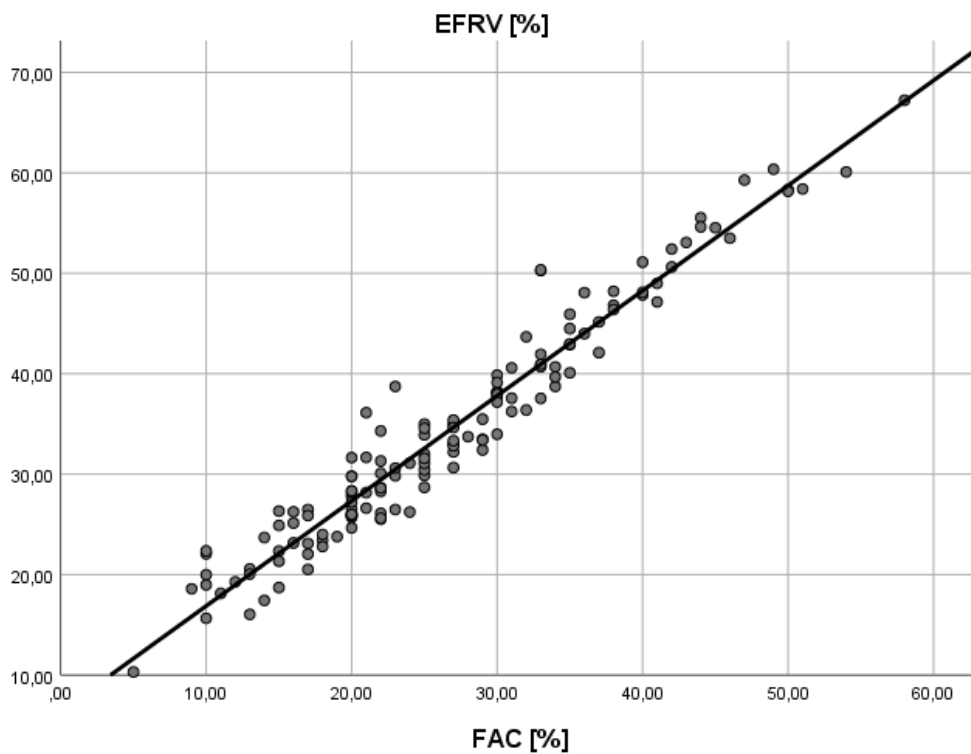
	EFLV		LV GLS		LVEDV		LAVI		Brzina E vala		E/A		E/E'		Mitralni reg. vol.	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
TAPSE	0,238**	0,001	-0,220**	0,003	NS	NS	-0,191*	0,010	NS	NS	-0,314**	0,001	NS	NS	NS	NS
FAC	0,356**	<0,001	-0,225**	0,002	-0,293**	<0,001	-0,356**	<0,001	NS	NS	-0,325**	<0,001	NS	NS	-0,217**	0,003
EFRV	0,298**	<0,001	-0,195*	0,019	-0,307**	<0,001	-0,394**	<0,001	-0,187*	0,025	-0,372**	<0,001	NS	NS	-0,263**	0,001
RV GLS	-0,224**	0,003	0,330**	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,272**	0,004	NS	NS	NS	NS
RVSWI	NS	NS	NS	NS	0,198**	0,008	0,154*	0,039	0,289**	<0,001	NS	NS	0,252**	0,006	NS	NS

Dakle, pokazatelji sistoličke funkcije objiju klijetki (izuzev indeksa rada RV-a) su visokoznačajno pozitivno korelirali. Parametri veličine lijevostranih srčanih šupljina su negativno korelirali s pokazateljima radijalne funkcije i indeksom rada RV-a. Parametri DD-a su negativno korelirali s različitim pokazateljima funkcije RV-a. Mitralni regurgitirajući volumen je pak negativno korelirao s pokazateljima rad. funkcije RV-a.

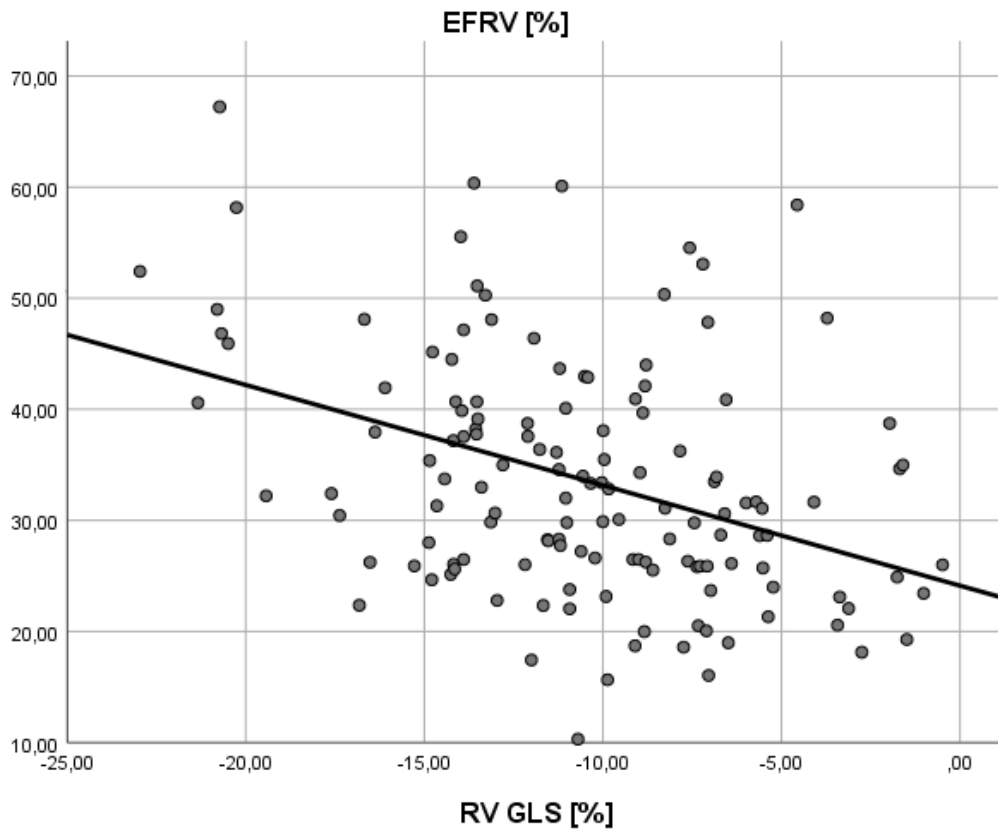
A) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti EFRV-a o drugim ehokardiografskim parametrima



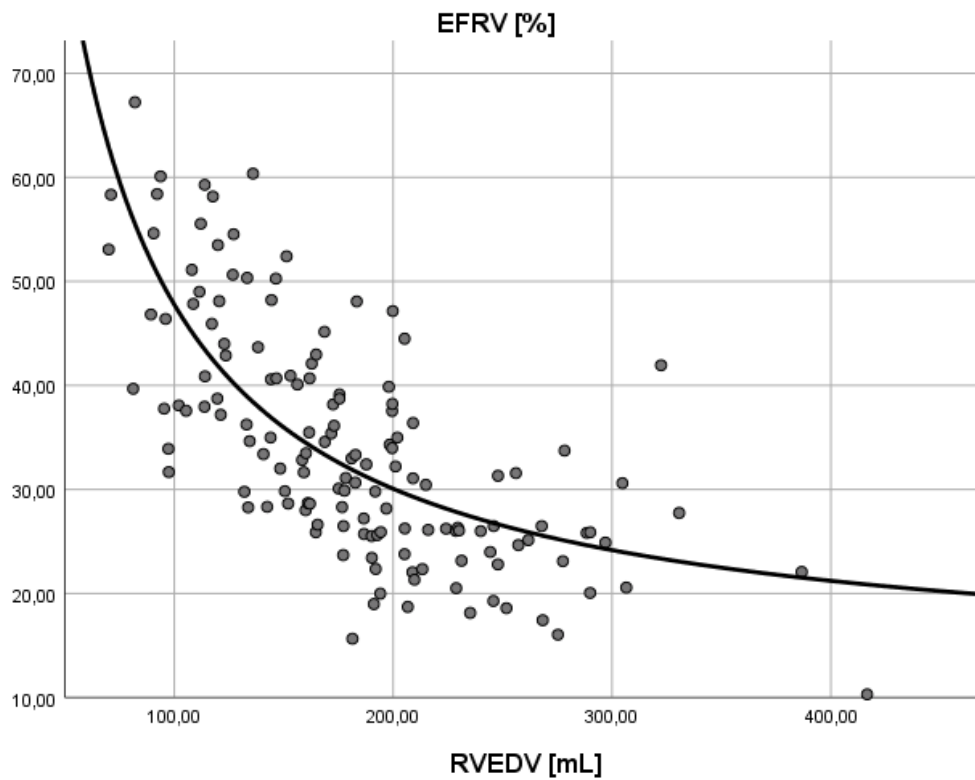
**Slika 5.151.** Linearni regresijski odnos EFRV-a i TAPSE-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,176$ ).



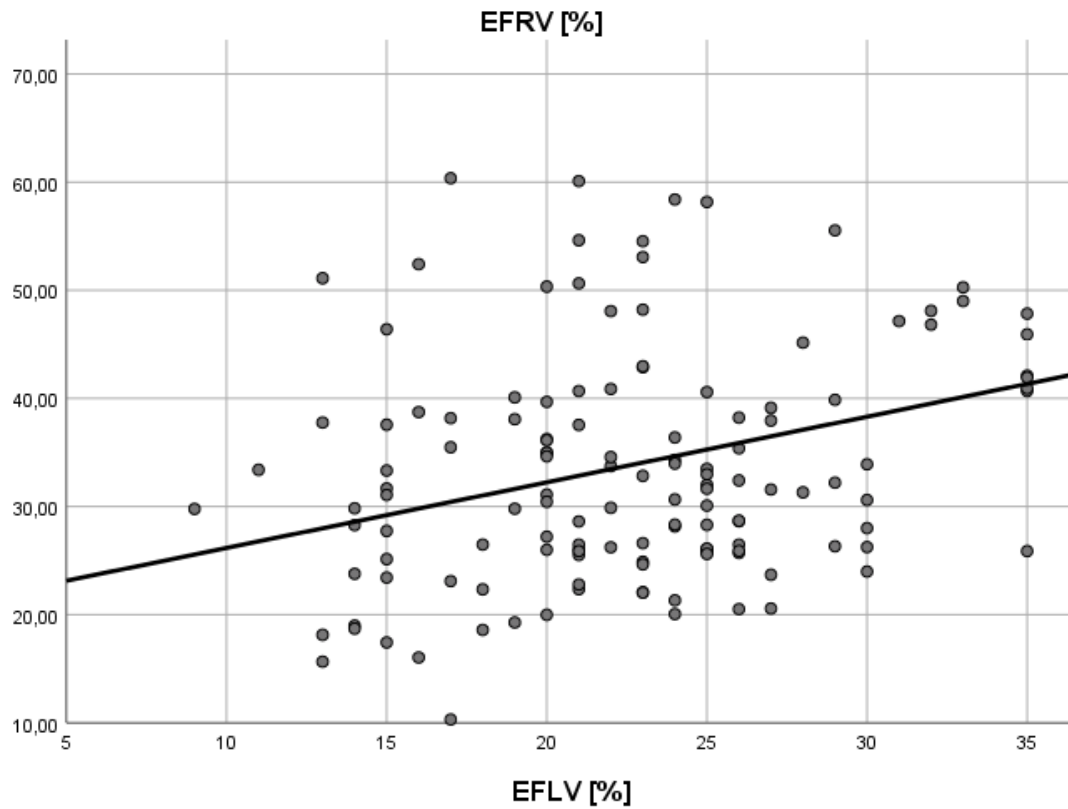
**Slika 5.152.** Linearni regresijski odnos EFRV-a i FAC-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,943$ ).



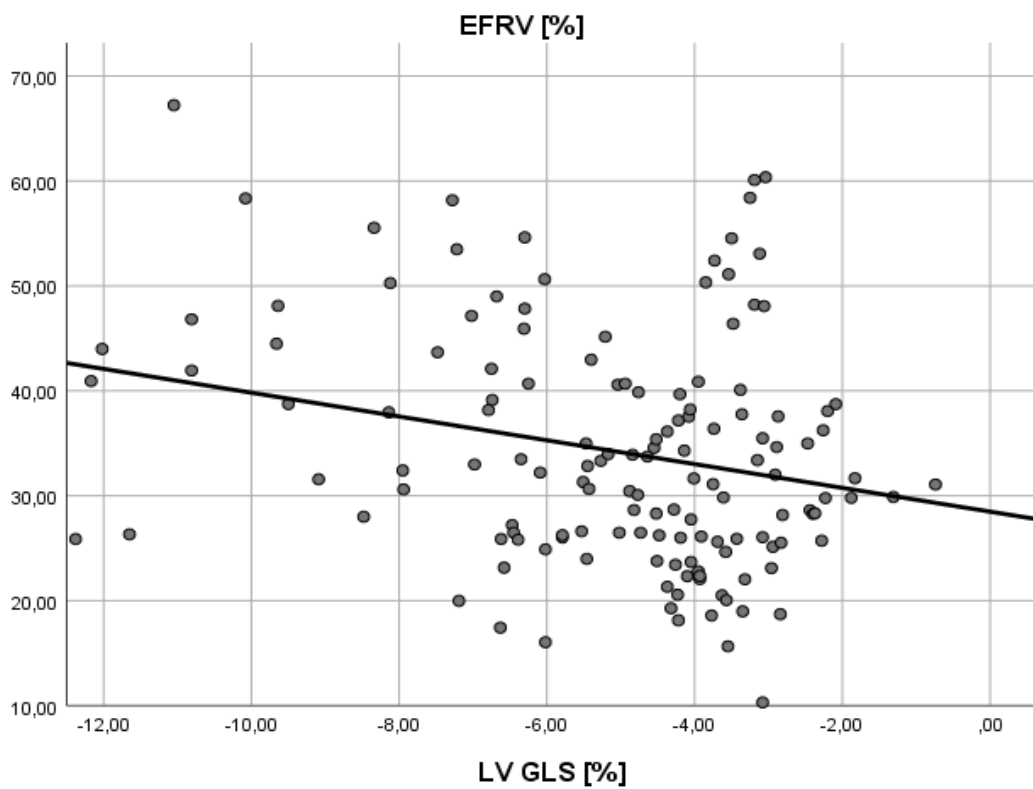
**Slika 5.153.** Linearni regresijski odnos EFRV-a i RV GLS-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,213$ ).



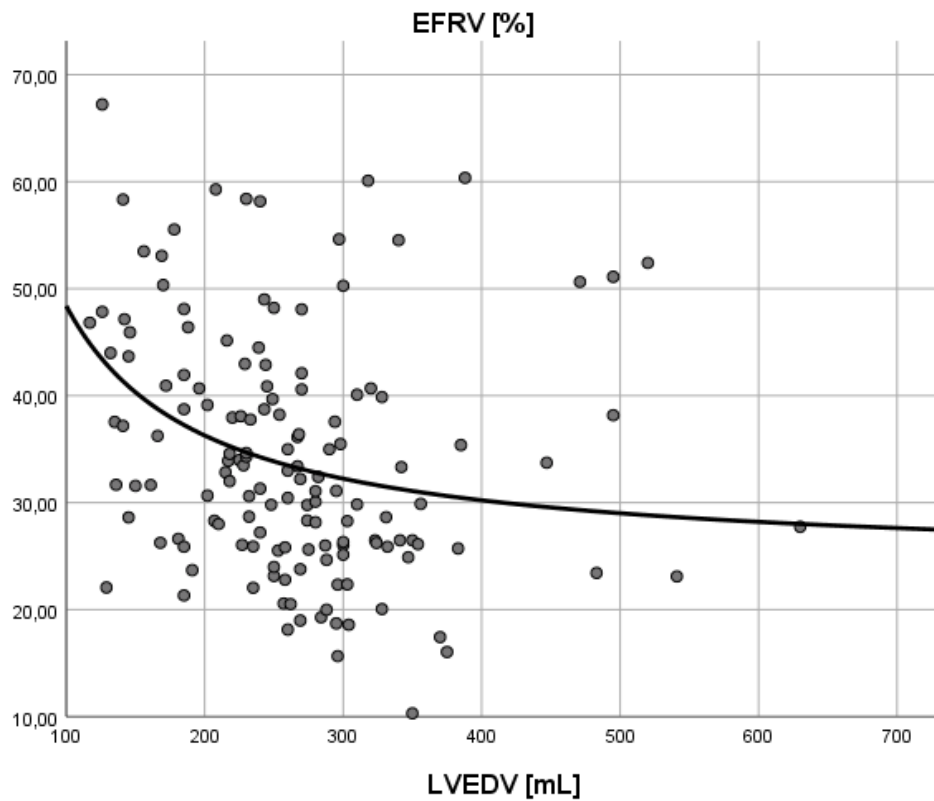
**Slika 5.154.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i RVEDV-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,516$ ).



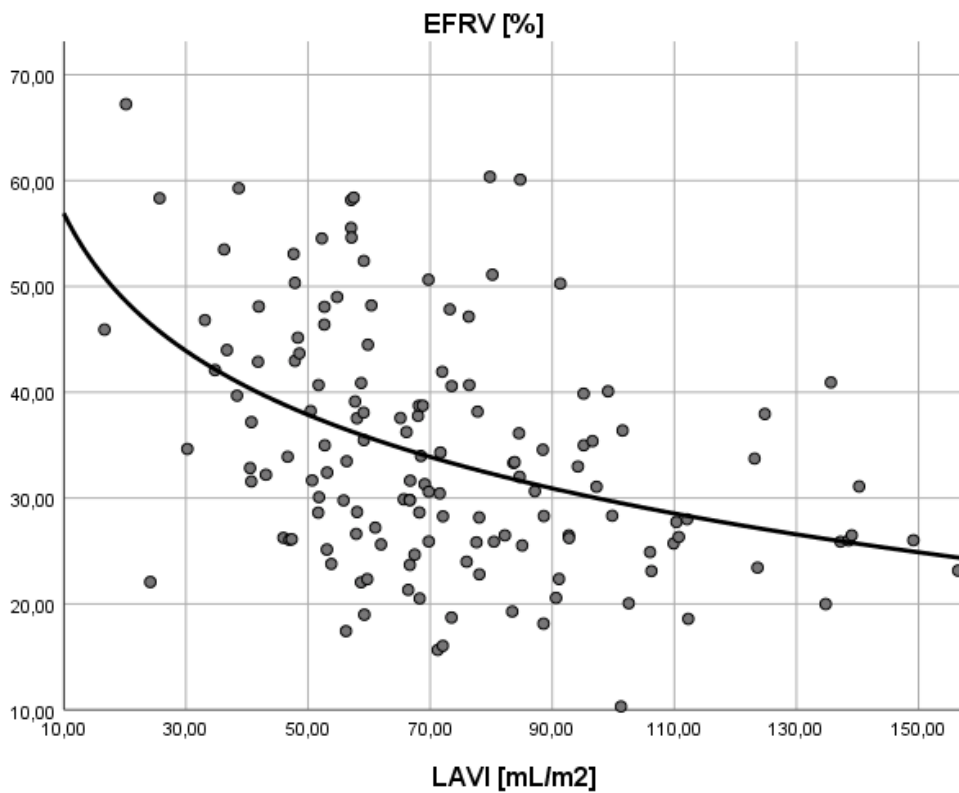
**Slika 5.155.** Linearni regresijski odnos EFRV-a i EFLV-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,119$ ).



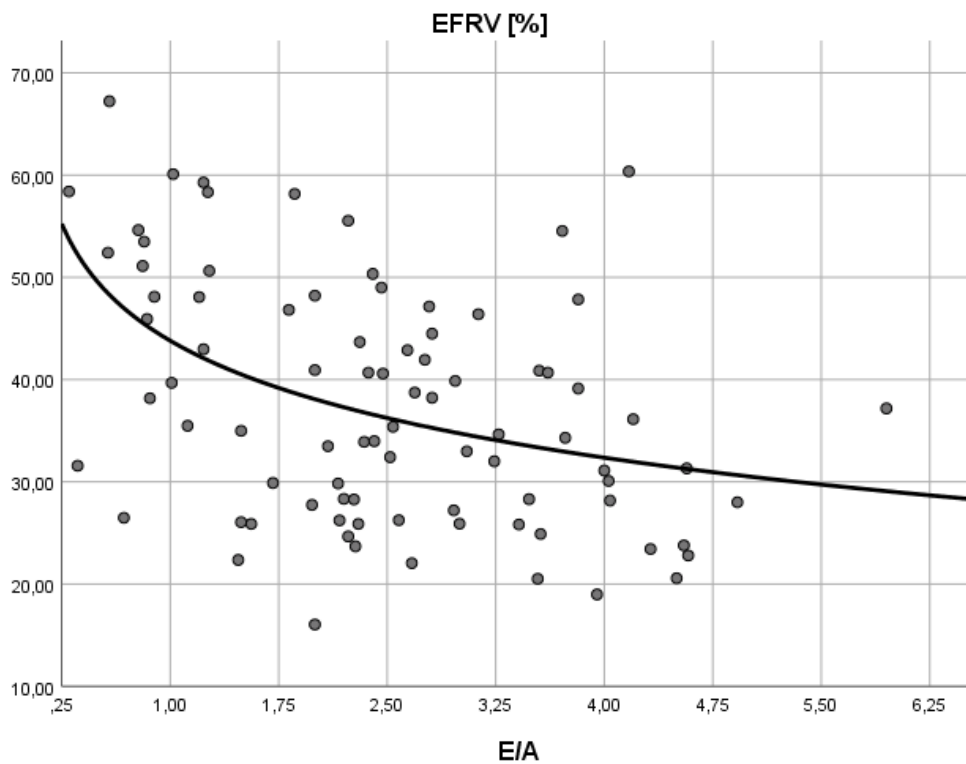
**Slika 5.156.** Linearni regresijski odnos EFRV-a i LV GLS-a ( $P = 0,003$ ,  $R^2 = 0,060$ ).



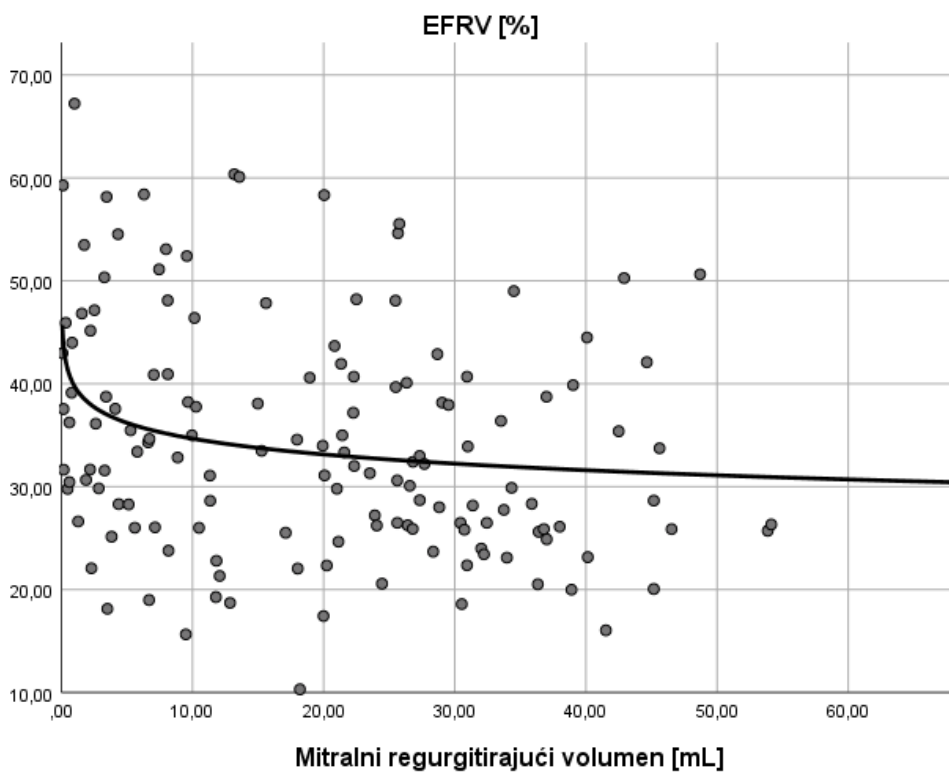
**Slika 5.157.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i LVEDV-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,091$ ).



**Slika 5.158.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i LAVI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,172$ ).



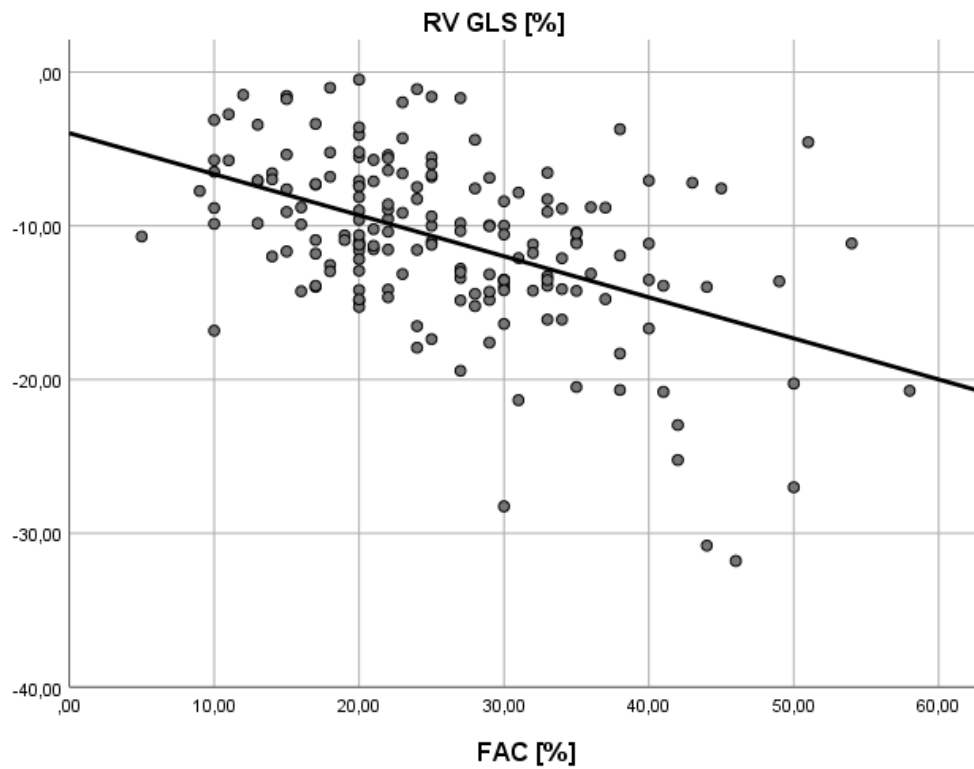
**Slika 5.159.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i E/A ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,185$ ).



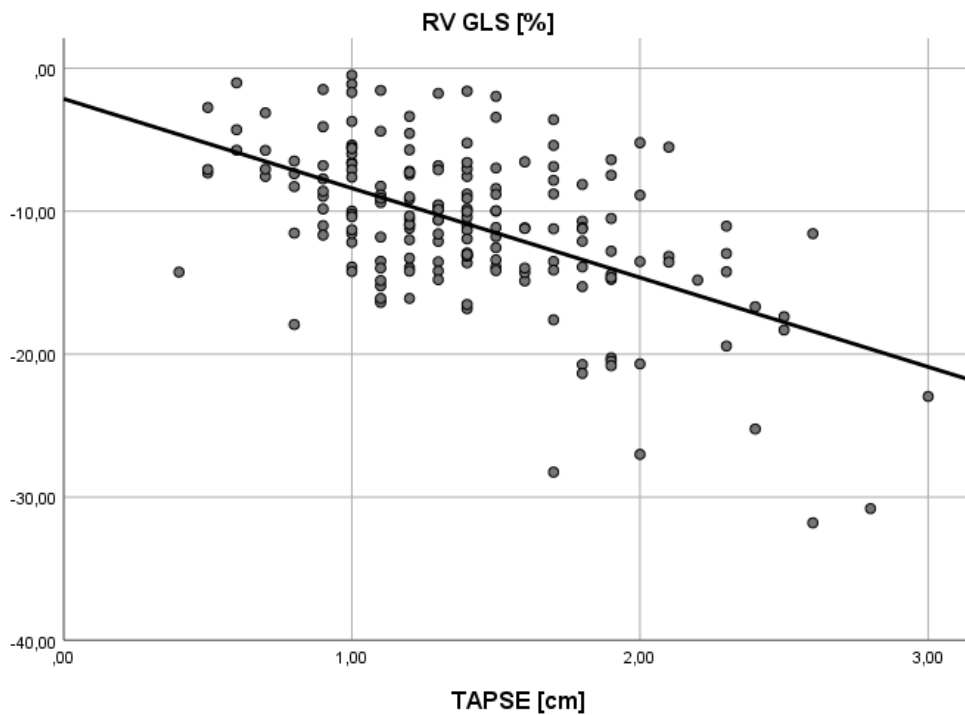
**Slika 5.160.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i mitralnog regurgitirajućeg volumena ( $P = 0,001$ ,  $R^2 = 0,072$ ).



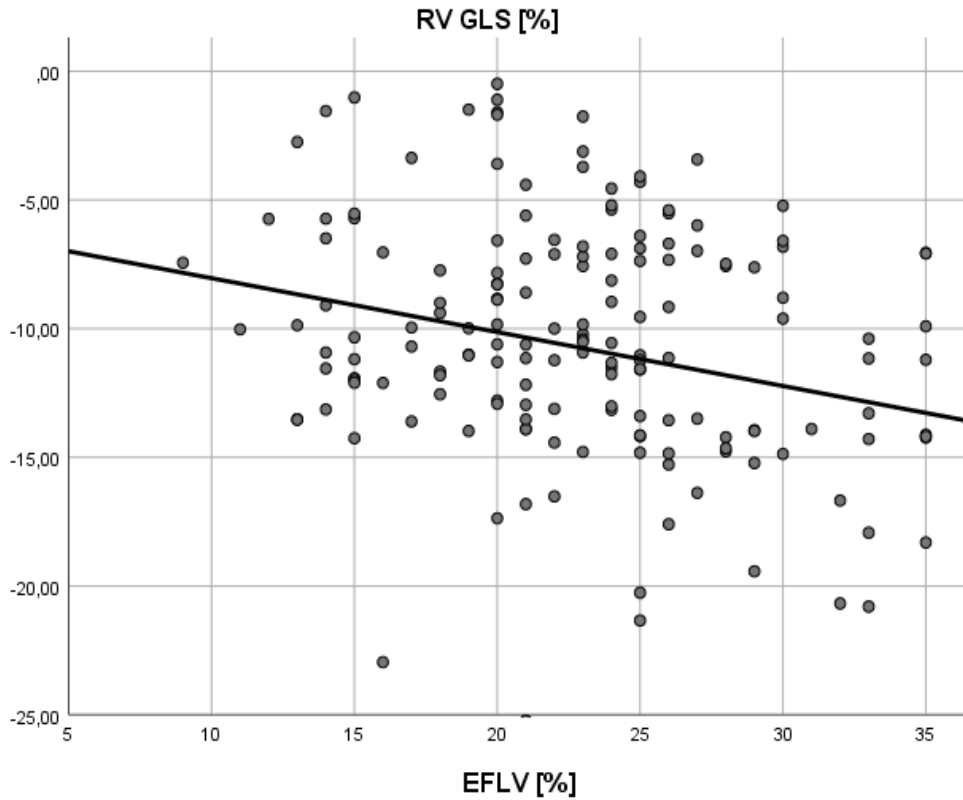
B) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti RV GLS-a o drugim ehokardiografskim parametrima



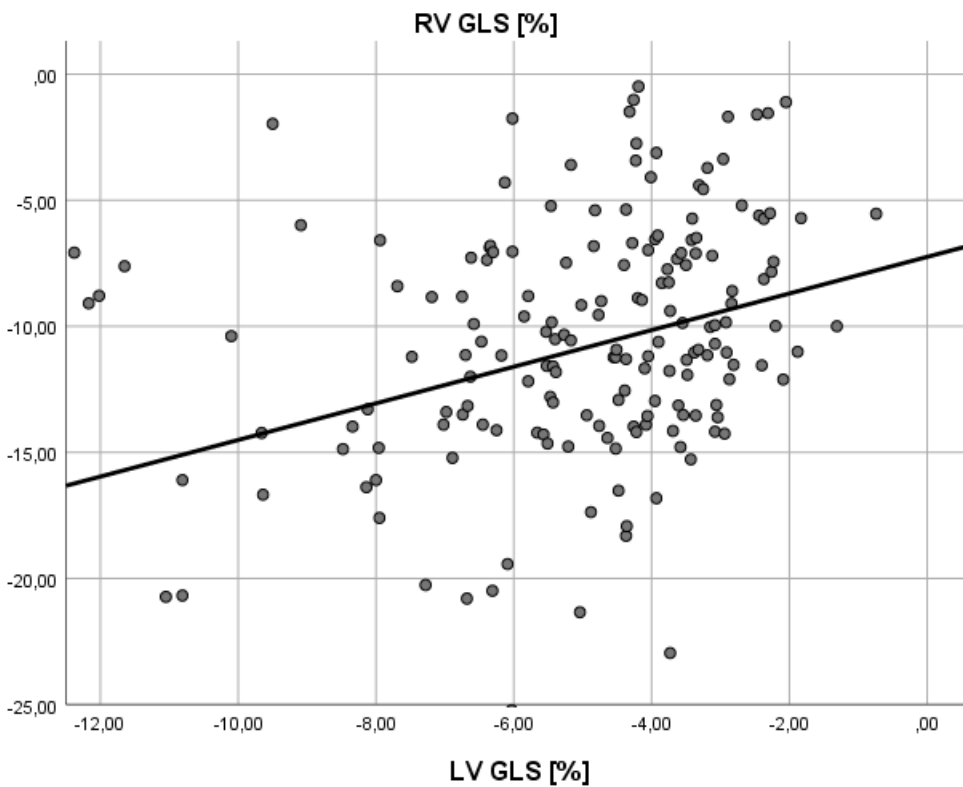
**Slika 5.161.** Linearni regresijski odnos RV GLS-a i FAC-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,234$ ).



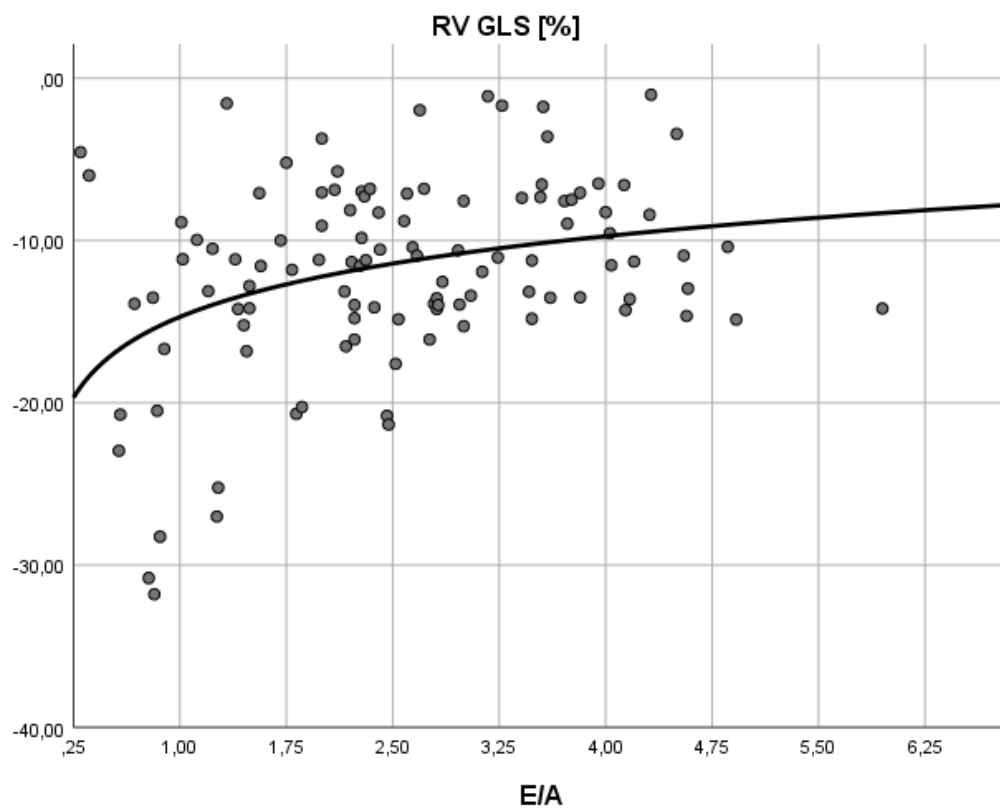
**Slika 5.162.** Linearni regresijski odnos RV GLS-a i TAPSE-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,302$ ).



**Slika 5.163.** Linearni regresijski odnos RV GLS-a i EFLV-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,059$ ).

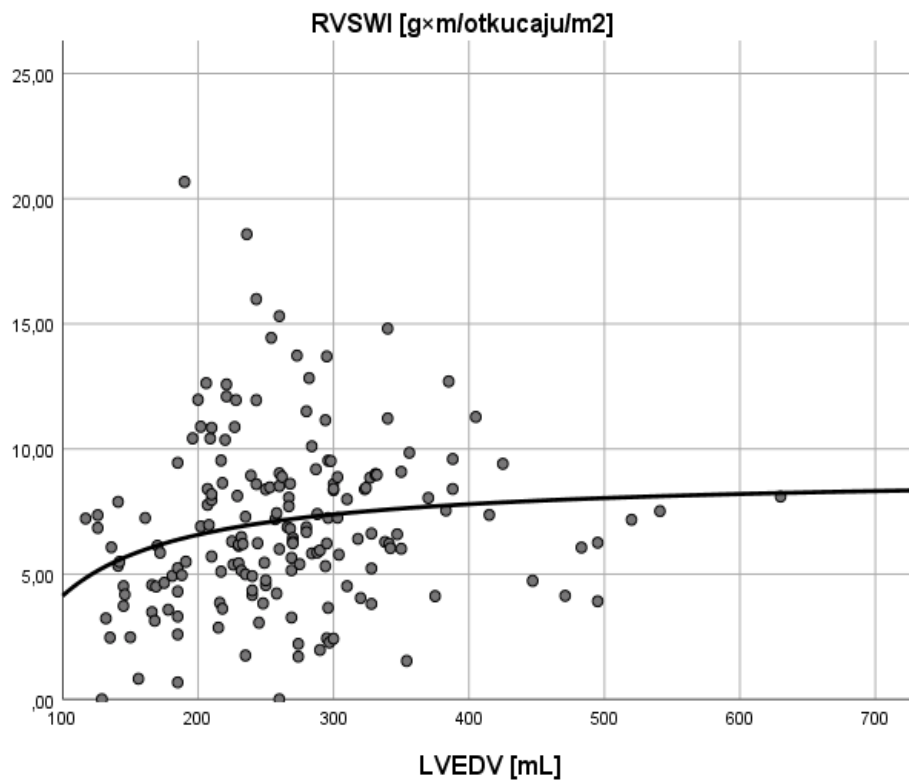


**Slika 5.164.** Linearni regresijski odnos RV GLS-a i LV GLS-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,094$ ).

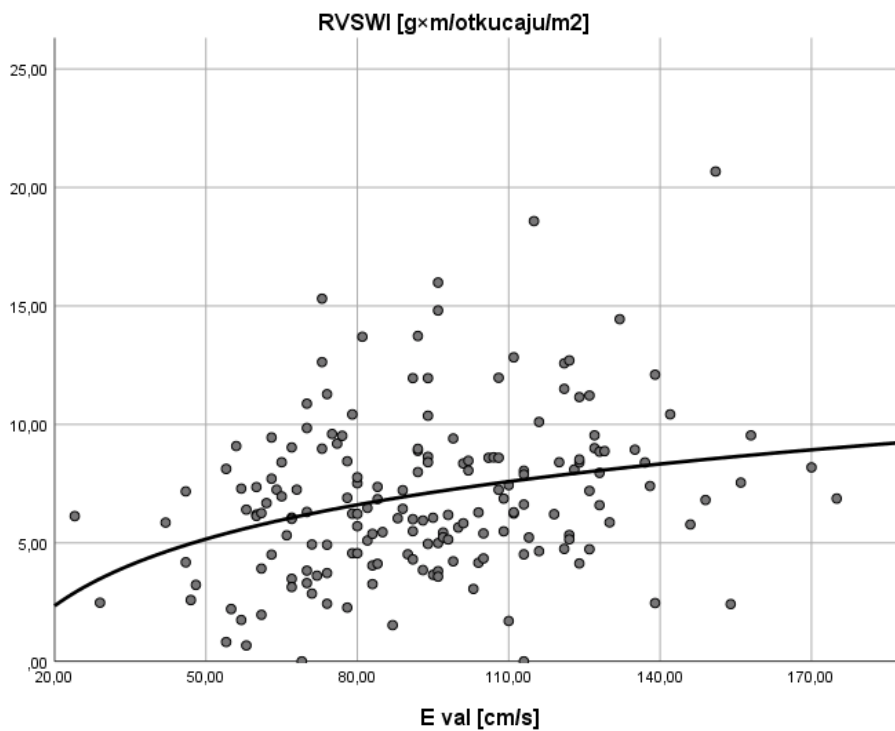


**Slika 5.165.** Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i E/A ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,129$ ).

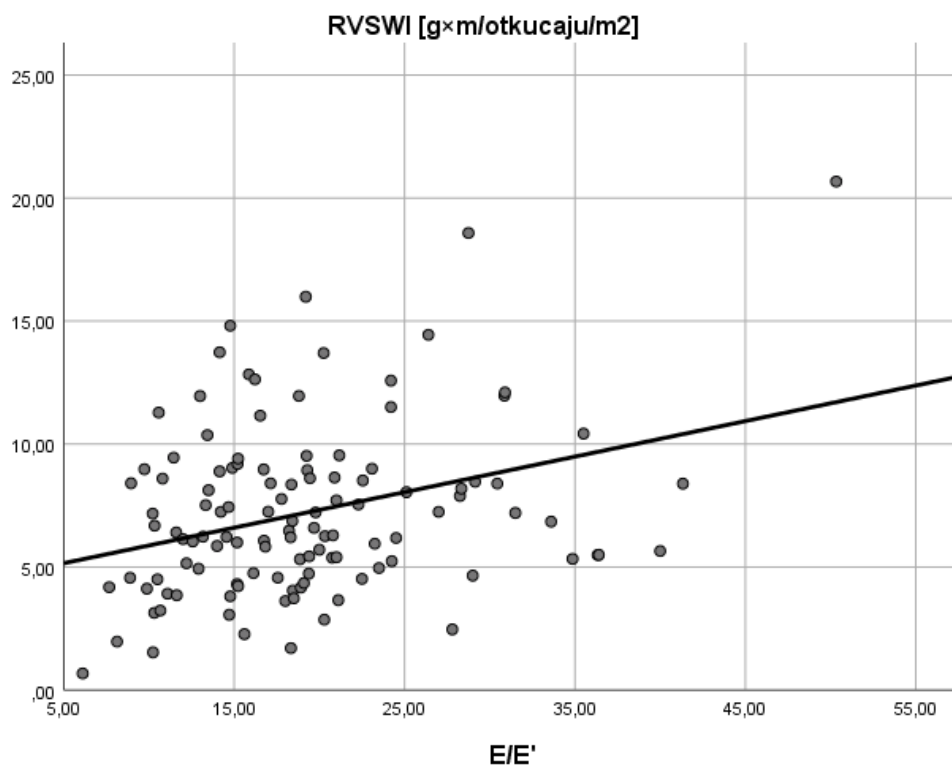
C) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti RVSWI-ja o drugim ehokardiografskim parametrima



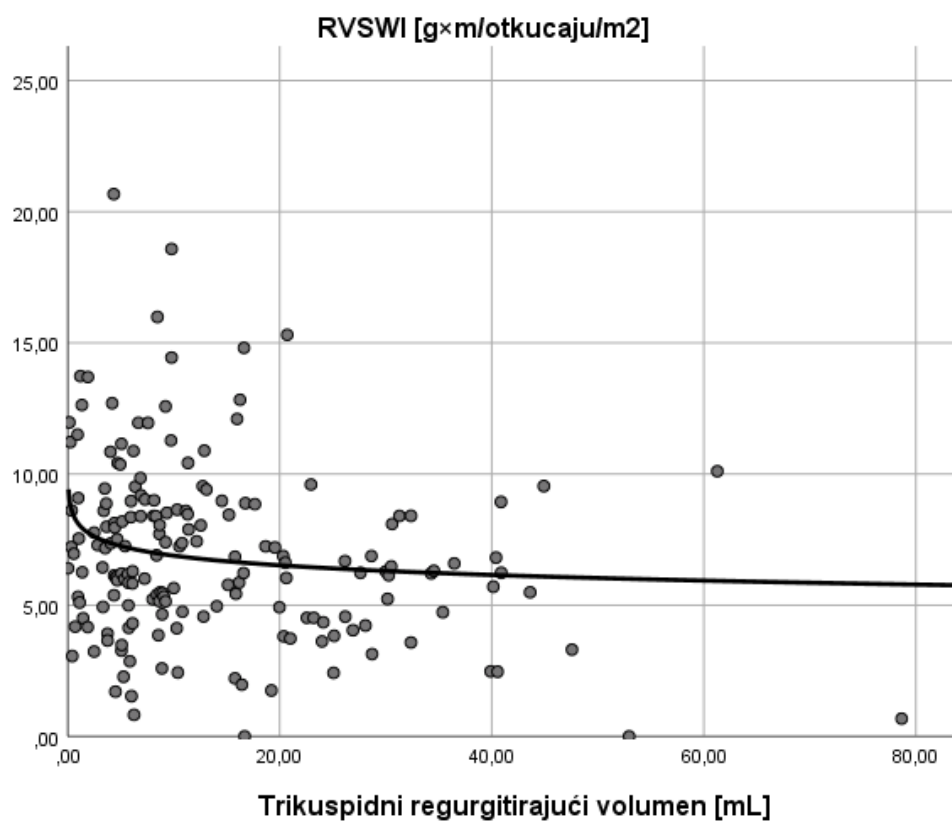
**Slika 5.166.** Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i LVEDV-a ( $P=0,009$ ,  $R^2=0,038$ ).



**Slika 5.167.** Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i E vala ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,092$ ).



**Slika 5.168.** Linearni regresijski odnos RVSWI-ja i  $E/E'$  ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,109$ ).



**Slika 5.169.** Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i trikuspidnog regurgitirajućeg volumena ( $P = 0,012$ ,  $R^2 = 0,035$ ).

Multivarijabilni regresijski modeli ovisnosti EFRV-a o različitim ehokardiografskim parametrima se nalaze u Tablicama 5.147.-5.150.

**Tablica 5.147.** Multivarijabilni model ovisnosti EFRV-a o pokazateljima funkcije LV-a.

Ovisna varijabla: EFRV, R <sup>2</sup> =0,438	B	SE	t	P
Konstanta	16,963	9,784	1,734	0,087
EFLV	1,077	0,243	4,427	<0,001
E/A	-2,222	0,883	-2,517	0,014
LVEDV	0,057	0,018	3,172	0,002
LAVI	-0,116	0,049	-2,373	0,020
Mitralni regurgitirajući volumen	-0,392	0,095	-4,150	<0,001

**Tablica 5.148.** Multivarijabilni model ovisnosti EFRV-a o pokazateljima dijastoličke funkcije LV-a.

Ovisna varijabla: EFRV, R <sup>2</sup> =0,300	B	SE	t	P
Konstanta	56,824	4,244	13,390	<0,001
E/A	-3,042	0,957	-3,178	0,002
LVEDV	-0,003	0,013	-0,197	0,844
LAVI	-0,100	0,054	-1,846	0,069
Mitralni regurgitirajući volumen	-0,218	0,095	-2,291	0,025

Prema prikazanim modelima, globalna funkcija RV-a se pokazala ovisnom o sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji LV-a, te o težini mitralne insuficijencije. Kod razmatranja važnosti pojedinih parametara dijastoličke funkcije i mitralne insuficijencije, globalna funkcija RV-a se pokazala izravno ovisnom o omjeru E/A i težini mitralne insuficijencije.

**Tablica 5.149.** Multivarijabilni model ovisnosti RVSWI-ja o pokazateljima dijast. funkcije LV-a.

Ovisna varijabla: RVSWI, R <sup>2</sup> =0,152	B	SE	t	P
Konstanta	1,529	1,484	1,030	0,305
Brzina E vala	0,023	0,014	1,662	0,099
E/E'	0,109	0,049	2,236	0,027
LVEDV	0,005	0,004	1,396	0,165

**Tablica 5.150.** Multivarijabilni model ovisnosti RVSWI-ja o pokazateljima dijastoličke funkcije LV-a i vrijednosti trikuspidnog regurgitirajućeg volumena.

Ovisna varijabla: RVSWI, R <sup>2</sup> =0,210	B	SE	t	P
Konstanta	2,917	1,517	1,924	0,057
Brzina E vala	0,003	0,004	0,889	0,376
E/E'	0,030	0,014	2,182	0,031
LVEDV	0,077	0,049	1,578	0,117
Trikuspidni regurgitirajući volumen	-0,065	0,023	-2,894	0,005

Prema prikazanim modelima, RVSWI se pokazao izravno ovisnim o dijastoličkoj funkciji procijenjenoj omjerom E/E' i težini trikuspidne insuficijencije.

## 5.9.2. Međuodnosi pokazatelja funkcije desne klijetke i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca

Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca su prikazani u Tablici 5.151. Grafički prikaz regresijskih analiza odabranih međuodnosa je prikazan na Slikama 5.170.-5.182.

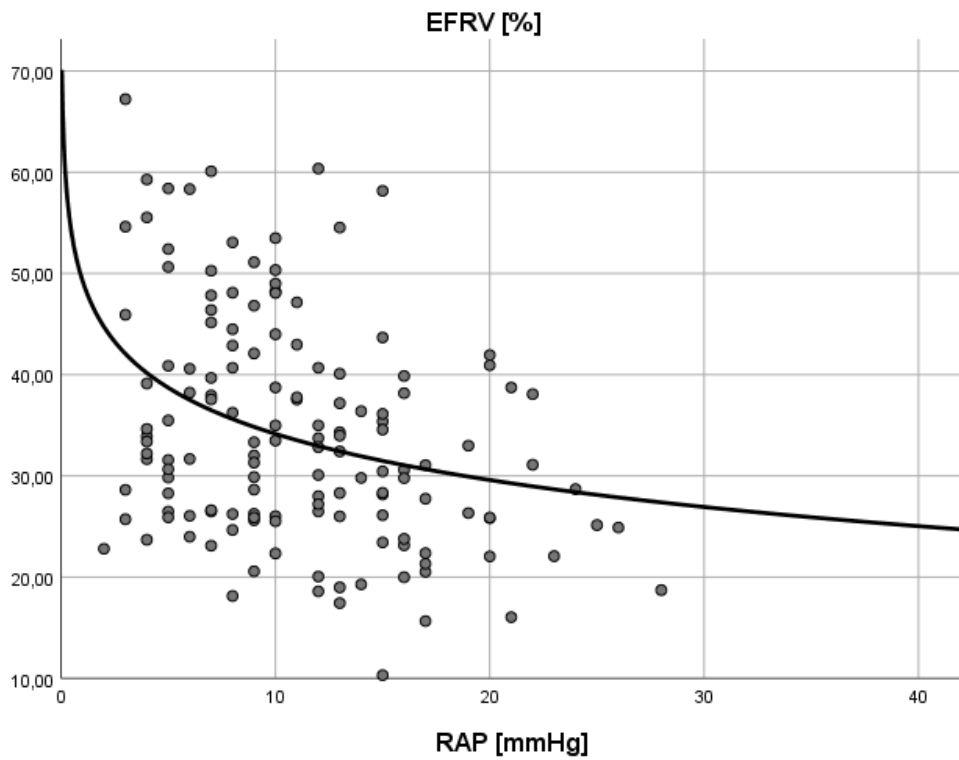
**Tablica 5.151.** Značajni međuodnosi pokazatelja funkcije RV-a i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca.

	TAPSE		FAC		EFRV		RV GLS		RVSWI	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
RAP	-0,255**	0,001	-0,345**	<0,001	-0,324**	<0,001	0,154*	0,040	NS	NS
Srednji PAP	-0,232**	0,002	-0,364**	<0,001	-0,397**	<0,001	0,172*	0,022	0,471**	<0,001
PCWP	-0,171*	0,022	-0,326**	<0,001	-0,354**	<0,001	NS	NS	0,291**	<0,001
TPG	-0,225**	0,002	-0,181*	0,015	-0,175*	0,035	NS	NS	0,545**	<0,001
CI	0,250**	0,001	0,313**	<0,001	0,319**	<0,001	-0,264**	<0,001	0,373**	<0,001
PVR	-0,301**	<0,001	-0,248**	0,001	-0,243**	0,003	0,211**	0,005	0,317**	<0,001
$\Delta$ PVR	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

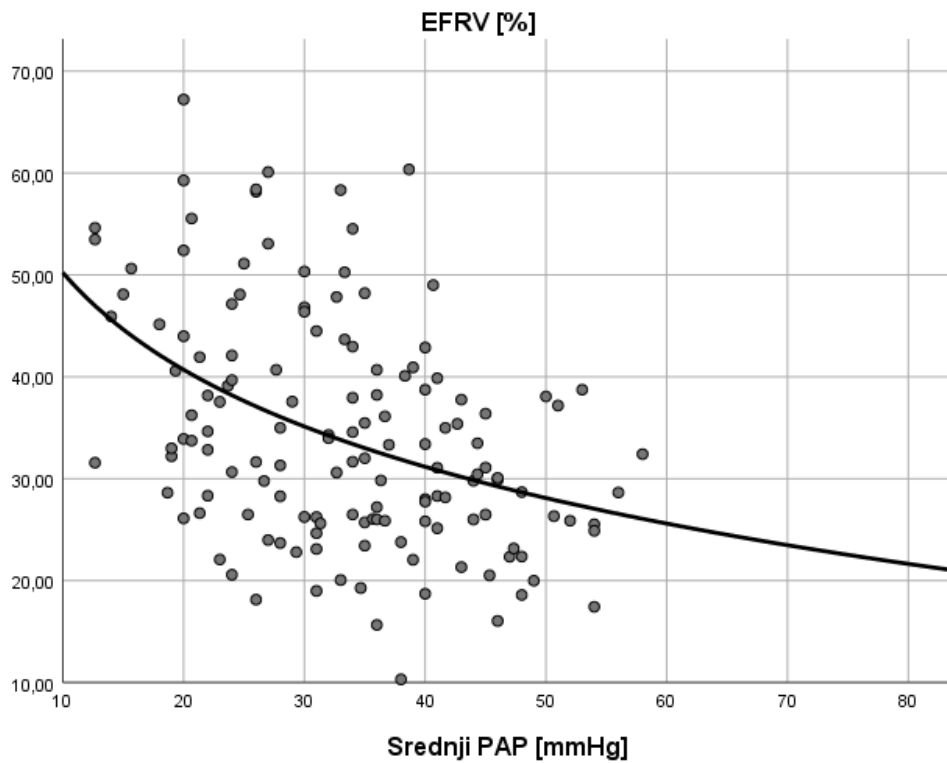
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , NS-nesignifikantno

Prikazani međuodnosi govore u prilog negativne korelacije tlakova punjenja obiju klijetki, tlaka u plućnoj arteriji i parametara plućne vaskularne rezistencije s pokazateljima longitudinalne, radijalne i globalne sistoličke funkcije RV-a. Očekivano, za srčani minutni volumen se pokazalo da je pozitivno korelirao s pokazateljima sistoličke funkcije RV-a. U konačnici, iz spomenutih međuodnosa se ističe i činjenica da su tlak punjenja LV-a, tlak u plućnoj arteriji, te plućna vaskularna rezistencija pozitivno korelirali s indeksom rada LV-a.

A) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti EFRV-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca

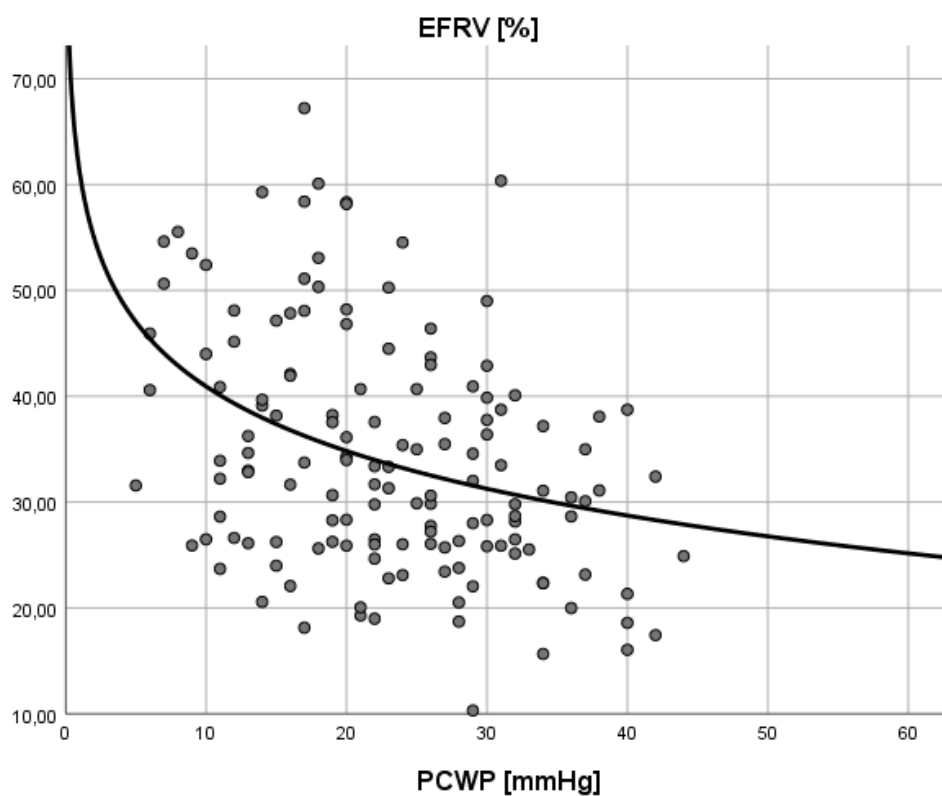


**Slika 5.170.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i RAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,101$ ).

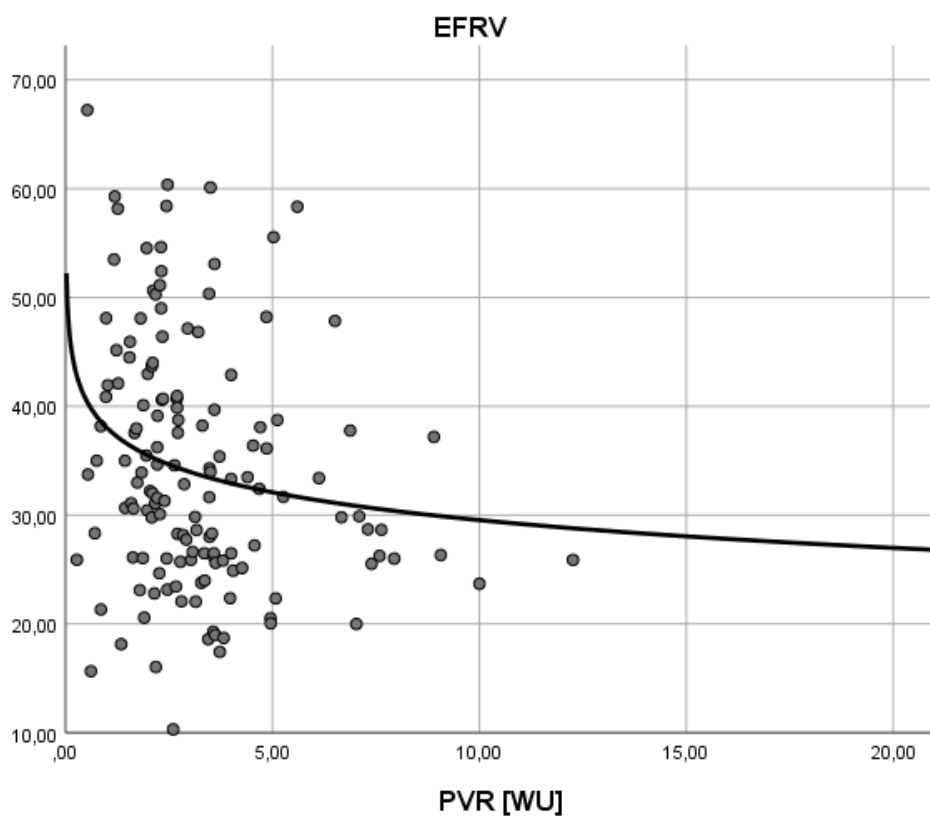


**Slika 5.171.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,171$ ).



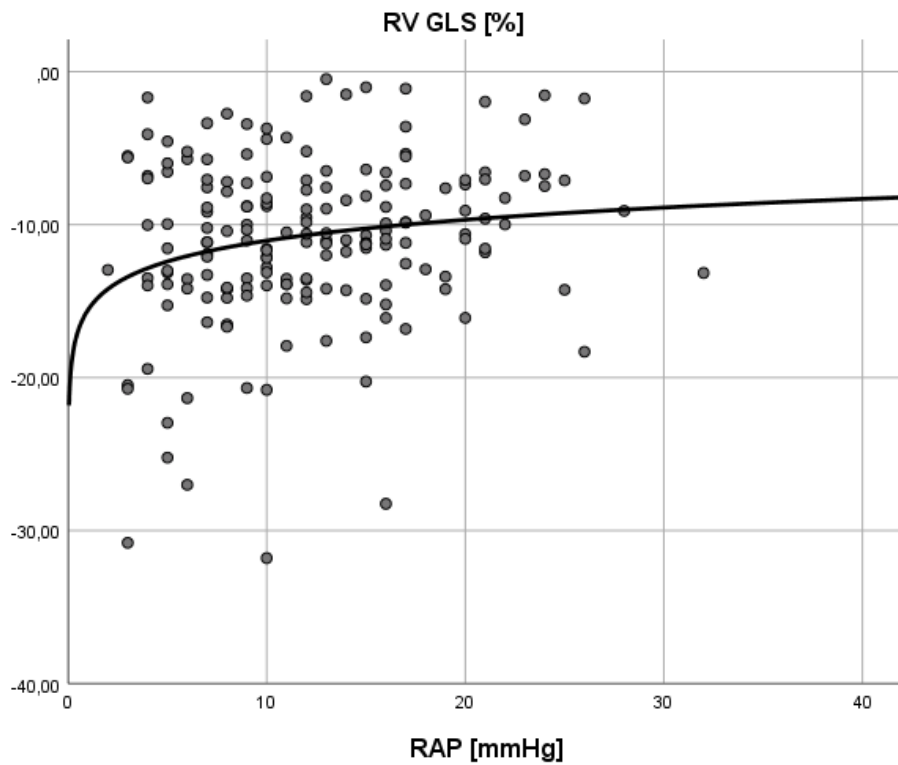


**Slika 5.172.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,125$ ).

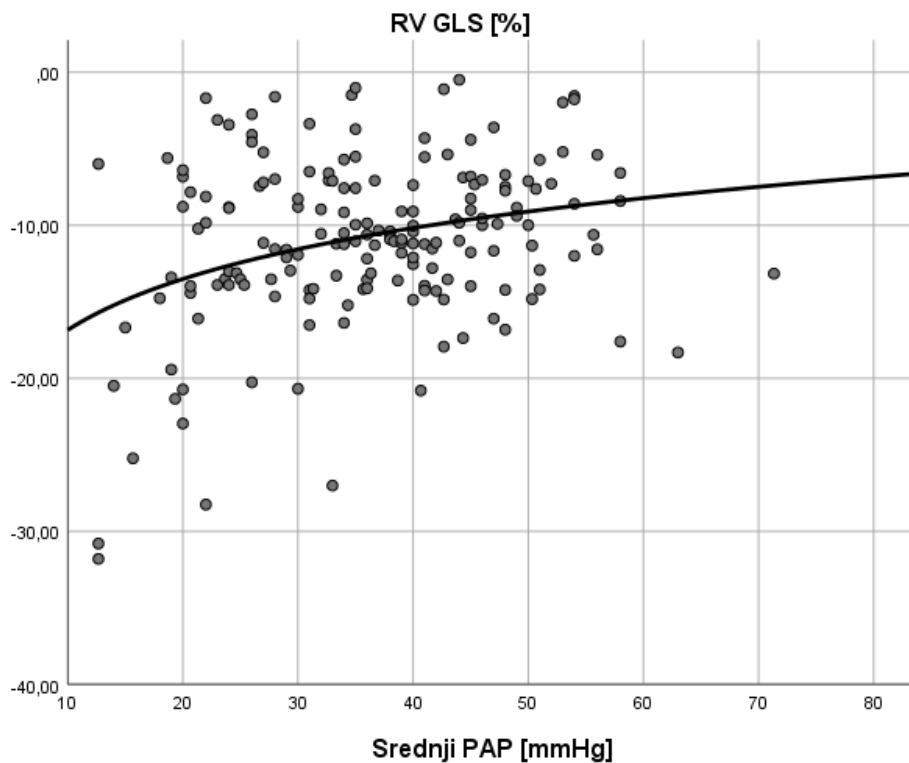


**Slika 5.173.** Nelinearni regresijski odnos EFRV-a i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,042$ ).

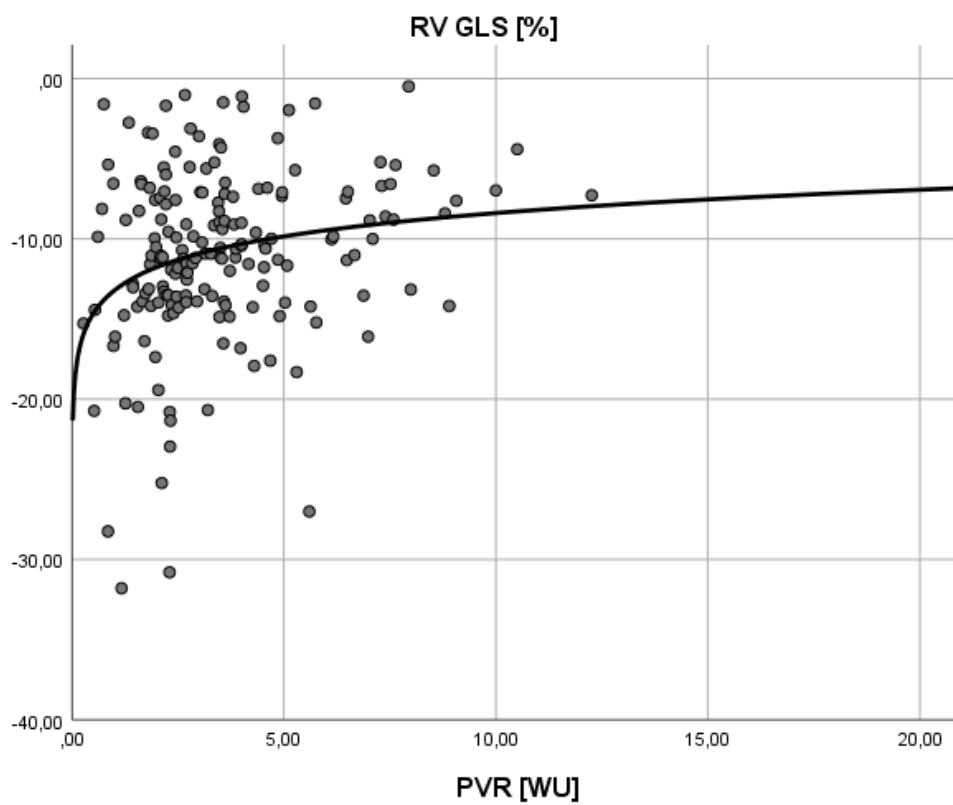
B) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti RV GLS-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca



**Slika 5.174** Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i RAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,039$ ).

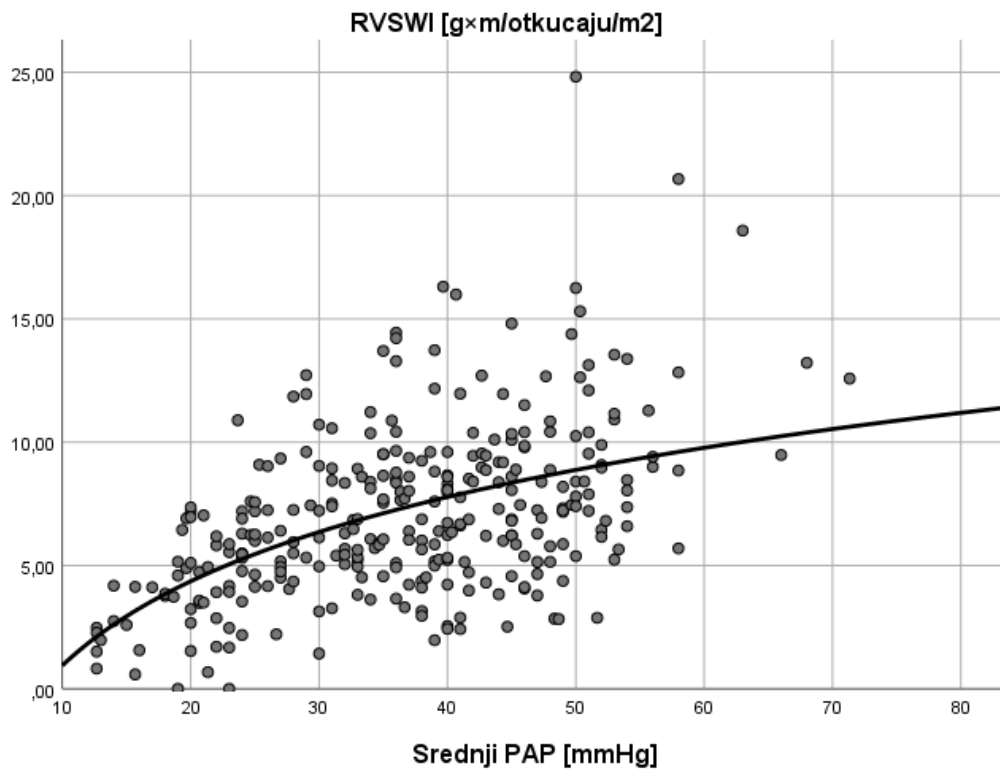


**Slika 5.175.** Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,094$ ).

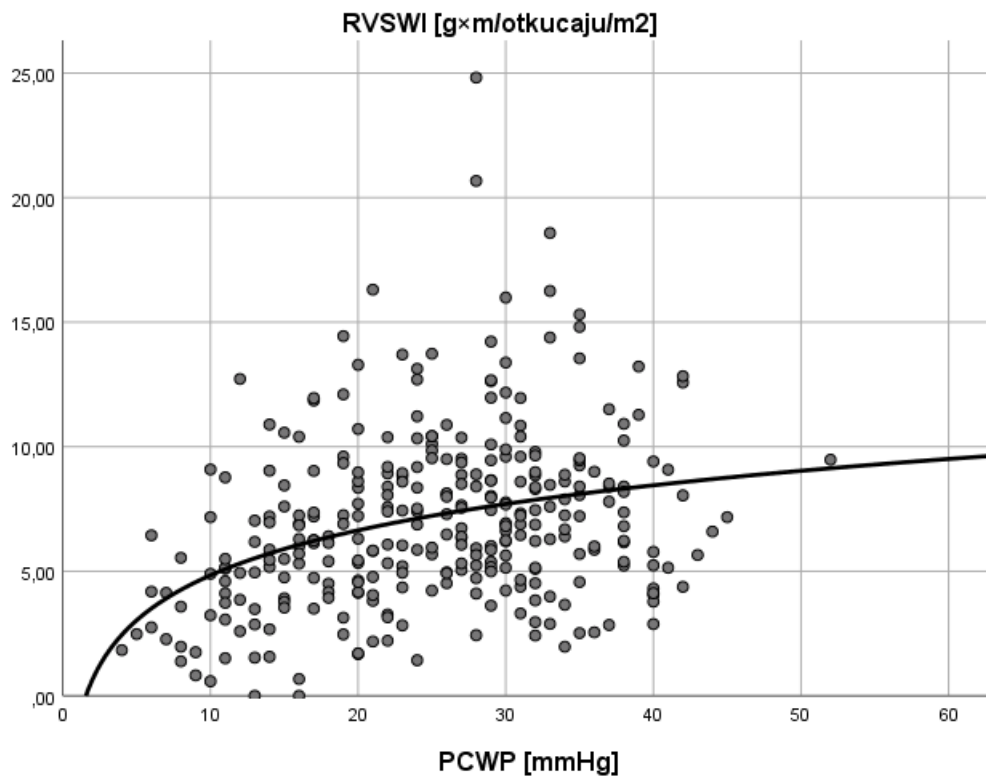


**Slika 5.176.** Nelinearni regresijski odnos RV GLS-a i PVR-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,058$ ).

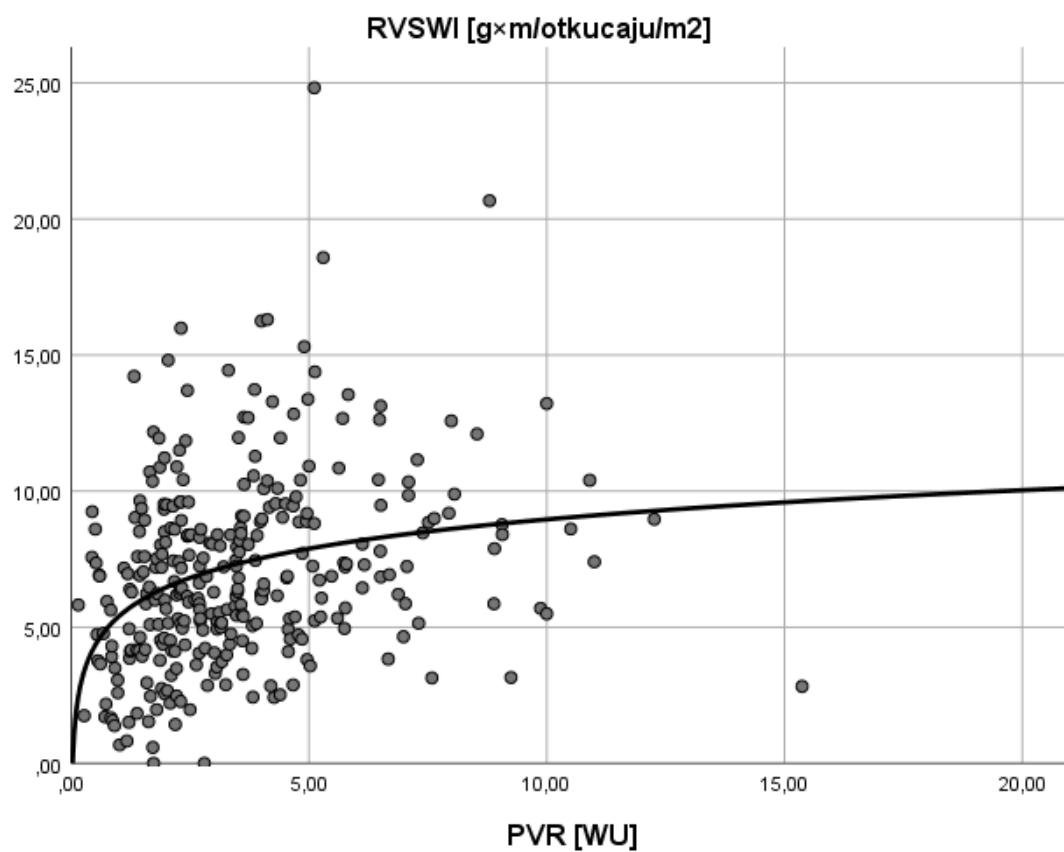
C) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti RVSWI-ja o ostalim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca



**Slika 5.177.** Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,247$ ).

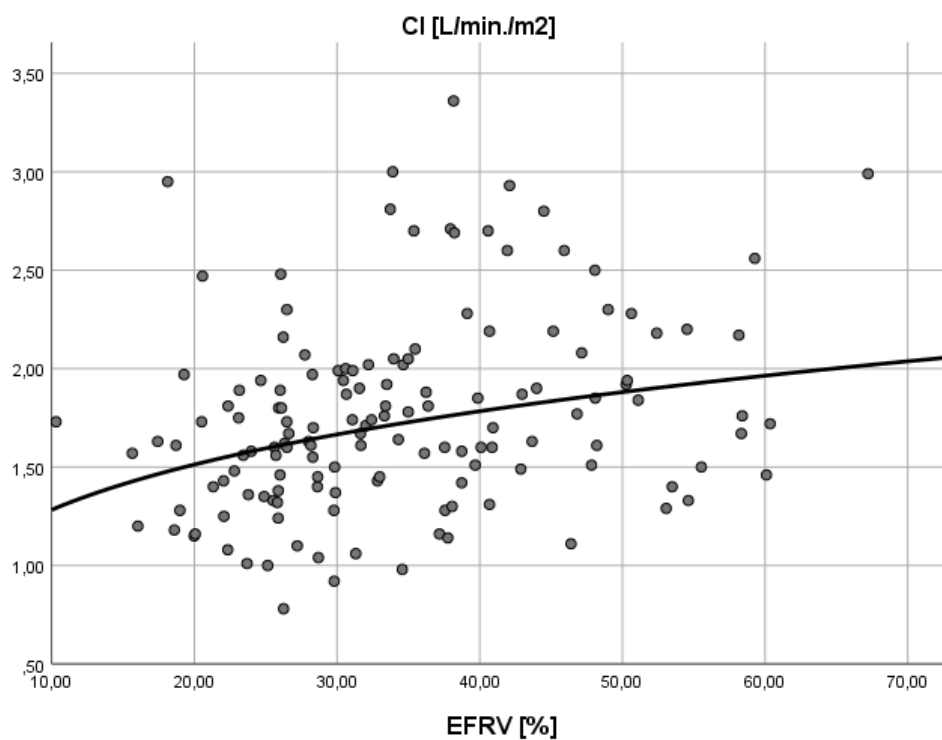


**Slika 5.178.** Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,109$ ).

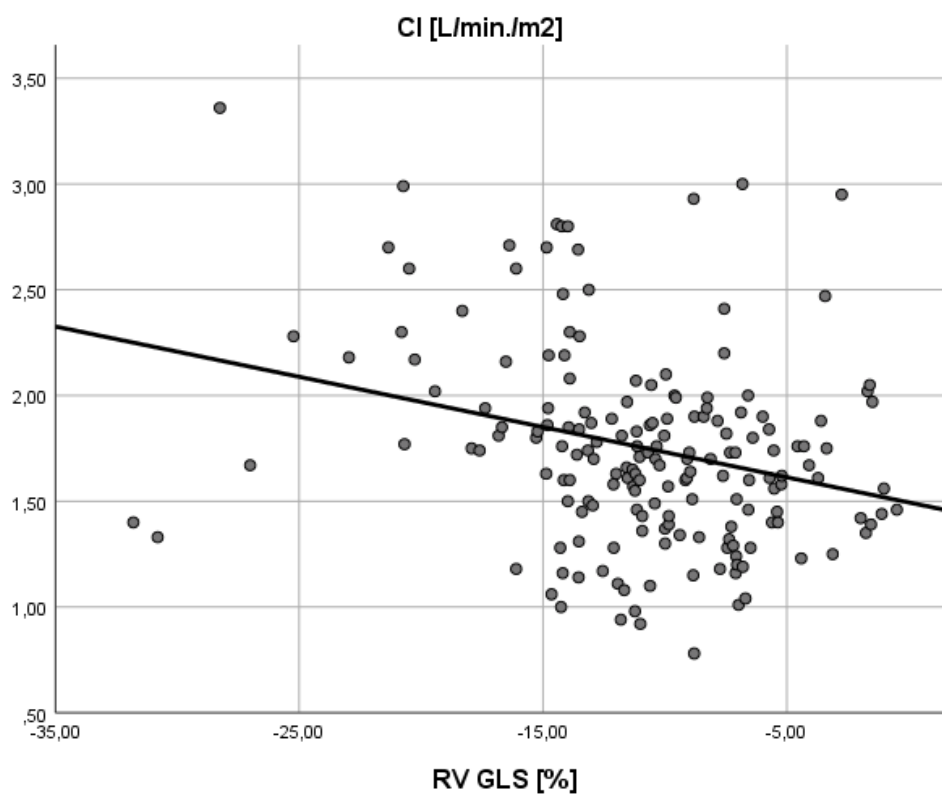


**Slika 5.179.** Nelinearni regresijski odnos RVSWI-ja i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,095$ ).

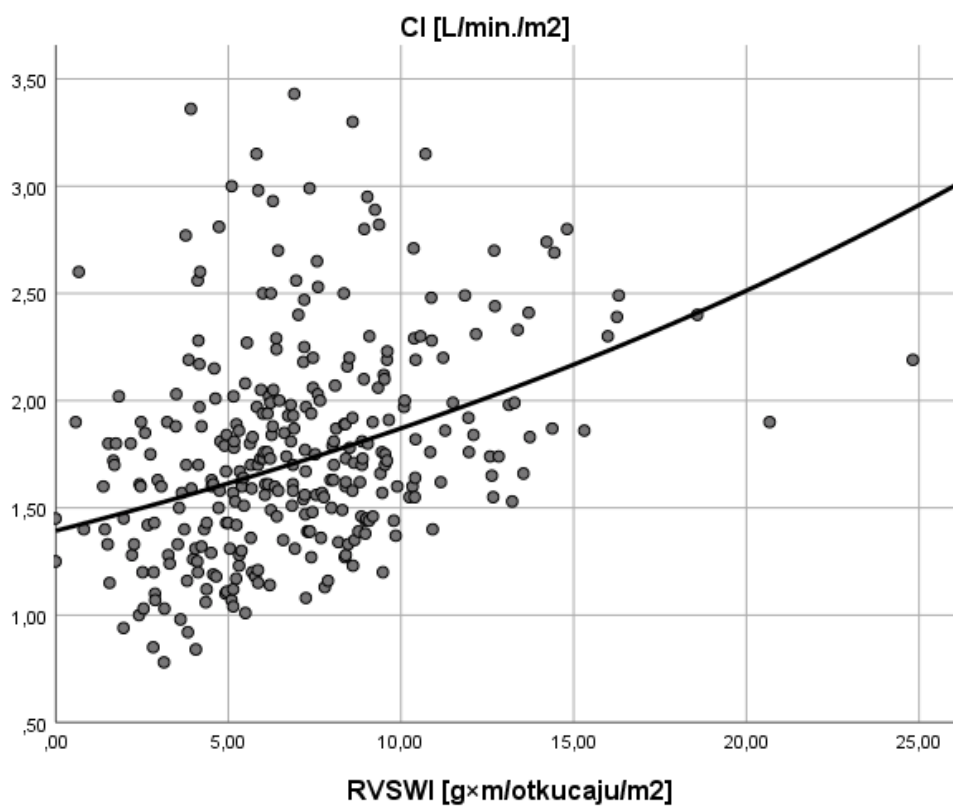
D) Grafički prikaz regresijskih analiza ovisnosti CI-ja o pokazateljima funkcije RV-a



**Slika 5.180.** Nelinearni regresijski odnos CI-ja i EFRV-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,084$ ).



**Slika 5.181.** Nelinearni regresijski odnos CI-ja i RV GLS-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,070$ ).



**Slika 5.182.** Nelinearni regresijski odnos CI-ja i RSWI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,139$ ).

Multivarijabilni regresijski modeli ovisnosti parametara funkcije RV-a o različitim hemodinamskim parametrima se nalazi u Tablicama 5.152.-5.159.

**Tablica 5.152.** Multivarijabilni model ovisnosti EFRV-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca.

Ovisna varijabla: EFRV, R <sup>2</sup> =0,196	B	SE	t	P
Konstanta	49,987	3,142	15,912	<0,001
RAP	-0,427	0,192	-2,227	0,028
Srednji PAP	-0,272	0,357	-0,761	0,448
PCWP	-0,026	0,369	-0,071	0,943
PVR	-0,347	0,826	-0,420	0,675

**Tablica 5.153.** Multivarijabilni model ovisnosti FAC-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca.

Ovisna varijabla: FAC, R <sup>2</sup> =0,171	B	SE	t	P
Konstanta	37,626	2,305	16,326	<0,001
RAP	-0,323	0,148	-2,178	0,031
Srednji PAP	0,122	0,225	0,543	0,588
PCWP	-0,340	0,235	-1,447	0,150
PVR	-0,993	0,614	-1,618	0,107

Iz prikazanih multivarijabilnih modela se razabire ovisnost globalne i radijalne funkcije RV-a o njegovom tlaku punjenja.

**Tablica 5.154.** Multivarijabilni model ovisnosti TAPSE-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacijom srca.

Ovisna varijabla: TAPSE, R <sup>2</sup> =0,098	B	SE	t	P
Konstanta	1,706	0,116	14,762	<0,001
RAP	-0,013	0,007	-1,807	0,073
Srednji PAP	0,019	0,011	1,651	0,101
PCWP	-0,020	0,012	-1,725	0,086
PVR	-0,086	0,031	-2,785	0,006

**Tablica 5.155.** Multivarijabilni model ovisnosti RV GLS-a o hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacijom srca.

Ovisna varijabla: RV GLS, R <sup>2</sup> =0,097	B	SE	t	P
Konstanta	-15,139	1,328	-11,404	<0,001
RAP	0,082	0,085	0,961	0,338
Srednji PAP	-0,148	0,128	-1,152	0,251
PCWP	0,226	0,134	1,680	0,095
PVR	0,826	0,351	2,354	0,020

Iz prikazanih multivarijabilnih modela se razabire ovisnost longitudinalne funkcije RV-a o plućnoj vaskularnoj rezistenciji.



Naredni multivarijabilni modeli analiziraju međuovisnost različitih invazivno određenih hemodinamskih parametara i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke funkcije RV-a.

**Tablica 5.156.** Multivarijabilni model ovisnosti RVSWI-ja o RAP-u, PCWP-u i PVR-u.

Ovisna varijabla: RVSWI, R <sup>2</sup> =0,305	B	SE	t	P
Konstanta	3,930	0,487	8,072	<0,001
RAP	-0,280	0,032	-8,715	<0,001
PCWP	0,205	0,022	9,358	<0,001
PVR	0,419	0,071	5,901	<0,001

**Tablica 5.157.** Multivarijabilni model ovisnosti CI-ja o RAP-u, PCWP-u i funkciji RV-a.

Ovisna varijabla: CI, R <sup>2</sup> =0,146	B	SE	t	P
Konstanta	1,939	0,136	14,207	<0,001
RAP	-0,005	0,007	-0,711	0,478
PCWP	-0,013	0,005	-2,660	0,009
RV GLS*	-0,018	0,006	-2,772	0,006

\*analogno s RV GLS, EFRV i FAC su bili u značajnom linearnom međudnosu s PVR-om u modelu koji uključuje RAP, PAP, PCWP:

B za EFRV u navedenom modelu = 0,008, SE=0,004, t=2,08, P=0,040,

B za FAC u navedenom modelu = 0,008, SE=0,004, t=2,15, P=0,033.

**Tablica 5.158.** Multivarijabilni model ovisnosti srednjeg PAP-a o RAP-u, PCWP-u, PVR-u i funkciji RV-a.

Ovisna varijabla: Srednji PAP, R <sup>2</sup> =0,947	B	SE	t	P
Konstanta	5,333	1,180	4,519	<0,001
RAP	-0,031	0,047	-0,669	0,505
PCWP	0,973	0,029	33,163	<0,001
PVR	1,940	0,107	18,136	<0,001
EFRV*	-0,015	0,020	-0,761	0,448

\*analogno s EFRV, niti TAPSE, niti FAC ni RV GLS nisu bili u značajnom linearnom međudnosu sa srednjim PAP-om u modelu koji uključuje RAP, PCWP, PVR.

**Tablica 5.159.** Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o RAP-u, srednjem PAP-u, PCWP-u i funkciji RV-a.

Ovisna varijabla: PVR, R <sup>2</sup> =0,726	B	SE	t	P
Konstanta	0,277	0,377	0,734	0,464
RAP	-0,021	0,018	-1,164	0,246
Srednji PAP	0,303	0,015	20,090	<0,001
PCWP	-0,281	0,020	-14,390	<0,001
RV GLS**/**	0,038	0,016	2,354	0,020

\*analogno s RV GLS, TAPSE je bio u značajnom linearnom međudnosu s PVR-om u modelu koji uključuje RAP, PAP, PCWP:

B za TAPSE u navedenom modelu = -0,503, SE=0,181, t=-2,79, P=0,006;

\*\* EFRV i FAC nisu bili u značajnom linearnom međudnosu s PVR-om u modelu koji uključuje RAP, PAP, PCWP.

### 5.9.3. Funkcija desne klijetke i reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije

Od 5 pokazatelja funkcije RV-a, jedino su se vrijednosti FAC-a razlikovale između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a (Tablica 5.160.).

**Tablica 5.160.** Razlike u vrijednostima parametara funkcije RV-a između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a.

	Bolesnici s ireverzibilnom PVR		Bolesnici s reverzibilnom PVR		P
	Prosjek	SD	Prosjek	SD	
TAPSE [cm]	1,22	0,37	1,32	0,46	0,401
FAC [%]	26,72	8,93	22,30	7,78	0,034
EFRV [%]	35,68	11,26	30,52	8,90	0,252
RV GLS [%]	-10,15	4,52	-10,11	4,98	0,973
RVSWI [g×m/otkucaju/m <sup>2</sup> ]	9,37	4,44	8,13	3,33	0,281

U samostalnom modelu bolesnika s povišenim PVR-om, FAC veći od 20% je govorio u prilog ireverzibilno povišenog PVR-a:

- **FAC>20%: Exp(B)=4,00, 95%CI 1,19-13,46, P=0,025.**

Ukoliko se u obzir uzmu spol i tlakovi punjenja objiju klijetki (RAP i PCWP), u multivarijabilnom modelu nadalje perzistira značajna povezanost FAC-a s reverzibilnošću PVR-a:

- **FAC>20%: Exp(B)=4,32, 95%CI 1,13-16,51, P=0,032.**

#### 5.9.4. Funkcija desne klijetke i ishodi bolesnika

Funkcija RV-a se pokazala važnim pretkazateljem jedino kardiogenog šoka inicijalnoj hospitalizaciji. Razlike u pokazateljima funkcije RV-a između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima se nalaze prikazane u Tablici 5.161.

**Tablica 5.161.** Razlike u pokazateljima funkcije RV-a između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima.

		TAPSE [cm]			FAC [%]			EFRV [%]			RVGLS [%]			RVSWI [g×m/otkucaju/m <sup>2</sup> ]		
		Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	1,46	0,51	0,052	27,80	10,11	<0,001	36,19	11,57	0,007	-11,87	5,75	<0,001	7,41	3,67	0,004
	Da	1,27	0,35		21,84	8,08		30,03	9,21		-8,55	3,66		6,00	2,66	
Unutarbolnička smrtnost	Ne	1,41	0,49	0,684	25,93	9,94	0,779	34,21	11,31	0,480	-11,04	5,50	0,167	7,08	3,50	0,235
	Da	1,31	0,22		27,27	10,64		36,72	10,37		-8,53	3,91		6,13	3,00	
Terapijske skupine	Med.th.	1,46	0,47	0,141	26,41	9,69	0,797	34,94	11,13	0,783	-11,29	5,78	0,322	7,08	3,58	<0,001
	HTx	1,35	0,55		26,07	10,89		34,23	11,95		-10,80	5,77		6,04	2,95	
	LVAD	1,32	0,31		24,75	9,29		32,78	10,30		-9,87	3,47		8,77	3,44	
Sveukupna smrtnost	Ne	1,39	0,50	0,379	26,25	9,64	0,723	34,56	11,27	0,672	-11,18	5,87	0,546	6,66	3,14	0,068
	Da	1,45	0,44		25,68	9,79		33,48	10,06		-10,25	3,85		7,77	4,04	
Sveukupna smrtnost u ovisnosti o uzrocima	0	1,39	0,50	0,771	26,25	9,64	0,417	34,56	11,27	0,146	-11,18	5,87	0,789	6,66	3,14	0,231
	HF	1,42	0,39		27,35	10,80		36,23	11,05		-10,06	3,69		7,79	4,10	
	Ne-HF	1,46	0,50		22,61	7,41		28,79	5,87		-10,41	4,25		7,47	3,97	
Posttransplantacijski RHF	Ne	1,39	0,59	0,526	26,67	11,80	0,607	34,53	12,89	0,946	-11,66	6,17	0,076	5,87	3,05	0,336
	Da	1,24	0,43		24,36	7,83		33,29	8,70		-8,34	3,56		6,39	2,77	
Postimplantacijski RHF	Ne	1,37	0,32	0,297	26,46	10,47	0,477	33,33	9,76	0,852	-9,88	3,40	0,924	9,31	3,03	0,097
	Da	1,28	0,31		23,58	8,49		32,36	11,08		-9,86	3,61		8,21	3,80	

Temeljem prikazanih podataka, skupine bolesnika stratificirane po većini ispitivanih ishoda nisu se razlikovale u vrijednostima pokazatelja funkcije RV-a. Jedino su se skupine bolesnika stratificiranih po razvoju kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji razlikovale u pokazateljima radijalne, longitudinalne i globalne sistoličke funkcije RV-a (konkretno u vrijednostima FAC-a, EFRV-a, RV GLS-a i RVSWI-ja).

Omjeri izgleda za razvoj kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji u ovisnosti o spomenutim pokazateljima funkcije RV-a se nalaze prikazani u Tablici 5.162.

**Tablica 5.162.** Omjeri izgleda za razvoj kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji za različite parametre funkcije RV-a.

Kardiogeni šok	Exp(B)	95%CI	P
FAC [<20%]	2,88	1,47-5,63	0,002
EFRV [<25%]	2,69	1,14-6,37	0,024
RV GLS [>-9%]	2,68	1,38-5,21	0,004
RVSWI [<7 g×m/otkucaju/m <sup>2</sup> ]	2,04	1,22-3,41	0,007

U multivarijabilnom modelu sa svim prethodno identificiranim pokazateljima funkcije RV-a, jedino FAC manji od 20% se pokazao pretkazateljem razvoja kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji:

- **FAC<20%: Exp(B)=2,76, 95%CI 1,04-7,35, P=0,042.**

U multivarijabilnom modelu s ostalim identificiranim pretkazateljima razvoja kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji (NYHA razredu, inicijalnoj prezentaciji akutizacijom CHF-a, prethodnoj uporabi beta-blokatora, vrijednostima GFR-a, te vrijednostima PCWP-a), FAC perzistira kao značajan pretkazatelj spomenutog ishoda:

- **FAC<20%: Exp(B)=3,88, 95%CI 1,19-12,62, P=0,024.**

Nadalje, među bolesnicima stratificiranim po sveukupnoj smrtnosti, zamijećen je trend prema višim vrijednostima RVSWI-ja u preminulih bolesnika. U daljnjoj analizi, ustanovljen je međuođnos RVSWI-ja i sveukupne smrtnosti cjelokupne populacije bolesnika. Omjer ugroženosti za bolesnike s RVSWI-jem većim od 10 g×m/otkucaju/m<sup>2</sup> iznosi:

- **RVSWI>10g×m/otkucaju/m<sup>2</sup>: Exp(B)=1,74, 95%CI 1,10-2,76, P=0,018.**

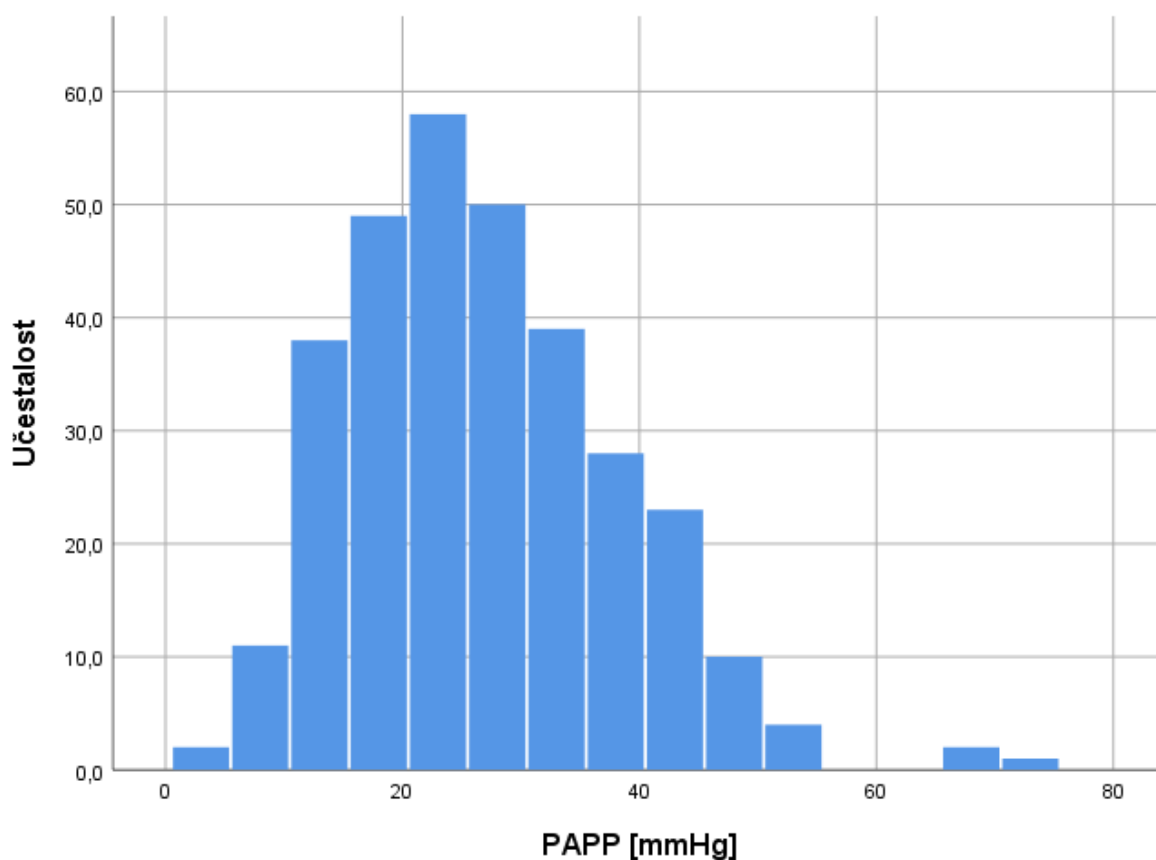
No, u multivarijabilnom modelu koji uzima u obzir prethodno identificirane pretkazatelje sveukupne smrtnosti (dob, hodnu prugu na 6MWT-u, GFR i PVR), jedino su dob i PVR bili povezani sa sveukupnom smrtnošću:

- **Exp(B) za dob>60 godina = 1,98, 95%CI= 1,07-3,68, P=0,030;**
- **Exp(B) za PVR>4WU = 2,05, 95%CI= 1,04-4,03, P=0,037.**

Izdvaja se i razlika u vrijednostima RVSWI-ja između bolesnika liječenih različitim terapijskim modalitetima. Navedeno je posljedično razlikama u vrijednostima PAP-a između terapijskih skupina bolesnika (koje su opisane u poglavlju 5.5.3.).

## 5.10. ULOGA TLAKA PULSA U PLUĆNOJ HIPERTENZIJI I PLUĆNOJ VASKULARNOJ REZISTENCIJI U BOLESNIKA S LJEVOSTRANIM SRČANIM ZATAJIVANJEM

Kao što je prethodno definirano, tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji (PAPP) predstavlja razliku između sistoličkog i dijastoličkog tlaka u plućnoj arteriji. Vrijednosti PAPP-a su derivirane iz nalaza desnostrane kateterizacije srca i invazivnog mjerenja tlaka u plućnoj cirkulaciji. U istraživanoj populaciji prosjek plućnog tlaka pulsa je iznosio  $26,88 \pm 11,28$  mmHg. Distribucija vrijednosti PAPP-a je prikazana na Slici 5.183.



**Slika 5.183.** Distribucija vrijednosti PAPP-a u istraživanoj populaciji.

U sklopu evaluacije uloge PAPP-a u bolesnika sa CHF-om i sekundarnom plućnom hipertenzijom, učinjena je analiza međudnosa s hemodinamskim nalazima ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca.

### 5.10.1. Analiza međudnosa pulsabilnosti u plućnoj cirkulaciji i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije

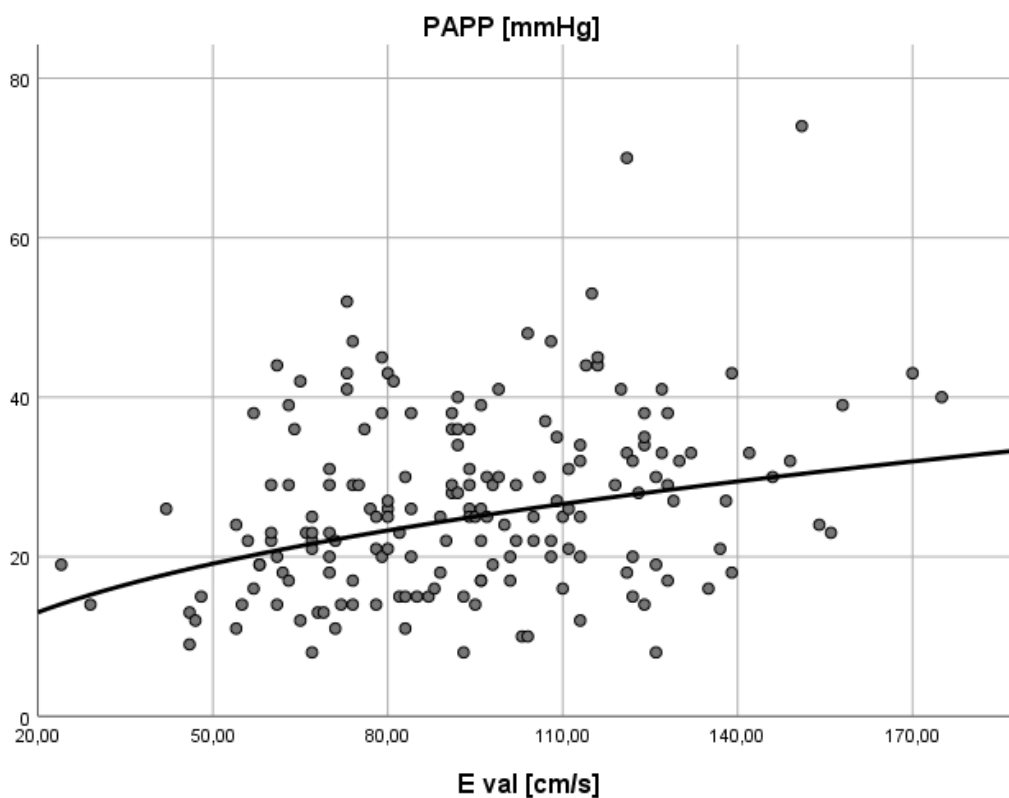
Značajni međudnosi PAPP-a i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije su prikazani u Tablici 5.163. Grafički prikazi regresijskih analiza odabranih međudnosa su prikazani na Slikama 5.184.-5.191.

**Tablica 5.163.** Značajni međudnosi PAPP-a i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije.

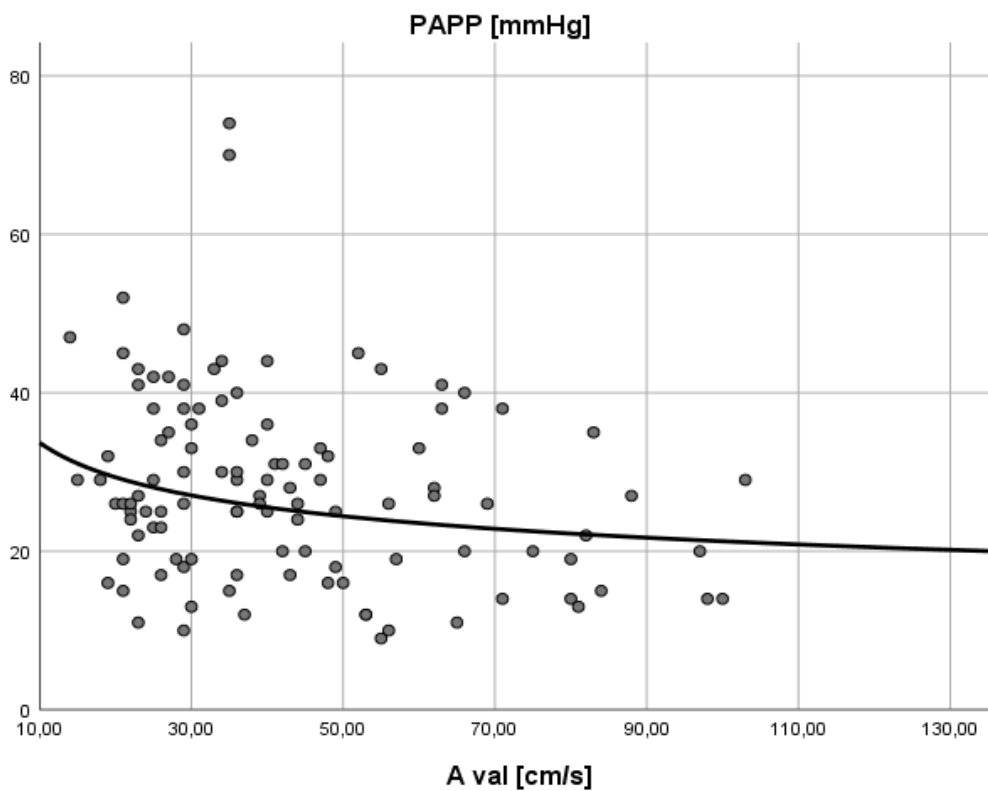
	Pulsabilnost u plućnoj cirkulaciji	
	$\rho$	P
EFLV	NS	NS
LV GLS	NS	NS
LVEDV	NS	NS
Indeks mase LV-a	NS	NS
LAVI	NS	NS
Brzina E vala	0,306	<0,001
Brzina A vala	-0,206	0,029
DecT	NS	NS
E/A	0,311	0,001
E/E'	0,248	0,007
Mitralni regurgitirajući volumen	NS	NS
EFRV	-0,170	0,041
FAC	-0,191	0,011
TAPSE	-0,215	0,004
RVEDV	0,211	0,005
RAA	NS	NS
Trikuspidni regurgitirajući volumen	NS	NS

NS-nesignifikantno

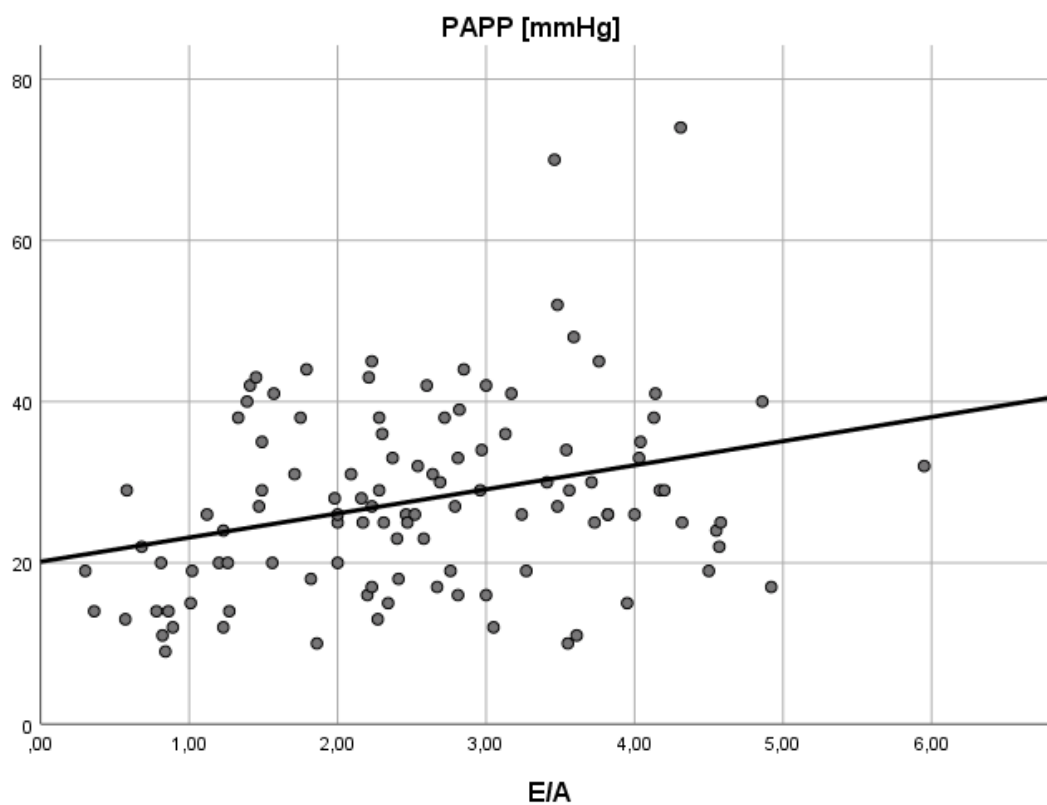
Dakle, pulsabilnost u plućnoj cirkulaciji se pokazala neovisnom o sistoličkoj, a ovisnom o dijastoličkoj funkciji LV-a. Naime, veća pulsabilnost je visokoznačajno pozitivno korelirala s pokazateljima lošije dijastoličke funkcije. Nije se našlo značajne povezanosti pulsabilnosti u plućnoj cirkulaciji s mitralnim regurgitirajućim volumenom. Očekivano, pokazatelji sistoličke funkcije i veličine RV-a su se pokazali obrnuto proporcionalno povezanima s pulsabilnošću u plućnoj cirkulaciji. Naime, lošija longitudinalna, radijalna i globalna sistolička funkcija RV-a, te veći volumen RV-a su korelirali s većom pulsabilnošću u plućnoj cirkulaciji.



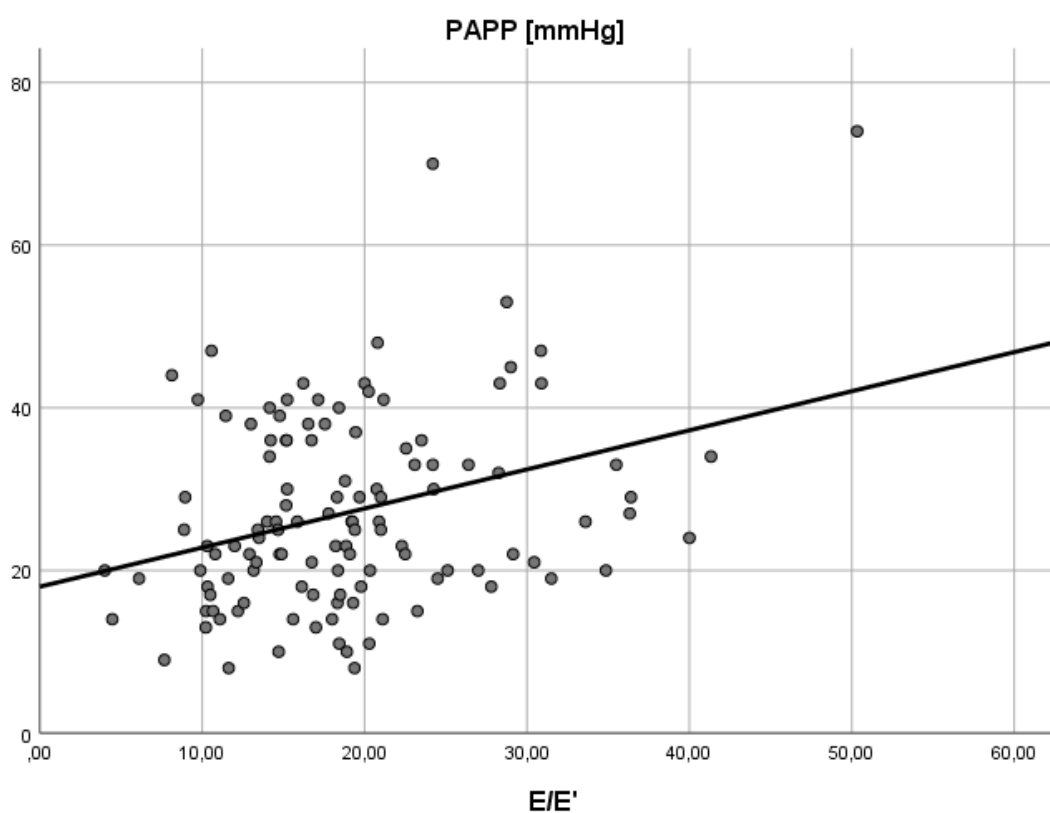
**Slika 5.184.** Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i brzine E vala ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,103$ ).



**Slika 5.185.** Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i brzine A vala ( $P = 0,048$ ,  $R^2 = 0,020$ ).

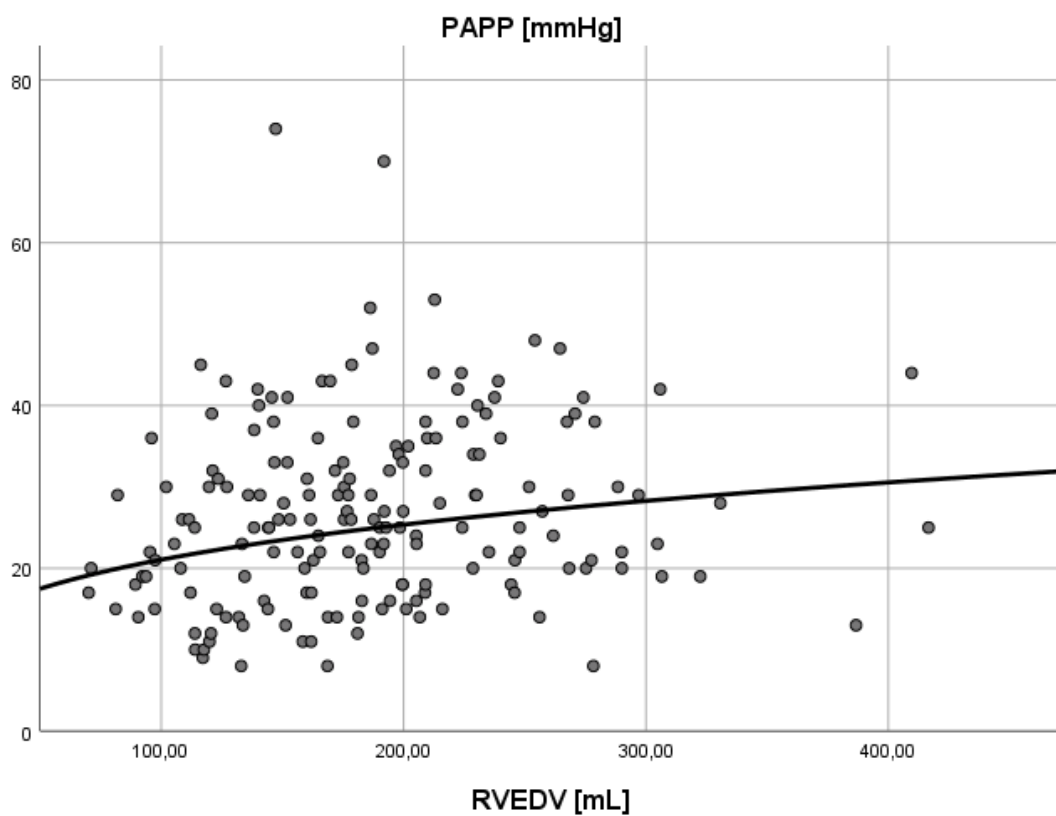


**Slika 5.186.** Linearni regresijski odnos PAPP-a i E/A ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,117$ ).

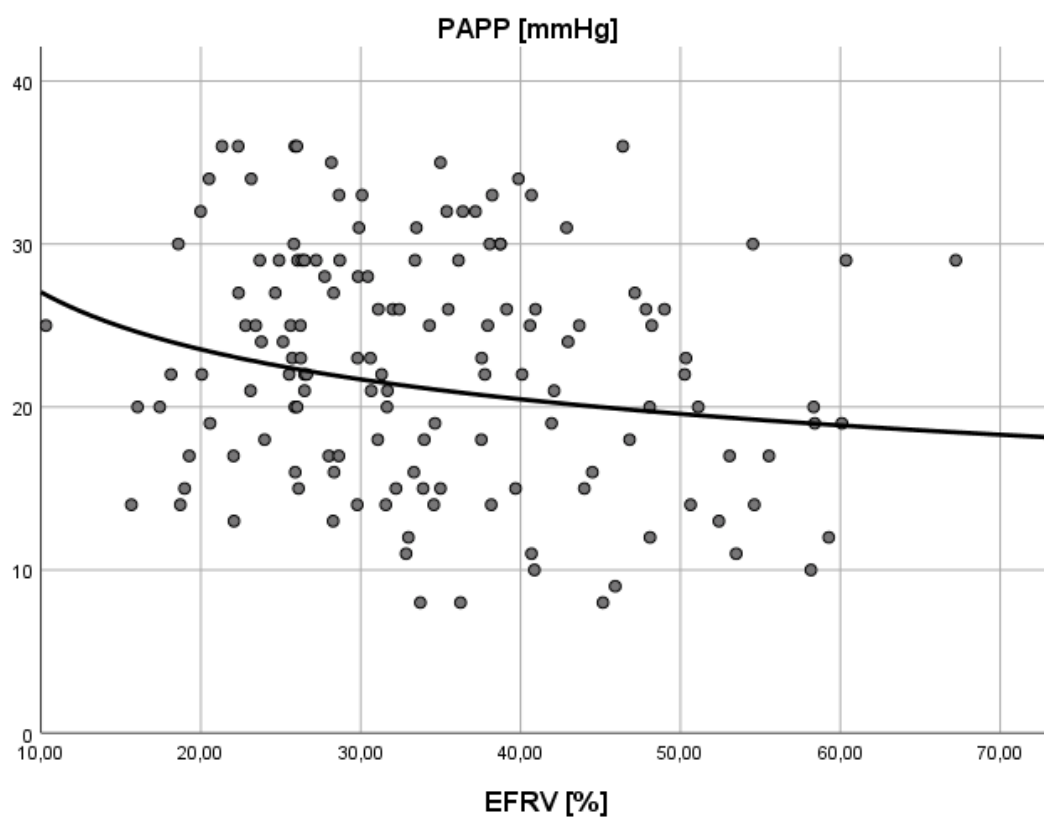


**Slika 5.187.** Linearni regresijski odnos brzine PAPP-a i E/E' ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,105$ ).

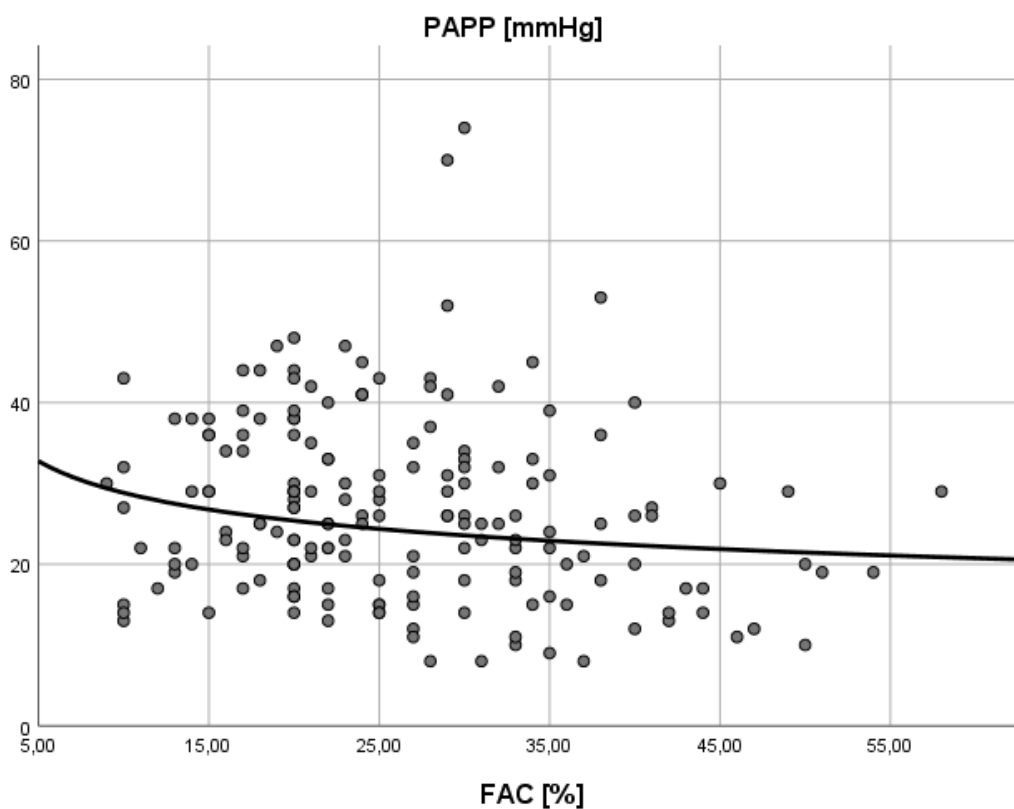




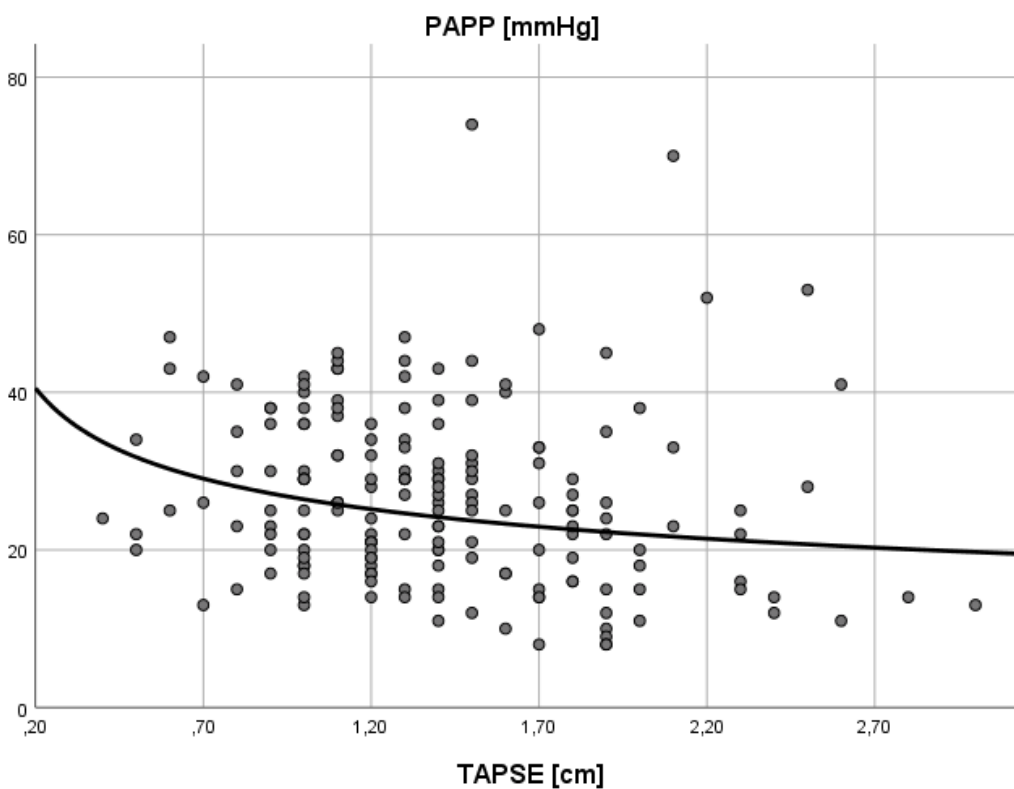
**Slika 5.188.** Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i RVEDV-a ( $P=0,004$ ,  $R^2=0,045$ ).



**Slika 5.189.** Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i EFRV-a ( $P=0,025$ ,  $R^2=0,035$ ).



**Slika 5.190.** Nelinearni regresijski odnos PAPP-a i FAC-a ( $P=0,001$ ,  $R^2=0,056$ ).



**Slika 5.191.** Nelinearni regresijski odnos brzine PAPP-a i TAPSE-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,048$ ).

Prema multivarijabilnoj regresijskoj analizi najbolji pretkazatelji PAPP-a su:

- **Od ehokardiografskih parametara dijastoličke funkcije LV-a:**
  - **E/E'** (B=0,39, SE=0,18, t=2,21, P=0,030, R<sup>2</sup>=0,189);
- **Od ehokardiografskih parametara sistoličke funkcije RV-a:**
  - **RV – TAPSE** (B=-4,13, SE=1,39, t=-2,98, P=0,003, R<sup>2</sup>=0,097).

Međutim, u multivarijabilnom modelu koji je sadržavao parametre dijastoličke funkcije LV-a i sistoličke funkcije RV-a, **jedino je E/E'** značajno bio povezan s PAPP-om (Tablica 5.164.).

**Tablica 5.164.** Multivarijabilni regresijski model ovisnosti PAPP-a o pokazateljima dijastoličke funkcije LV i sistoličke funkcije RV.

Ovisna varijabla: PAPP, R <sup>2</sup> =0,589	B	SE	t	P
Konstanta	28,022	7,202	3,891	<0,001
E/E'	0,498	0,182	2,740	0,008
E/A	0,847	1,216	0,696	0,489
TAPSE	-2,094	2,931	-0,715	0,477
FAC	-0,285	0,167	-1,710	0,092

### 5.10.2. Analiza međudnosa pulsabilnosti u plućnoj cirkulaciji i invazivnih hemodinamskih parametara

Značajni međudnosi PAPP-a s hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca su prikazani u Tablici 5.165. Grafički prikazi regresijskih analiza odabranih međudnosa su prikazani na Slikama 5.192.-5.197.

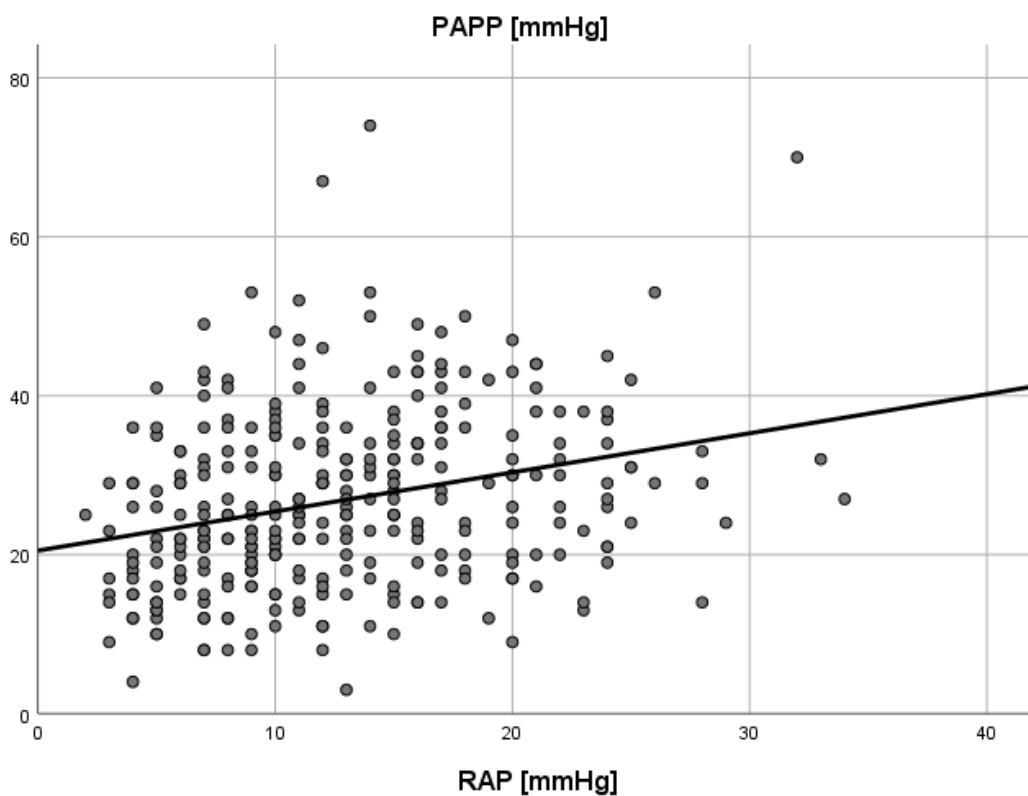
**Tablica 5.165.** Značajni međudnosi PAPP-a i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca.

	Pulsabilnost u plućnoj cirkulaciji	
	$\rho$	P
Sistolčki sistemski tlak	NS	NS
Dijastolčki sistemski tlak	NS	NS
Srednji sistemski tlak	NS	NS
Tlak pulsa u sistemskoj cirkulaciji	NS	NS
RAP	0,299**	<0,001
Sistolčki PAP	0,879**	<0,001
Dijastolčki PAP	0,481**	<0,001
Srednji PAP	0,694**	<0,001
PCWP	0,540**	<0,001
TPG	0,554**	<0,001
CI	-0,133*	0,018
PVR	0,539**	<0,001
SVR	NS	NS
RVSWI	0,607**	<0,001

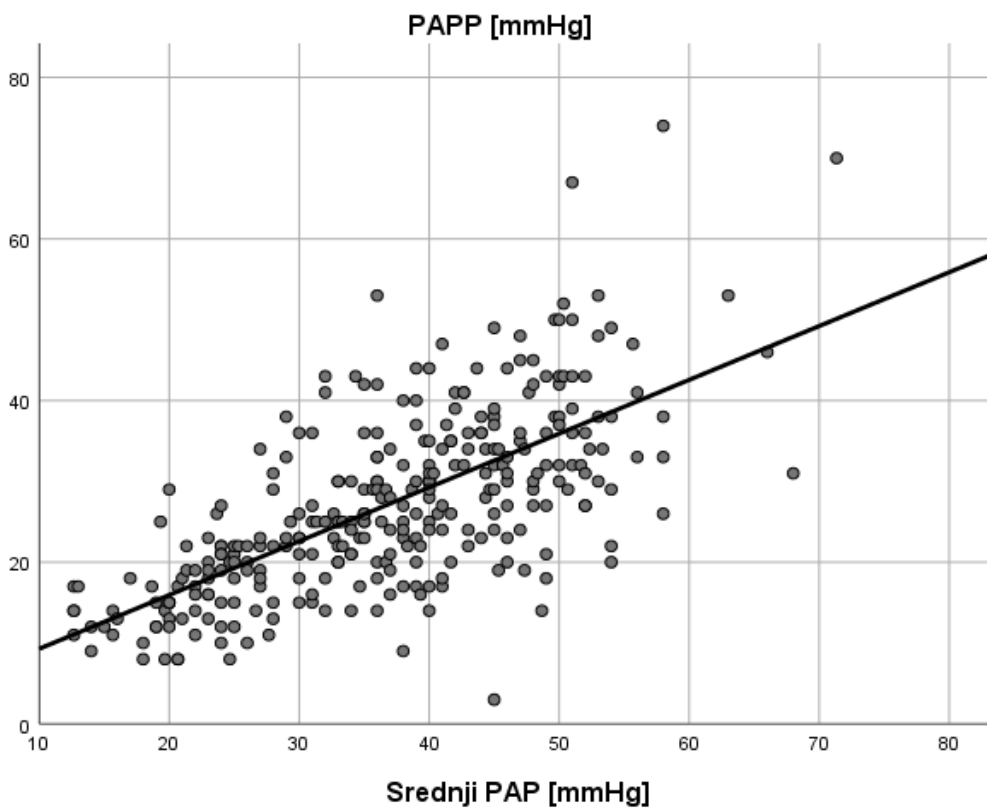
NS-nesignifikantno

Dakle, veća pulsabilnost u plućnoj cirkulaciji je visokosignifikantno pozitivno korelirala s višim tlakovima punjenja obje klijetke, s višim tlakovima u plućnoj arteriji, te s većim vrijednosima pokazatelja plućne vaskularne rezistencije. S druge strane, veća pulsabilnost je viskoznačajno negativno korelirala sa srčanim minutnim volumenom, te viskoznačajno pozitivno korelirala s većim indeksom rada RV-a.

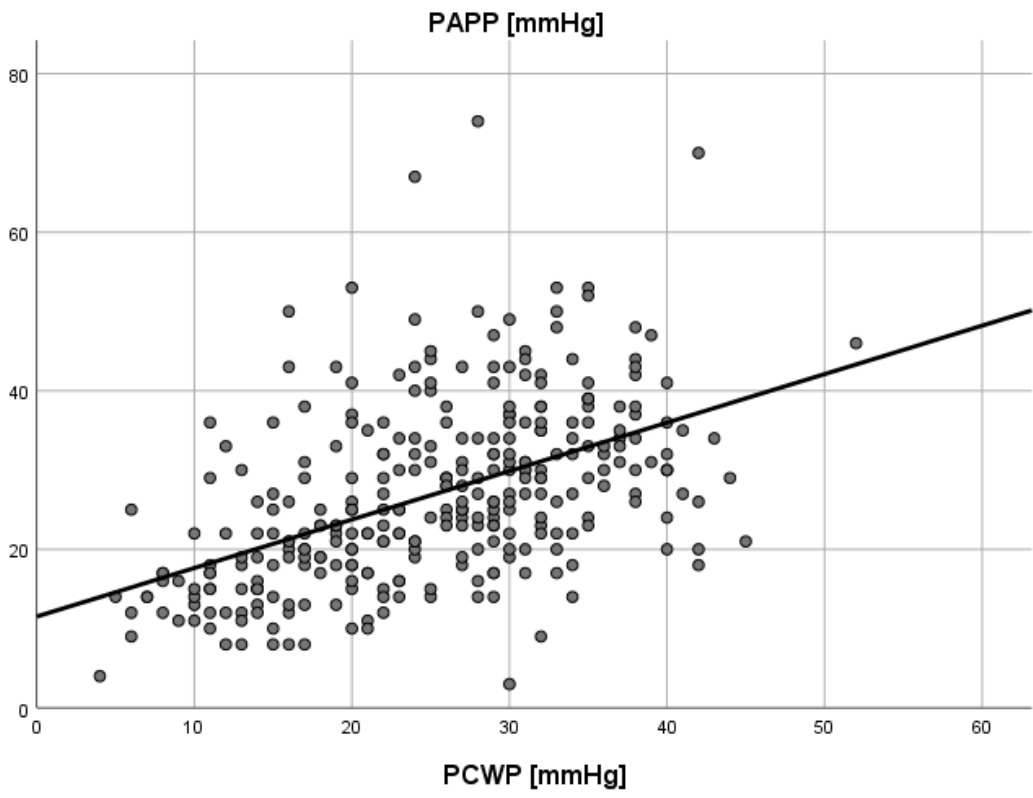
Nije bilo značajnog međudnosa pulsabilnosti u plućnoj cirkulaciji s hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca u testu reverzibilnosti.



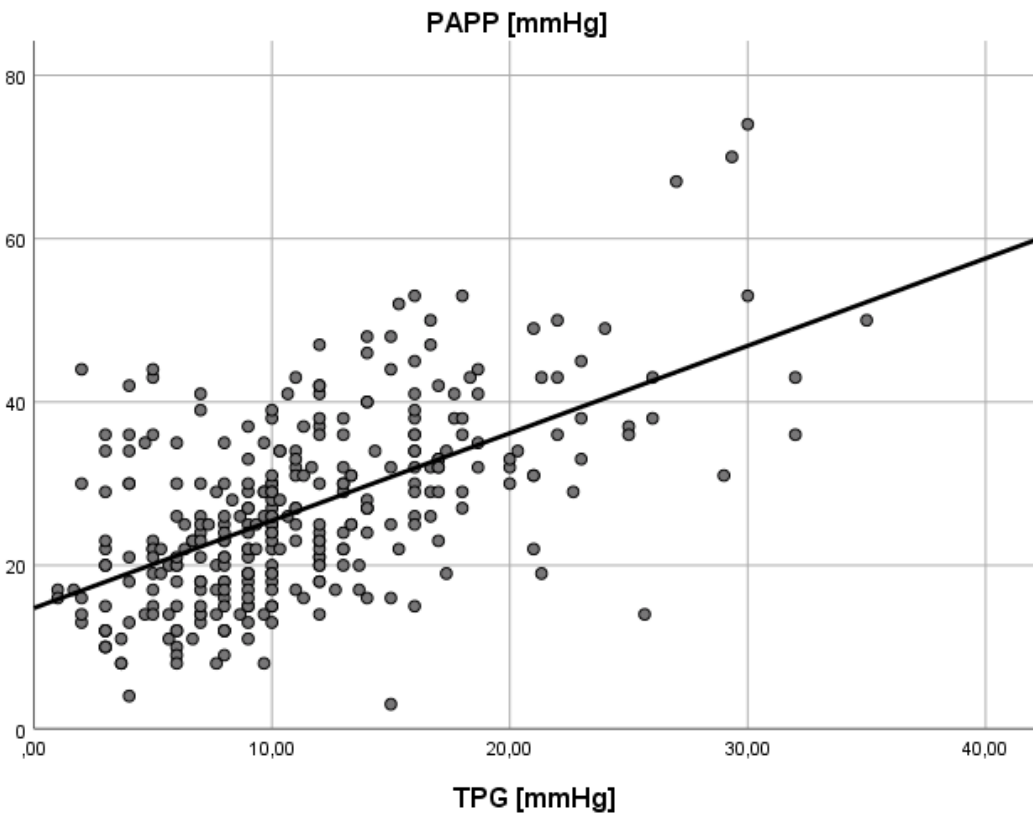
**Slika 5.192.** Linearni regresijski odnos PAPP-a i RAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,076$ ).



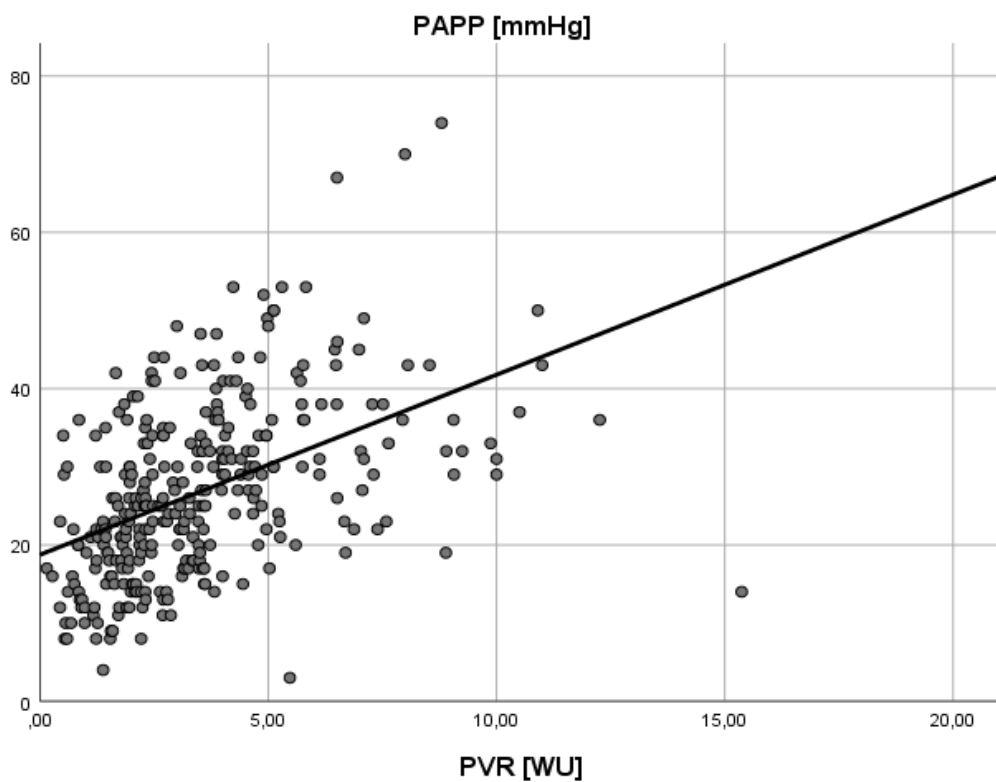
**Slika 5.193.** Linearni regresijski odnos PAPP-a i srednjeg PAP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,465$ ).



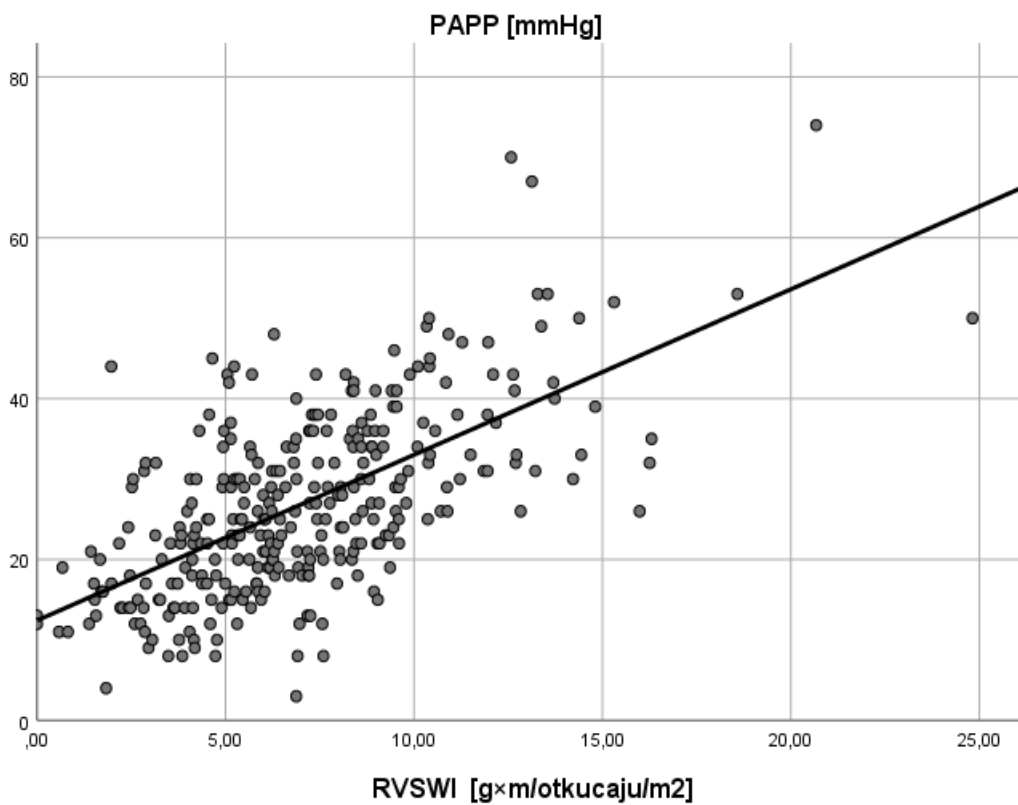
**Slika 5.194.** Linearni regresijski odnos PAPP-a i PCWP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,247$ ).



**Slika 5.195.** Linearni regresijski odnos PAPP-a i TPG-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,340$ ).



**Slika 5.196.** Linearni regresijski odnos PAPP-a i PVR-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,221$ ).



**Slika 5.197.** Linearni regresijski odnos PAPP-a i RVSWI-ja ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,403$ ).

Multivarijabilni regresijski modeli ovisnosti PAPP-a o ostalim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca su prikazani u Tablicama 5.166.-5.169.

**Tablica 5.166.** Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o RAP-u, PCWP-u, TPG-u i RVSWI-ju.

Ovisna varijabla: PAPP, R <sup>2</sup> =0,589	B	SE	t	P
Konstanta	0,743	1,392	0,534	0,594
RAP	0,124	0,101	1,230	0,220
PCWP	0,362	0,068	5,289	<0,001
TPG	0,572	0,090	6,328	<0,001
RVSWI	1,283	0,185	6,948	<0,001

**Tablica 5.167.** Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o RAP-u, PCWP-u, PVR-u i RVSWI-ju.

Ovisna varijabla: PAPP, R <sup>2</sup> =0,586	B	SE	t	P
Konstanta	0,843	1,394	0,605	0,546
RAP	0,261	0,093	2,799	0,005
PCWP	0,245	0,064	3,802	<0,001
PVR	1,206	0,195	6,185	<0,001
RVSWI	1,755	0,148	11,876	<0,001

**Tablica 5.168.** Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o srednjem PAP-u, TPG-u i RVSWI-ju.

Ovisna varijabla: PAPP, R <sup>2</sup> =0,581	B	SE	t	P
Konstanta	0,979	1,414	0,693	0,489
Srednji PAP	0,430	0,048	9,026	<0,001
TPG	0,205	0,092	2,223	0,027
RVSWI	1,127	0,146	7,711	<0,001

**Tablica 5.169.** Multivarijabilni model ovisnosti PAPP-a o srednjem PAP-u, PVR-u i RVSWI-ju.

Ovisna varijabla: PAPP, R <sup>2</sup> =0,581	B	SE	t	P
Konstanta	1,049	1,419	0,739	0,460
Srednji PAP	0,419	0,051	8,278	<0,001
PVR	0,492	0,227	2,167	0,031
RVSWI	1,256	0,138	9,097	<0,001

Prikazani multivarijabilni modeli govore u prilog snažne povezanosti pulsatilnosti u plućnoj cirkulaciji s tlakovima punjenja obje (a naročito lijeve) klijetke, s tlakovima u plućnoj arteriji, s pokazateljima plućne vaskularne rezistencije, te s indeksom rada RV-a.



Multivarijabilni regresijski modeli ovisnosti PAP-a, TPG-a i PVR-a o ostalim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca su prikazani u Tablicama 5.170.-5.172.

**Tablica 5.170.** Multivarijabilni model ovisnosti srednjeg PAP-a o RAP-u, PCWP-u, PAPP-u i RVSWI-ju.

Ovisna varijabla: PAP, R <sup>2</sup> =0,861	B	SE	t	P
Konstanta	1,940	0,852	2,279	0,023
RAP	0,435	0,055	7,928	<0,001
PCWP	0,685	0,039	17,688	<0,001
PAPP	0,202	0,032	6,350	<0,001
RVSWI	0,905	0,106	8,531	<0,001

**Tablica 5.171.** Multivarijabilni model ovisnosti TPG-a o RAP-u, PCWP-u, PAPP-u i RVSWI-ju.

Ovisna varijabla: TPG, R <sup>2</sup> =0,516	B	SE	t	P
Konstanta	1,656	0,819	2,023	0,044
RAP	0,440	0,055	8,058	<0,001
PCWP	-0,311	0,038	-8,086	<0,001
PAPP	0,200	0,032	6,328	<0,001
RVSWI	0,923	0,105	8,786	<0,001

**Tablica 5.172.** Multivarijabilni model ovisnosti PVR-a o RAP-u, PCWP-u PAPP-u i RVSWI-ju.

Ovisna varijabla: PVR, R <sup>2</sup> =0,257	B	SE	t	P
Konstanta	56,849	30,523	1,862	0,063
RAP	7,736	2,035	3,802	<0,001
PCWP	-3,964	1,433	-2,766	0,006
PAPP	7,305	1,181	6,185	<0,001
RVSWI	4,320	3,918	1,103	0,271

Prikazani multivarijabilni modeli govore u prilog snažne povezanosti tlaka u plućnoj arteriji i pokazatelja plućne vaskularne rezistencije s pulsatilnošću u plućnoj cirkulaciji.

### 5.10.3. Pulsatilnost u plućnoj cirkulaciji i reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije

Između skupina bolesnika stratificiranih po reverzibilnosti PVR-a, postojala je statistički granično značajna razlika u vrijednostima PAPP-a. Naime, u bolesnika s ireverzibilno povišenom PVR prosječni PAPP je iznosio  $36,82 \pm 12,25$  mmHg, dok je u bolesnika s reverzibilno povišenom PVR iznosio  $32,13 \pm 9,93$  mmHg (P vrijednost za razliku između skupina je iznosila 0,050). Međutim, između bolesnika stratificiranih u skupine prema vrijednostima PAPP-a (za *cut-off* vrijednost od 35 mmHg), postojala je visokoznačajna razlika u reverzibilnosti PVR-a (s P vrijednošću od 0,008).

Vrijednosti PAPP-a veće od 35 mmHg su se pokazale rizičnim čimbenikom za ireverzibilno povišenu PVR:

- **PAPP>35 mmHg: Exp (B)=3,15, 95%CI 1,34-7,45, P=0,009.**

U multivarijabilnim modelima (koji su u obzir uzimali spol, tlakove punjenja obje klijetke, te funkciju desne klijetke objektiviziranu RVSWI-jem) perzistirala je značajnost međudnosa PAPP-a i reverzibilnosti PVR-a.

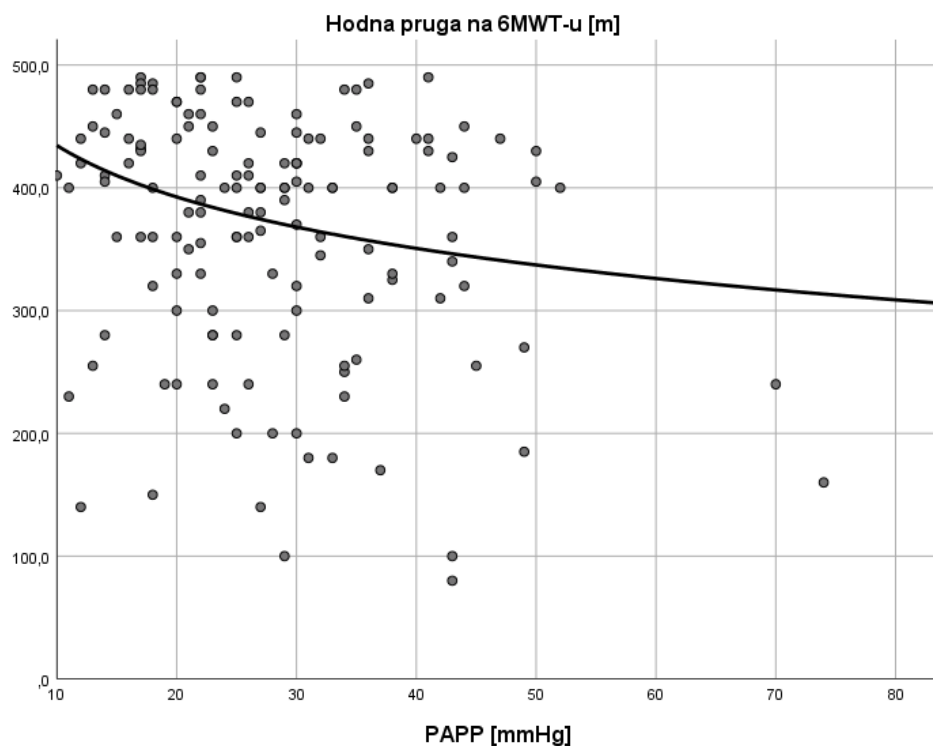
- **PAPP>35 mmHg: Exp (B)=4,16, 95%CI 1,47-11,72, P=0,007.**

#### **5.10.4. Analiza međudnosa pulsatilnosti u plućnoj cirkulaciji i ostalih karakteristika bolesnika**

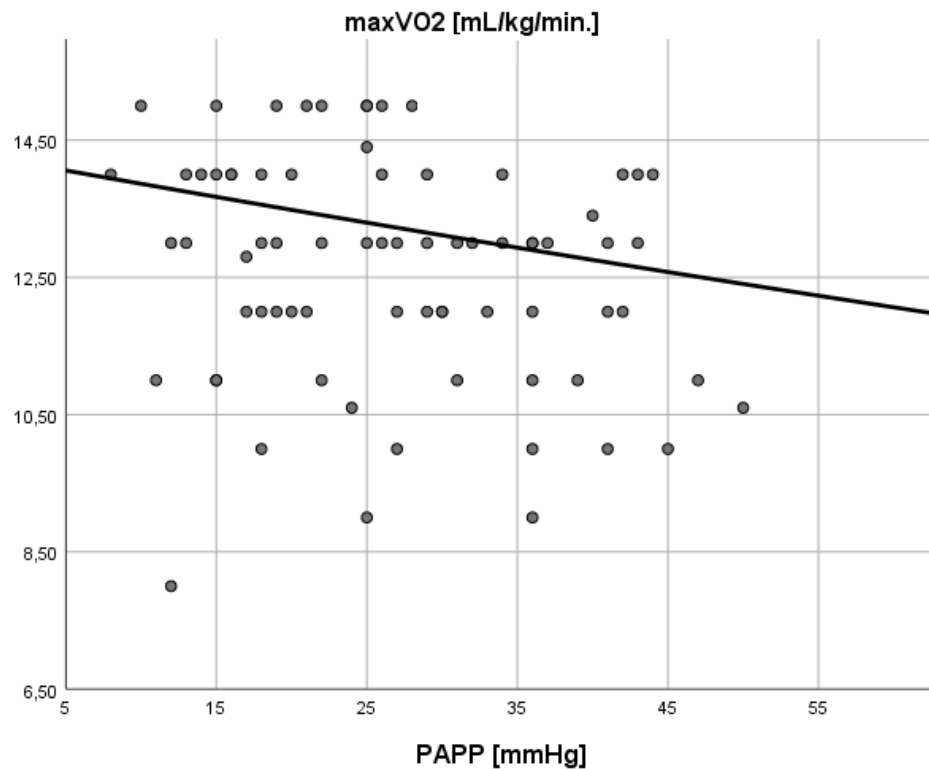
Među nizom kliničkih karakteristika, PAPP je pozitivno korelirao sa životnom dobi bolesnika ( $\rho=0,187$  i  $P=0,001$ ), anamnestičkim podatkom o šećernoj bolesti ( $\rho=0,207$  i  $P<0,001$ ), te ishemijskom etiologijom CHF-a ( $\rho=0,209$  i  $P<0,001$ ). Riječ je o neovisnim odnosima spomenutih parametara.

Među nalazima funkcijskog testiranja, hodna pruga na 6MWT-u i  $\max\text{VO}_2$  postignuta na spiroergometrijskom testiranju su negativno korelirali s PAPP-om ( $\rho=-0,254$  i  $P<0,001$ , odnosno  $\rho=-0,204$  i  $P<0,001$ ). Stupanj restriktivnih smetnji ventilacije je pozitivno korelirao s PAPP-om ( $\rho=0,143$  i  $P=0,024$ ). Grafički prikazi regresijskih analiza navedenih međudnosa se nalaze na Slikama 5.198.-5.199.

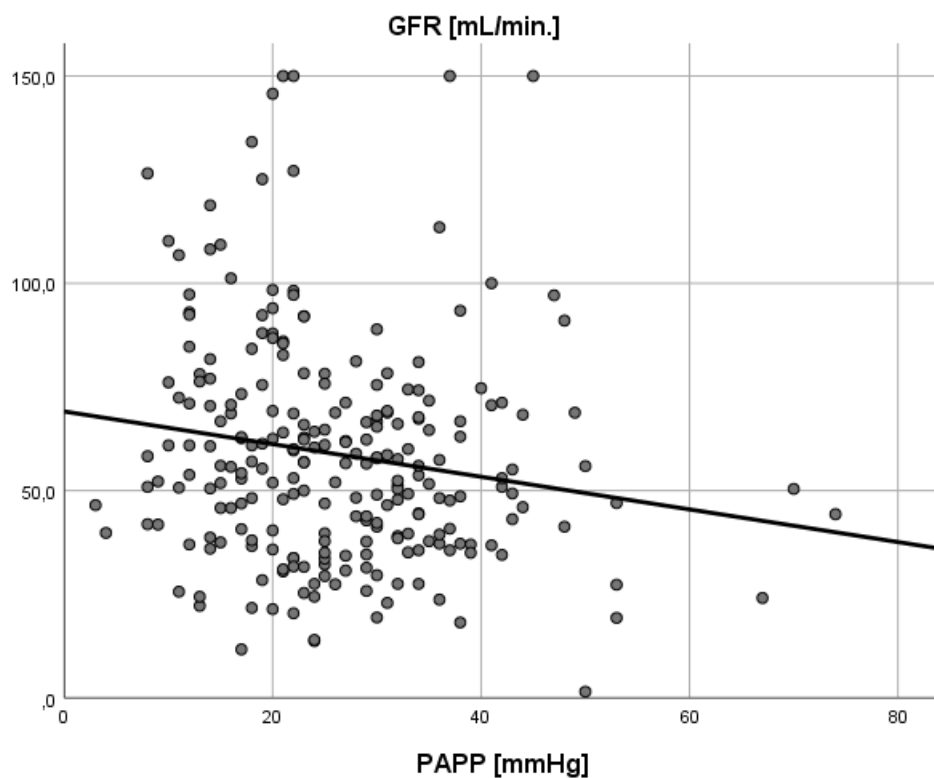
Od relevantnih korelacija s laboratorijskim nalazima, ističu se one s GFR-om ( $\rho=-0,177$  i  $P=0,006$ ), troponinom T ( $\rho=0,226$  i  $P<0,001$ ) i NT-proBNP-om ( $\rho=0,160$  i  $P=0,004$ ). Grafički prikazi regresijskih analiza navedenih međudnosa se nalaze na Slikama 5.200.-5.202.



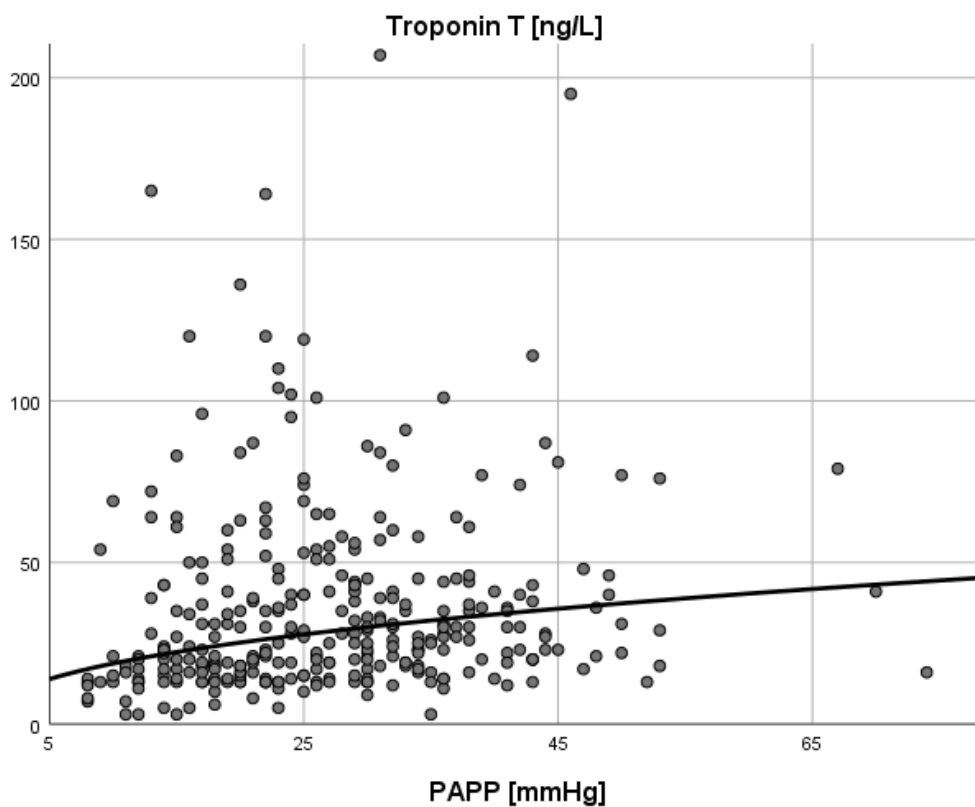
**Slika 5.198.** Nelinearni regresijski odnos hodne pruge na 6MWT-u i PAPP-a ( $P=0,003$ ,  $R^2=0,055$ ).



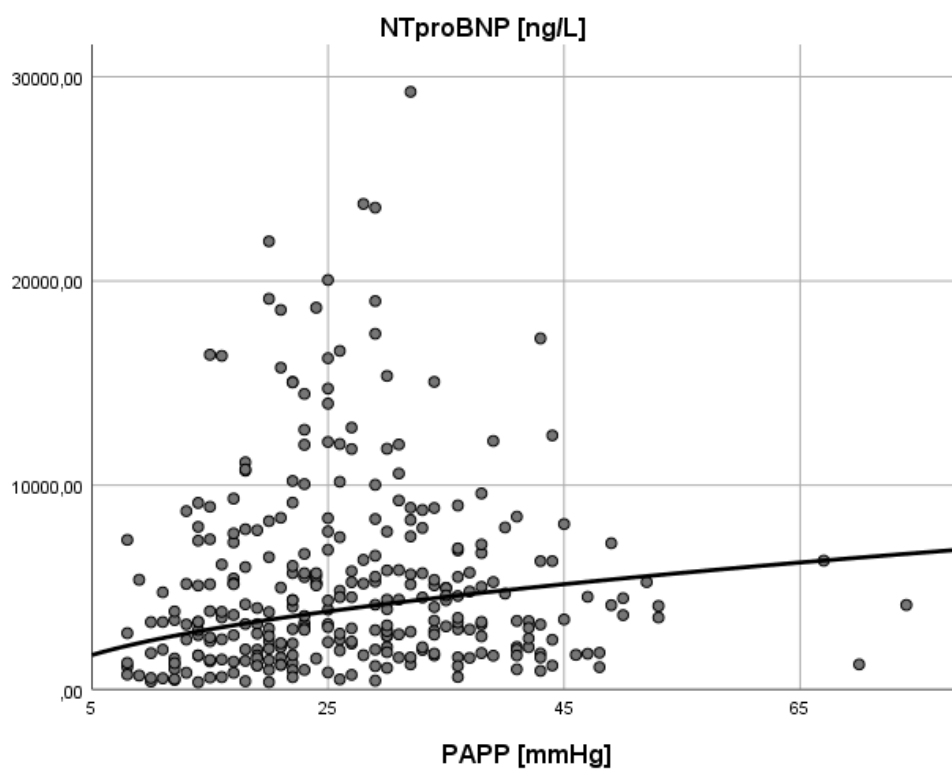
**Slika 5.199.** Nelinearni reg. odnos  $\text{maxVO}_2$  na spiroergometrijskom testiranju i PAPP-a ( $P=0,089$ ,  $R^2=0,030$ ).



**Slika 5.200.** Linearni regresijski odnos GFR-a i PAPP-a ( $P=0,010$ ,  $R^2=0,027$ ).



**Slika 5.201.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina troponina T i PAPP-a ( $P<0,001$ ,  $R^2=0,069$ ).



**Slika 5.202.** Nelinearni regresijski odnos serumskih razina NT-proBNP-a i PAPP-a ( $P < 0,001$ ,  $R^2 = 0,059$ ).

### 5.10.5. Pulsatilnost u plućnoj cirkulaciji i ishodi bolesnika

Vrijednosti PAPP-a su se pokazale različite između skupina bolesnika stratificiranih po sveukupnoj i HF smrtnosti, a što je vidljivo u Tablici 5.173. i na Slikama 5.203.-5.204.

**Tablica 5.173.** Razlike u vrijednostima PAPP-a između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima.

		PAPP [mmHg]		
		Prosjek	SD	P
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	26,76	12,04	0,430
	Da	27,17	9,05	
Unutarbolnička smrtnost	Ne	26,78	11,40	0,398
	Da	28,42	9,39	
Sveukupna smrtnost	Ne	24,87	9,92	0,001
	Da	30,56	12,89	
Smrtnost prema uzrocima	0	24,87	9,92	<0,001
	HF	30,25	11,98	
	Ne HF	29,62	12,83	
Posttransplantacijski RHF	Ne	23,41	7,89	0,420
	Da	25,00	8,74	
Postimplantacijski RHF	Ne	31,77	9,17	0,770
	Da	36,16	15,71	

U regresijskoj analizi, više vrijednosti PAPP-a su bile značajno povezane s višom sveukupnom i HF vezanom smrtnošću, što je vrijedilo i u multivarijabilnim modelima (s prethodno definiranim pretkazateljima navedenih ishoda).

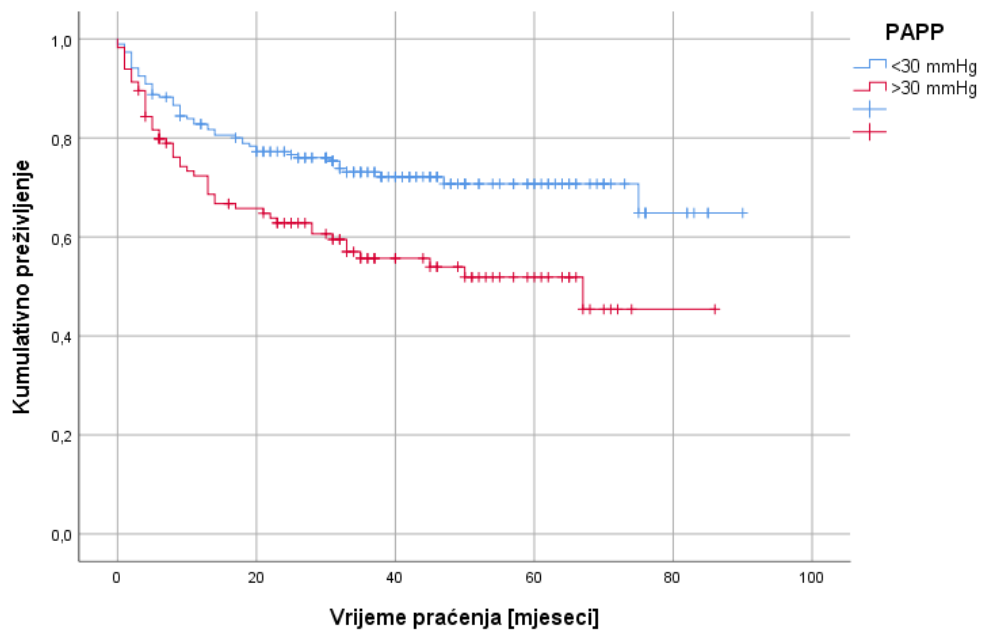
Omjeri ugroženosti za sveukupnu smrtnost:

- **PAPP>30 mmHg: Exp(B)=2,05, 95%CI 1,19-3,51, P=0,009;**
- **PAPP>30 mmHg u ovisnosti o RAP-u i PCWP-u:**
  - **Exp(B)=1,71, 95%CI 1,09-2,68, P=0,019;**

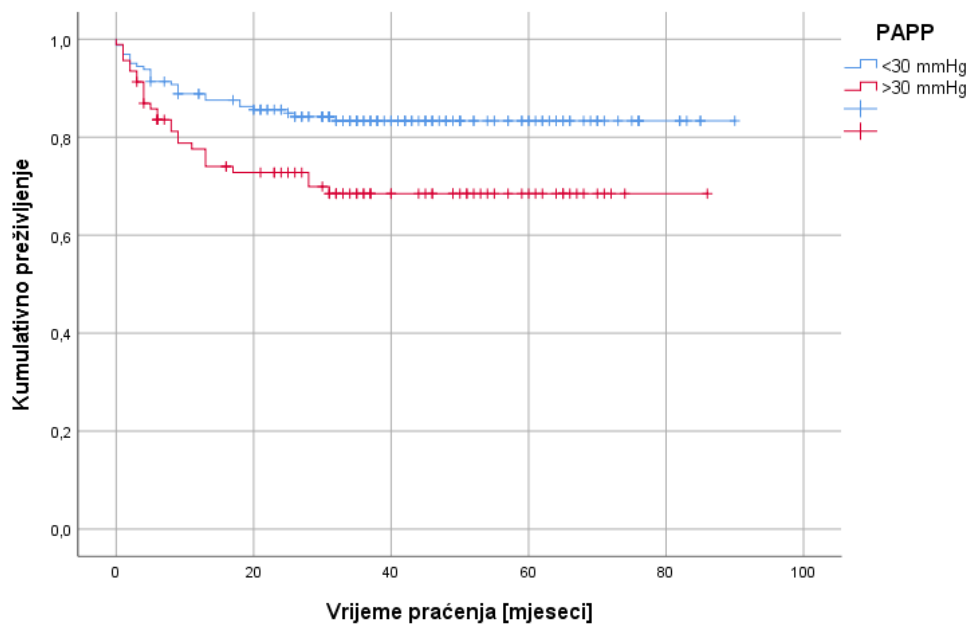
Omjeri ugroženosti za HF smrtnost:

- **PAPP >30 mmHg: Exp(B)=1,85, 95%CI 1,25-2,73, P=0,002;**
- **PAPP>30 mmHg u ovisnosti o RAP-u i PCWP-u:**
  - **Exp(B)=2,10, 95%CI 1,11-3,96, P=0,022.**

U modelima koji su uspoređivali značajnost PAPP-a i PVR-a kao pretkazatelja sveukupne i HF smrtnosti, **PAPP se pokazao „snažnijim“ pretkazateljem sveukupne smrtnosti (Exp(B)= 1,56, 95%CI 1,01-2,41, P=0,045),** dok za HF smrtnost nije bilo razlike.



**Slika 5.203.** Sveukupno preživljenje bolesnika u ovisnosti o PAPP-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p=0,002$ ).



**Slika 5.204.** Preživljenje bolesnika bez HF smrtnosti u ovisnosti o PAPP-u iz inicijalne hospitalizacije ( $p=0,007$ ).



## 5.11. ULOGA TROMBOCITA U PLUĆNOJ HIPERTENZIJI I PLUĆNOJ VASKULARNOJ REZISTENCIJI U BOLESNIKA S LJEVOSTRANIM SRČANIM ZATAJIVANJEM

Uloga trombocita je okarakterizirana sljedećim parametrima:

- Apsolutnim brojem trombocita i MPV-om, određenima zajedno s ostalim laboratorijskim nalazima u inicijalnoj hospitalizaciji;
- ASPI, ADP, COL i TRAP testovima reaktivnosti trombocita, određenima korištenjem uzoraka krvi iz plućne arterije dobivenih tijekom desnostrane kateterizacije srca.

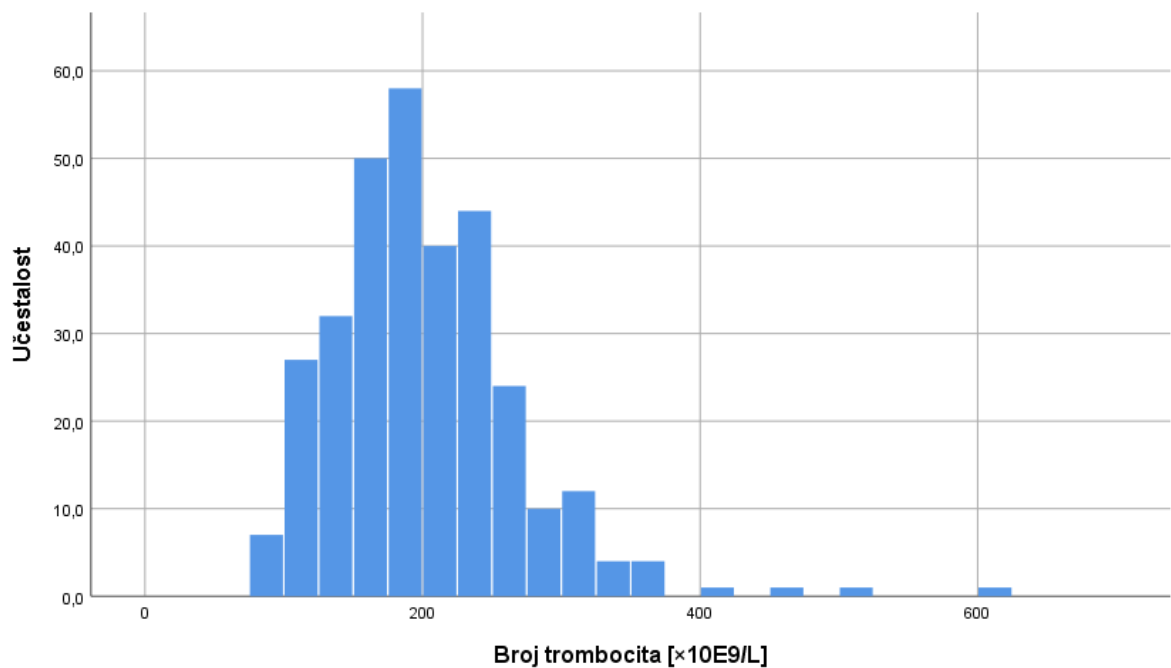
Broj trombocita i MPV su određeni svim bolesnicima, dok su parametri reaktivnosti trombocita izmjereni u 156 bolesnika (odnosno 49,4% od ukupnog broja). U Tablici 5.174. su prikazane prosječne vrijednosti parametara broja, veličine i reaktivnosti trombocita.

**Tablica 5.174.** Prosječne vrijednosti broja, veličine i reaktivnosti trombocita u istraživanoj populaciji bolesnika.

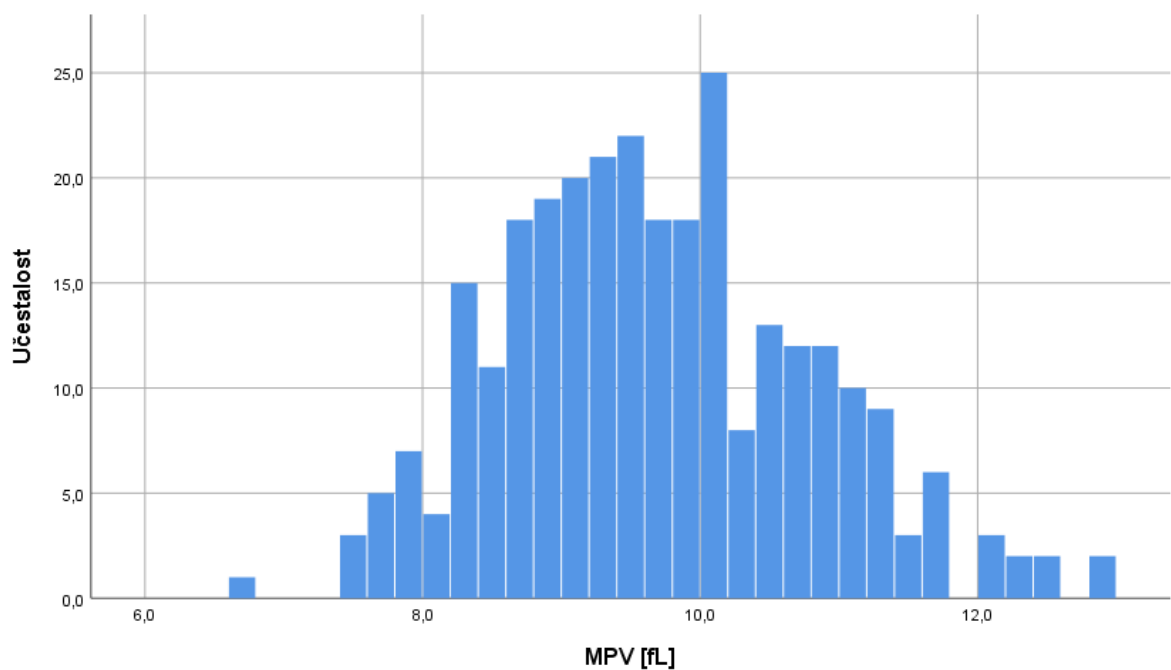
	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
Broj trombocita [ $\times 10^9/L$ ]	201,09	67,55	82,00	603,00
MPV [fL]	9,63	1,09	6,70	12,90
ASPI [U]	51,67	32,55	2,00	151,00
ADP [U]	54,59	25,72	5,00	132,00
COL [U]	45,01	24,26	0,00	105,00
TRAP [U]	75,83	34,68	9,00	186,00
$\Delta$ ASPI [U]	-4,29	14,67	-52,00	22,00
$\Delta$ ADP [U]	-8,54	24,20	-100,00	24,00
$\Delta$ COL [U]	-8,06	17,06	-49,00	15,00
$\Delta$ TRAP [U]	-4,50	13,37	-39,00	22,00

Dakle, prosječni broj trombocita i prosječni MPV u istraživanoj populaciji su bili normalni. Prosječne vrijednosti ASPI testa su bile snižene posljedično prevalentnoj terapiji ASK-om među bolesnicima iz istraživane populacije kojima je mjerena reaktivnost trombocita. Nasuprot ASPI testu, prosječne vrijednosti ADP testa su bile očuvane zbog sporadične učestalosti terapije P2Y12 inhibitorima. Prosječne vrijednosti COL testa su bile granično očuvane, dok su prosječne vrijednosti TRAP testa bile normalne, a što je govorilo u prilog očuvane reaktivnosti trombocita ovim aktivacijskim putevima među bolesnicima kojima je ista određivana. Među bolesnicima kojima je učinjeno ispitivanje reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije, najveća prosječna promjena u reaktivnosti trombocita je registrirana ADP i COL testovima.

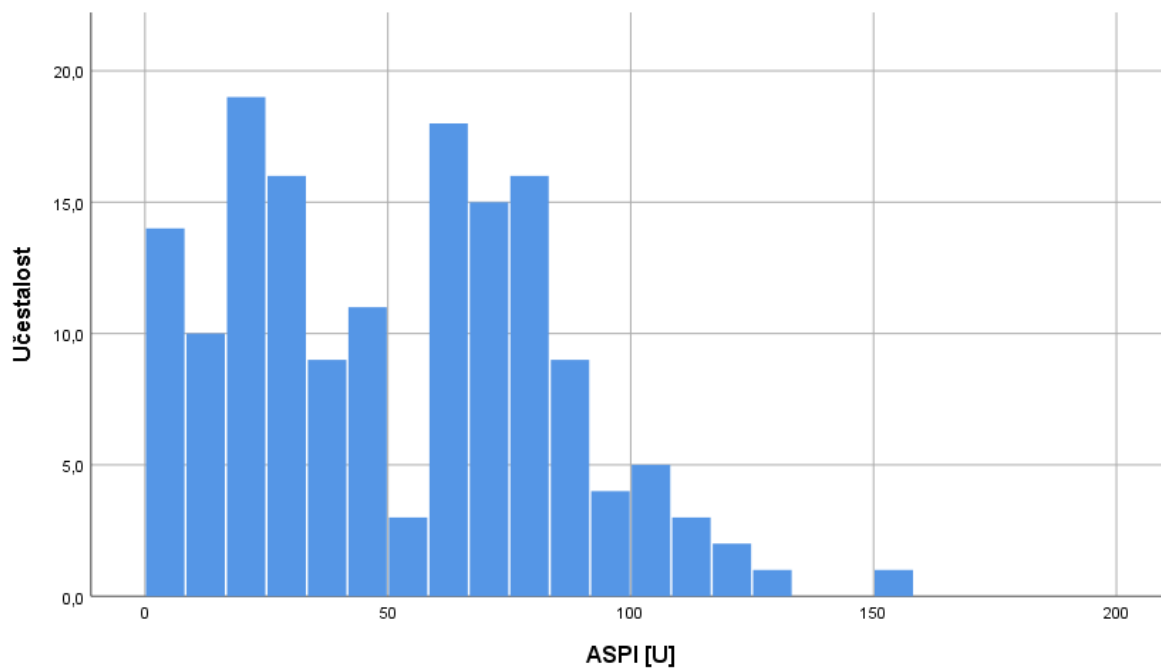
Distribucija broja, veličine i reaktivnosti trombocita (prema različitim testovima) se nalazi prikazana na Slikama 5.205.-5.214.



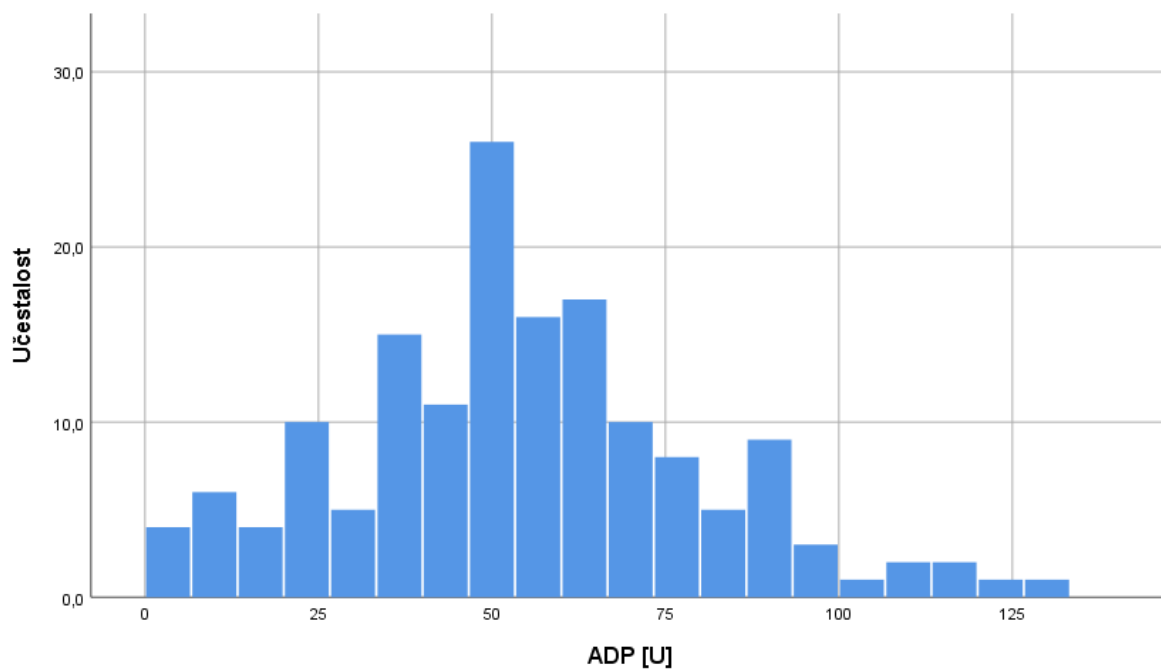
**Slika 5.205.** Distribucija broja trombocita u istraživanoj populaciji bolesnika.



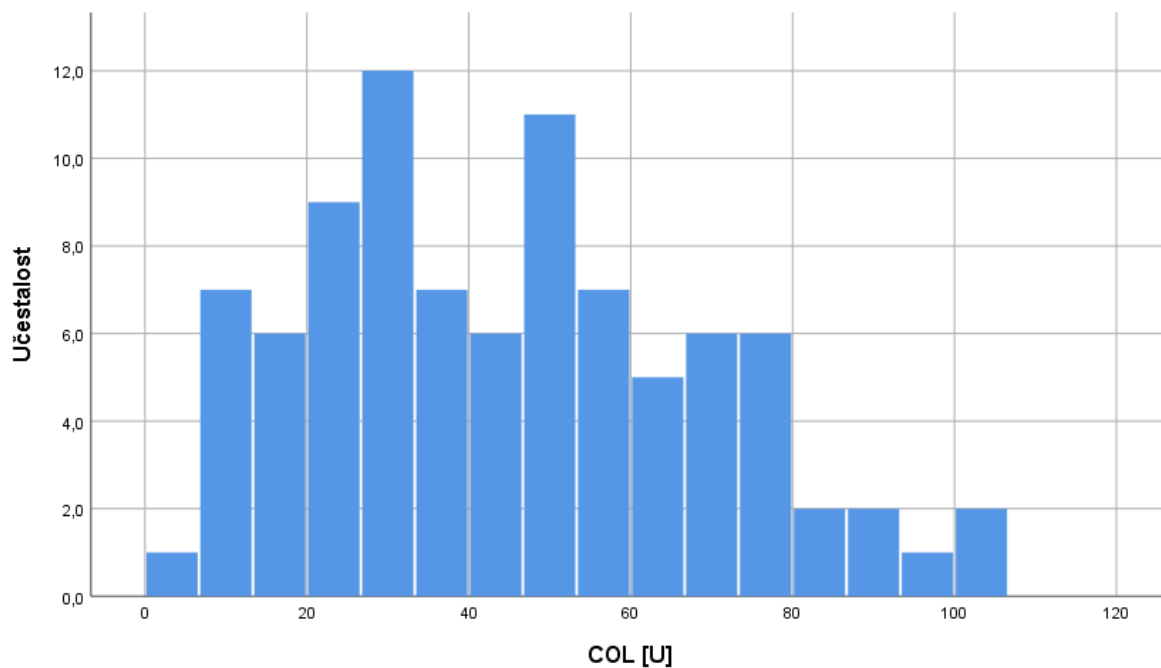
**Slika 5.206.** Distribucija MPV-a u istraživanoj populaciji bolesnika.



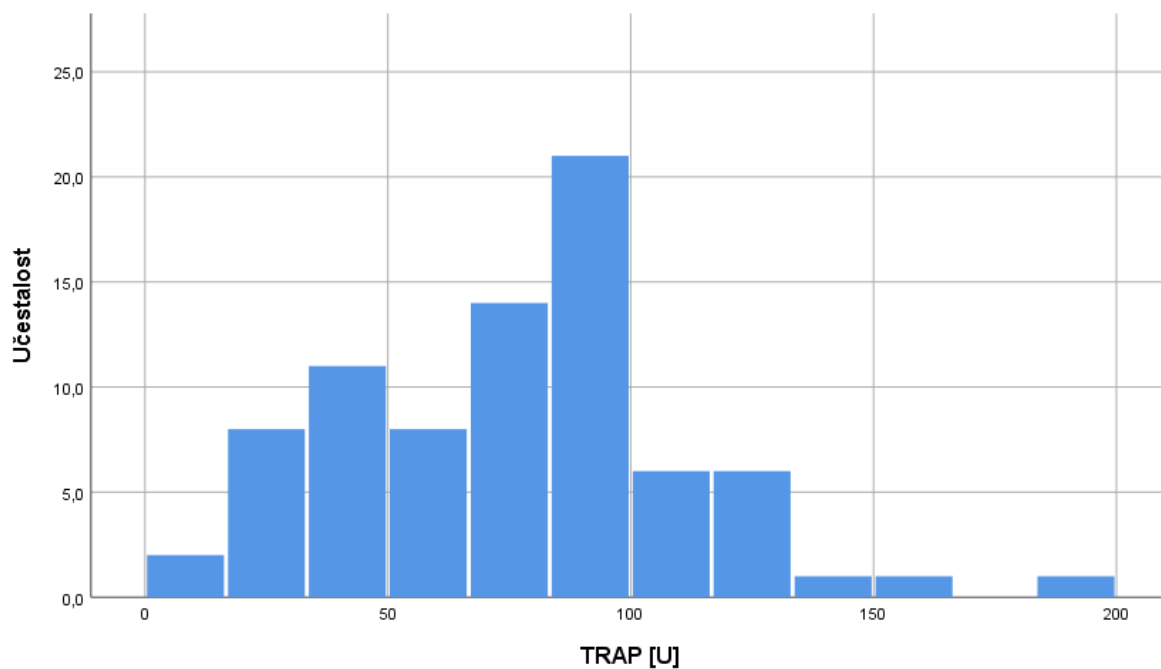
**Slika 5.207.** Distribucija vrijednosti ASPI testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.



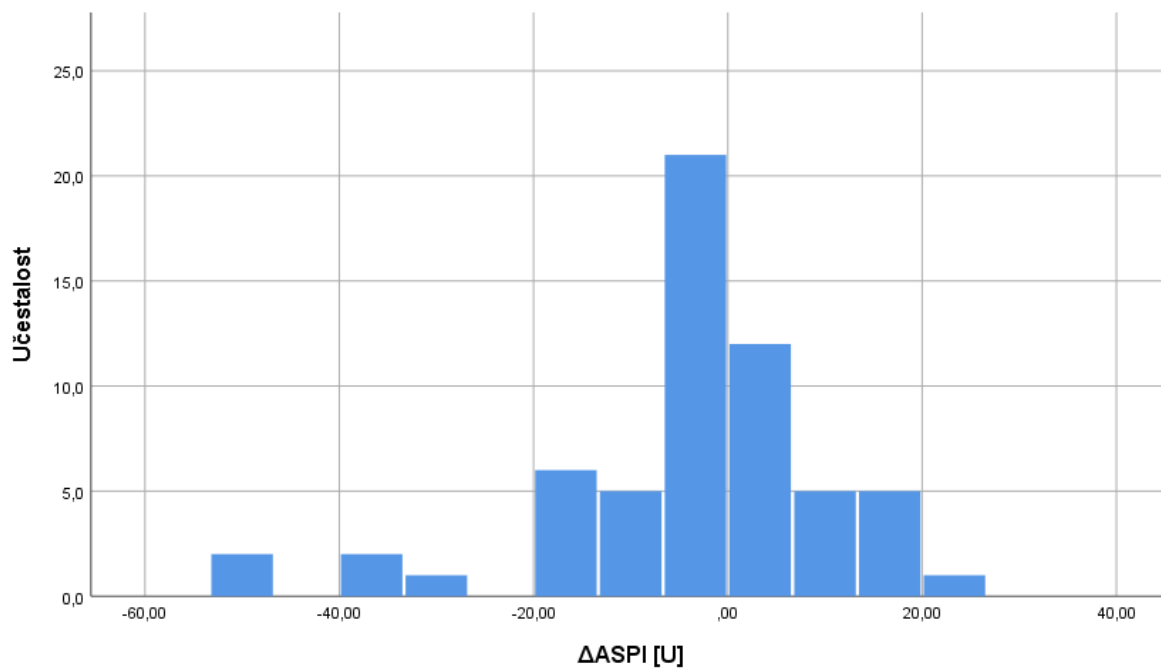
**Slika 5.208.** Distribucija vrijednosti ADP testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.



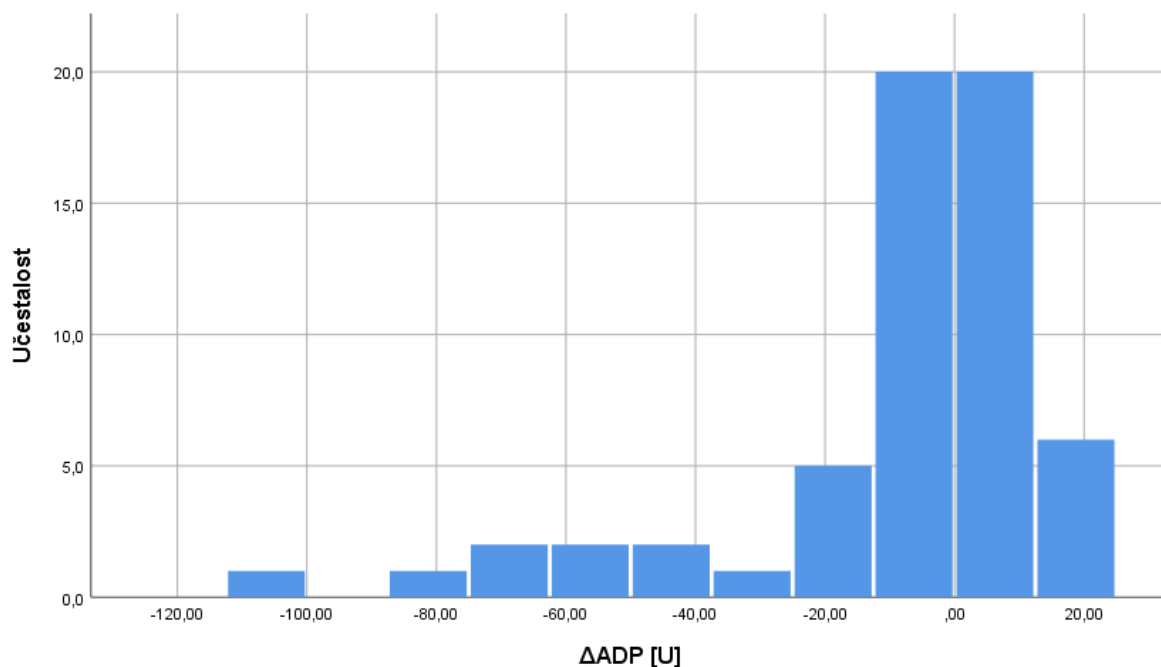
**Slika 5.209.** Distribucija vrijednosti COL testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.



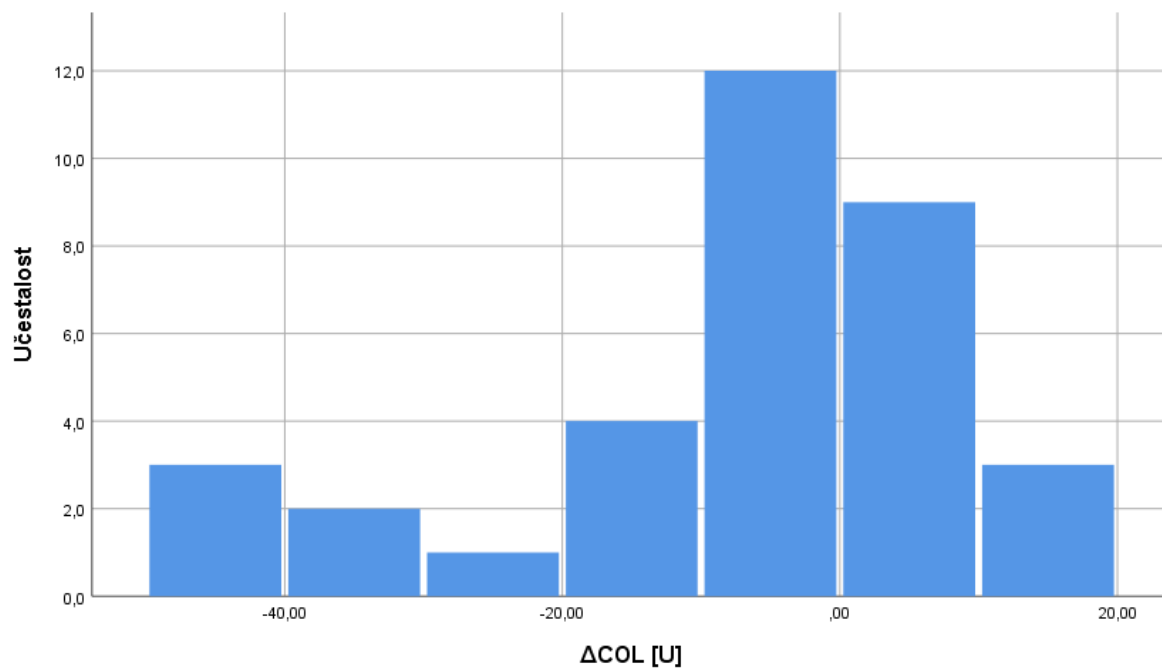
**Slika 5.210.** Distribucija vrijednosti TRAP testa u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.



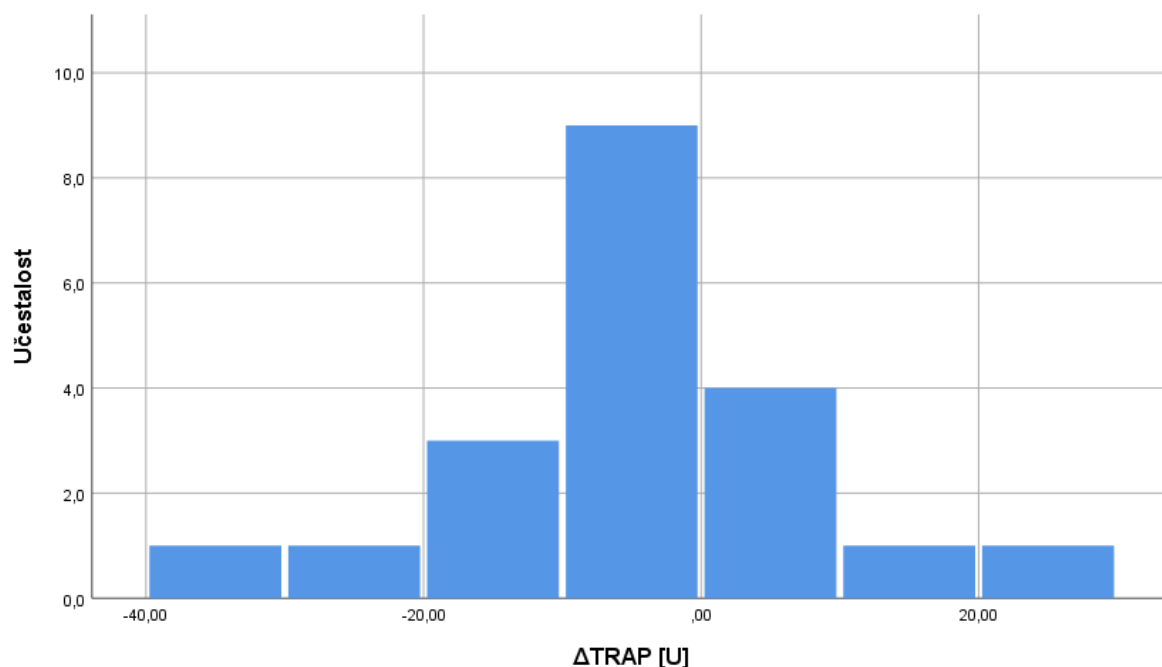
**Slika 5.211.** Distribucija vrijednosti promjene ASPI testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.



**Slika 5.212.** Distribucija vrijednosti promjene ADP testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.



**Slika 5.213.** Distribucija vrijednosti promjene COL testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.



**Slika 5.214.** Distribucija vrijednosti promjene TRAP testa prilikom ispitivanja reverzibilnosti PVR-a u populaciji bolesnika s nalazima testiranja reaktivnosti trombocita.

### 5.11.1. Analiza međudnosa karakteristika trombocita i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije

Analizom međudnosa karakteristika trombocita i hemodinamskih nalaza dobivenih ehokardiografskom studijom, ustanovljena je:

- Negativna korelacija MPV-a i brzine A vala, te omjera E/A ( $\rho=-0,354$  i  $P<0,001$ , odnosno  $\rho=-0,307$  i  $P=0,002$ );
- Negativna korelacija vrijednosti COL i TRAP testa s EFLV-om ( $\rho=-0,288$  i  $P=0,020$ , odnosno  $\rho=-0,283$  i  $P=0,022$ );
- Negativna korelacija promjene vrijednosti ASPI testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a) s LAVI-jem i RAA-om ( $\rho=-0,500$  i  $P=0,005$ , odnosno  $\rho=-0,424$  i  $P=0,020$ );
- Negativna korelacija promjene vrijednosti TRAP testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a) s LAVI-jem ( $\rho=-0,702$  i  $P=0,004$ ), indeksom mase LV-a ( $\rho=-0,555$  i  $P=0,032$ ), RAA-om ( $\rho=-0,554$  i  $P=0,032$ ) i mitralnim regurgitirajućim volumenom ( $\rho=-0,539$  i  $P=0,038$ ), te pozitivna korelacija s EFRV-om ( $\rho=0,751$  i  $P=0,012$ ).

Multivarijabilni modeli regresijske analize su prikazani u Tablicama 5.175.-5.177.

**Tablica 5.175.** Multivarijabilni model ovisnosti MPV-a o brzini A vala i omjeru E/A.

Ovisna varijabla: MPV, $R^2=0,132$	B	SE	t	P
Konstanta	9,938	0,530	18,749	<0,001
Brzina A vala	-0,013	0,006	-2,084	0,040
E/A	0,089	0,107	0,111	0,405

**Tablica 5.176.** Multivarijabilni model ovisnosti ASPI-ja o LAVI-ju i RAA.

Ovisna varijabla: ASPI, $R^2=0,040$	B	SE	t	P
Konstanta	34,861	10,439	3,339	0,001
LAVI	0,078	0,124	0,631	0,529
RAA	0,540	0,407	1,328	0,187

**Tablica 5.177.** Multivarijabilni model ovisnosti ASPI-ja o LAVI-ju i RAA.

Ovisna varijabla: ASPI, $R^2=0,876$	B	SE	t	P
Konstanta	-12,236	20,195	-0,606	0,577
Indeks mase LV-a	-0,001	0,047	-0,023	0,983
Mitralni regurgitirajući volumen	-0,195	0,321	-0,607	0,576
EFRV	1,369	0,483	2,832	0,047
LAVI	-0,050	0,157	-0,321	0,764
RAA	-0,857	0,425	-2,018	0,114

Iz prikazanih multivarijabilnih modela se izdvaja ovisnost MPV-a o brzini A vala, te ovisnost vrijednosti ASPI testa o globalnoj sistoličkoj funkciji RV-a.

### **5.11.2. Analiza međudnosa karakteristika trombocita i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca**

Ekstenzivnom analizom međudnosa broja, veličine i reaktivnosti trombocita, te većine hemodinamskih pokazatelja karakteristika plućne cirkulacije (koji su uključivali srednji PAP, PVR, TPG, te promjenu PVR-a i TPG-a u testu reverzibilnosti) nije nađeno značajne povezanosti vrijednosti istih.

Ipak, detektirana je značajna negativna korelacija apsolutnog broja trombocita s pripadnošću grupi bolesnika s ireverzibilno povišenim PVR-om ( $r=0,211$  i  $P=0,041$ ). Broj trombocita manji od  $215 \times 10^9/L$  se ispostavio potencijalnim pretkazateljem ireverzibilno povišene PVR:

- **Broj trombocita  $< 215 \times 10^9/L$ :  $\text{Exp}(B)=2,60$ , 95%CI 1,04-6,49,  $P=0,041$ .**

U multivarijabilnom modelu koji je obuhvaćao spol, ishemijsku etiologiju srčanog zatajivanja, antiagregacijsku terapiju ASK-om, te broj trombocita, isključivo spol i broj trombocita su bili potencijalni pretkazatelji reverzibilnosti PVR-a:

- **Broj trombocita  $< 215 \times 10^9/L$ :  $\text{Exp}(B)=2,69$ , 95%CI 1,02-7,05,  $P=0,045$ .**
- **Ženski spol:  $\text{Exp}(B)=4,82$ , 95%CI 1,49-15,57,  $P=0,009$  (vidi poglavlje 5.12).**



### 5.11.3. Ostali međuodnosi karakteristika trombocita

Usporedbom broja, veličine i reaktivnosti trombocita s demografskim i kliničkim karakteristikama, te spiroergometrijskim, elektrokardiografskim i laboratorijskim nalazima bolesnika, verificirani su sljedeći značajni međuodnosi:

- Negativna korelacija broja trombocita i dobi bolesnika ( $\rho=-0,191$  i  $P=0,001$ );
- Pozitivna korelacija broja trombocita i stupnja restriktivnih smetnji ventilacije ( $\rho=0,172$  i  $P=0,007$ );
- Negativna korelacija ASPI testa i dobi bolesnika ( $\rho=-0,259$  i  $P=0,001$ );
- Pozitivna korelacija ASPI testa i ishemijske etiologije CHF-a ( $r=-0,427$  i  $P=0,001$ );
- Pozitivna korelacija ASPI testa i anamnestičkog podatka o FA ( $\rho=0,273$  i  $P=0,001$ );
- Pozitivna korelacija ASPI testa i hodne pruge na 6MWT-u ( $\rho=0,250$  i  $P=0,003$ );
- Negativna korelacija ADP testa i dobi bolesnika ( $\rho=-0,190$  i  $P=0,018$ );
- Negativna korelacija COL testa i dobi bolesnika ( $\rho=-0,346$  i  $P=0,001$ );
- Negativna korelacija COL testa i ishemijske etiologije CHF-a ( $r=-0,283$  i  $P=0,007$ );
- Pozitivna korelacija COL testa i stupnja opstruktivnih smetnji ventilacije ( $\rho=0,337$  i  $P=0,004$ );
- Negativna korelacija TRAP testa i dobi bolesnika ( $\rho=-0,270$  i  $P=0,016$ );
- Pozitivna korelacija TRAP testa i hodne pruge na 6MWT-u ( $\rho=0,332$  i  $P=0,044$ );
- Negativna korelacija promjene ASPI testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a) i anamnestičkog podatka o FA ( $\rho=-0,352$  i  $P<0,001$ );
- Pozitivna korelacija promjene ADP testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a) i stupnja poremećaja CO difuzije ( $\rho=0,459$  i  $P=0,001$ );
- Pozitivna korelacija promjene TRAP testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a) i serumskih koncentracija kreatinina ( $\rho=0,448$  i  $P=0,048$ ).

Analizom međudnosa karakteristika broja i funkcije trombocita s uzimanjem antiagregacijske terapije, ustanovljena je:

- Negativna korelacija ASPI testa i podatka o uzimanju ASK-e ( $r=-0,511$  i  $P<0,001$ );
- Negativna korelacija ASPI testa i podatka o uzimanju klopidogrela ( $r=-0,323$  i  $P<0,001$ );
- Negativna korelacija ASPI testa i podatka o uzimanju tikagrelora ( $r=-0,173$  i  $P=0,030$ );
- Negativna korelacija ADP testa i podatka o uzimanju tikagrelora ( $r=-0,252$  i  $P=0,002$ );
- Negativna korelacija COL testa i podatka o uzimanju klopidogrela ( $r=-0,235$  i  $P=0,026$ );
- Negativna korelacija COL testa i podatka o uzimanju tikagrelora ( $r=-0,222$  i  $P=0,035$ );
- Negativna korelacija TRAP testa i podatka o uzimanju tikagrelora ( $r=-0,249$  i  $P=0,027$ );
- Negativna korelacija promjene ADP testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a) i podatka o uzimanju ASK-e ( $r=-0,327$  i  $P=0,011$ );
- Pozitivna korelacija promjene TRAP testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a) i podatka o uzimanju tikagrelora ( $r=0,481$  i  $P=0,032$ ).

#### 5.11.4. Karakteristike trombocita i ishodi bolesnika

Nije bilo značajne razlike u broju i veličini trombocita između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima (kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji, unutarbolnička smrtnost, sveukupna smrtnost, sveukupna smrtnost prema uzroku). Razlike u vrijednostima testova reaktivnosti trombocita između skupina bolesnika stratificiranih po ishodima su prikazani u Tablicama 5.178.-5.179.

**Tablica 5.178.** Razlike u vrijednostima testova reaktivnosti trombocita između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima (prvi dio).

		ASPI [U]			ADP [U]			COL [U]			TRAP [U]		
		Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	50,99	33,45	0,488	55,47	25,87	0,360	43,07	23,07	0,399	76,74	32,16	0,579
	Da	53,39	30,47		52,35	25,51		48,91	26,47		74,27	39,22	
Unutarbolnička smrtnost	Ne	51,81	32,85	0,989	55,84	25,81	0,029	45,21	24,78	0,862	77,39	34,80	0,101
	Da	49,71	29,83		38,14	18,60		42,67	18,20		52,78	25,50	
Sveukupna smrtnost	Ne	55,67	33,98	0,046	58,46	25,73	0,005	47,52	25,08	0,127	80,80	34,20	0,017
	Da	43,34	27,69		47,46	24,52		38,83	20,13		60,92	31,44	
Sveukupna smrtnost prema uzroku	0	55,67	33,98	0,168	58,46	25,73	0,010	47,52	25,08	0,270	80,80	34,20	0,037
	HF	42,99	27,11		45,67	21,69		37,27	19,08		56,31	28,17	
	neHF	44,47	29,99		47,23	27,99		40,11	22,69		69,00	37,08	
Posttransplantacijski RHF	Ne	62,91	26,76	0,936	49,27	23,08	0,252	49,81	15,66	0,821	67,98	29,70	0,726
	Da	59,62	32,77		55,83	25,30		51,05	27,40		67,05	11,02	
Postimplantacijski RHF	Ne	33,34	29,46	0,317	53,94	28,86	0,433	25,40	18,81	0,013	66,50	20,12	0,946
	Da	43,31	29,80		56,20	23,78		52,08	24,58		74,68	49,45	

**Tablica 5.179.** Razlike u vrijednostima testova reaktivnosti trombocita između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima (drugi dio).

		ΔASPI [U]			ΔADP [U]			ΔCOL [U]			ΔTRAP [U]		
		Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	-6,13	14,60	0,219	-10,25	25,51	0,456	-8,31	17,83	0,871	-6,09	14,71	0,509
	Da	2,36	13,45		-2,38	18,25		-7,27	15,39		-0,78	9,64	
Unutarbolnička smrtnost	Ne	-5,09	14,70	0,543	-9,19	24,92	0,572	-7,27	17,10	0,481	-5,84	13,46	0,266
	Da	0,91	14,33		-4,34	19,71		-12,70	18,00		3,07	12,15	
Sveukupna smrtnost	Ne	-9,15	15,57	0,009	-13,01	28,58	0,315	-7,19	17,42	0,459	-5,99	16,70	0,676
	Da	0,25	11,81		-4,25	18,26		-9,98	17,35		-2,68	8,32	
Sveukupna smrtnost prema uzroku	0	-9,15	15,57	0,031	-13,01	28,58	0,511	-7,19	17,42	0,760	-5,99	16,70	0,784
	HF	-0,92	12,39		-4,71	18,94		-10,61	16,93		-4,87	5,59	
	neHF	2,72	11,64		-3,39	19,10		-10,15	22,97		1,70	12,47	
Posttransplantacijski RHF	Ne	-5,82	19,56	0,518	-,92	16,15	0,405	-6,92	15,36	0,134	-12,00	18,47	/*
	Da	-4,97	11,54		-17,03	29,40		-40,20	/*		/*	/*	
Postimplantacijski RHF	Ne	-0,06	11,85	0,724	-9,07	35,19	0,814	-11,40	/*	0,157	/*	/*	/*
	Da	5,15	10,70		-1,15	8,24		3,67	8,52		6,97	14,66	

\* izostanak vrijednosti zbog nedostatnog broja bolesnika/ishoda

Dakle, bolesnici stratificirani po unutarbolničkoj smrtnosti su se razlikovali prema vrijednostima ADP testa (s nižom reaktivnošću među onima koji su preminuli). Bolesnici stratificirani po sveukupnoj smrtnosti su se razlikovali prema vrijednostima ASPI, ADP i TRAP testova (s nižom reaktivnošću među onima koji su preminuli), te prema promjeni vrijednosti ASPI testa kod ispitivanja reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije iz inicijalne hospitalizacije (s odsustvom promjene reaktivnosti među onima koji su preminuli). Bolesnici stratificirani prema HF smrtnosti su se razlikovali prema vrijednostima ADP i TRAP testova (s nižom reaktivnošću među onima koji su preminuli), te prema promjeni vrijednosti ASPI testa kod ispitivanja reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije iz inicijalne hospitalizacije (s odsustvom promjene reaktivnosti kod onih koji su preminuli). Bolesnici stratificirani po postimplantacijskoj pojavnosti RHF-a su se pak razlikovali prema vrijednostima COL testa iz inicijalne hospitalizacije (s višom reaktivnošću među onima koji su razvili RHF).

Daljnjom analizom, kao potencijalni pretkazatelj unutarbolničke smrtnosti se pokazao ADP test. Vrijednosti ADP testa manje od 45 U su bile povezane s većom učestalošću unutarbolničke smrtnosti:

- **ADP<45U: Exp(B)=3,89, 95%CI 1,08-13,96, P=0,037.**

U multivarijabilnom modelu s vrijednostima PCWP-a (kao najvažnijem potencijalnom pretkazatelju unutarbolničke smrtnosti), nadalje je bila prisutna značajna povezanost ADP<45U s navedenim ishodom:

- **ADP<45U: Exp(B)=3,74, 95%CI 1,02-13,66, P=0,046.**

Multivarijabilni modeli govore u prilog ove povezanosti neovisno o etiologiji CHF-a, te terapiji ASK-om, klopidogetrom i tikagrelorom.

Potencijalni pretkazatelji sveukupne smrtnosti su uključivali vrijednosti ASPI, ADP i TRAP testova, te promjene u vrijednostima ASPI testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a). Vrijednosti ASPI testa manje od 45 U, ADP testa manje od 45 U, TRAP testamanje od 60 U i promjena vrijednosti u ASPI testu veća od 0 U su bili povezani s pojavnošću sveukupne smrtnosti:

- **ASPI<45U: Exp(B)=2,05, 95%CI 1,18-3,55, P=0,011;**
- **ADP<45U: Exp(B)=2,46, 95%CI 1,44-4,21, P=0,001;**
- **TRAP<60U: Exp(B)=2,98, 95%CI 1,26-7,07, P=0,013;**
- **$\Delta$ ASPI>0U: Exp(B)=2,63, 95%CI 1,23-5,64, P=0,013.**

U multivarijabilnim modelima s dobi, te vrijednostima PVR-a (kao najvažnijim potencijalnim pretkazateljima sveukupne smrtnosti), nadalje je bila prisutna značajna povezanost vrijednosti ASPI testa manjih od 45 U, vrijednosti ADP testa manjih od 45 U, vrijednosti TRAP testa manjih od 60 U, te  $\Delta$ ASPI veće od 0 U s navedenim ishodom:

- **ASPI<45U: Exp(B)=1,84, 95%CI 1,05-3,21, P=0,033;**
- **ADP<45U: Exp(B)=2,23, 95%CI 1,28-3,34, P=0,005;**
- **TRAP<60U: Exp(B)=2,50, 95%CI 1,02-6,12, P=0,045;**
- **$\Delta$ ASPI>0U: Exp(B)=2,58, 95%CI 1,19-5,49, P=0,016.**

Multivarijabilni modeli govore u prilog ovih povezanosti neovisno o etiologiji CHF-a, te terapiji ASK-om, klopidogetrom i tikagrelorom.

Potencijalni pretkazatelji HF smrtnosti su uključivali vrijednosti ASPI, ADP i TRAP testova, te promjene u vrijednostima ASPI testa (u ispitivanju reverzibilnosti PVR-a). Vrijednosti ASPI testa manje od 45 U, ADP testa manje od 45 U, TRAP testa manje od 60 U i promjena vrijednosti u ASPI testu veća 0 U su bili povezani s pojavnošću HF smrtnosti:

- **ASPI<45U: Exp(B)=2,18, 95%CI 1,01-4,70, P=0,047;**
- **ADP<45U: Exp(B)=3,11, 95%CI 1,45-6,55, P=0,003;**
- **TRAP<60U: Exp(B)=4,06, 95%CI 1,33-12,45, P=0,014;**
- **$\Delta$ ASPI>0U: Exp(B)=3,39, 95%CI 1,29-8,94, P=0,013.**

U multivarijabilnim modelima s dobi, te razinama troponina T i PVR-a (kao najvažnijim potencijalnim pretkazateljima HF smrtnosti), nadalje je bila prisutna značajna povezanost:

- **ASPI<45U: Exp(B)=2,25, 95%CI 1,01-5,00, P=0,047;**
- **ADP<45U: Exp(B)=2,77 95%CI 1,30-5,91, P=0,009;**
- **$\Delta$ ASPI>0U: Exp(B)=2,91, 95%CI 1,09-7,79, P=0,034.**

Multivarijabilni modeli govore u prilog ovih povezanosti neovisno o etiologiji CHF-a, te terapiji ASK-om, klopidogrelom i tikagrelom.

Jedini potencijalni pretkazatelj postimplantacijskog RHF-a je bio COL test. Vrijednosti COL testa veće od 55 U su bili povezani s pojavnošću sveukupne smrtnosti:

- **COL>55U: Exp(B)=11,20, 95%CI 1,04-120,36, P=0,046.**

U multivarijabilnim modelima s etiologijom CHF-a (kao najvažnijim potencijalnim pretkazateljem postimplantacijskog RHF-a), nadalje je bila prisutna značajna povezanost:

- **COL>55U: Exp(B)=11,06, 95%CI 1,01-122,99 ,P=0,049.**

Multivarijabilni modeli govore u prilog ove povezanosti neovisno o terapiji ASK-om, klopidogrelom i tikagrelom.

## 5.12. ULOGA SPOLA U PLUĆNOJ HIPERTENZIJ I PLUĆNOJ VASKULARNOJ REZISTENCIJI U BOLESNIKA S LJEVOSTRANIM SRČANIM ZATAJIVANJEM

U prethodnim poglavljima su detaljno prikazane razlike u različitim parametrima između muškaraca i žena. Među navedenima se izdvaja razlika u dva bitna ehokardiografska parametra, a koji su kasnije povezani s nalazima hemodinamskih mjerenja: riječ je o EFLV-u i LVIDd-u (vidi poglavlja 5.4., 5.6., 5.7.). U Tablici 5.180. su prikazane razlike u hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca između dva spola. Evidentne su razlike u tlakovima punjenja obje klijetke, u tlakovima u plućnoj arteriji, te u vrijednostima SVR-a.

**Tablica 5.180.** Razlike u vrijednostima hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca između muškaraca i žena.

	Spol				P
	Muškarci		Žene		
	Prosjek	SD	Prosjek	SD	
Sistolički sistemski tlak [mmHg]	106,93	12,81	110,07	15,42	0,215
Dijastolički sistemski tlak [mmHg]	71,48	9,46	71,63	9,57	0,863
Srednji sistemski tlak [mmHg]	83,14	9,24	84,24	10,35	0,730
RAP [mmHg]	13,12	6,36	11,07	5,79	0,022
Sistolički PAP [mmHg]	55,35	16,92	49,62	19,42	0,013
Dijastolički PAP [mmHg]	27,91	9,23	24,26	9,51	0,008
Srednji PAP [mmHg]	37,44	11,13	33,35	12,49	0,005
PCWP [mmHg]	25,76	9,02	21,94	9,26	0,014
TPG [mmHg]	11,39	6,19	10,93	5,99	0,675
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]	1,76	0,50	1,89	0,52	0,075
PVR [WU]	3,52	2,33	3,58	2,17	0,706
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]	1692,97	555,26	1870,85	558,72	0,031
ΔPVR [WU]	-2,40	2,25	-2,12	1,47	0,904
ΔPVR [%]	-40,74	29,99	-36,03	22,53	0,390
ΔTPG [mmHg]	-3,88	5,58	-3,43	3,74	0,795
ΔTPG [%]	-20,73	37,70	-19,26	23,35	0,792

Svi ovi parametri su ujedno bili povezani s mjerama plućne hipertenzije, plućne vaskularne rezistencije i reverzibilnosti iste (vidi poglavlje 5.4.6.). Svakako treba istaknuti i disproporciju u udjelu muškaraca i žena u cjelokupnoj ukupnoj istraživanoj populaciji.

Kako evaluacija razlike u hemodinamskim karakteristikama plućne cirkulacije između spolova ne bi ovisila o disproporciji udjela muškaraca i žena, te o *confounding* učinku spomenutih parametara, pristupilo se *propensity score matchingu* (PSM).

Usporedba razlika u vrijednostima hemodinamskih parametara između PSM populacije ponovno stratificirane po spolu je prikazana u Tablici 5.181.

**Tablica 5.181.** Razlike u vrijednostima hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca između muškaraca i žena u PSM populaciji.

	Spol				P
	Muškarci		Žene		
	Prosjek	SD	Prosjek	SD	
Sistolički sistemski tlak [mmHg]	106,27	15,53	110,07	15,42	0,218
Dijastolički sistemski tlak [mmHg]	69,77	9,75	71,63	9,57	0,427
Srednji sistemski tlak [mmHg]	81,70	10,90	84,24	10,35	0,305
RAP [mmHg]	12,07	6,36	11,07	5,79	0,402
Sistolički PAP [mmHg]	48,59	17,63	49,62	19,42	0,951
Dijastolički PAP [mmHg]	23,70	9,56	24,26	9,51	0,811
Srednji PAP [mmHg]	32,39	11,84	33,35	12,49	0,764
PCWP [mmHg]	21,98	9,98	21,94	9,26	0,839
TPG [mmHg]	10,41	5,09	10,93	5,99	0,855
CI [L/min./m <sup>2</sup> ]	1,84	0,60	1,89	0,52	0,387
PVR [WU]	3,17	1,90	3,58	2,17	0,416
SVR [dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]	1681,20	605,75	1870,85	558,72	0,084
ΔPVR [WU]	-2,37	1,46	-2,12	1,47	0,758
ΔPVR [%]	-48,56	21,26	-36,03	22,53	0,159
ΔTPG [mmHg]	-2,95	5,19	-3,43	3,74	0,986
ΔTPG [%]	-21,05	50,02	-19,26	23,35	0,576

Po provedenom *matchingu*, očekivano su nestale razlike između spolova u hemodinamskim parametrima, uključujući PAP i PVR. U Tablici 5.181. je vidljivo kako nije bilo značajne razlike u apsolutnim i relativnim vrijednostima promjene PVR-a, iako su vrijednosti vazoreaktivnosti bile veće u muškaraca. Ipak, dodatnom analizom je detektirana značajna razlika u zadovoljavanju prethodno definiranih kriterija reverzibilnosti.

Ženski spol se pokazao rizičnim čimbenikom za ireverzibilno povišenu PVR:

- **Ženski spol: Exp (B)=7,43, 95%CI 1,23-45,00, P=0,029.**

Učinak ženskog spola na pojavnost ireverzibilno povišene PVR je znatno veći u PSM populaciji nego u cjelokupnoj populaciji, karakteriziranoj višestrukim međuovisnim razlikama u ehokardiografskim i hemodinamskim parametrima:

- **Ženski spol: Exp(B)=3,64, 95%CI 1,29-10,27, P=0,015.**



Kao što je već prethodno definirano (u poglavlju 5.5.), u cjelokupnoj populaciji se sveukupna smrtnost, HF smrtnost i RHF nije razlikovala između spolova. Slično je vrijedilo i za PSM populaciju, gdje nije bilo razlike između spolova u sveukupnoj niti HF smrtnosti ( $P=0,705$ , odnosno  $P=0,674$ ). Nije bilo razlike niti u posttransplantacijskom RHF-u ( $P=0,442$ ), uz ograničenje u malom broj ishoda. Ipak, detektirana je razlika u dugoročnom postimplantacijskom RHF-u ( $>3$  mjeseca) između muškaraca i žena ( $P=0,010$ ), s većom učestalošću istoga u ženske populacije, ali uz ograničenje u malom broju ishoda.

### 5.13. FUNKCIJA BUBREGA U PLUĆNOJ HIPERTENZIJI I PLUĆNOJ VASKULARNOJ REZISTENCIJI

Funkcija bubrega je okarakterizirana sljedećim parametrima:

- Serumskim koncentracijama kreatinina i ureje, te omjerom istih;
- Procijenjenim GFR-om prema MDRD jednadžbi;
- Izmjerenim GFR-om, 24h proteinurijom, te dnevnom diurezom.

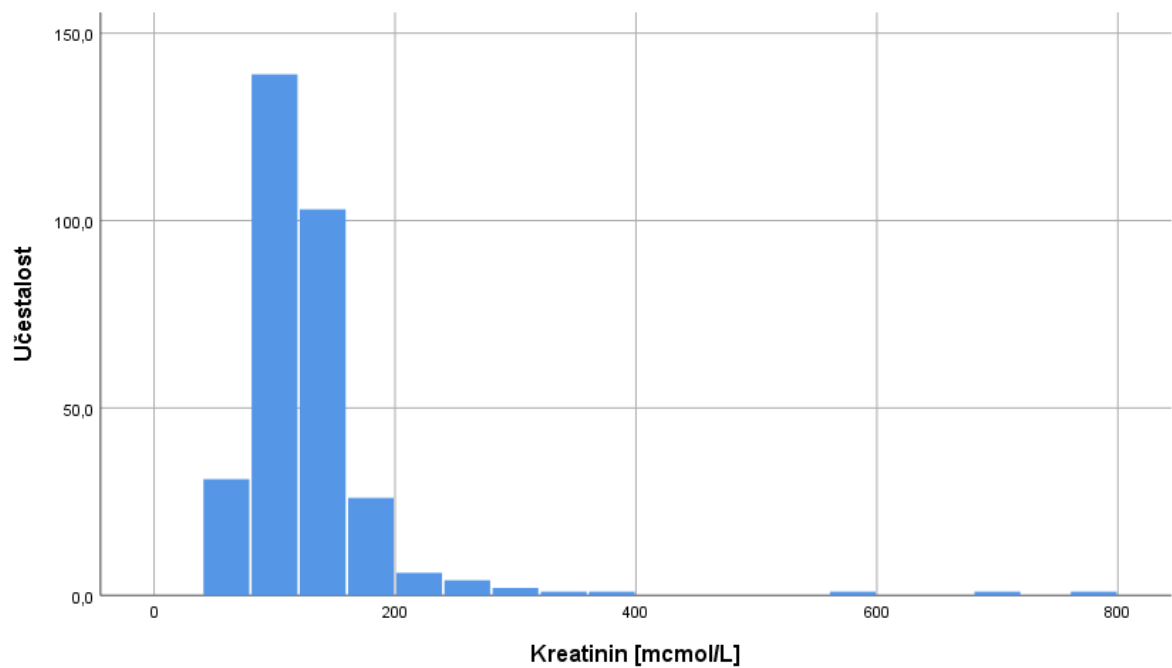
Dok su serumske koncentracije kreatinina i ureje određene u svih bolesnika u istraživanoj populaciji, GFR je izmjeren u njih 242 (odnosno 76,6% od ukupnog broja).

Prosječne vrijednosti parametara bubrežne funkcije su prikazane u Tablici 5.182., dok je distribucija serumskih koncentracija kreatinina, ureja, omjera istih, 24h proteinurije te dnevne diureze u istraživanoj populaciji prikazana na Slikama 5.215.-5.219.

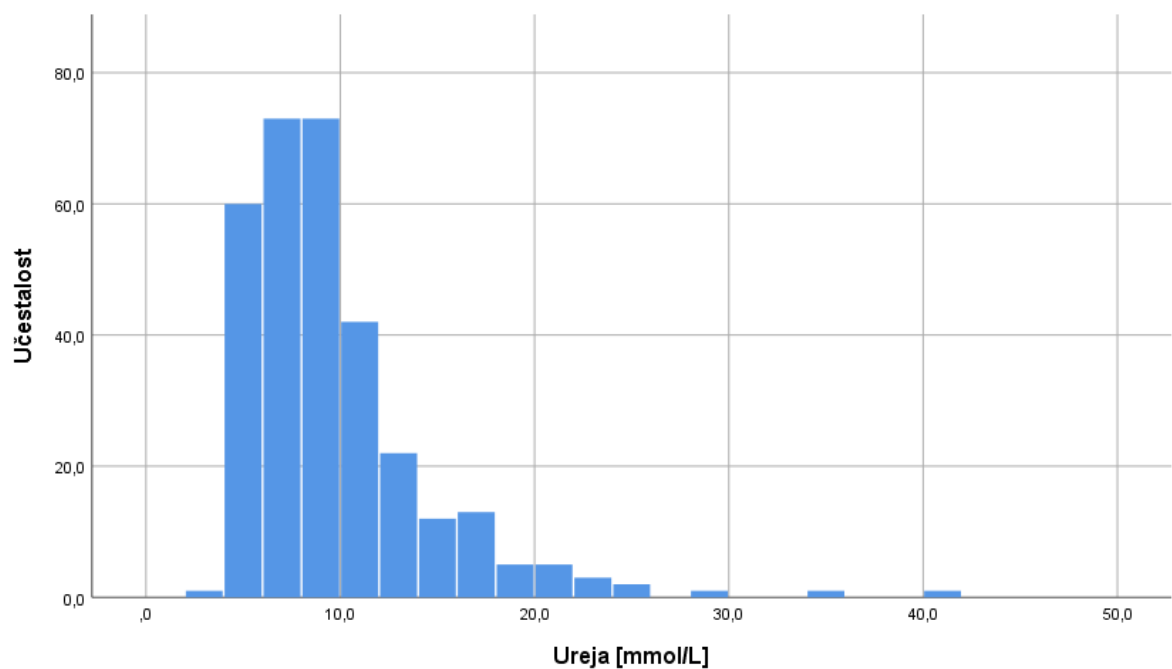
**Tablica 5.182.** Prosječne vrijednosti parametara bubrežne funkcije u istraživanoj populaciji bolesnika.

	Prosjek	SD	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
Kreatinin [ $\mu\text{mol/L}$ ]	128,01	68,56	55,00	765,00
Ureja [ $\text{mmol/L}$ ]	9,60	4,78	3,20	40,70
Omjer ureje i kreatinina	77,22	26,72	21,96	225,66
eGFR [ $\text{mL/min./1.73m}^2$ ]	60,04	20,59	7,00	128,80
GFR [ $\text{mL/min.}$ ]	58,74	27,11	1,50	150,00
24h proteinurija [ $\text{g/dU}$ ]	0,30	0,42	0,03	4,50
Dnevna diureza [ $\text{mL}$ ]	2554,55	1134,77	600,00	6800,00

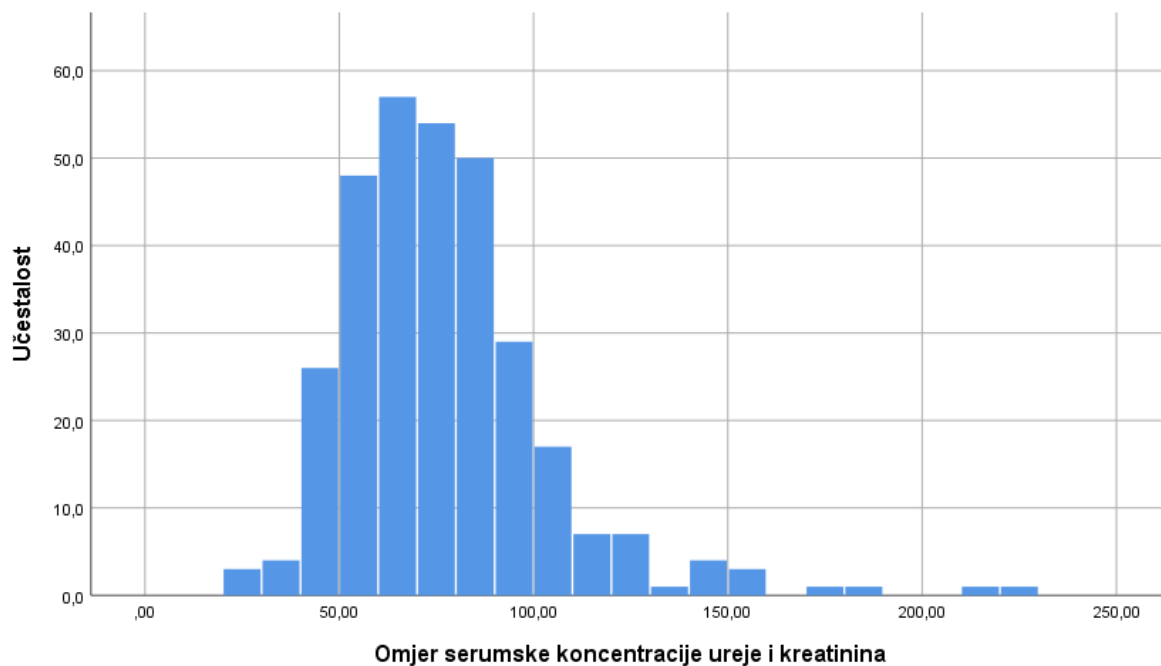
Prikazane prosječne vrijednosti parametara bubrežne funkcije govore u prilog blago do umjereno eleviranih serumskih koncentracija kreatinina i ureje. Očekivano u istraživanoj populaciji su prosječne vrijednosti omjera ureje i kreatinina bile značajno elevirane (uslijed manifestnog srčanog zatajivanja). Procijenjena i izmjerena glomerularna filtracija su ukazivale na umjereno kronično bubrežno zatajivanje (trećeg stupnja). Prosječne vrijednosti 24h-proteinurije su bile blago elevirane, dok je prosječna dnevna diureza bila povišena posljedično stimulaciji furosemidom.



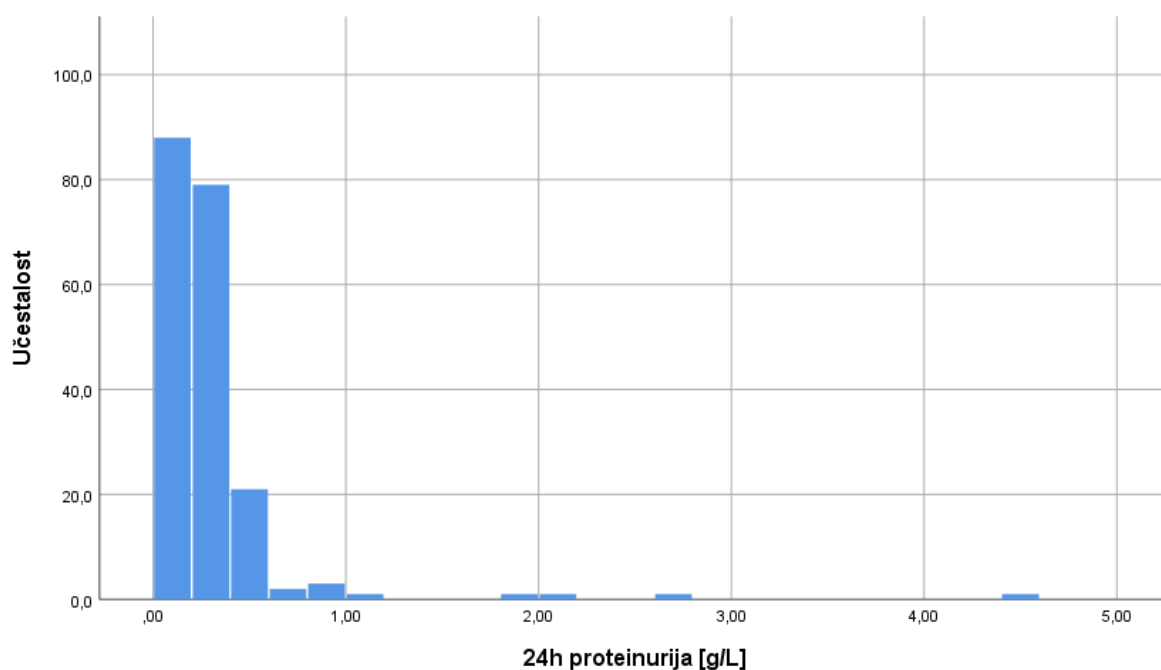
**Slika 5.215.** Distribucija serumskih koncentracija kreatinina u istraživanoj populaciji bolesnika.



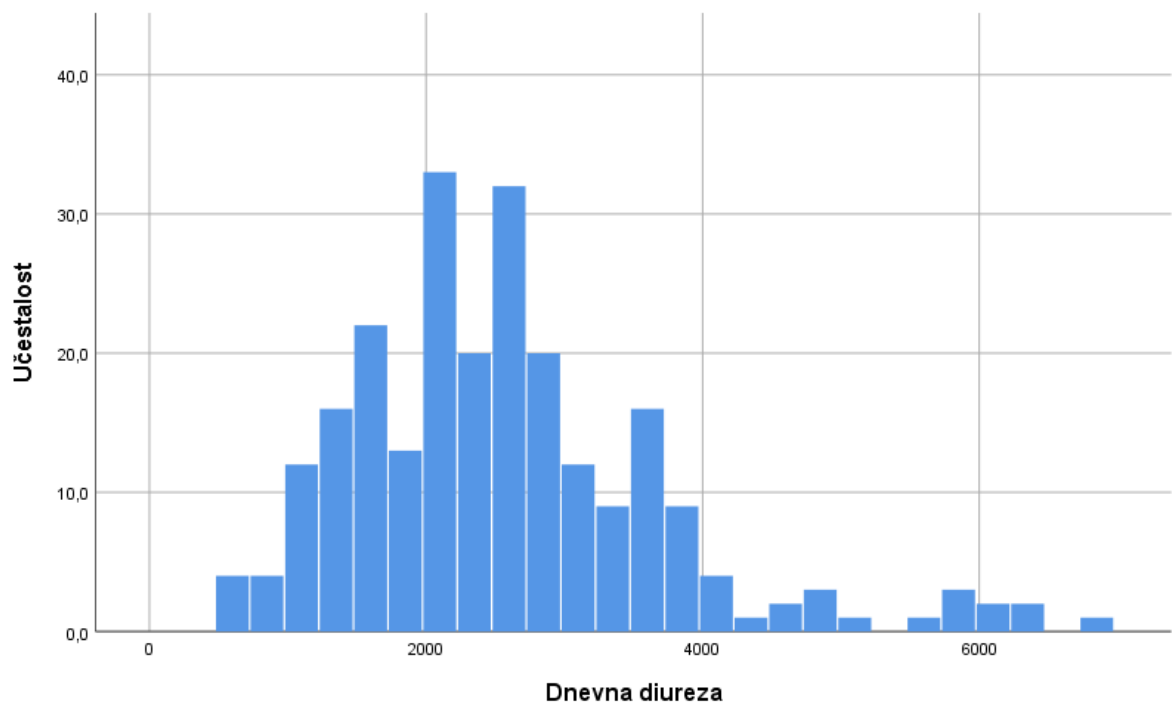
**Slika 5.216.** Distribucija serumskih koncentracija ureje u istraživanoj populaciji bolesnika.



**Slika 5.217.** Distribucija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje u istraživanoj populaciji bolesnika.



**Slika 5.218.** Distribucija vrijednosti 24h proteinurije u istraživanoj populaciji bolesnika.



**Slika 5.219.** Distribucija dnevne diureze u istraživanoj populaciji bolesnika.

U analizi međudnosa pokazatelja bubrežne funkcije i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca, detektirana je:

- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija kreatinina i srednjeg PAP-a ( $\rho=0,123$  i  $P=0,031$ );
- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija kreatinina i TPG-a ( $\rho=0,165$  i  $P=0,003$ );
- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija kreatinina i vrijednosti PVR-a ( $\rho=0,129$  i  $P=0,022$ );
- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija ureje i srednjeg PAP-a ( $\rho=0,134$  i  $P=0,019$ );
- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija ureje i TPG-a ( $\rho=0,145$  i  $P=0,010$ );
- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija ureje i PVR-a ( $\rho=0,169$  i  $P=0,003$ );
- Negativna korelacija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje, i sistemskog tlaka ( $\rho=-0,123$  i  $P=0,029$ );
- Negativna korelacija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje, i vrijednosti CI-ja ( $\rho=-0,133$  i  $P=0,019$ );
- Negativna korelacija GFR-a i srednjeg PAP-a ( $\rho=-0,147$  i  $P=0,023$ );
- Negativna korelacija GFR-a i TPG-a ( $\rho=-0,133$  i  $P=0,039$ );
- Negativna korelacija GFR-a i PVR-a ( $\rho=-0,165$  i  $P=0,010$ );
- Negativna korelacija GFR-a i SVR-a ( $\rho=-0,143$  i  $P=0,026$ );
- Pozitivna korelacija GFR-a i vrijednosti CI-ja ( $\rho=0,173$  i  $P=0,023$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i vrijednosti RAP-a ( $\rho=0,138$  i  $P=0,032$ ).

U analizi međudnosa pokazatelja bubrežne funkcije i hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije, detektirana je:

- Pozitivna korelacija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje, i LAVI-ja ( $\rho=0,169$  i  $P=0,024$ );
- Pozitivna korelacija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje, i RV GLS-a ( $\rho=0,214$  i  $P=0,004$ );
- Negativna korelacija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje, i indeksa mase LV-a ( $\rho=-0,152$  i  $P=0,043$ );
- Negativna korelacija omjera serumskih koncentracija kreatinina i ureje, i DecT-a ( $\rho=-0,163$  i  $P=0,030$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i LAVI-ja ( $\rho=0,183$  i  $P=0,033$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i LVEDV-a ( $\rho=0,226$  i  $P=0,008$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i RAA ( $\rho=0,178$  i  $P=0,039$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i mitralnog regurgitirajućeg volumena ( $\rho=0,199$  i  $P=0,020$ ).

U analizi međuodnosa pokazatelja bubrežne funkcije i ostalih (demografskih, kliničkih i funkcijskih) parametara, detektirana je :

- Negativna korelacija serumskih koncentracija kreatinina i podatka o terapiji MRA-om ( $\rho=-0,228$  i  $P<0,001$ );
- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija ureje i dobi bolesnika ( $\rho=0,139$  i  $P<0,014$ );
- Pozitivna korelacija serumskih koncentracija ureje i doze furosemida ( $\rho=0,222$  i  $P<0,001$ );
- Pozitivna korelacija omjera serumskih koncentracija ureje i kreatinina, i ženskog spola ( $\rho=0,220$  i  $P<0,001$ );
- Pozitivna korelacija omjera serumskih koncentracija ureje i kreatinina, i doze furosemida ( $\rho=0,131$  i  $P=0,020$ );
- Negativna korelacija omjera serumskih koncentracija ureje i kreatinina, i  $\max\text{VO}_2$  postignutom na spiroergometrijskom testiranju ( $\rho=-0,229$  i  $P=0,009$ );
- Negativna korelacija eGFR-a i doze furosemida ( $\rho=-0,143$  i  $P=0,012$ );
- Pozitivna korelacija eGFR-a i hodne pruge na 6MWT-u ( $\rho=0,212$  i  $P=0,007$ );
- Negativna korelacija GFR-a i doze furosemida ( $\rho=-0,217$  i  $P=0,001$ );
- Negativna korelacija proteinurije i podatka o terapiji MRA-om ( $\rho=-0,219$  i  $P=0,002$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i muškog spola ( $\rho=0,160$  i  $P=0,013$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i BMI-a ( $\rho=0,138$  i  $P=0,032$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i podatka o terapiji MRA-om ( $\rho=0,165$  i  $P=0,010$ );
- Pozitivna korelacija dnevne diureze i doze furosemida ( $\rho=0,320$  i  $P<0,001$ ).

Multivarijabilni regresijski modeli odabranih (prethodno definiranih) međuodnosa su prikazani u Tablicama 5.183.-5.193.

**Tablica 5.183.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o srednjem PAP-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Kreatinin, R <sup>2</sup> =0,020	B	SE	t	P
Konstanta	84,330	23,394	3,605	<0,001
Srednji PAP	0,628	0,434	1,448	0,149
RAP	0,426	0,778	0,547	0,585
CI	6,870	8,292	0,829	0,408
Doza furosemida	0,016	0,021	0,783	0,434

**Tablica 5.184.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o TPG-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Kreatinin, R <sup>2</sup> =0,034	B	SE	t	P
Konstanta	86,680	19,985	4,337	<0,001
TPG	1,637	0,658	2,489	0,013
RAP	0,816	0,663	1,232	0,219
CI	5,740	8,032	0,715	0,475
Doza furosemida	0,011	0,021	0,536	0,593

**Tablica 5.185.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija kreatinina o PVR-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Kreatinin, R <sup>2</sup> =0,030	B	SE	t	P
Konstanta	76,213	22,320	3,415	0,001
PVR	4,212	1,911	2,204	0,028
RAP	0,889	0,662	1,343	0,180
CI	12,599	8,793	1,433	0,153
Doza furosemida	0,016	0,021	0,766	0,444

Prema prikazanim modelima, serumske koncentracije kreatinina su definirane pokazateljima plućne vaskularne rezistencije.

**Tablica 5.186.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija ureje o srednjem PAP-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Ureja, R <sup>2</sup> =0,060	B	SE	t	P
Konstanta	9,064	1,611	5,628	<0,001
Srednji PAP	0,025	0,030	0,833	0,406
RAP	-0,003	0,053	-0,055	0,956
CI	-0,745	0,570	-1,305	0,193
Doza furosemida	0,005	0,001	3,376	0,001



**Tablica 5.187.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija ureje o TPG-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Ureja, R <sup>2</sup> =0,066	B	SE	t	P
Konstanta	9,110	1,385	6,576	<0,001
TPG	0,068	0,045	1,508	0,132
RAP	0,013	0,046	0,282	0,778
CI	-0,790	0,555	-1,424	0,156
Doza furosemida	0,005	0,001	3,223	0,001

**Tablica 5.188.** Multivarijabilni model ovisnosti serumskih koncentracija ureje o PVR-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Ureja, R <sup>2</sup> =0,068	B	SE	t	P
Konstanta	8,361	1,542	5,422	<0,001
PVR	0,227	0,131	1,732	0,084
RAP	0,014	0,045	0,307	0,759
CI	-0,408	0,606	-0,673	0,502
Doza furosemida	0,005	0,001	3,352	0,001

Prema prikazanim modelima, serumske koncentracije ureje su određene ordiniranom dozom furosemida.

**Tablica 5.189.** Multivarijabilni model ovisnosti GFR-a o srednjem PAP-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: GFR, R <sup>2</sup> =0,076	B	SE	t	P
Konstanta	55,101	10,064	5,475	<0,001
Srednji PAP	-0,150	0,200	-0,747	0,456
RAP	0,089	0,351	0,254	0,799
CI	7,351	3,563	2,063	0,040
Doza furosemida	-0,025	0,009	-2,719	0,007

**Tablica 5.190.** Multivarijabilni model ovisnosti GFR-a o TPG-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: GFR, R <sup>2</sup> =0,073	B	SE	t	P
Konstanta	54,162	8,710	6,219	<0,001
TPG	-0,357	0,317	-1,125	0,262
RAP	0,010	0,295	0,033	0,974
CI	7,586	3,512	2,160	0,032
Doza furosemida	-0,025	0,009	-2,657	0,008

**Tablica 5.191.** Multivarijabilni model ovisnosti GFR-a o PVR-u, RAP-u, CI-ju i dozi furosemida.

Ovisna varijabla: GFR, R <sup>2</sup> =0,072	B	SE	t	P
Konstanta	56,805	9,820	5,764	<0,001
PVR	-0,914	0,953	-0,959	0,339
RAP	-0,015	0,293	-0,050	0,960
CI	6,040	3,817	1,582	0,115
Doza furosemida	-0,026	0,009	-2,793	0,006

Prema prikazanim modelima, glomerularna filtracija je određena srčanim minutnim volumenom i ordiniranom dozom furosemida.

**Tablica 5.192.** Multivarijabilni model ovisnosti omjera ureje i kreatinina o indeksu mase LV-a, DecT-u, LAVI-ju, RV GLS-u, te dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Omjer ureje i kreatinina, R <sup>2</sup> =0,102	B	SE	t	P
Konstanta	98,031	11,296	8,679	<0,001
Indeks mase LV-a	-0,064	0,033	-1,932	0,055
DecT	-68,807	57,953	-1,187	0,237
LAVI	0,163	0,080	2,029	0,044
RV GLS	0,786	0,421	1,822	0,070
Doza furosemida	0,016	0,012	1,280	0,202

**Tablica 5.193.** Multivarijabilni model ovisnosti dnevne diureze o LVEDV-u, LAVI-ju, mitralnom regurgitirajućem volumenu, RAA, te dozi furosemida.

Ovisna varijabla: Omjer dnevne diureze, R <sup>2</sup> =0,150	B	SE	t	P
Konstanta	1238,825	372,474	3,326	<0,001
LVEDV	2,152	1,261	1,707	0,090
LAVI	-0,538	3,855	-0,140	0,889
Mitralni regurgitirajući volumen	7,633	7,270	1,050	0,296
RAA	12,173	11,459	1,062	0,290
Doza furosemida	1,944	0,597	3,259	0,001

Prema prikazanim modelima, omjer ureje i kreatinina je dominantno ovisan o dimenzijama lijevog atrija, dok je dnevna diureza ovisna o ordiniranoj dozi furosemida.

Razlike u vrijednostima pokazatelja bubrežne funkcije prema skupinama bolesnika stratificiranih po različitim ishodima se nalazi u Tablici 5.194.

**Tablica 5.194.** Razlike u vrijednostima pokazatelja bubrežne funkcije između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima.

		Kreatinin [ $\mu\text{mol/L}$ ]			Ureja [ $\text{mmol/L}$ ]			Omjer ureje i kreatinina			eGFR [ $\text{mL/min./1.73 m}^2$ ]		
		Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	125,56	73,86	0,015	9,15	4,32	0,118	76,21	25,16	0,677	61,11	20,02	0,066
	Da	134,76	52,40		10,77	5,72		79,69	30,51		57,24	21,99	
Unutarbolnička smrtnost	Ne	127,51	70,05	0,072	9,45	4,66	0,068	76,64	26,32	0,141	60,62	20,85	0,043
	Da	135,84	38,57		11,92	6,12		86,24	31,75		51,32	13,60	
Sveukupna smrtnost	Ne	126,37	74,45	0,020	9,33	4,81	0,031	76,90	27,85	0,332	61,78	21,51	0,019
	Da	129,16	39,20		10,23	4,83		78,43	24,75		55,96	17,39	
Sveukupna smrtnost prema uzroku	0	126,37	74,45	0,042	9,33	4,81	0,010	76,90	27,85	0,018	61,78	21,51	0,042
	HF	126,62	32,73		10,71	4,34		84,17	24,53		55,15	15,06	
	neHF	133,93	46,52		10,01	5,35		73,61	23,43		56,07	20,11	
Posttransplantacijski RHF	Ne	118,97	39,55	0,035	8,80	4,53	0,129	72,69	22,35	1,000	63,43	21,27	0,058
	Da	137,62	54,31		9,97	4,76		71,47	19,19		54,22	16,91	
Postimplantacijski RHF	Ne	128,00	38,95	0,214	9,99	4,16	0,304	78,86	27,06	0,955	55,58	13,67	0,200
	Da	120,92	47,05		10,12	7,23		80,19	34,35		64,11	25,51	

**Tablica 5.195. Razlike u vrijednostima pokazatelja bubrežne funkcije između skupina bolesnika stratificiranih po različitim ishodima.**

		GFR [mL/min.]			24h proteinurija [g/dU]			Dnevna diureza		
		Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P	Prosjek	SD	P
Kardiogeni šok u inicijalnoj hospitalizaciji	Ne	61,40	26,57	0,002	0,27	0,39	0,075	2543,71	1065,67	0,647
	Da	51,94	27,49		0,38	0,50		2582,84	1306,50	
Unutarbolnička smrtnost	Ne	59,39	26,91	0,086	0,27	0,37	0,477	2560,40	1140,78	0,893
	Da	49,61	29,11		0,58	0,82		2471,88	1077,34	
Sveukupna smrtnost	Ne	61,76	28,38	0,027	0,26	0,21	0,379	2575,83	1128,98	0,734
	Da	53,71	23,98		0,36	0,65		2535,47	1167,67	
Sveukupna smrtnost prema uzroku	0	61,76	28,38	0,062	0,26	0,21	0,602	2575,83	1128,98	0,691
	HF	56,39	27,66		0,49	0,92		2427,38	1161,28	
	neHF	50,67	20,29		0,23	0,15		2553,66	1110,20	
Posttransplantacijski RHF	Ne	64,18	25,30	0,010	0,27	0,16	0,791	2708,04	1237,18	0,865
	Da	51,10	23,05		0,45	0,96		2807,41	1332,13	
Postimplantacijski RHF	Ne	54,68	26,23	0,381	0,17	0,08	0,003	2492,50	913,10	0,290
	Da	60,42	31,26		0,32	0,22		2966,67	1215,04	

Dakle, skupine bolesnika stratificiranih po pojavnosti kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji su se razlikovale prema serumskim koncentracijama kreatinina i glomerularnoj filtraciji, s naznakom lošije bubrežne funkcije među onima koji su razvili kardiogeni šok. Skupine bolesnika stratificiranih po unutarbolničkoj smrtnosti su se razlikovale prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji, s naznakom lošije bubrežne funkcije među preminulima. Skupine bolesnika stratificiranih po sveukupnoj smrtnosti su se razlikovale prema serumskim koncentracijama kreatinina i ureja, te prema vrijednostima glomerularne filtracije iz inicijalne hospitalizacije, s naznakom lošije bubrežne funkcije među preminulima. Skupine bolesnika stratificiranih po HF smrtnosti su se razlikovale prema serumskim koncentracijama kreatinina i ureje, prema omjeru koncentracija ureje i kreatinina, te prema glomerularnoj filtraciji iz inicijalne hospitalizacije, s naznakom lošije bubrežne funkcije među preminulima. Skupine bolesnika stratificiranih prema posttransplantacijskoj pojavnosti RHF-a su se pak razlikovale prema serumskim koncentracijama kreatinina i glomerularnoj filtraciji iz inicijalne hospitalizacije, s naznakom lošije bubrežne funkcije među onima koji su razvili RHF. Skupine bolesnika stratificiranih prema postimplantacijskoj pojavnosti RHF-a su se razlikovale prema vrijednostima 24h proteinurije iz inicijalne hospitalizacije, s višim vrijednostima među onima koji su razvili RHF.

Pojavnost kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji bolesnika je bila povezana sa serumskim koncentracijama kreatinina i GFR-om. Koncentracije kreatinina veće od 135  $\mu\text{mol/L}$ , odnosno GFR manja od 50 mL/min. su se pokazali potencijalnim pretkazateljima razvoja kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji:

- **Kreatinin > 135  $\mu\text{mol/L}$ : Exp(B)=1,76, 95%CI 1,04-2,96, P=0,034;**
- **GFR < 50 mL/min.: Exp(B)=2,29, 95%CI 1,29-4,05, P=0,004.**

U multivarijabilnim modelima s drugim prethodno identificiranim pretkazateljima razvoja kardiogenog šoka, GFR manji od 50 mL/min. (među ostalima navedenim u poglavlju 5.5.) perzistira kao pretkazatelj spomenutog ishoda.

- **GFR < 50 mL/min.: Exp(B)=3,11, 95%CI 1,29-7,51, P=0,012.**

Pojavnost unutarbolničke smrtnosti kod inicijalne prezentacije je bila povezana s vrijednostima eGFR-a. eGFR manji od 50 mL/min./1,73m<sup>2</sup> se pokazao kao potencijalni pretkazatelj unutarbolničke smrtnosti:

- **eGFR < 50 mL/min./1.73m<sup>2</sup>: Exp(B)=2,54, 95%CI 1,01-6,46, P=0,046.**

Međutim, u multivarijabilnom modelu s drugim prethodno identificiranim pretkazateljima unutarbolničke smrtnosti kod inicijalne prezentacije (navedenim u poglavlju 5.5.), eGFR nije statistički značajno bio povezan sa spomenutim ishodom.

Sveukupna smrtnost je bila povezana sa serumskom koncentracijom ureje i GFR-om. Koncentracije ureje veće od 10 mmol/ i GFR veći od 50 mL/min. su se pokazali kao potencijalni pretkazatelji sveukupne smrtnosti:

- **Ureja<10 mmol/L: Exp(B)=1,53, 95%CI 1,03-2,29, P=0,036;**
- **GFR<50 mL/min./1,73m<sup>2</sup>: Exp(B)=1,66, 95%CI 1,07-2,55, P=0,023.**

Međutim, u multivarijabilnom modelu s drugim prethodno identificiranim pretkazateljima sveukupne smrtnosti (navedenim u poglavlju 5.5.), serumska koncentracija ureje i GFR nisu statistički značajno bili povezani sa spomenutim ishodom.

HF-vezana smrtnost je bila povezana sa serumskom koncentracijom ureje. Koncentracija ureje veća od 10 mmol se pokazala kao potencijalni pretkazatelj HF smrtnosti:

- **Ureja>10 mmol/L: Exp(B)=1,90, 95%CI 1,10-3,28, P=0,021.**

Međutim, u multivarijabilnom modelu s drugim prethodno identificiranim pretkazateljima HF smrtnosti (navedenim u poglavlju 5.5.), serumska koncentracija ureje nije statistički značajno bila povezana sa spomenutim ishodom.

Posttransplantacijska pojavnost RHF-a je bila povezana s vrijednostima GFR-a. GFR manji od 50 mL/min. se pokazao potencijalnim (i jedinim) pretkazateljem posttransplantacijske pojavnosti RHF-a:

- **GFR<50 mL/min.: Exp(B)=3,42, 95%CI 1,32-8,89, P=0,012.**

Postimplantacijska pojavnost RHF-a je bila povezana s vrijednostima 24h proteinurije. 24h proteinurija manja od 0,3 g/dU se pokazala potencijalnim (i jedinim) pretkazateljem postimplantacijske pojavnosti RHF-a:

- **24h proteinurija<0,3 g/dU: Exp(B)=13,50, 95%CI 1,47-123,74, P=0,021.**

#### **5.14. TROPONIN T I NT-PROBNP U PLUĆNOJ HIPERTENZIJ I PLUĆNOJ VASKULARNOJ REZISTENCIJI**

Prosječne razine troponina T i NT-proBNP-a, kao i njihova distribucija u istraživanoj populaciji bolesnika je prikazana u poglavlju 5.2. Međuodnosi troponina T i NT-proBNP-a s demografskim i kliničkim karakteristikama, te spiroergometrijskim, ehokardiografskim, elektrokardiografskim, te laboratorijskim nalazima su prikazani u poglavlju 5.3. Međuodnosi troponina T i NT-proBNP-a s hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca (u univarijabilnim i multivarijabilnim regresijskim modelima) su detaljno prikazani u poglavlju 5.4.

U nizu multivarijabilnih regresijskih modela s različitim parametrima, jedini pretkazatelj vrijednosti troponina (većih od 40 ng/L) bile su vrijednosti PVR-a (veće od 4 WU). Naime, u modelu koji je uključivao spol, dob, BMI, etiologiju CHF-a, inicijalnu prezentaciju akutizacijom CHF-a, dozu furosemda, hodnu prugu na 6MWT-u, GFR, EFLV, TAPSE, te PVR, jedino PVR veći od 4 WU je bio značajno povezan s višim razinama troponina T (višim od 40 ng/L):

- **PVR>4 WU: Exp(B)=6,83, 95%CI 1,71-38,11, P=0,028.**

U nizu multivarijabilnih regresijskih modela s različitim parametrima, jedini potencijalni pretkazatelj vrijednosti NT-proBNP-a (većih od 2000 ng/L) bile su vrijednosti GFR-a (manje od 50 mL/min.). Naime, u modelu koji je uključivao spol, dob, BMI, etiologiju CHF-a, inicijalnu prezentaciju akutizacijom CHF-a, dozu furosemda, hodnu prugu na 6MWT-u, GFR, EFLV, TAPSE, te PVR, jedino GFR manji od 50 mL/min. je bio značajno povezan s višim vrijednostima NT-proBNP-a (>2000 ng/L):

- **GFR<50 mL/min.: Exp(B)= 7,24, 95%CI 1,15-45,43, P=0,035.**

Nije bilo značajne povezanosti serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a (određivanim u inicijalnoj hospitalizaciji) s apsolutnim vrijednostima vazoreaktivnosti, odnosno s reverzibilnošću PVR-a.

Pojavnost kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji je bila povezana s razinama troponina T i NT-proBNP-a. Troponin T viši od 40 ng/L i NT-proBNP viši od 2000 ng/L su se pokazali kao potencijalni pretkazatelji pojavnosti kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji:

- **Troponin T>40 ng/L: Exp(B)=2,33, 95%CI 1,39-3,91, P=0,001;**
- **NT-proBNP>2000 ng/L: Exp(B)=6,88, 95%CI 2,87-16,49, P<0,001.**

Međutim, u multivarijabilnom modelu s prethodno identificiranim pretkazateljima kardiogenog šoka u inicijalnoj hospitalizaciji (navedenim u poglavlju 5.5.), razine troponina T i NT-proBNP-a nisu bile statistički značajno povezane sa spomenutim ishodom.

Unutarbolnička smrtnost kod inicijalne prezentacije bolesnika je bila povezana s razinama troponina T i NTpro-BNP-a. Troponin T viši od 40 ng/L i NTpro-BNP viši od 5000 ng/L su se pokazali kao potencijalni pretkazatelji unutarbolničke smrtnosti kod inicijalne hospitalizacije:

- **Troponin T>40 ng/L: Exp(B)=5,68, 95%CI 2,09-15,45, P=0,001;**
- **NT-proBNP>5000 ng/L: Exp(B)=4,43, 95%CI 1,56-12,63, P=0,005.**

U multivarijabilnom modelu s prethodno identificiranim pretkazateljima unutarbolničke smrtnosti kod inicijalne hospitalizacije (navedenim u poglavlju 5.5.), razina troponina T veća od 40 ng/L perzistira kao pretkazatelj spomenutog ishoda:

- **Troponin T>40 ng/L: Exp(B)=3,64, 95%CI 1,09-12,10, P=0,035.**

Sveukupna smrtnost bolesnika je bila povezana s razinama troponina T i NT-proBNP-a. Troponin T viši od 40 ng/L i NT-proBNP viši od 1000 ng/L su se pokazali kao potencijalni pretkazatelji sveukupne smrtnosti:

- **Troponin T>40 ng/L: Exp(B)=1,72, 95%CI 1,14-2,58, P=0,009;**
- **NT-proBNP>1000 ng/L: Exp(B)=3,84, 95%CI 1,22-12,11, P=0,022.**

Međutim, u multivarijabilnom modelu s prethodno identificiranim pretkazateljima sveukupne smrtnosti (navedenim u poglavlju 5.5.), razine troponina T i NT-proBNP-a nisu bile statistički značajno povezane sa spomenutim ishodom.



HF smrtnost bolesnika je bila povezana s razinama troponina T i NT-proBNP-a. Troponin T viši od 40 ng/L i NT-proBNP viši od 2000 ng/L su se pokazali kao potencijalni pretkazatelji HF smrtnosti:

- **Troponin T>40 ng/L: Exp(B)=2,09, 95%CI 1,21-3,61, P=0,009;**
- **NT-proBNP>2000 ng/L: Exp(B)=2,22, 95%CI 1,05-4,72, P=0,037.**

U multivarijabilnom modelu s prethodno identificiranim pretkazateljima HF smrtnosti (navedenim u poglavlju 5.5.), samo razine troponina T veće od 40 ng/L perzistiraju kao potencijalni pretkazatelj spomenutog ishoda:

- **Troponin T>40 ng/L: Exp(B)=1,78, 95%CI 1,02-3,10, P=0,043.**

Nije bilo značajne povezanosti razina troponina T i NT-proBNP-a (određivanih u inicijalnoj hospitalizaciji) s posttransplantacijskom i postimplantacijskom pojavnnošću RHF-a.

## 6. RASPRAVA

### 6.1. RASPRAVA O KARAKTERISTIKIMA ISTRAŽIVANE POPULACIJE

U okviru ovog istraživanja proučavana je kohorta od 316 bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Riječ je o velikom uzorku bolesnika mlađih od 75 godina, koji zadovoljavaju definiciju teškog kroničnog zatajivanja srca postavljenu uključnim kriterijima samog istraživanja. U prilog reprezentativnosti ovog uzorka, osim podataka o prevalenciji i incidenciji teškog i uznapredovalog zatajivanja srca (157-166), govori i činjenica da je udio uključenih u ukupnom broju bolesnika hospitaliziranih u istom vremenskom periodu, u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a koji su zadovoljavali uključne i isključne kriterije istraživanja, bio oko 75%.

Najznačajnija razlika između istraživane kohorte i bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca obuhvaćenih različitim epidemiološkim istraživanjima se odnosi na njihovu životnu dob (157-170). Naime, najčešća dobna skupina bolesnika u istraživanoj kohorti je bila ona od 60-65 godina, a poznato je da učestalost srčanog zatajivanja raste sa životnom dobi bolesnika (157-170). Ovo odstupanje se dijelom može objasniti prirodom uključnih i isključnih kriterija, a kojima nisu obuhvaćeni bolesnici sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu ili umjereno narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, kao ni bolesnici sa srčanim zatajivanjem u podlozi teške greške aortnog i mitralnog zalistka, a čija je učestalost najveća upravo u bolesnika starijih od 65 godina (157-170). Međutim, nezanemariv uzrok ovakve dobne distribucije je *bias* posljedičan činjenici da se u bolesnika u visokoj životnoj dobi zbog većeg broja komorbiditeta rjeđe prepoznaje srčano zatajivanje, a da se oni u kojih je i dijagnosticirano srčano zatajivanje rjeđe referiraju u tercijarne centre i češće doživljavaju kao palijativni bolesnici (167-170). Dio *biasa* je posljedičan i činjenici da je sveukupna smrtnost i smrtnost od srčanog zatajivanja u starijih bolesnika visoka *per se* (167-170), te da bolesnici nerijetko ne dožive stadij teškog srčanog zatajivanja kako je definiran ovim istraživanjem.

Budući da je Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb Referentni centar Ministarstva zdravstva za zatajivanje srca i transplantacijsku kardiologiju, u njoj se zbrinjavaju bolesnici s teškim srčanim zatajivanjem iz cijele Republike Hrvatske. Ovo je omogućilo uključivanje bolesnika iz svih krajeva države, te reprezentativnost uzorka na razini cijele Republike Hrvatske.

Manji udio žena u kohorti istraživanih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca je u skladu s podacima velikih registara i niza preglednih istraživanja, koji ukazuju na općenito manju učestalost srčanog zatajivanja s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke među ženama (171-174). Ovo se ne odnosi na zatajivanje srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a koje se jednako učestalo pojavljuje među muškarcima i ženama (171-174).

Spomenuti registri i istraživanja ističu kako su razlike u učestalosti pojedinih oblika srčanog zatajivanja između muškaraca i žena posljedične razlikama u učestalosti podležeće etiologije (171-174). Ipak, zanimljivo je da se prema rezultatima ovog istraživanja, žene prezentiraju neproporcionalno rjeđe s teškim kroničnim zatajivanjem srca, nego što se općenito prezentiraju sa zatajivanjem srca uz narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke. Ova opservacija će biti temeljem daljnjih istraživanja.

Vodeći uzroci srčanog zatajivanja u istraživanoj kohorti bolesnika su bili idiopatska dilatacijska i ishemijska kardiomiopatija. Rjeđi uzroci su uključivali postmiokarditičnu, nekompakcijsku, toksičnu, valvularnu, hipertenzivnu, aritmogenu, alkoholnu, te restriktivnu kardiomiopatiju. Iz podataka o učestalosti pojedinih uzroka jasno se razabire činjenica da je u većini slučajeva u podlozi srčanog zatajivanja bila neishemijska etiologija. Veća učestalost neishemijske etiologije nije u skladu s epidemiološkim podacima (157-166), prema kojima je najčešći uzrok kroničnog srčanog zatajivanja s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke ishemijska bolest srca (157-166, 175-183). Ova pojava nije specifična za istraživanu kohortu bolesnika, budući da se empirijski i na temelju podataka iz bolničke elektronske dokumentacije prati već niz godina u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Nije jasno čime je uvjetovana veća učestalost neishemijske etiologije kroničnog srčanog zatajivanja i idiopatske dilatacijske kardiomiopatije kao njenog najčešćeg predstavnika. Postavlja se pitanje postoji li endogena (genetska) sklonost ili (neprepoznati) egzogeni čimbenik koji uvjetuju veću sklonost razvoju idiopatske dilatacijske kardiomiopatije među stanovništvom Republike Hrvatske koji se prezentiraju u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Razjašnjavanje povišene učestalosti idiopatske dilatacijske kardiomiopatije i neishemijske etiologije kroničnog srčanog zatajivanja u populacije bolesnika koji se liječe u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, će biti temeljem daljnjih istraživanja.

Progresija srčanog zatajivanja, od novootkrivenog do teškog (kako je ono definirano ovim istraživanjem), je prosječno trajala oko 4 godine. Iako je poznata postupno progresivna priroda srčanog zatajivanja, proučavanjem literature nije se naišlo na istraživanje koje je konkretno definiralo vremenski okvir u kojem dolazi do razvoja teškog, odnosno uznapredovalog srčanog zatajivanja. Razjašnjavanje i definiranje pretkazatelja karakteristika vremenskog tijeka kroničnog srčanog zatajivanja će biti temeljem daljnjih istraživanja.

U literaturi postoji značajan broj istraživanja koja proučavaju ulogu koronarne bolesti u kroničnom zatajivanju srca (184, 185). Međutim, većina njih ne daje dovoljno detaljan uvid u opsežnost same koronarne bolesti, a koji je bitan zbog njenog iznimnog prognostičkog značaja (184, 185). Ovim istraživanjem je jasno definirana učestalost preboljelih infarkta miokarda

prema perfuzijskom području zahvaćene žile, definiran je broj perkutanih intervencija prema segmentima pojedinih koronarnih arterija, definirana je učestalost aortokoronarnih premoštenja na pojedine arterije, a u konačnici je definirana i prohodnost koronarnih arterija, odnosno premosnica prema najsvježijem nalazu koronarografije. Najbitnijim rezultatom ove deskriptivne analize, ističe se visoka pojavnost aterosklerotske bolesti lijeve prednje silazne koronarne arterije u istraživanoj kohorti bolesnika. Iako se radi o empirijski očekivanom rezultatu, pregledom literature nisu nađena istraživanja kojima je jasno objektivizirana uloga aterosklerotske bolesti lijeve prednje silazne koronarne arterije u kroničnom zatajivanju srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Ovo se naravno ne odnosi na istraživanja koja su pokazala kako je zahvaćanje perfuzijskog područja lijeve silazne koronarne arterije najčešći uzrok akutnog zatajivanja srca u infarktu miokarda.

Niska učestalost blagih i umjerenih, odnosno izostanak teških primarnih bolesti zalistaka, u istraživanoj populaciji bolesnika, je u skladu s isključnim kriterijima ovog istraživanja. Isključni kriteriji se jedino nisu odnosili na funkcijsku mitralnu i trikuspidnu insuficijenciju, za koje je poznato da su važan dio patogeneze i patofiziologije nepovoljnog remodeliranja klijetke i srčanog zatajivanja. Značajna učestalost teške funkcijske mitralne i trikuspidne insuficijencije u populaciji istraživanih bolesnika je u skladu s podacima drugih istraživanja (186, 187).

Podaci o visokoj učestalosti fibrilacije atriya u populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke su u skladu s podacima drugih sličnih istraživanja (188, 189). Visoka učestalost ventrikulske ektopijske aktivnosti, te podatak o postojanim malignim aritmijama u značajnom dijelu bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke je također u skladu s podacima drugih istraživanja (190). Učestalost ovih aritmija u srčanom zatajivanju se veže uz volumni status (odnosno kongestiju) i fibrozne promjene miokarda klijetke i pretklijetke (190).

Usporedbom podataka ovog istraživanja s općim epidemiološkim podacima, učestalost poremećaja atrioventrikulskog provođenja višestruko je veća u istraživanih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca nego u opće populacije (191-194). Ovo je vjerojatno posljedično opsežnim fibroznim promjenama miokarda, sa zahvaćanjem provodnog sustava, u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Ova opservacija će biti temeljem daljnjih istraživanja.

Visoka učestalost bloka lijeve grane u istraživanoj populaciji bolesnika je u skladu s podacima drugih istraživanja o njegovoj sveukupnoj učestalosti u bolesnika sa srčanim zatajivanjem (195). S druge strane, učestalost bloka desne grane u bolesnika sa srčanim zatajivanjem nije značajno veća u odnosu na učestalost u općoj populaciji, što se također

razabire u istraživanoj kohorti bolesnika (195). Elektrokardiografska slika bilo bloka lijeve bilo bloka desne grane u kroničnom srčanom zatajivanju se najčešće smatra posljedicom hipertrofije i dilatacije klijetki u okviru osnovne bolesti.

Visoka učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tip II u istraživanoj kohorti bolesnika, je u skladu s podacima i zaključcima drugih istraživanja o učestalosti ovih entiteta u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem (196, 197). Tumačenje razlike u učestalosti arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tip II između bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i opće populacije, se temelji na njihovoj povezanosti s ishemijskom etiologijom zatajivanja. Znatnim dijelom se, međutim, radi i o izravnom štetnom učinku ovih entiteta na funkciju miokarda, te posljedičnom razvoju takozvane „hipertenzivne“, odnosno „dijabetičke“ kardiomiopatije (196, 197).

Istraživana kohorta bolesnika se prezentirala i s visokom učestalošću dislipidemije, a koja se samo dijelom mogla pripisati njenoj interakciji s ishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja. Pregledom literature nađeni su tek sporadični radovi koji su proučavali pojavnost kroničnog srčanog zatajivanja u bolesnika s dislipidemijom (198). Nije se naišlo na istraživanja koja su proučavala prognostičku ulogu dislipidemije u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Stoga će upravo prognostički značaj dislipidemije u teškom kroničnom zatajivanju srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke biti predmet daljnjeg istraživanja.

Značajna učestalost kronične bubrežne bolesti i kronične opstruktivne bolesti pluća u istraživanoj populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca je u skladu s podacima i zaključcima niza istraživanja koja su određivala učestalost ovih entiteta u bolesnika sa srčanim zatajivanjem (199-203). Očekivano, kada se u obzir uzmu epidemiološki podaci o učestalosti kronične bubrežne i plućne bolesti u općoj populaciji, ista je osjetno niža nego što je učestalost ovih entiteta u bolesnika sa srčanim zatajivanjem (199-202). Veća učestalost bubrežne insuficijencije u bolesnika sa srčanim zatajivanjem je izravna posljedica narušene srčane funkcije, te sniženog srčanog minutnog volumena i povišenog tlaka punjenja klijetki, a koji rezultiraju hipoperfuzijom i kongestijom bubrega (odnosno takozvanim kardiorenalnim sindromom). Dijelom je veća učestalost bubrežne insuficijencije u bolesnika sa srčanim zatajivanjem posljedična preklapanju komorbiditeta koji dovode do oba sindroma (primjerice arterijske hipertenzije i šećerne bolesti). Veća učestalost kronične opstruktivne bolesti pluća u bolesnika sa srčanim zatajivanjem se barem dijelom tumači štetnim životnim navikama koje su zajedničke u patogenezi oba entiteta, a među kojima je ključan nikotinizam. Naime, nikotinizam s jedne strane dovodi do emfizema pluća, a s druge strane do koronarne bolesti, povezujući na taj način kroničnu opstruktivnu bolest pluća i kronično srčano zatajivanje (203).

Ovim istraživanjem je definirana i „nemala“ učestalost teškog srčanog zatajivanja posljedičnog kemoterapiji i radioterapiji provedenoj zbog maligne bolesti. Pretraživanjem literature se naišlo na različite podatke o učestalosti toksične, odnosno kardiomiopatije posljedične provedenoj radioterapiji, no dominantno na kohortama bolesnika s malignom bolešću (204, 205 ). Učestalost ove etiologije među bolesnicima s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem nije jednoznačno definirana u literaturi, te će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Učestalost ishemijskog moždanog udara u kohorti istraživanih bolesnika je usporediva s raspoloživim podacima o njegovoj učestalosti među bolesnicima sa zatajivanjem srca, ali i znatno veća u usporedbi s podacima o njegovoj učestalosti među općom populacijom (206). Ova pojava se tumači visokom prisutnošću fibrilacije atriya među bolesnicima s kroničnim zatajivanjem srca, kao i njihovom većom sklonošću razvoju intrakavitarnih tromba u ljevostranim srčanim šupljinama (206, 207). Ovdje se ponovno treba istaknuti i da su rizični čimbenici za razvoj cerebrovaskularne bolesti (poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i dislipidemije), višestruko prisutniji među bolesnicima sa srčanim zatajivanjem, nego među općom populacijom (206, 207).

Velika učestalost anemije u inicijalnoj hospitalizaciji u istraživanoj kohorti je u skladu s učestalošću iste u hospitaliziranih bolesnika sa srčanim zatajivanjem koji su bili predmetom drugih istraživanja (208, 209). Etiologija anemije u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca je multifaktorijelna. Ipak, najčešće se tumači kao anemija kronične bolesti zbog preklapanja pojavnosti srčanog i bubrežnog zatajivanja. Osim anemije kronične bolesti, bolesnici s kroničnim srčanim zatajivanjem se nerijetko prezentiraju i s mikrocitnom sideropeničnom anemijom (208, 209). Učestalost i etiologija anemije u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Učestalost hipotireoze u istraživanoj populaciji bolesnika je u skladu s podacima drugih sporadičnih istraživanja o učestalosti iste u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (210-211). Ova istraživanja su identificirala negativni učinak čak i blage (subkliničke) hipotireoze na ishode bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Stoga, učestalost hipotireoze i određivanje njezinog prognostičkog značaja, u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Pojavnost preostalih analiziranih komorbiditeta (hepatoloških, gastroenteroloških, uroloških, reumatoloških, endokrinoloških) u istraživanoj populaciji bolesnika je sukladna podacima o njihovoj učestalosti među bolesnicima sa srčanim zatajivanjem, kao i podacima o njihovoj učestalosti u općoj populaciji (212-214).

Ovim ekstenzivnim uvidom u komorbiditete istraživane kohorte bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca, oslikana je njihova kompleksnost, koja zahtjeva specifičan dijagnostički i terapijski pristup, što često nije predmetom velikih kliničkih istraživanja, ali predstavlja sastavni dio svakodnevne kliničke prakse.

Iako je već ključnim kriterijima definirano kako će predmetom istraživanja biti bolesnici s teškim kroničnim zatajivanjem srca, ozbiljnost njihovog srčanog zatajivanja se u svom punom opsegu mogla razabrati tek uvidom u preostale anamnestičke podatke, zatim u medicinsku dokumentaciju, te nalaze kardiološke evaluacije iz inicijalne hospitalizacije.

Među ostalim anamnestičkim podacima istraživane populacije bolesnika, na prvom mjestu se izdvaja visoka učestalost hitne hospitalizacije kod inicijalne prezentacije, a koja iznosi čak oko 40%. Uzroci hitne hospitalizacije su u većini slučajeva bili akutizacija srčanog zatajivanja i kardiogeni šok, te u manjem broju slučajeva maligne aritmije. Iz kliničkog tijeka prije inicijalne prezentacije, izdvajaju se podaci o velikom broju hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja, o učestaloj primjeni parenteralne diuretske terapije, te o „nerijetkoj“ potrebi za liječenjem inotropima, mehaničkom ventilacijom i bubrežnom nadomjesnom terapijom. U konačnici se izdvajaju i iznimno naznačene tegobe uzrokovane ljevostranim, odnosno desnostranim srčanim zatajivanjem, s posljedično teško narušenim funkcijskim kapacitetom prilikom inicijalne hospitalizacije. Spomenutom teško narušenom funkcijskom kapacitetu u prilog govori NYHA III, odnosno NYHA IV funkcijski razred svih bolesnika u istraživanoj populaciji.

Bitno je istaknuti da je velika većina istraživane kohorte bolesnika bila barem tri mjeseca na optimalnoj medikamentnoj terapiji srčanog zatajivanja, koja je uključivala inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, beta-blokatore i antagoniste mineralokortikoidnih receptora, u dozama ovisnima o vrijednostima sistemskog tlaka i bubrežnoj funkciji. U onih koji nisu bili na medikamentnoj terapiji srčanog zatajivanja, osnovni razlog izostanka terapije je bila intolerancija iste zbog simptomatske hipotenzije i uznapređovalog bubrežnog zatajivanja. Među ostalom medikamentnom terapijom, bolesnici su često uzimali acetilsalicilnu kiselinu i statin (kao osnovnu terapiju ishemijske bolesti srca), amiodaron i digoksin (kao terapiju kontrole ritma i frekvencije u fibrilaciji atrijske), te varfarin (kao tromboembolijsku profilaksu u različitim indikacijama). U periodu uključivanja bolesnika i provođenja ovog istraživanja kombinacija inhibitora angiotenzinskih receptora i neprilizina je bila predmetom kliničkog istraživanja, zbog čega je broj uključenih bolesnika na terapiji sakubitril/valsartanom bio zanemariv. Udio bolesnika na direktnim oralnim antikoagulantima u ukupnom broju bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji je bio također zanemariv zbog (ne)pokrivenosti dotične terapije osnovnim osiguranjem.

Elektrokardiografski nalazi osnovnog ritma, prosječne frekvencije klijetki, poremećaja provođenja, te ventrikulske ektopične aktivnosti u istraživanoj kohorti bolesnika se nisu značajno razlikovali u odnosu na elektrokardiografske nalaze različitih kohorta bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca u drugim istraživanjima (190).

Ehokardiografski nalazi u istraživanoj populaciji bolesnika su pak ukazivali na teško narušenu sistoličku i dijastoličku funkciju lijeve klijetke, uz barem umjerenu mitralnu insuficijenciju, te barem umjerenu plućnu hipertenziju. Funkcija desne klijetke je bila barem blago narušena, uz blagu do umjerenu trikuspidnu insuficijenciju, te blago do umjereno elevirane vrijednosti tlaka u desnoj pretklijetki. Ovi ehokardiografski nalazi su u skladu ili su pak lošiji od nalaza kohorti bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem, a koji su bili predmetom drugih istraživanja (215).

Sukladno ultrazvučnim nalazima, hemodinamski parametri dobiveni desnostranom kateterizacijom srca su govorili u prilog granično povišenog tlaka punjenja desne klijetke, zatim umjerene plućne hipertenzije, značajno povišenih vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke, barem umjereno narušenog srčanog minutnog volumena, te granično povišenih vrijednosti plućne vaskularne rezistencije među bolesnicima u istraživanoj kohorti. Opisani nalazi su u skladu s hemodinamskim mjerenjima provedenim u nizu istraživanja na kohortama bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem (216, 217)

Nalazi funkcijskog testiranja su jasno govorili u prilog teško narušenog funkcijskog kapaciteta istraživane kohorte bolesnika, a koji je odgovarao funkcijskom kapacitetu bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem obuhvaćenih nizom drugih istraživanja (218-220). Testovi plućne funkcije su ukazivali na prisutnost značajnih restriktivnih smetnji ventilacije i poremećaja CO difuzije u istraživanoj populaciji bolesnika. Iako je poznato da je restriktivni obrazac ventilacije karakterističan za srčano zatajivanje, tek sporadična istraživanja su sustavno proučavala karakteristike ventilacije među bolesnicima s kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

U laboratorijskim nalazima su se pak razabirale iznimno povišene serumske razine NT-proBNP-a, blago do umjereno povišene razine troponina T, blaga do umjerena kongestivna „lezija“ jetre, te blaga do umjerena kronična bubrežna bolest (drugog do trećeg stupnja prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji). Usporedbom vrijednosti serumskih razina NT-proBNP-a i troponina T (ali i drugih opisanih laboratorijskih nalaza) s vrijednostima istih u bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem koji su proučavani u drugim istraživanjima, ne nalazi se bitne razlike (221-226).



Dakle, opisani anamnestički podaci i nalazi inicijalne dijagnostičke evaluacije nedvosmisleno govore u prilog ozbiljnosti i težine srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji bolesnika (11, 227, 228). Dapače, u inicijalnoj hospitalizaciji svi uključeni bolesnici su zadovoljavali kriterije, odnosno definiciju, uznapređovalog srčanog zatajivanja (11, 227, 228). Međutim, mora se istaknuti da se u dijelu medikamentno liječenih bolesnika tijekom praćenja postigao povoljan klinički odgovor na titraciju terapije provedenu u inicijalnoj hospitalizaciji (odnosno na ugradnju resinkronizacijskog uređaja). Kako se povoljan klinički odgovor na medikamentnu terapiju u bolesnika s uznapređovalim srčanim zatajivanjem ne može očekivati, budući da je, *per definitionem*, uznapređovalo srčano zatajivanje refrakternost na primjenu medikamentne terapije, odluka istraživača je bila da se srčano zatajivanje u uključenih bolesnika okarakterizira kao teško. Ipak, kako je kohorta uključenih bolesnika zadovoljavala sve ostale stavke definicije uznapređovalog/refrakternog srčanog zatajivanja, rezultati ovog istraživanja se s velikom točnošću mogu ekstrapolirati na populacije bolesnika s uznapređovalim sistoličkim zatajivanjem srca.

## **6.2. RASPRAVA O REZULTATIMA ODREĐENIMA PRIMARNIM CILJEVIMA ISTRAŽIVANJA**

Ukupna smrtnost istraživane kohorte bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke je bila oko 33% tijekom cjelokupnog perioda praćenja (koji je prosječno iznosio 2,5 godine). Ukupno preživljenje nakon isteka spomenute 2,5 godine je bilo oko 70%. Ovi rezultati ukazuju na preživljenje koje je u skladu s preživljenjem opće populacije bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (157-166), odnosno koje je znatno bolje od preživljenja bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca (157-166). Bolje preživljenje istraživane populacije je posljedično činjenici da je srčano zatajivanje, kao najčešći uzrok smrtnosti u istraživanoj populaciji, u polovice bolesnika riješeno transplantacijom srca ili ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki. U dodatnom dijelu populacije, koji se odnosi na medikamentno liječene bolesnike, poboljšanje srčanog zatajivanja i preživljenja je postignuto titracijom medikamentne terapije. U prilog ovog tumačenja povoljnijih ishoda istraživane populacije bolesnika, govori i krivulja kretanja omjera ugroženosti za razvoj smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem, u ovisnosti o vremenu. Prema ovoj krivulji, omjer ugroženosti za navedeni ishod postiže svoj vrhunac oko isteka treće godine praćenja, a nakon čega sama ugroženost stagnira. Ovo je posljedično činjenici da su unutar perioda od tri godine svi uključeni bolesnici transplantirani, odnosno podvrgnuti ugradnji mehaničke potpore lijevoj klijetki. Također, oni medikamentno liječeni bolesnici u kojih dolazi do povoljnog odgovora na inicijalno provedenu titraciju terapije, su navedeni odgovor razvili unutar 3 godine. Smrtnost nakon ovog perioda je posljedična uzrocima nevezanima uz (osnovnu dijagnozu) srčanog zatajivanja. Ovo se razabire i u kretanju krivulje omjera ugroženosti za smrtnost uzrokovanu drugim uzrocima, a koja raste i nakon isteka trogodišnjeg perioda.

Ekstenzivnom analizom ishoda istraživane kohorte bolesnika, u cjelokupnom vremenu praćenja, kao najvažniji neovisan pretkazatelj sveukupne i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem, pokazala se plućna vaskularna rezistencija veća od 4 WU (izmjerena prilikom inicijalne evaluacije). Povezanost ishoda i stupnja plućne vaskularne rezistencije je bila neovisna o volumnom statusu bolesnika, te o tlakovima punjenja obje klijetke. Ostali neovisni pretkazatelji sveukupne i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem su definirani i interpretirani u poglavlju 6.4. Iako je u univarijabilnoj analizi tlak u plućnoj arteriji ispao potencijalan pretkazatelj sveukupne smrtnosti i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem, u multivarijabilnoj analizi je pokazano kako se ne radi o neovisnoj povezanosti, već o interakciji između ishoda, plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije. Među ostalim hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca, jedino još transpulmonalni gradijent je bio neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti. Zanimljiva činjenica je da niti

jedan ehokardiografski pokazatelj funkcije lijeve i desne klijetke, kao niti jedan drugi nalaz inicijalne evaluacije se nije pokazao neovisnim pretkazateljem ishoda, a što bi prema izvorima iz literature cijeli niz njih trebao biti (216, 217, 229-243). Dakle, izneseni rezultati ukazuju na činjenicu da bolesnici s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke dominantno umiru posljedično promjenama u plućnoj cirkulaciji, a koje se javljaju na podlozi sistoličke i dijastoličke disfunkcije klijetki, te mitralne i trikuspidne insuficijencije. Ovakav se rezultat nije detekirao u proučavanoj literaturi (216, 217, 229-243), te predstavlja jedan od najznačajnijih doprinosa ovog istraživanja. Za istaknuti je kako se citirana istraživanja u velikoj većini odnose na ishode bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, odnosno na ishode bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke. Pretpostavljeni učinak više plućne vaskularne rezistencije na lošije ishode (neovisno o njenoj reverzibilnosti), se može objasniti promjenama na alveokapilarnoj membrani, a koje su, u sklopu ovog istraživanja, objektivizirane povezanošću plućne vaskularne rezistencije i stupnja poremećaja CO difuzije. Ovo će svakako biti predmetom daljnjih istraživanja.

Čvrsta povezanost plućne vaskularne rezistencije sa sveukupnom i smrtnošću uzrokovanom srčanim zatajivanjem se objektivizirala i u skupine medikamentno liječenih bolesnika. Dapače, plućna vaskularna rezistencija veća od 4 WU (izmjerena prilikom inicijalne evaluacije) je bila jedini neovisan pretkazatelj sveukupne i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem. Ponovno se niti jedan od preostalih nalaza desnostrane kateterizacije srca (uključujući stupanj plućne hipertenzije), pa niti jedan od ehokardiografskih nalaza nisu pokazali neovisnim pretkazateljima ishoda. Budući da bolesnici liječeni transplantacijom srca i ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki nisu više umirali od srčanog zatajivanja vezanog za osnovnu dijagnozu (izuzevši one u kojih je došlo do teškog posttransplantacijskog i postimplantacijskog zatajivanja grafta), prijetransplantacijska, odnosno prijeimplantacijska plućna vaskularna rezistencija nije se okarakterizirala kao pretkazatelj njihove smrtnosti. Dapače, niti jedan nalaz desnostrane kateterizacije srca (uključujući stupanj plućne hipertenzije), odnosno niti jedan ehokardiografski nalaz nisu se pokazali pretkazateljima ishoda u ovih bolesnika. Dobiveni rezultati potvrđuju središnju ulogu plućne cirkulacije na ishode bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. U skladu s iznesenim, utjecaj plućne cirkulacije na ishode prestaje tek po uklanjanju osnovnog uzroka, odnosno po rješavanju srčanog zatajivanja (bilo transplantacijom srca, bilo ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki).

Detaljnim prikazom regresijskih krivulja koje opisuju međuodnos pojedinih parametara funkcije desne klijetke s karakteristikama plućne cirkulacije, oslikan je njihov kompleksan međuodnos. Međutim, tek multivarijabilna analiza je definirala osnovne odnose između

funkcije desne klijetke i karakteristika plućne cirkulacije: globalna i radijalna funkcija desne klijetke nisu ovisile izravno o karakteristikama plućne cirkulacije, već su definirane njenim tlakom punjenja, a longitudinalna funkcija desne klijetke je definirana vrijednostima plućne vaskularne rezistencije. Rad desne klijetke je određen tlakovima punjenja obje klijetke i plućnom vaskularnom rezistencijom. Na ovako jasno oslikan međuodnos funkcije desne klijetke i plućne cirkulacije se nije naišlo pregledom dostupne literature. Postoji niz istraživanja koji je proučavao ove međuodnose, međutim koji nisu doveli do ovako jasnog pojašnjenja ovisnosti funkcije desne klijetke o karakteristikama plućne cirkulacije (91, 94, 95, 244-249). Patofiziološki, ovisnost radijalne komponente vektora kontrakcije desne klijetke o njenom tlaku punjenja, je vjerojatno posredovana Frank Starlingovim mehanizmom. U podlozi ovisnosti longitudinalne funkcije desne klijetke o vrijednostima plućne vaskularne rezistencije se vjerojatno nalazi priroda remodeliranja same klijetke u ovisnosti o povećanom tlačnom opterećenju iste (analogno gubitku longitudinalne funkcije u bolesnika s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke). Ovo će svakako biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Među pokazateljima funkcije desne klijetke, kao jedini neovisan pretkazatelj reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije, se pokazao *fractional area change* parametar. Vrijednost *fractional area changea* veća od 20% je bila povezana s ireverzibilno povišenom plućnom vaskularnom rezistencijom. Uvidom u literaturu (91, 94, 95, 244-249) nije se naišlo na istraživanje kojim se ovako jasno reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije povezuje s funkcijom desne klijetke. Kako je ireverzibilno povišena plućna vaskularna rezistencija povezana s višom radijalnom funkcijom desne klijetke, postavlja se pitanje kakva je situacija u plućnoj cirkulaciji u slučaju zatajivanja desne klijetke i nemogućnosti poboljšanja radijalnog kontraktiliteta? Ovo pitanje se može preformulirati u sljedeće pitanje: mogu li ireverzibilne promjene u plućnoj cirkulaciji nastati (ili se održavati) u uvjetima loše (radijalne) funkcije desne klijetke? Konkretnog odgovora u literaturi nema (91, 94, 95, 244-249), te će ovo svakako biti temeljem daljnjeg istraživanja.

Detaljnijom analizom ishoda, jedino se povećani rad desne klijetke pokazao potencijalnim pretkazateljem sveukupne smrtnosti istraživane kohorte bolesnika. Niti jedan drugi parametar funkcije desne klijetke nije bio povezan sa smrtnošću ovih bolesnika. U multivarijabilnoj analizi se pokazalo kako je veza povećanog rada desne klijetke i ishoda bolesnika posredovana vrijednostima plućne vaskularne rezistencije. Dakle, u suprotnosti s nalazima dosadašnjih istraživanja (91, 94, 95, 216, 217, 239-249), smrtnost bolesnika s teškim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, nije ovisna o parametrima funkcije desne klijetke, već dominantno o vrijednostima plućne vaskularne rezistencije.

Tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji se pokazao izvrsnim neovisnim pretkazateljem stupnja plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Iako su pojedina istraživanja (103, 104) ukazala na potencijalnu važnost ovog parametra (većinom u sklopu analize *compliancea* plućne cirkulacije), nijedno se nije odnosilo na sekundarnu plućnu hipertenziju (posljedičnu sistoličkom zatajivanju lijeve klijetke).

Uz radijalnu funkciju desne klijetke, vrijednosti tlaka pulsa u plućnoj arteriji veće od 35 mmHg su se pokazale jedinim hemodinamskim pretkazateljem ireverzibilno povišene plućne vaskularne rezistencije u istraživanoj kohorti bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem i narušenom funkcijom lijeve klijetke. Na ovako jasno definiran podatak o povezanosti pulsatilnosti u plućnoj cirkulaciji s njenim ireverzibilnim promjenama se nije naišlo niti u jednom od dosada provedenih istraživanja (103,104).

Tlak pulsa u plućnoj arteriji veći od 30 mmHg (izmjereno prilikom inicijalne evaluacije) se pokazao izvrsnim neovisnim pretkazateljem sveukupne smrtnosti i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u istraživanoj populaciji bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. U usporedbi s plućnom vaskularnom rezistencijom (većom od 4 WU), tlak pulsa u plućnoj arteriji veći od 30 mmHg se pokazao „snažnijim“ pretkazateljem sveukupne smrtnosti, dok u povezanosti sa smrtnošću uzrokovanom srčanim zatajivanjem, između ova dva parametra nije bilo razlike.

Broj, veličina i reaktivnost trombocita u istraživanoj kohorti bolesnika nisu bili povezani sa stupnjem plućne hipertenzije niti s vrijednostima plućne vaskularne rezistencije. Međutim, broj trombocita manji od  $215 \times 10^9/L$  se pokazao neovisnim pretkazateljem ireverzibilno povišene plućne vaskularne rezistencije. Pregledom literature (105, 106) nije se našlo istraživanje kojim je proučavana uloga trombocita u promjenama plućne cirkulacije sekundarnima ljevostranom srčanom zatajivanju. Ovaj rezultat implicira određenu ulogu trombocita u promjenama plućne cirkulacije, koja međutim nije određena njihovom reaktivnošću mjerenom ASPI, ADP, COL i TRAP testova.

Jedan od daleko najznačajnijih rezultata ovog istraživanja je definiranje neovisnog utjecaja reaktivnosti trombocita (određene ASPI, ADP i TRAP testovima) na ishode istraživane kohorte bolesnika. Naime, vrijednosti ASPI testa manje od 45 U, vrijednosti ADP testa manje od 45 U, vrijednosti TRAP testa manje od 60 U (izmjerene u inicijalnoj hospitalizaciji) su se pokazale neovisnim pretkazateljima sveukupne smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Vrijednosti ASPI testa manje od 45 U i vrijednosti ADP testa također manje od 45 U (mjerene u inicijalnoj hospitalizaciji) su se pokazale neovisnim pretkazateljima smrtnosti uzrokovane srčanim

zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Iako su poznate promjene u funkciji trombocita u srčanom zatajivanju, nijednim dosadašnjim istraživanjem nije pokazan utjecaj reaktivnosti trombocita na ishode u srčanom zatajivanju. Mehanizam koji je u podlozi neovisne povezanosti reaktivnosti trombocita s ishodima bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca nije jasan (odnosno ne može se tumačiti na temelju postojećih znanja), te će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

U poglavlju 6.4. su definirane razlike između muškaraca i žena u nizu ehokardiografskih pokazatelja sistoličke funkcije lijeve klijetke, te hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca koji karakteriziraju plućnu cirkulaciju u istraživanoj populaciji bolesnika. Parametri prema kojima se muškarci i žene dominantno razlikuju su uključivali e젝cijsku frakciju, te tlakove punjenja obje klijetke. Kako bi se adekvatno moglo pristupiti usporedbi razlika u stupnju plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, učinjen je *propensity score matching* ovih dviju skupina bolesnika. U ponovljenoj usporedbi *matchiranih* populacija, nije bilo razlike između muškaraca i žena u vrijednostima tlaka u plućnoj arteriji, niti u vrijednostima plućne vaskularne rezistencije. Iako nije registrirana razlika u vrijednostima vazoreaktivnosti, jasno je definirana povezanost ženskog spola i ireverzibilno povišenih vrijednosti plućne vaskularne rezistencije. Dakle, ženski spol se pokazao neovisnim pretkazateljem ireverzibilno povišenih vrijednosti plućne vaskularne rezistencije. Uvidom u literaturu, ovo je jedino istraživanje koje je proučavalo razlike u hemodinamskim pokazateljima karakteristika sekundarne plućne hipertenzije posljedične narušenoj sistoličkoj funkciji lijeve klijetke. Na temelju dosadašnjih znanja (109-111), u podlozi ovih razlika između muškaraca i žena će vjerojatno biti utjecaj spolnih hormona. Ovo će svakako biti predmetom daljnjih istraživanja.

Iako je bubrežna funkcija procijenjena s nizom različitih laboratorijskih parametara, te iako je bila prisutna široka distribucija vrijednosti spomenutih parametara u populaciji istraživanih bolesnika (od normalnih do patoloških), u multivarijabilnim modelima se nije našlo neovisne povezanosti između pokazatelja bubrežne funkcije i hemodinamskih karakteristika plućne cirkulacije. Detektirana je jedino ovisnost serumskih koncentracija kreatinina o vrijednostima plućne vaskularne rezistencije i transpulmonalnog gradijenta. Međutim, u odsustvu neovisne povezanosti hemodinamskih karakteristika plućne cirkulacije s egzaktnijim pokazateljima bubrežne funkcije (poput procijenjene glomerularne filtracije i klirensa kreatinina), navedeni odnos kreatinina s vrijednostima plućne vaskularne rezistencije i transpulmonalnog gradijenta se nije smatrao pouzdanim. Daljnjim detaljnim uvidom u rezultate analize međuodnosa i regresijske analize, razabire se kompleksna ovisnost parametara bubrežne funkcije o nizu drugih hemodinamskih parametara izmjerenih desnostranom kateterizacijom srca. Među navedenim, jedini neovisni odnos je onaj srčanog indeksa i klirensa

kreatinina (a koji slijedi iz osnovnih fizioloških principa). Zanimljivo je da se uvidom u recentnu literaturu razabiru pretpostavke o neovisnoj povezanosti parametara bubrežne funkcije i karakteristika plućne cirkulacije, a koja se ovim istraživanjem nije detektirala (112, 113).

U različitim multivarijabilnim modelima, jedino su vrijednosti plućne vaskularne rezistencije veće od 4 WU bili neovisan pretkazatelj značajnog porasta serumskih razina troponina (većeg od 40 ng/L) među bolesnicima s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Zanimljivo niti spol, niti dob, niti etiologija srčanog zatajivanja, niti prezentacija akutizacijom zatajivanja, niti bubrežna funkcija, niti ehokardiografski pokazatelji funkcije obiju klijetki, niti vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji nisu bili neovisni pretkazatelji porasta razina troponina u ovih bolesnika.

Izuzev povezanosti sa smrtnošću uzrokovanom srčanim zatajivanjem (koja je raspravljena u poglavlju 6.4.), nije nađeno povezanosti eleviranih serumskih razina troponina T (većih od 40 ng/L) s drugim ishodima bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Rezultati vezani uz serumske razine troponina T govore u prilog njegovog, u literaturi već definiranog (117-118, 225-226), utjecaja na ishode u primarnoj plućnoj hipertenziji, odnosno u kroničnom zatajivanju srca. Međutim, značaj rezultata ovog istraživanja slijedi iz spoznaje da je utjecaj razina troponina T na ishode plućne hipertenzije posljedične kroničnom sistoličkom zatajivanju srca posredovan vrijednostima plućne vaskularne rezistencije.

U različitim multivarijabilnim modelima, jedino su vrijednosti klirensa kreatinina manje od 50 mL/min. bile neovisni pretkazatelj značajnog porasta serumskih razina NT-proBNP-a (iznad 2000 ng/L) u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Zanimljivo niti spol, niti dob, niti etiologija srčanog zatajivanja, niti prezentacija akutizacijom zatajivanja, niti bubrežna funkcija, niti ehokardiografski pokazatelji funkcije obiju klijetki, niti vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji nisu bili neovisni pretkazatelji porasta serumskih razina NT-proBNP-a u ovih bolesnika.

Vrijednosti NT-proBNP-a se nisu pokazali pretkazateljima niti sveukupne smrtnosti niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Rezultati vezani uz serumske razine NT-proBNP-a govore protiv njegove već definirane povezanosti s ishodima u primarnoj plućnoj hipertenziji, odnosno u kroničnom srčanom zatajivanju (122-124, 221-224). Ovakav rezultat ponovno potvrđuje, na višestrukim razinama definiranu, činjenicu kako su ishodi teškog kroničnog zatajivanja srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke dominantno određeni vrijednostima plućne vaskularne rezistencije.

### 6.3. PREGLED LITERATURE RELEVANTNE ZA TUMAČENJE PRIMARNIH CILJEVA ISTRAŽIVANJA

U nastavku je prikazan pregled literature relevantne za tumačenje primarnih ciljeva ovog istraživanja. Samim pregledom su obuhvaćena ključna istraživanja i najvažniji pregledni članci o:

- Pretkazateljima ishoda bolesnika s (najčešće idiopatskom) plućnom hipertenzijom;
- Pretkazateljima ishoda bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- Karakteristikama funkcije desne klijetke u plućnoj hipertenziji i kroničnom zatajivanju srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
- Značenju tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji u idiopatskoj i kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji;
- Značaju trombocita i njihove reaktivnosti u plućnoj (pretežno idiopatskoj) hipertenziji;
- Postojanju spolom uvjetovanih razlika u plućnoj (pretežno idiopatskoj) hipertenziji;
- Međudnosu promjena u plućnoj cirkulaciji i pokazatelja narušene bubrežne funkcije; te
- Međudnosu serumskih razina troponina T, odnosno NT-proBNP-a i ishoda bolesnika s plućnom (najčešće idiopatskom) plućnom hipertenzijom.

Benza i suradnici (229) su u svojem istraživanju proučavali pretkazatelje jednogodišnjeg preživljenja na kohorti od 2716 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom iz REVEAL registra (*The Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*). U multivarijabilnoj analizi (koja je u konačnici iskorištena za konstrukciju predikcijskog modela), neovisnim pretkazateljima istraživanog ishoda su definirani: plućna vaskularna rezistencija veća od 32 WU, plućna arterijska hipertenzija posljedična portalnoj hipertenziji, NYHA IV funkcijski razred, muški spol, dob veća od 60 godina, te obiteljska anamneza plućne arterijske hipertenzije. Među ostalim identificiranim pretkazateljima ispitivanog ishoda bili su: kronično bubrežno zatajivanje, plućna arterijska hipertenzija posljedična poremećaju vezivnog tkiva, NYHA III funkcijski razred, vrijednosti tlaka punjenja desne klijetke veće od 20 mmHg, sistolički tlak manji od 110 mmHg, puls veći od 92/min., hodna pruga na 6-minutnom testu hoda, serumske razine NT-proBNP-a, CO difuzijski kapacitet manji od 32% i postojanje perikardnog izljeva na ehokardiografskom nalazu.

Cogswell i suradnici (230) su evaluirali točnost REVEAL modela u procjeni jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja na kohorti od 140 bolesnika s idiopatskom plućnom hipertenzijom, te plućnom hipertenzijom uzrokovanom promjenama u portalnoj cirkulaciji, toksičnim učinkom lijekova, te humanim virusom imunodeficiencije. Točnost REVEAL modela



u predviđanju jednogodišnjih ishoda je bila vrlo dobra, međutim u predviđanju 5-godišnjih ishoda je bila suboptimalna (naročito među bolesnicima s procijenjenim umjerenim rizikom).

Dzudie i suradnici (231) su u svojem sustavnom pregledu literature proučavali ishode bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom ljevostranom srčanom zatajivanju. Obuhvaćena je populacija bolesnika u kojih je plućna hipertenzija uzrokovana zatajivanjem s očuvanom i zatajivanjem s narušenom sistoličkom funkcijom, te zatajivanjem na podlozi teške greške zalistka. Plućna hipertenzija se pokazala pretkazateljem smrtnosti i hitne hospitalizacije u svim oblicima ljevostranog srčanog zatajivanja, osim u teškoj aortnoj stenozii. Ostali pretkazatelji smrtnosti su bili lošiji funkcijski razred, sistolička disfunkcija obje klijetke, te prisutnost bubrežne bolesti.

Grapsa i suradnici (232) su proučavali pretkazatelje smrtnosti u kohorti od 777 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom. U multivarijabilnoj analizi su se srednje teška do teška trikuspidna insuficijencija, rad desne klijetke, te prisutnost perikardnog izljeva okarakterizirali kao najvažniji neovisni pretkazatelji smrtnosti. Ostali pretkazatelji navedenog ishoda su bili plućna vaskularna rezistencija, srčani indeks i tlak punjenja desne klijetke.

Wilkens i suradnici (233) su u svom preglednom radu proučavali pretkazatelje ishoda u plućnoj arterijskoj hipertenziji i kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji. Zaključili su kako usprkos obilju podataka o patofiziologiji i liječenju plućne arterijske hipertenzije, njeni ishodi ostaju loši. Zaključili su i kako promjene u malim krvnim žilama plućne cirkulacije u kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji odgovaraju istima u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Definirali su i pozitivnu ulogu riociguata u liječenju kronične tromboembolijske plućne hipertenzije, dok su ulogu riociguata u liječenju plućne arterijske hipertenzije okarakterizirali nejasnom.

Gall i suradnici (234) su u svojem istraživanju proučavali ishode kohorte od 2067 bolesnika s različitim oblicima plućne hipertenzije. Uzroci smrti su uključivali desnostrano i ljevostrano srčano zatajivanje u većine bolesnika, te respiratorno zatajivanje u bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom bolesti plućnog parenhima. 5-godišnje preživljenje bolesnika se kretalo između 40% i 60%. Rezultati usporedbe između različitih oblika plućne hipertenzije su ukazali na značajne razlike u dugoročnom (5-godišnjem) preživljenju bolesnika s različitim oblicima plućne hipertenzije. Najlošije je bilo preživljenje bolesnika s plućnom hipertenzijom posljedičnom ljevostranom srčanom zatajivanju, odnosno bolestima plućnog parenhima. Kao neovisni pretkazatelji ispitivanog ishoda u različitim oblicima plućne hipertenzije, pokazali su se dob, spol, te hodna pruga na 6-minutnom testu hoda.

Hooper i suradnici (235) su u svojem istraživanju evaluirali model procjene rizika jednogodišnje smrtnosti u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, a koji je proizašao kao prijedlog Europskih smjernica za plućnu hipertenziju iz 2015. godine. Model je testiran na kohorti od 1588 bolesnika iz COMPERA registra (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*). Uključivao je sljedeće pretkazatelje smrtnosti: funkcijski razred, hodnu prugu na 6-minutnom testu hoda, serumske razine NT-proBNP-a, tlak punjenja desne klijetke, srčani indeks, te saturaciju mješane venske krvi kisikom. Istraživanjem se pokazalo da ispitivani model točno stratificira bolesnike s plućnom arterijskom hipertenzijom u skupine prema riziku od smrtnosti (na one niskog, umjerenog i visokog rizika), te, u konačnici, da točno procjenjuje relativni rizik pojavnosti lošeg ishoda.

Benza i suradnici (236) su proveli usporedbu točnosti predviđanja ishoda u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom korištenjem tri različita modela: REVEAL 2.0 skorom, COMPERA skorom i FPHR skorom (*French Pulmonary Hypertension Registry*). Ispitivani ishodi su bili jednogodišnje preživljenje, te kliničko pogoršanje s hospitalizacijom u navedenom periodu. REVEAL 2.0 skor se temeljio na sljedećim neovisnim pretkazateljima smrtnosti: plućnoj arterijskoj hipertenziji uzrokovanoj promjenama u portalnoj cirkulaciji, hereditarnoj etiologiji plućne arterijske hipertenzije, muškom spolu i dobi većoj od 60 godina, kroničnom bubrežnom zatajivanju u anamnezi, NYHA IV funkcijskom razredu, sistoličkom tlaku manjem od 110 mmHg, pulsom većem od 96/min., duljini hodne pruge na 6-minutnom testu hoda, vrijednostima NT-proBNP-a, prisutnosti perikardnog izljeva na ehokardiografskom nalazu, nalazu CO difuzijskog kapaciteta manjeg od 40%, tlaku punjenja desne klijetke većem od 20 mmHg, plućnoj vaskularnoj rezistenciji manjoj od 5 WU. COMPERA skor se temeljio na sljedećim neovisnim pretkazateljima smrtnosti: funkcijskom razredu, hodnoj pruzi na 6-minutnom testu hoda, serumskim razinama NT-proBNP-a, vrijednostima tlaka punjenja desne klijetke, srčanom indeksu, te saturaciji mješane venske krvi kisikom. FPHR skor se bazirao na sljedećim neovisnim pretkazateljima ishoda: tlaku punjenja desne klijetke, srčanom indeksu, te saturaciji mješane krvi kisikom. Usporedba je provedena na 2529 bolesnika iz REVEAL registra. Sva tri modela su stratificirala rizik lošeg ishoda u tri skupine: skupinu niskog, umjerenog i visokog rizika. Zaključak istraživanja je bio da je REVEAL 2.0 model procjene rizika najtočniji u stratifikaciji bolesnika u skupine prema vjerojatnosti lošeg ishoda, odnosno u procjeni smrtnosti i kliničkog pogoršanja bolesnika.

Taniguchi i suradnici (237) su proučavali prognostičke čimbenike povezane s dugoročnim preživljenjem kohorte od 343 neoperirana bolesnika s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom iz FRPH registra. Jednogodišnje preživljenje ovih bolesnika je bilo oko 90%, a trogodišnje preživljenje do 85%. Neovisnim pretkazateljima preživljenja su se pokazali: trajanje bolesti, NYHA funkcijski razred, tlak punjenja desne

klijetke, te hodna pruga na 6-minutnom testu. Provođenje balonske plućne angioplastike se također pokazalo neovisnim pretkazateljem boljeg preživljenja bolesnika s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom.

Sitbon i suradnici (238) su ispitivali prognostičku točnost dva modela u predviđanju kliničkog pogoršanja i hospitalizacije, odnosno smrtnosti bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Jedan od modela je ekstrapoliran iz kriterija za niski rizik lošeg ishoda definiran u smjernicama Europskog kardiološkog društva za plućnu hipertenziju. Drugi je bio REVEAL 2.0 model procjene rizika smrtnosti u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Istraživanje je provedeno na kohorti od 1156 bolesnika uključenih u GRIPHON studiju koja je ispitivala učinkovitost selexipaga u liječenju bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (*Selexipag vs Placebo in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*). Oba prognostička modela su se pokazala pouzdanima u procjeni pogoršanja kliničkog stanja i smrtnosti istraživane populacije bolesnika. Učinak selexipaga se pokazalo povoljnim na klinički tijek i preživljenje istraživane populacije bolesnika.

Colucci i suradnici (239) su u sustavnom pregledu literature proučavali najčešće korištene pretkazatelje preživljenja u bolesnika sa srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. U sklopu pregleda literature identificirali su i najpouzdanije modele ishoda, te rjeđe korištene pretkazatelje preživljenja u bolesnika sa srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Autori, kao najčešće korištene i najtočnije, pretkazatelje ishoda definiraju: NYHA funkcijski razred, ejekcijsku frakciju lijeve klijetke, srčani indeks, stupanj dijasboličke disfunkcije, sistoličku funkciju desne klijetke, maksimalnu potrošnju kisika na spiroergometrijskom testiranju, srednji sistemski tlak, bubrežno zatajivanje, te serumske razine NT-proBNP-a. Najpouzdaniji modeli za predviđanje ishoda u bolesnika sa srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke uključuju: EFFECT model (koji u obzir uzima dob, sistolički tlak, frekvenciju disanja, serumske koncentracije ureje i natrija, te anamnestičke podatke o kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, anemiji i malignoj bolesti), zatim HFSS model (*Heart Failure survival score*, koji u obzir uzima prisutnost koronarne bolesti, puls u mirovanju, srednji sistemski tlak, ejekcijsku frakciju lijeve klijetke, poremećaje intraventrikulskog provođenja, serumske koncentracije natrija, te maksimalnu potrošnju kisika na spiroergometrijskom testiranju), te Seattle Heart Failure Model (koji u obzir uzima spol, dob, masu NYHA funkcijski razred, ejekcijsku frakciju, sistolički sistemski tlak, medikamentnu terapiju kroničnog srčanog zatajivanja, dozu diuretske terapije, laboratorijske nalaze poput serumskih koncentracija hemoglobina i natrija, te prisutnost kardioverter defibrilatora). Ostali pretkazatelji preživljenja bolesnika sa srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke obuhvaćaju: S3 galop, stupanj funkcijske mitralne insuficijencije, serumske koncentracije CRP-a, varijabilnost pulsa, serumske razine

troponina, kolesterola i mokraćne kiseline, gubitak na tjelesnoj masi, hipoalbuminemiju, albuminuriju, niske serumske koncentracije T3 hormona, te depresiju.

Quiñones i suradnici (240) su proučavali ulogu većih dimenzija, manje ejeckijske frakcije i veće mase lijeve klijetke na ishode u kohorti od 1172 bolesnika iz SOLVD studije (*Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure*). Studijom su obuhvaćeni bolesnici sa srčanim zatajivanjem uz barem umjereno narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke (ejeckijska frakcija manja od 45%). Svi spomenuti parametri su se pokazali neovisnim pretkazateljima kliničkog pogoršanja i kardiovaskularnih hospitalizacija, odnosno smrtnosti. Zaključeno je kako bi lijekovi koji negativno utječu na hipertrofiju i remodeliranje miokarda trebali imati protektivni učinak na ishode bolesnika sa srčanim zatajivanjem i barem umjereno narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Pocock i suradnici (241) su na kohorti od 7599 bolesnika iz CHARM studije (*Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) razvili prognostički model za procjenu rizika od sveukupne smrtnosti, odnosno za procjenu rizika od kardiovaskularne smrtnosti i hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja. Konačni model se sastojao od 21 pretkazatelja, među kojima su tri „najsnažnija“ bili veća životna dob (veća od 60 godina), šećerna bolest i narušena ejeckijska frakcija lijeve klijetke (manja od 45%). Ostali neovisni pretkazatelji koji su ukazivali na povišeni rizik od ispitivanih ishoda su uključivali: muški spol, niži indeks tjelesne mase, duže trajanje srčanog zatajivanja, anamnestički podatak o ranijim hospitalizacijama zbog srčanog zatajivanja, anamnestički podatak o prethodnom infarktu miokarda, izostanak kandesartana u terapiji, podatak o nikotinizmu, lošiji NYHA funkcijski razred, viši puls, nižu vrijednost dijastoličkog sistemskog tlaka, prisutnost atrijske fibrilacije, pokazatelje kardiomegalije, te viši stupanj mitralne insuficijencije.

Goda i suradnici (242) su u svom istraživanju uspoređivali dva modela procjene preživljenja bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (*The Heart Failure Survival Score - HFSS* i *The Seattle Heart Failure Model - SHFM*). Istraživanje je provedeno na kohorti od 715 bolesnika referiranih za razmatranje naprednih modaliteta kardiološkog liječenja (odnosno transplantacije srca). Proučavani ishodi su bili jednogodišnje preživljenje bez hitne transplantacije ili ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki. Oba modela su se pokazala točnima u predviđanju spomenutog ishoda istraživane kohorte bolesnika, s umjerenim stupnjem korelacije. Autori su zaključili da je točnost predviđanja ishoda bila bolja kombinacijom oba modela.

Barlera i suradnici (243) su proučavali neovisne pretkazatelje sveukupne smrtnosti na 6975 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca. Na temelju rezultata svoje analize razvili su

prognostički model procjene rizika od sveukupne smrtnosti u kroničnom srčanom zatajivanju. Tri „najsnažnija“ pretkazatelja smrtnosti su bili: životna dob bolesnika, viši NYHA funkcijski razred, te niža glomerularna filtracija. Ostali neovisni pretkazatelji smrtnosti su bili: niža ejekcijska frakcija lijeve klijetke, kronična opstruktivna plućna bolest, niža vrijednost sistoličkog krvnog tlaka, šećerna bolest, muški spol, hiperuricemija, niži indeks tjelesne mase, niže koncentracije hemoglobina, te prisutnost aortne stenoze.

Cooper i suradnici (216) su proučavali dugoročne ishode bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem iz ESCAPE studije (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*), koji su tijekom hospitalizacije zbog akutizacije srčanog zatajivanja podvrgnuti invazivnom hemodinamskom praćenju. Pokazali su kako srčani indeks nije pretkazatelj sveukupne smrtnosti, ponovnih hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja, niti potrebe za transplantacijom srca. S druge strane tlakovi punjenja obje klijetke su se pokazali neovisnim pretkazateljima ovih ishoda.

Aalders i suradnici (217) su u svom sustavnom pregledu literature proučavali koji je „najsnažniji“ hemodinamski pretkazatelj sveukupnog preživljenja (te potrebe za transplantacijom srca i ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki). Uspoređivali su vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke, sistoličkog sistemskog tlaka, te srčanog indeksa. Rezultati istraživanja su pokazali da je tlak punjenja klijetke „najsnažniji“ pretkazatelj istraživanih ishoda bolesnika. Sistolički tlak se također pokazao neovisnim pretkazateljem spomenutih ishoda. Nasuprot tlaku punjenja i sistemskom tlaku, srčani indeks se nije pokazao pretkazateljem spomenutih ishoda.

de Groote i suradnici (244) su istraživali povezanost između (scintigrafski određene) ejekcijske frakcije desne klijetke i preživljenja bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca uz barem umjereno narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke. Istraživanje je provedeno na kohorti od 205 bolesnika. Rezultati istraživanja su pokazali da su NYHA funkcijski razred, ejekcijska frakcija desne klijetke, te maksimalna potrošnja kisika na spiroergometrijskom testiranju neovisni pretkazatelji preživljenja.

Bleasdale i suradnici (245) su u svom sustavnom pregledu literature proučavali prognostičku važnost ejekcijske frakcije desne klijetke u bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Zaključili su da je (scintigrafski određena) ejekcijska frakcija desne klijetke u bolesnika s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke neovisan pretkazatelj preživljenja (neovisno o etiologiji zatajivanja).

von Siebenthal i suradnici (95) su u svom sustavnom pregledu literature proučavali patogenezu plućne hipertenzije (u ovisnosti o histološkim promjenama, endotelnoj disfunkciji, upali i imunološkom odogovoru, mutacijama *bone morphogenetic protein receptor type II*,

signalnim putovima proliferacije i otpornosti na apoptozu), te patofiziologiju zatajivanja desne klijetke (u ovisnosti o hipertrofiji i dilataciji, histološkim promjenama, međudnosu s lijevom klijetkom, te karakteristikama perfuzije miokarda). Na osnovi opisanih patogenetskih i patofizioloških procesa, evaluirali su i potvrdili značaj različitih dijagnostičkih metoda u procjeni funkcije desne klijetke i plućne hipertenzije (s osvrtom na spiroergometrijsko testiranje, 6-minutni test hoda, NYHA funkcijski razred, serumske razine NT-proBNP, CO difuzijski kapacitet, desnostranu kateterizaciju srca, ehokardiografski nalaz, te nalaz magnetske rezonancije srca).

Sabe i suradnici (246) su u svom istraživanju proučavali povezanost mitralne insuficijencije s e젝cijskom frakcijom desne klijetke (određenom magnetskom rezonancijom), te povezanost e젝cijske frakcije desne klijetke s ishodima bolesnika s ishemijskom bolešću srca. Istraživanje je provedeno na kohorti od 588 bolesnika. Rezultati su pokazali kako su mitralna insuficijencija, e젝cijska frakcija lijeve klijetke, blok desne grane, te fibrozne promjene miokarda desne klijetke, neovisni pretkazatelji e젝cijske frakcije desne klijetke. Za e젝cijsku frakciju desne klijetke se pokazalo da je neovisni pretkazatelj preživljenja u bolesnika s ishemijskom bolešću srca i mitralnom insuficijencijom, a koji nisu podvrgnuti kirurškom liječenju. U onih podvrgnutih kirurškom liječenju, e젝cijska frakcija desne klijetke nije bila pretkazateljem preživljenja.

Noordegraaf i suradnici (247) su u svom sustavnom pregledu literature opisali međudnos (*coupling*) anatomije i funkcije desne klijetke s promjenam plućne cirkulacije. Zaključili su kako *coupling* funkcije desne klijetke i njenog tlačnog opterećenja, objašnjava promjene u anatomiji i funkciji desne klijetke u bolesnika s plućnom hipertenzijom. Prema predloženom patofiziološkom mehanizmu, porast tlačnog opterećenja inicijalno uzrokuje porast kontraktilnosti i hipertrofiju desne klijetke. U uznapredovalim fazama, kako bi se održala kontraktilnost desne klijetke, nastupa njena dilatacija, uz posljedično opadanje sistoličke funkcije obje klijetke i razvoj manifestnog globalnog srčanog zatajivanja. Prema autorima, dijagnostička evaluacija funkcije desne klijetke i karakteristika plućne cirkulacije se treba zasnivati na magnetskoj rezonanciji i desnostranoj kateterizaciji srca.

Bosch i suradnici (248) su u svojem istraživanju proučavali ulogu funkcije desne klijetke u bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu, odnosno uz narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke. Istraživanje je provedeno na kohorti od 657 ispitanika, koja je obuhvaćala bolesnike sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu sistoličku funkciju, zatim bolesnike sa srčanim zatajivanjem uz narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, te zdrave pojedince. Funkcija desne klijetke je procijenjena korištenjem *tricuspid annular plane systolic excursion* i *right ventricular longitudinal strain*. Rezultati su pokazali da je funkcija desne klijetke lošija u bolesnika sa

srčanim zatajivanjem uz očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke nego u zdravih pojedinaca, te da je ista najlošija u bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz narušenu sistoličku funkciju lijeve klijetke. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke i prisutnost atrijske fibrilacije su se pokazali neovisnim pretkazateljima funkcije desne klijetke. Omjeri parametara funkcije desne klijetke i tlaka u plućnoj cirkulaciji su se pokazali neovisnim pretkazateljima sveukupne smrtnosti i hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja.

Seo i suradnici (94) su u svom preglednom radu dali ekstenzivan uvid u dijagnostičke mogućnosti procjene funkcije desne klijetke i stupnja plućne hipertenzije (s osvrtom na značenje klasičnog transtorakalnog ultrazvuka srca, 3D ultrazvuka srca, analize *straina*, kompjutorizirane tomografije, plućne angiografije kompjutoriziranom tomografijom, te magnetske rezonancije srca). Zaključili su da je transtorakalni ultrazvuk srca temeljna metoda za procjenu funkcije desne klijetke i stupnja plućne hipertenzije. Međutim, „zlatnim standardom“ za procjenu funkcije desne klijetke su istakli magnetsku rezonanciju srca.

Noordegraaf i suradnici (91) su u svom preglednom radu dali detaljan uvid u moderne spoznaje o patofiziološkoj podlozi promjena funkcije desne klijetke i plućne cirkulacije u bolesnika s plućnom hipertenzijom. Na prvom mjestu su definirali postojanje „srčanoplućne“ jedinice, koja slijedi iz snažne međuovisnosti funkcije desne klijetke, karakteristika plućne cirkulacije, te disfunkcije lijeve klijetke. Zatim su objasnili važnost procjene funkcije desne klijetke neovisno o njenom volumnom i tlačnom opterećenju. Naglasili su i važnost procjene karakteristika plućne cirkulacije neovisno o funkciji obje klijetke. Ponovno su definirali obrnuto proporcionalni odnos plućne vaskularne rezistencije i *compliancea* plućne cirkulacije. Naglasili su važnost *couplinga* desne klijetke i njenog tlačnog opterećenja. Ukazali su na potencijalni značaj mjerenja hemodinamskih parametara u uvjetima fizičkog napora, odnosno u uvjetima volumnog opterećenja parenteralnom primjenom tekućine.

Monitillo i suradnici (249) su u svom preglednom radu proučavali funkciju desne klijetke u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca. Na prvom mjestu su definirali normalnu anatomiju i fiziologiju desne klijetke, te osnovnu patofiziologiju disfunkcije desne klijetke u povećanom tlačnom opterećenju (od kompenzacijske faze, preko hipertrofije do dilatacije i zatajivanja klijetke). Zatim su identificirali različite pokazatelje funkcije desne klijetke koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi (dominantno one određene konvencionalnim ultrazvukom srca, magnetskom rezonancijom i desnostranom kateterizacijom srca). Nadalje, proučavali su terapijski pristup disfunkciji desne klijetke u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Ukazali su na potrebu razjašnjavanja uloge konvencionalne medikamentne terapije za kronično srčano zatajivanje, kao i resinkronizacijske terapije u liječenju bolesnika s narušenom funkcijom desne klijetke. U konačnici su pojasnili važnost funkcije desne klijetke u odabiru

kandidata za napredne modalitete kardiološkog liječenja (točnije ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki).

Blyth i suradnici (103) su proučavali ulogu tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Predmetom istraživanja je bila kohorta od 67 bolesnika. Tlak plućnog pulsa se nije pokazao pretkazateljem, dok su se srčani indeks, hodna pruga na 6-minutnom testu hoda, te saturacija mješane venske krvi kisikom pokazali neovisnim pretkazateljima 5-godišnjeg preživljenja u istraživanoj populaciji.

Castelain i suradnici (104) su proučavali ulogu tlaka pulsa plućne arterije i *wave reflectiona* na kohorti od 14 bolesnika s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom, odnosno s primarnom plućnom hipertenzijom. *Wave reflection* su odredili kao vremenski period između točke infleksije tlaka u plućnoj arteriji i završetka izovolumne kontrakcije. Nisu našli razlike u vrijednostima tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji između skupina bolesnika s različitim oblicima plućne hipertenzije. Međutim, ustanovili su više vrijednosti *wave reflectiona* u bolesnika s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom, koje govore u prilog razlika u pulsatilnoj komponenti tlačnog opterećenja desne klijetke.

Zanjani (105) je u svom preglednom radu definirao važnost uloge trombocita u razvoju promjena plućne cirkulacije u plućnoj arterijskoj hipertenziji, te razjasnio mehanizme kojima trombociti ostvaruju navedenu ulogu. Na prvom mjestu je identificirao sljedeće mehanizme koje trombociti pokazuju u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom: pojačana agregacija trombocita, njihova interakcija s endotelom krvnih žila, pojačana proizvodnja eikozanoida i serotonina, pojačana sinteza i ekspresija von Willebrandovog faktora, inhibicija sinteze dušikova oksida u oštećenim endotelnim stanicama, produkcija angiostatina koji potiče apoptozu endotelnih stanica, te pojačana sinteza *vascular endothelial growth factora*. Na temelju opisanih kompleksnih interakcija, zaključio je da trombociti ostvaruju učinak na sve mehanizme nastanka plućne hipertenzije: vazokonstrikciju, trombozu, upalu i remodeliranje. Nadalje je definirao oblike plućne hipertenzije u kojima trombociti imaju najveći učinak: kroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju, plućnu hipertenziju posljedičnu vezivnim bolestima tkiva, plućnu hipertenziju posljedičnu toksičnom učinku lijekova, plućnu hipertenziju vezanu uz hemoglobinopatije, te plućnu hipertenziju vezanu uz esencijalnu trombocitemiju. U konačnici je opisao brojne interakcije trombocita sa specifičnom terapijom plućne hipertenzije, a uslijed kojih nastupa povoljan klinički odgovor na istu. Ovo se odnosilo na antikoagulacijsku terapiju, prostacikline i njihove analoge, inhibitore fosfodiesteraze 5, dušikov oksid, antagoniste endotelinskih receptora, te inhibitore *platelet derived growth factor receptors*.

Kazmierczyk i suradnici (106) su u svom preglednom radu dali detaljan uvid u patogenetski proces kojim trombociti ostvaruju svoje učinke na pojedine mehanizme nastanka



plućne hipertenzije (vazokonstrukciju, trombozu, upalu i remodeliranje). Naglasak su stavili na ulogu različitih citokina i kemokina otpuštenih iz trombocita na razvoj plućne arterijske hipertenzije (*CXCL7*, *platelet derived growth factor*, *vascular endothelial growth factor*, adenzin trifosfat, adenzin difosfat, serotonin, *platelet factor 4*, interleukin 1 $\alpha$  i 1 $\beta$ , *tumor growth factor  $\beta$*  i *tumor necrosis factor  $\alpha$* , te *tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis*).

Pugh i suradnici (109) su u svom sustavnom pregledu literature proučavali ulogu spola u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Uvidom u epidemiološke podatke niza istraživanja, potvrdili su veću učestalost žena u različitim oblicima plućne arterijske hipertenzije. Uvidom u rezultate bazičnih i kliničkih istraživanja, zaključili su da se razlika u učestalosti između muškaraca i žena može pripisati promjenama u razinama i metabolizmu estrogena. Također, definirali su utjecaj koji spolni hormoni ostvaruju na plućnu cirkulaciju i desnu klijetku. Konkretno, ukazali su na povezanost estrogena i njihovog metabolizma s nasljednom plućnom hipertenzijom i plućnom hipertenzijom uzrokovanom promjenama u portalnoj cirkulaciji. Ukazali su i na povezanost dehidroepiandrosterona i mase desne klijetke.

Mair i suradnici (110) su u svom preglednom radu također proučavali ulogu ženskog spola u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Prvo su pregledom epidemioloških podataka prikazali visoku učestalost žena među bolesnicima s plućnom arterijskom hipertenzijom. Zatim su definirali mehanizam kojim su estrogeni, njihovi receptori i metaboliti povezani s razvojem plućne arterijske hipertenzije. Ukazali su i na potencijalni kardioprotektivni učinak estrogena. U konačnici su definirali utjecaj androgena (uključujući dehidroepiandrosteron) na strukturu desne klijetke i karakteristike plućne cirkulacije.

Batton i suradnici (111) su u svojem preglednom radu proučavali ulogu ženskog spola u plućnoj arterijskoj hipertenziji povezanoj s autoimunim bolestima. Prvo su uvidom u epidemiološka istraživanja potvrdili veću učestalost ženskog spola među populacijom bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Ovo se osobito odnosilo na plućnu arterijsku hipertenziju vezanu uz: sistemsku sklerozu, Sjogrenov sindrom, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis, Hashimotov tiroiditis i Gravesovu bolest. Zatim su definirali imunomodulatorni učinak spolnih hormona u spomenutim autoimunim bolestima popraćenima plućnom arterijskom hipertenzijom. Konkretno, radilo se o učinku estrogena na T stanice i Th2 odgovor, na B stanice i proizvodnju protutijela, te na ekspresiju *bone morphogenetic protein receptora 2*, odnosno o učinku testosterona na mastocyte, makrofage, *toll like receptor 2* signalni put, na interleukin 1 $\beta$ . Nadalje su opisali imunopatologiju plućne arterijske hipertenzije u ovisnosti o endotelnoj proliferaciji, hipertrofiji glatkih mišićnih stanica krvožilja, aktivaciji fibroblasta i miofibroblasta, upali, te imunogenetici. U konačnici su utjecaj spolnih hormona na

upalu i remodeliranje u plućnoj arterijskoj hipertenziji objasnili prethodno spomenutim imunomodulatornim učincima estrogena i testosterona.

Nickel i suradnici (112) su u svom sustavnom pregledu literature proučavali bubrežnu funkciju u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Prvo su definirali poveznice između ova dva entiteta, a zatim su pristupili analizi epidemioloških podataka o učestalosti bubrežnog zatajivanja u različitim oblicima plućne arterijske hipertenzije. Prema citiranim istraživanjima učestalost bubrežnog zatajivanja se kretala do 20% u plućnoj arterijskoj hipertenziji. U nastavku su objasnili potencijalne mehanizme ovog međuodnosa. Krenuli su s kardioresrenalnim sindromom, odnosno povišenim vrijednostima tlaka punjenja i smanjenim srčanim minutnim volumenom u okviru disfunkcije desne klijetke. Objasnili su kako ovo dovodi do kongestije i hipoperfuzije bubrega, zbog kojih dolazi do aktivacije neurohormonalnih mehanizama (točnije renin-angiotenzin-aldosteron sustava). Opisali su negativnu kaskadu koja slijedi i koja dovodi do bubrežnog zatajivanja, te posljedičnog porasta intravaskularnog volumena i razine uremičnih toksina. Ukazali su na sistemske posljedice pogoršanja bubrežne funkcije, dominantno u vidu utjecaja na negativno remodeliranje srca, te hipertrofiju i fibrozu miokarda obje klijetke. Također su ukazali na sistemske endotelne disfunkcije u kardioresrenalnom sindromu. Definirali su molekularne medijatore odnosa plućne hipertenzije i kroničnog bubrežnog zatajivanja (interleukin 6, angiotenzin II, *tumor growth factor*  $\beta$ , te angiopoetine). Prokomentirali su potencijalni nefroprotektivni učinak ciljane terapije za plućnu hipertenziju. U konačnici su preporučili medikamentnu terapiju i mjere kojima se treba zbrinjavati kronično bubrežno zatajivanje u plućnoj arterijskoj hipertenziji (primjerice kontrolom tlaka, blokadom renin-angiotenzin-aldosteron sustava, kontrolom glikemije, te kontrolom unosa soli).

Thenappan (113) je u svom preglednom radu također proučavao povezanost bubrežnog zatajivanja i plućne arterijske hipertenzije. Ukazao je na nedostatak istraživanja koja proučavaju međuodnose ova dva entiteta. Većinu zaključaka je temeljio na studiji O'Learyja i suradnika, a kojom su proučavane hemodinamske karakteristike plućne cirkulacije (izmjerene desnostranom kateterizacijom srca) u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega. Iz studije je na prvom mjestu istakao visoku učestalost kronične bubrežne bolesti u uvjetima plućne hipertenzije (koja se kretala do 70%). Zatim je dao kritički osvrt na opservaciju o višoj učestalosti kronične bubrežne bolesti u uvjetima teže postkapilarne, odnosno lakše prekapilarne plućne hipertenzije. U konačnici je komentirao nižu učestalost arterijske hipertenzije u uvjetima plućne hipertenzije i bubrežnog zatajivanja. Temeljem ovih rezultata, zaključio je da se ne razabire izravna veza između kronične bubrežne bolesti i plućne hipertenzije. Ipak, savjetovao je daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti isključio potencijalni učinak kronične bubrežne bolesti na razvoj plućne hipertenzije.

Torbicki i suradnici (117) su proučavali ulogu troponina T kao pretkazatelja smrtnosti bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, odnosno s kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom. Istraživanje je provedeno na kohorti od 56 bolesnika. Uz udaljenost prijeđenu na 6-minutnom testu hoda i plućnu vaskularnu rezistenciju, rezultati su definirali elevirane vrijednosti troponina T neovisnim pretkazateljem 2-godišnje smrtnosti.

Heresi i suradnici (118) su proučavali ulogu troponina I kao pretkazatelja težine kliničkog tijeka i smrtnosti u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Istraživanje je provedeno na kohorti od 68 bolesnika. Pokazalo se da su povišene serumske razine troponina I povezane s lošijim funkcijskim razredom, kraćom prijeđenom udaljenošću na 6-minutnom testu hoda, zatim s prisutnošću perikardnog izljeva, većom desnom pretkljetkom, te višim serumskim razinama NT-proBNP-a. U konačnici su definirali troponin I kao „snažan“ pretkazatelj smrtnosti i potrebe za transplantacijom u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom.

Gan i suradnici (122) su proučavali povezanost strukturnih i funkcijskih promjena desne klijetke s promjenama u serumskim razinama NT-proBNP-a među bolesnicima s plućnom arterijskom hipertenzijom. Istraživanje je provedeno na kohorti od 30 bolesnika. Rezultati su ukazali na jasnu povezanost serumskih razina NT-proBNP-a s indeksiranim enddijastoličkim volumenom, indeksiranom masom i ejekcijskom frakcijom desne klijetke.

Berghaus i suradnici (123) su proučavali povezanost serumskih razina NT-proBNP-a s hemodinamskim nalazima desnostrane kateterizacije srca, te s nalazima spiroergometrijskog testiranja. Istraživanje je provedeno na kohorti od 84 bolesnika s prekapilarnom plućnom hipertenzijom. Rezultati su ukazali na povezanost vrijednosti NT-proBNP-a s tlakom u plućnoj arteriji, s tlakom punjenja desne klijetke, s plućnom vaskularnom rezistencijom, te s maksimalnom potrošnjom kisika na spiroergometrijskom testiranju. Definiran je i međuodnos veće životne dobi i ženskog spola s višim vrijednostima NT-proBNP-a u istraživanoj kohorti bolesnika.

Chin i suradnici (124) su proučavali povezanost serumskih razina NT-proBNP-a s ishodima bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Istraživanje je provedeno na kohorti bolesnika iz GRIPHON studije. Rezultati su definirali NT-proBNP kao neovisan pretkazatelj preživljenja i povoljnog utjecaja selexipaga na ishode bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom.

#### **6.4. RASPRAVA O REZULTATIMA ODREĐENIMA SEKUNDARNIM CILJEVIMA ISTRAŽIVANJA**

Kao što je prethodno definirano, priroda i opseg ovog istraživanja su omogućili definiranje cijelog niza sekundarnih ciljeva (kako je to objašnjeno u poglavlju 2). Interpretacija i pregled literature koji se odnosio na rezultate demografske, kliničke, elektrokardiografske, ehokardiografske, hemodinamske i laboratorijske karakterizacije istraživane populacije, se nalazi u poglavlju 6.1. U ovom poglavlju se nalazi interpretacija i pregled literature koji se odnosio na rezultate:

- Analize međuodnosa demografskih i kliničkih karakteristika istraživane populacije bolesnika, te njihovih elektrokardiografskih, ehokardiografskih, hemodinamskih i laboratorijskih nalaza iz inicijalne hospitalizacije;
- Analize ishoda inicijalne hospitalizacije, te ishoda u cjelokupnom vremenu praćenja;
- Analize razlika između skupina bolesnika liječenih različitim terapijskim modalitetima;
- Analize razlika između skupina bolesnika po stupnju plućne hipertenzije;
- Analize razlika između skupina bolesnika po stupnju plućne vaskularne rezistencije;
- Analize razlika između skupina bolesnika po reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
- Dodatne analize uloge desne klijetke, tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, reaktivnosti trombocita, bubrežne funkcije, te biomarkera u definiranju karakteristika plućne cirkulacije i ishoda bolesnika, a koji nisu bili predmetom proučavanja u poglavlju 6.2.

#### 6.4.1. Rasprava o rezultatima analize međuodnosa

U analizi međuodnosa demografskih karakteristika, ustanovljena je povezanost muškog spola i više životne dobi s ishemijskom etiologijom, odnosno ženskog spola i niže životne dobi s neishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja. Fibrilacija atriya i ritam elektrostimulatora srca su bili učestaliji u višoj životnoj dobi. Niži indeks tjelesne mase je bio povezan s lošijom inicijalnom prezentacijom bolesnika, lošijim parametrima ehokardiografskog nalaza, lošijim laboratorijskim pokazateljima jetrene i bubrežne funkcije, te višim razinama NT-proBNP-a i troponina T. Svi ovi međuodnosi su očekivani, te izuzev međuodnosa indeksa tjelesne mase (250, 251), nisu bili predmetom posebnih istraživanja.

Neishemijska etiologija je povezana s duljim trajanjem srčanog zatajivanja, s lošijim funkcijskim razredom, s učestalijom inicijalnom prezentacijom akutizacijom srčanog zatajivanja i kardiogenim šokom, s višom prosječnom frekvencijom klijetke, s lošijim ehokardiografskim nalazom, te s višim razinama NT-proBNP-a. Nije jasno zbog čega su se bolesnici s neishemijskom etiologijom prezentirali u lošijem kliničkom stanju u inicijalnoj hospitalizaciji. Je li u podlozi ovih razlika isključivo trajanje srčanog zatajivanja ili je pak u podlozi kompleksan mehanizam ovisan o etiologiji srčanog zatajivanja, ostaje za razjasniti. Pregledom literature nije nađeno istraživanja koji su jasno povezali određenu etiologiju kroničnog srčanog zatajivanja s lošijim funkcijskim razredom, s većom učestalošću prezentacije akutizacijom zatajivanja i kardiogenim šokom, te s lošijim vrijednostima ehokardiografskih pokazatelja funkcije lijeve klijetke. Ova opservacija će svakako biti predmetom daljnjih istraživanja.

„Neočekivana“ povezanost mlađe životne dobi sa češćom inicijalnom prezentacijom akutizacijom zatajivanja i kardiogenim šokom, kao i s lošijim ehokardiografskim nalazom se pokazala posljedičnom većoj učestalosti neishemijske etiologije srčanog zatajivanja među mlađim bolesnicima, a koja je, kako je upravo definirano, povezana s težom inicijalnom prezentacijom i lošijim ehokardiografskim nalazom.

U analizi međuodnosa kliničkih karakteristika, NYHA IV funkcijski razred je „snažno“ bio povezan s inicijalnom prezentacijom u akutizaciji srčanog zatajivanja, odnosno u kardiogenom šoku. U bolesnika u NYHA IV funkcijskom razredu, te u onih koji su se inicijalno prezentirali akutizacijom srčanog zatajivanja i kardiogenim šokom, prosječna frekvencija klijetke je bila viša, ehokardiografski parametri i laboratorijski pokazatelji bubrežne i jetrene funkcije su bili lošiji, a razine NT-proBNP-a i troponina T su bile više. Inicijalna prezentacija akutizacijom srčanog zatajivanja, odnosno kardiogenim šokom je povezana s anamnestičkim podacima o prethodnim hospitalizacijama zbog srčanog zatajivanja i kardiogenog šoka, te s tegobama posljedičnim srčanom zatajivanju. Inicijalna prezentacija malignim aritmijama, je

povezana s anamnestičkim podatkom o prethodnim epizodama malignih aritmija i prethodnim aktivacijama implantabilnog kardioverter defibrilatora. Svi ovi međudnosi su očekivani, te nisu bili predmetom zasebnih kliničkih istraživanja.

Svakako jedan od najznačajnijih rezultata u ovom segmentu obrade je bio nalaz neovisnog protektivnog učinka prethodne terapije inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima i beta-blokatorom na prezentaciju akutizacijom srčanog zatajivanja i kardiogenim šokom u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Iako su pozitivni učinci ove terapije u kroničnom srčanom zatajivanju očekivani, povoljan učinak u teškom kroničnim srčanom zatajivanju (kako je ono definirano uključenim kriterijima ovog istraživanja) nije jednoznačno definiran. Zanimljiv je bio nalaz neovisne povezanosti prethodne terapije antagonistom mineralokortikoidnih receptora s višim stupnjem dijastoličke disfunkcije, te s višim stupnjem mitralne i trikuspidne insuficijencije, u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Usprkos jasnoj povezanosti s lošijim ehokardiografskim parametrima, terapija antagonistima mineralokortikoidnih receptora nije bila povezana s težinom inicijalne prezentacije, niti s nepovoljnim ishodima istraživane kohorte bolesnika. Mehanizam kojim dolazi do volumnog opterećenja u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a koji su na terapiji antagonistom mineralokortikoidnih receptora, nije jasan. Pregledom literature se nije naišlo na ovakav učinak antagonista mineralokortikoidnih receptora u populaciji bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem, iako su podaci o uporabi ove skupine lijekova u teškom kroničnom srčanom zatajivanju oskudni. Ova opservacija će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

U analizi međudnosa elektrokardiografskih nalaza, ustanovljena je povezanost fibrilacije atrijskog ritma i ritma elektrostimulatora s naglašenijom ventrikulskom ektopičnom aktivnošću. Iako očekivan međudnos, pregledom literature nije nađeno istraživanja koje je jasno povezalos učestalost ventrikulske ektopije s poremećajem osnovnog ritma. Ovaj međudnos se vjerojatno bazira na zajedničkoj ovisnosti supraventrikulskih i ventrikulskih aritmija o volumnom statusu i fibroznim promjenama miokarda u srčanom zatajivanju. Ova opservacija će biti predmetom daljnjeg istraživanja. U odnosu na sinusni ritam, fibrilacija atrijskog ritma i ritam elektrostimulatora srca su bili povezani s lošijom dijastoličkom funkcijom, a što je očekivani međudnos koji je se bazira na osnovnim patofiziološkim procesima u tkivu miokarda u srčanom zatajivanju (s naglaskom na uvećanju srčanih šupljina i na fibroznim promjenama provodnog sustava srca). Prosječna frekvencija klijetki, te učestalost ventrikulske ektopije su bili povezani s lošijim vrijednostima ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke, odnosno s višim razinama NT-proBNP-a. Riječ je također o očekivanim međudnosima, koji, doduše, nisu bili predmetom posebnih kliničkih istraživanja.

Zanimljivo je da u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem nalazi funkcijskog testiranja nisu jasno povezani niti s tipičnim ehokardiografskim parametrima (poput ejeckijske frakcije i dijastoličke disfunkcije) ni sa serumskim razinama NT-proBNP-a, a s kojima su jasno povezani u nizu drugih istraživanja (252, 253), doduše na široj populaciji bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca.

U analizi međuodnosa ehokardiografskih nalaza, ustanovljeni su brojni očekivani međuodnosi između pokazatelja sistoličke funkcije lijeve i desne klijetke, stupnja dijastoličke disfunkcije, veličine srčanih šupljina, te stupnja funkcijske mitralne i trikuspidne insuficijencije. Ovi međuodnosi slijede iz osnovnih anatomskih svojstava spomenutih srčanih struktura, te temeljnih fizioloških i patofizioloških procesa određenih tlačnim i volumnim odnosima na različitim razinama sistemske i plućne cirkulacije. Niz parametara ehokardiografskog nalaza su očekivano povezani s laboratorijskim pokazateljima jetrene funkcije, te sa serumskim razinama NT-proBNP-a. Zanimljivo je za istaknuti da su, isključivo lošije vrijednosti pokazatelja longitudinalne funkcije desne klijetke i viši stupanj trikuspidne insuficijencije, povezani s laboratorijskim pokazateljima lošije bubrežne funkcije i višim serumskim razinama troponina T. Za ovaj međuodnos se kasnije pokazalo da je posredovan stupnjem plućne vaskularne rezistencije.

U analizi međuodnosa laboratorijskih nalaza, detektirani su brojni očekivani međuodnosi pokazatelja bubrežne i jetrene funkcije, te serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a, a koji proizlaze iz osnovnih patofizioloških procesa temeljenih na perfuziji i kongestiji tkiva bubrega i jetre, te na tlačnom i volumnom opterećenju miokarda.

U analizi međuodnosa hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca ustanovljena je povezanost dobi s višom plućnom vaskularnom rezistencijom, te muškog spola s višim vrijednostima tlakova punjenja obje klijetke i tlaka u plućnoj cirkulaciji. Prvi međuodnos se pokazao posljedičan višim vrijednostima plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s ishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja, a koja je učestalija u višoj životnoj dobi. Drugi međuodnos se pokazao posljedičan lošijim ehokardiografskim pokazateljima funkcije lijeve klijetke u muškaraca u odnosu na žene. Uzrok viših vrijednosti plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s ishemijskom etiologijom nije u potpunosti jasan. Naime, riječ je o bolesnicima s kraćim trajanjem srčanog zatajivanja, koji su se inicijalno rjeđe prezentirali akutizacijom srčanog zatajivanja i kardiogenim šokom, zatim koji su imali bolje ehokardiografske pokazatelje sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke, te niži stupanj mitralne i trikuspidne insuficijencije. Proučavanjem literature, nije se naišlo na istraživanje koje je jasno uspoređivalo vrijednosti plućne vaskularne rezistencije između različitih uzroka plućne hipertenzije. Ova opservacija će svakako biti predmetom daljnjeg istraživanja. Nije sasvim jasno niti zašto se

muškarci, u kojih je učestalija ishemijska etiologija srčanog zatajivanja, prezentiraju s lošijim ehokardiografskim nalazom i višim vrijednostima tlakova punjenja klijetke i tlakova u plućnoj cirkulaciji, u usporedbi sa ženama, u kojih je učestalija neishemijska etiologija srčanog zatajivanja. Vjerojatno su u podlozi ove opservacije razlike u funkciji lijeve klijetke i u karakteristikama plućne cirkulacije između muškaraca i žena s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Proučavanjem literature, nije se naišlo na istraživanje koje je jasno uspoređivalo spolne razlike u promjenama plućne cirkulacije posljedičnim zatajivanju lijeve klijetke. Ova opservacija je dijelom raspravljena u poglavlju 6.2.

Nadalje, u međuanalizi odnosa nalaza desnostrane kateterizacije srca, ustanovljena je povezanost NYHA funkcijskog razreda s višim tlakovima punjenja obje klijetke, te s višim tlakom u plućnoj cirkulaciji. Inicijalna prezentacija akutizacijom srčanog zatajivanja je povezana s višim tlakovima punjenja obje klijetke, dok je inicijalna prezentacija kardiogenim šokom povezana s nižim sistemskim tlakom. Prethodno definirani protektivni učinak inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima ovdje se očitovao povezanošću s nižim vrijednostima tlaka punjenja lijeve klijetke. Ovime je zapravo potvrđena neovisna protektivna uloga uporabe inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima na razvoj akutizacije zatajivanja, u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Kao što je to već jasno definirano u literaturi (32-34), u podlozi ovog protektivnog učinka se nalazi pozitivno remodeliranje miokarda u kroničnom srčanom zatajivanju. Od drugih značajnih međudnosa hemodinamskih parametara s prethodno uzimanom medikamentnom terapijom, ističe se povezanost potrebe za većim dozama diuretika u uvjetima viših tlakova punjenja klijetke, višeg tlaka u plućnoj cirkulaciji, više plućne vaskularne rezistencije, te nižeg srčanog indeksa. Svi opisani međudnosi su očekivani, te određeni patofiziološkom osnovom kliničke prezentacije srčanog zatajivanja (proizašle iz tlačnih i volumnih odnosa na različitim razinama sistemske i plućne cirkulacije), kao i farmakodinamskog utjecaja pojedinih skupina lijekova.

Zanimljiv rezultat analize međudnosa hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca je bila povezanost viših tlakova punjenja obje klijetke s većom ventrikulskom ektopijskom aktivnošću u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Iako je riječ o očekivanom međudnosu, pregledom literature nije nađeno istraživanja koje je povezalo hemodinamske nalaze desnostrane kateterizacije srca s elektrokardiografskim nalazima, odnosno koje je povezalo tlakove punjenja klijetke s ventrikulskom ektopijom u populacije bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Analiza međudnosa je nadopunjena regresijskom analizom i ekstrapolacijom regresijskih krivulja odnosa vrijednosti tlakova punjenja i ventrikulske ektopične aktivnosti. Rezultati regresijske analize se mogu koristiti u daljnjem modeliranju ovisnosti ventrikulske ektopije o tlakovima punjenja klijetke (u vidu multivarijabilnog modeliranja *risk-scoreova*).



Jedan od najznačajnijih rezultata ovog istraživanja je proizašao iz analize međudnosa hemodinamskih karakteristika plućne cirkulacije dobivenih desnostranom kateterizacijom srca i nalaza funkcijskog testiranja istraživane kohorte bolesnika. Naime, za duljinu hodne pruge na 6-minutnom testu hoda se pokazalo kako je obrnuto proporcionalna vrijednostima transpulmonalnog gradijenta i plućne vaskularne rezistencije. Za maksimalnu potrošnju kisika na spiroergometrijskom testiranju se pak pokazalo kako je obrnuto proporcionalna vrijednostima srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i tlaka punjenja lijeve klijetke, te kako je u negativnom linearnom odnosu s vazoreaktivnošću plućne cirkulacije. U razmatranju ovih rezultata zanimljiv je i sljedeći pogled na iste: opterećenje koje bolesnik može ostvariti u 6-minutnom testu hoda (tj. udaljenost koju može prijeći) ovisi o vrijednostima plućne vaskularne rezistencije, a opterećenje koje može ostvariti spiroergometrijskim testiranjem (tj. metabolizam koji može proizvesti) ovisi o tlaku u plućnoj cirkulaciji, tlaku punjenja lijeve klijetke i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije. Kada se u obzir uzmu ovi rezultati i prethodno komentirana činjenica da nalazi funkcijskog testiranja ne ovise o parametrima srčane funkcije, dolazi se do zaključka da funkcijski kapacitet bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke je definiran dominantno karakteristikama plućne cirkulacije. Veliki broj istraživanja je proučavao ulogu različitih oblika funkcijskog testiranja u bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom (254-257), a tek manji broj je definirao odnose nalaza funkcijskog testiranja s „invazivno“ izmjerenim pokazateljima karakteristika u plućnoj cirkulaciji (257). No, nakon ekstenzivnog pretraživanja literature, nije nađeno istraživanja kojim se definirala ovisnost parametara funkcijskog testiranja o „invazivno“ određenim karakteristikama plućne cirkulacije u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Rezultati analize međudnosa hemodinamskih karakteristika plućne cirkulacije dobivenih desnostranom kateterizacijom srca i nalaza funkcijskog testiranja su nadopunjeni regresijskom analizom i ekstrapolacijom regresijskih krivulja. Rezultati regresijske analize se mogu koristiti u daljnjem modeliranju ovisnosti hemodinamskih karakteristika plućne cirkulacije o nalazima funkcijskih testova (primjerice u vidu multivarijabilnog modeliranja procjene reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije na temelju nalaza spiroergometrijskog testiranja).

U analizi međudnosa hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca s nalazima testiranja plućne funkcije, detektirana je povezanost tlakova punjenja obje klijetke, tlaka u plućnoj arteriji i vazoreaktivnosti plućne cirkulacije sa stupnjem restriktivnih smetnji ventilacije, te povezanost transpulmonalnog gradijenta i plućne vaskularne rezistencije sa stupnjem poremećaja CO difuzije. Ovo su očekivani međudnosi, koji slijede iz osnovnih patofizioloških procesa, a koji se odvijaju u plućnom parenhimu u uvjetima kongestivne plućne cirkulacije posljedične lijevostranom srčanom zatajivanju.

Kao što je u više navrata definirano, u okviru ovog istraživanja učinjena je ehokardiografska studija kojom su procijenjivani brojni hemodinamski parametri. Procjena dijela ovih parametara (uključujući udarni volumen i ejekcijsku frakciju) se temeljila na određivanju endsistoličkih i enddiastoličkih volumena obje klijetke. Volumetrijska analiza lijeve klijetke je provedena Simpson Biplane metodom (139-141), a desne klijetke metodom prema Kovalovoj i suradnicima (143). Kako bi se objektivizirala točnost ultrazvučnih mjerenja, uspoređivane su vrijednosti ehokardiografski procijenjenih i magnetnom rezonancijom izmjerenih volumena obje klijetke. Potvrđen je vrlo visoki stupanj korelacije između nalaza ove dvije pretrage, koji govori u prilog pouzdanosti ehokardiografskih metoda procjene volumena obje klijetke (što je u skladu i s drugim istraživanjima). Dakle, u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke korištenje Simpson Biplane metode i metode prema Kovalovoj omogućuje pouzdanu volumetrijsku analizu klijetki.

Detaljnom analizom međudnosa hemodinamskih nalaza ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca ustanovljeni su brojni očekivani međudnosi između pokazatelja sistoličke i diastoličke funkcije lijeve klijetke, veličine lijevih srčanih šupljina, mitralnog i trikuspidnog regurgitacijskog volumena, tlakova punjenja obje klijetke, tlaka u plućnoj cirkulaciji, srčanog indeksa, te plućne i sistemske vaskularne rezistencije. Analiza međudnosa je nadopunjena ekstenzivnom regresijskom analizom i konstrukcijom regresijskih krivulja odnosa brojnih hemodinamskih parametara, s jedne strane pokazatelja karakteristika plućne cirkulacije, s druge strane pokazatelja disfunkcije lijeve klijetke. Ovi hemodinamski međudnosi slijede iz osnovnih patofizioloških procesa zasnovanih na tlačnim i volumnim odnosima različitih razina sistemske i plućne cirkulacije. Detaljnim pregledom literature se detektirao samo manji broj kliničkih istraživanja koji je detaljno proučavao hemodinamske međudnose lijeve klijetke i plućne cirkulacije. Većinom je riječ o istraživanjima na kohortama bolesnika sa sekundarnom plućnom hipertenzijom posljedičnoj valvularnoj etiologiji disfunkcije lijeve klijetke. Upravo u ovoj činjenici leži veliki doprinos rezultata ovog istraživanja. Riječ je o jedinom istraživanju koje *in extenso* prikazuje odnose brojnih hemodinamskih parametara u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Rezultati regresijskih analiza ovog dijela istraživanja predstavljaju temelj za matematičko modeliranje ovisnosti plućne cirkulacije o disfunkciji lijeve klijetke, a koje će biti predmetom daljnjeg istraživanja. U nastavku su izdvojeni rezultati multivarijabilnih modela kojima su identificirani najtočniji pretkazatelji hemodinamskih pokazatelja plućne cirkulacije.

Prema multivarijabilnim modelima, vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji i plućne vaskularne rezistencije u istraživanoj populaciji bolesnika su određene pokazateljima diastoličke disfunkcije lijeve klijetke (konkretno brzinom E vala i omjerom E/E'). Zanimljivo je, kako u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke,

karakteristike plućne cirkulacije ovise pretežito o dijastoličkoj (a ne o sistoličkoj) disfunkciji lijeve klijetke. Poznato je da pad sistoličke funkcije među bolesnicima sa srčanim zatajivanjem s očuvanom (ili umjereno narušenom sistoličkom funkcijom) uzrokuje promjene u plućnoj cirkulaciji. Moguće je da ovaj učinak manje izražen u teškom sistoličkom srčanom zatajivanju. Uvidom u literaturu, nije nađeno istraživanja kojim su promjene u plućnoj cirkulaciji u bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca pripisane dominantno dijastoličkoj, a ne sistoličkoj disfunkciji lijeve klijetke.

Prema multivarijabilnim modelima, u istraživanih bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke su dominantno određene stupnjem njene dijastoličke disfunkcije. Ovo je sukladno prethodno definiranoj ovisnosti tlaka u plućnoj cirkulaciji o dijastoličkoj disfunkciji lijeve klijetke, a uzimajući u obzir činjenicu da je tlak u plućnoj cirkulaciji u ovih bolesnika dominantno određen tlakom punjenja lijeve klijetke.

Prema multivarijabilnim modelima, vrijednosti tlaka punjenja desne klijetke su dominantno određene stupnjem plućne hipertenzije i trikuspidnim regurgitacijskim volumenom. Ova ovisnost tlakova punjenja desne klijetke o njenom tlačnom i volumnom opterećenju je u skladu sa fiziološkim postulatima hemodinamskih odnosa u sistemskoj i plućnoj cirkulaciji.

Prema multivarijabilnim modelima, u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, mitralni regurgitacijski volumen određuje stupanj plućne hipertenzije, ali ne i stupanj plućne vaskularne rezistencije. Plućna vaskularna rezistencija se doima dominantno ovisnom o dijastoličkoj funkciji lijeve klijetke. Temeljem ovih rezultata, mitralna insuficijencija svojim volumnim opterećenjem uzrokuje porast tlaka u plućnoj cirkulaciji. Međutim, tek promjene u dijastoličkoj funkciji lijeve klijetke posljedične mitralnoj insuficijenciji su pokretač promjena u plućnoj vaskulaturi. Ovo je u skladu s patogeneзом promjena u plućnoj vaskulaturi dominantno zasnovanima na tlačnom opterećenju, a koje je pretežno određeno tlakom punjenja klijetke (a ne intravaskularnim volumenom).

Prema multivarijabilnim modelima koji su obuhvaćali tlakove punjenja obje klijetke, srčani indeks i karakteristike plućne cirkulacije, pokazano je da:

- Tlak punjenja desne klijetke je dominantno ovisan o tlaku punjenja lijeve klijetke;
- Tlak punjenja lijeve klijetke je ovisan o tlaku punjenja desne klijetke i srčanom indeksu;
- Vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji su ovisile o tlaku punjenja lijeve klijetke, srčanom indeksu i plućnoj vaskularnoj rezistenciji;
- Vrijednosti plućne vaskularne rezistencije su ovisile o tlaku u plućnoj arteriji, tlaku punjenja lijeve klijetke, te srčanom indeksu;
- Vazoreaktivnost plućne cirkulacije je ovisila o tlaku punjenja lijeve klijetke i inicijalnoj apsolutnoj vrijednosti plućne vaskularne rezistencije.

Iako su ovi međuodnosi, kao samostalni, dobro definirani, značaj pojedinih parametara u multivarijabilnom modelu nije u potpunosti razjašnjen, te se razlikuje u različitim kohortama bolesnika. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tlak u plućnoj arteriji najviše ovisi o tlaku punjenja lijeve klijetke, plućna vaskularna rezistencija najviše ovisi o tlaku u plućnoj cirkulaciji, a vazoreaktivnost plućne cirkulacije najviše ovisi o inicijalnim vrijednostima plućne vaskularne rezistencije. Vrlo je zanimljivo da u istraživanih bolesnika tlakovi punjenja obje klijetke najviše ovise jedan o drugome.

Iz dosada iznesenoga razabire se iznimna složenost hemodinamskih međuodnosa plućne cirkulacije i funkcije obje klijetke, a koji su kontinuirano proučavani u brojnim bazičnim i kliničkim istraživanjima na različitim kohortama bolesnika. Kompleksnost međuodnosa se možda najbolje očituje u zahtjevnosti konstrukcije parcijalnih diferencijalnih jednadžbi kojima se pokušava okarakterizirati plućnu cirkulaciju, dosada uz ograničen uspjeh. Zbog svega navedenoga, „nemali“ broj istraživača postavlja pitanje mogu li se svi odnosi u plućnoj cirkulaciji uopće jednoznačno odrediti.

#### 6.4.2. Rasprava o rezultatima analize ishoda

Inicijalna hospitalizacija je, osim opsežne dijagnostičke evaluacije, u značajnom broju bolesnika bila obilježena akutizacijom srčanog zatajivanja, kardiogenim šokom, primjenom parenteralne diuretske terapije, primjenom inopresorne terapije, a nerijetko i potrebom za mehaničkom ventilacijom i bubrežnom nadomjesnom terapijom (hemodijalizom). Među različitim spomenutim ishodima inicijalne hospitalizacije, predmetom ovog istraživanja bila su dva najznačajnija: razvoj kardiogenog šoka i unutarbolnička smrtnost.

Ekstenzivna analiza ishoda je rezultirala sljedećim potencijalnim pretkazateljima razvoja kardiogenog šoka u istraživanoj populaciji bolesnika: indeks tjelesne mase manji od  $25 \text{ kg/m}^2$ , neishemijska etiologija srčanog zatajivanja, NYHA IV funkcijski razred, inicijalna prezentacija akutizacijom srčanog zatajivanja, odsutnost terapije inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima, izostanak terapije beta-blokatorom, klirens kreatinina manji od  $50 \text{ mL/min.}$ , ejekcijska frakcija lijeve klijetke manja od 17%, viši stupanj dijastoličke disfunkcije, srednji sistemski tlak manji od  $80 \text{ mmHg}$ , tlak punjenja desne klijetke veći od  $15 \text{ mmHg}$ , srednji tlak u plućnoj arteriji veći od  $35 \text{ mmHg}$ , te tlak punjenja lijeve klijetke veći od  $30 \text{ mmHg}$ . Međutim, u multivarijabilnom modelu, neovisnim pretkazateljima su se pokazali NYHA IV funkcijski razred, inicijalna hospitalizacija akutizacijom srčanog zatajivanja, izostanak terapije beta-blokatorom, klirens kreatinina manji od  $50 \text{ mL/min.}$ , te tlak punjenja lijeve klijetke veći od  $30 \text{ mmHg}$ . Svi ovi parametri govore u prilog teškog kongestivnog srčanog zatajivanja, koje je očito najbolji pretkazatelj razvoja kardiogenog šoka u istraživanoj kohorti bolesnika. Neovisan protektivni učinak beta-blokatora na razvoj kardiogenog šoka ukazuje na povoljan učinak ove skupine lijekova na tijek srčanog zatajivanja i u uznapređaloj fazi bolesti.

Detaljna analiza ishoda je rezultirala sljedećim potencijalnim pretkazateljima unutarbolničke smrtnosti u istraživanoj populaciji bolesnika: NYHA IV funkcijski razred, inicijalna prezentacija akutizacijom srčanog zatajivanja, izostanak terapije beta-blokatorom, ejekcijska frakcija lijeve klijetke manja od 17%, te vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke veće od  $30 \text{ mmHg}$ . Međutim, u multivarijabilnom modelu neovisnim pretkazateljem su se isključivo pokazale vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke veće od  $30 \text{ mmHg}$ . Ponovno se kongestija plućne cirkulacije (posljedična povišenom tlaku punjenja lijeve klijetke) pokazala najboljim pretkazateljem ishoda, u ovom slučaju unutarbolničke smrtnosti.

Brojna istraživanja su proučavala pretkazatelje razvoja kardiogenog šoka i unutarbolničke smrtnosti u različitim kohortama bolesnika sa srčanim zatajivanjem (258-263). Rezultati drugih istraživanja se preklapaju s iznesenim rezultatima, što implicira da su pretkazatelji kardiogenog šoka i unutarbolničke smrtnosti zajednički općoj populaciji bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Dobiveni rezultati se planiraju iskoristiti u sintezi

skora procjene rizika razvoja kardiogenog šoka i unutarbolničke smrtnosti u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem.

U cjelokupnom periodu praćenja, bolesnici su se prezentirali učestalim akutizacijama srčanog zatajivanja, nerijetkim razvojem kardiogenog šoka, čestim aktivacijama kardioverter defibrilatora, čestim paroksizmima fibrilacije atrijske... Nerijetko su liječeni parenteralnom diuretskom terapijom, inopresornom terapijom, mehaničkom ventilacijom i bubrežnom nadomjesnom terapijom (hemodijalizom)... Oni bolesnici koji su pak liječeni transplantacijom srca su se nerijetko prezentirali s infektivnim komplikacijama i epizodama odbacivanja, dok su se bolesnici koji su liječeni ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki nerijetko prezentirali ishemijskim događajima, velikim krvarenjima, infekcijama izlazišta „drivelinea“... Predmetom analize ishoda ovog istraživanja je bila sveukupna smrtnost i smrtnost uzrokovana srčanim zatajivanjem tijekom cjelokupnog vremena praćenja, te posttransplantacijsko i postimplantacijsko zatajivanje desne klijetke u skupina bolesnika liječenih transplantacijom srca, odnosno ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki.

Osim već definiranih neovisnih pretkazatelja sveukupne smrtnosti u istraživane populacije bolesnika (konkretno plućne vaskularne rezistencije i transpulmonalnog gradijenta, kako je raspravljeno u poglavlju 6.2), analiza ishoda je prepoznala i sljedeće potencijalne pretkazatelje: dob veću od 60 godina, hodnu prugu na 6-minutnom testu hoda kraću od 355 metara, klirens kreatinina manji od 50 mL/min., serumske razine troponina T veće od 40 ng/L, te srednji tlak u plućnoj arteriji veći od 35 mmHg. U multivarijabilnoj analizi se (uz plućnu vaskularnu rezistenciju i transpulmonalni gradijent) jedino dob veća od 60 godina pokazala neovisnim pretkazateljem sveukupne smrtnosti.

Osim već definiranih neovisnih pretkazatelja smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u istraživanoj populaciji bolesnika (konkretno plućne vaskularne rezistencije, kako je raspravljeno u poglavlju 6.2), analiza ishoda je prepoznala i sljedeće potencijalne pretkazatelje: dob veću od 60 godina, hodnu prugu na 6-minutnom testu hoda kraću od 355 metara, serumske razine troponina T veće od 40 ng/L, te srednji tlak u plućnoj arteriji veći od 35 mmHg. U multivarijabilnoj analizi su se (uz plućnu vaskularnu rezistenciju) dob veća od 60 godina i serumske razine troponina T veće od 40 ng/L pokazale neovisnim pretkazateljima smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem.

Kao što je već rečeno u poglavlju 6.2., najvažniji pretkazatelj sveukupne i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem su promjene u plućnoj cirkulaciji. Još jednom treba istaknuti činjenicu da u bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem niti ehokardiografski pokazatelji funkcije lijeve klijetke, niti serumske razine NT-proBNP-a, niti ostali nalazi dijagnostičke obrade nisu povezani s ovim ishodima. Dakle, smrtnost u ove populacije

bolesnika je dominantno posljedična promjenama u plućnoj cirkulaciji. Ovaj zaključak dodatno potkrepljuje činjenica da su multivarijabilnom analizom i preostali neovisni pretkazatelji ispitivanih ishoda bili značajno povezani s plućnom vaskularnom rezistencijom. Kao što je već rečeno, velika većina istraživanja koja su proučavala povezanost karakteristika plućne cirkulacije sa smrtnošću se odnosi na kohorte bolesnika s drugim oblicima plućne hipertenzije (229-238). Vrlo mali dio istraživanja se odnosi na sekundarnu (WHO II) plućnu hipertenziju (231), međutim nijedno od njih nije ukazalo na ovakvu važnost promjena u plućnoj cirkulaciji na smrtnost bolesnika sa srčanim zatajivanjem.

Kod razmatranja učestalosti primjene pojedinih terapijskih modaliteta, udio od oko polovice bolesnika liječenih bilo transplantacijom srca, bilo ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki, govori u prilog ozbiljnosti i težine srčanog zatajivanja u istraživanoj populaciji bolesnika. Spomenutome u prilog dodatno govori i činjenica da je preko polovice medikamentno liječenih bolesnika bilo u redovitom hospitalnom praćenju radi procjene optimalnog trenutka razmatranja naprednih modaliteta kardiološkog liječenja. Imajući ove podatke na umu, teško kronično zatajivanje srca (prema svojoj definiciji u ovom istraživanju), zadovoljava veliku većinu kriterija za postavljanje dijagnoze uznapređovalog srčanog zatajivanja (prema njejoj definiciji iz stručnih dokumenata međunarodnih kardioloških društava). Stoga se rezultati ovog istraživanja, kao što je već i prethodno postulirano, mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na populacije bolesnika s uznapređovalim srčanim zatajivanjem.

### 6.4.3. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po terapijskim modalitetima kardiološkog liječenja

U međusobnoj usporedbi skupina bolesnika stratificiranih prema terapijskim modalitetima:

- Medikamentno liječeni bolesnici su bili prosječno stariji, kraćeg trajanja srčanog zatajivanja, češće neishemijske etiologije, rjeđe izraženog NYHA IV funkcijskog razreda, s prosječno najduljom hodnom prugom na 6-minutnom testu hoda, s prosječno boljim ehokardiografskim pokazateljima sistoličke funkcije lijeve klijetke i manjim stupnjem trikuspidne insuficijencije, te s povoljnim pokazateljima plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, usporedivim s onima u bolesnika liječenih transplantacijom srca;
- Bolesnici liječeni transplantacijom srca su bili prosječno mlađi, s duljim trajanjem srčanog zatajivanja, s učestalijom neishemijskom etiologijom, češće izraženog NYHA IV funkcijskog razreda, s hodnom prugom na 6-minutnom testu hoda kraćom od medikamentno liječenih bolesnika i duljom od bolesnika liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki, s prosječno nešto lošijim ehokardiografskim pokazateljima sistoličke funkcije lijeve klijetke i većim stupnjem trikuspidne insuficijencije, ali s najboljim prosječnim parametrima plućne hipertenzije i vaskularne rezistencije;
- Bolesnici liječeni ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki su bili prosječno stariji, kraćeg trajanja srčanog zatajivanja, češće ishemijske etiologije, rjeđe izraženog NYHA IV funkcijskog razreda, s prosječno najkraćom hodnom prugom na 6-minutnom testu hoda, s prosječno lošijim ehokardiografskim pokazateljima sistoličke funkcije lijeve klijetke, ali boljim stupnjem trikuspidne insuficijencije, te s najlošijim parametrima plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije.

Ovakve razlike između terapijskih skupina su posljedica *biasa* u odabiru bolesnika za određeni modalitet liječenja. Odabir bolesnika za transplantaciju srca naginje u smjeru mlađih bolesnika, s uznapredovalim srčanim zatajivanjem, s manje kroničnih komorbiditeta (što je karakteristično za neishemijsku etiologiju), te s optimalnim hemodinamskim pokazateljima plućne cirkulacije. Odabir bolesnika za ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki ovisi o indikaciji za ugradnjom, odnosno o činjenici je li ugradnja mehaničke potpore lijevoj klijetki bila „premoštenje“ do transplantacije srca ili „destinacijska“ terapija. Ukoliko je riječ o ugradnji mehaničke potpore lijevoj klijetki kao „premoštenju“ do transplantacije srca, onda je odabir bolesnika za ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki odgovarao odabiru bolesnika za transplantaciju srca (osim u parametrima plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije, koji su u bolesnika liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki mogli biti elevirani). Ako se radilo o ugradnji mehaničke potpore lijevoj klijetki kao „destinacijskoj“ terapiji, odabir bolesnika za ugradnju mehaničke potpore lijevoj klijetki je manje ovisio o dobi, o postojanju kroničnih komorbiditeta, te o hemodinamskim pokazateljima plućne cirkulacije. Karakteristike



medikamentno liječenih bolesnika su pak uprosječne između, s jedne strane, subpopulacije koja nije zadovoljavala kriterije za naprednim modalitetima liječenja (odnosno subpopulacije onih koji su još uvijek u „stabilnoj“ fazi kroničnog srčanog zatajivanja), te, s druge strane, subpopulacije koja je zadovoljavala kriterije, ali su ujedno imali barem jednu kontraindikaciju za naprednim modalitetima liječenja (odnosno subpopulacije onih čije je opće stanje nerijetko bilo narušeno do te razine da nisu bili kandidati za napredne modalitete liječenja).

Istraživana kohorta bolesnika liječenih transplantacijom srca je svojim karakteristikama u potpunosti odgovarala preporukama međunarodnih stručnih društava o odabiru kandidata za liječenje transplantacijom srca (151). Iako je većina istraživane kohorte bolesnika liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki svojim karakteristikama u potpunosti odgovarala preporukama proizašlima iz međunarodnih istraživanja (152), manji dio ih je svojim karakteristikama odgovarao bolesnicima s terminalnim zatajivanjem srca. Naravno, rizik od razvoja različitih komplikacija u periimplantacijskom i kasnijem postimplantacijskom periodu u bolesnika s terminalnim zatajivanjem srca je bio značajno povišen.

Stoga, najbolje sveukupno preživljenje i preživljenje bez smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem su imali bolesnici liječeni transplantacijom srca. Zbog sklonosti ishemijskim, hemoragijskim i infektivnim komplikacijama dijela bolesnika liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki, preživljenje ove terapijske skupine je bilo lošije od preživljenja medikamentno liječenih bolesnika. Međutim, ono što se pokazalo vrlo zanimljivim jest da, ukoliko se uračunaju razlike u plućnoj vaskularnoj rezistenciji između terapijskih grupa, gubi se njihova razlika u sveukupnom preživljenju i preživljenju bez smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem. Ovime se ponovno potvrđuje središnja uloga promjena u plućnoj cirkulaciji na ishode istraživane populacije bolesnika.

Osim već definiranog neovisnog pretkazatelja sveukupne smrtnosti u medikamentno liječenih bolesnika (konkretno plućne vaskularne rezistencije izmjerene prilikom inicijalne evaluacije, a što je raspravljeno u poglavlju 6.2), analiza ishoda je prepoznala i sljedeće potencijalne pretkazatelje (određene prilikom inicijalne hospitalne evaluacije): dob veću od 60 godina, hodnu prugu na 6-minutnom testu hoda kraću od 355 metara, serumske razine troponina T veće od 40 ng/L, te srednji tlak u plućnoj arteriji veći od 35 mmHg. Međutim, u multivarijabilnoj analizi (uz plućnu vaskularnu rezistenciju) niti jedan od navedenih se nije pokazao neovisnim pretkazateljem sveukupne smrtnosti.

Osim već definiranog neovisnog pretkazatelja smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u medikamentno liječenih bolesnika (konkretno plućne vaskularne rezistencije izmjerene prilikom inicijalne evaluacije, a što je raspravljeno u poglavlju 6.2), analiza ishoda je prepoznala i sljedeće potencijalne pretkazatelje (određene prilikom inicijalne hospitalne

evaluacije): dob veću od 60 godina, hodnu prugu na 6-minutnom testu hoda kraću od 355 metara, serumske razine troponina T veće od 40 ng/L, te srednji tlak u plućnoj arteriji veći od 35 mmHg. Međutim, u multivarijabilnoj analizi (uz plućnu vaskularnu rezistenciju) niti jedan od navedenih se nije pokazao neovisnim pretkazateljem smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem.

Dodatna analiza je pak pokazala da je elektrokardiografski nalaz bloka lijeve grane neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u medikamentno liječenih bolesnika. Prethodna ugradnja kardioverter defibrilatora je bila protektivni čimbenik, dok ugradnja resinkronizacijskog uređaja nije imala učinak na sveukupnu i smrtnost vezanu uz srčano zatajivanje u medikamentno liječenih bolesnika.

Dakle, najvažniji pretkazatelj sveukupne i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem među medikamentno liječenim bolesnicima su promjene u plućnoj cirkulaciji (zaključak koji je već raspravljen u poglavlju 6.2.). Ovo je u skladu s prethodno raspravljenim zaključkom, prema kojem je sveukupna i smrtnost uzrokovana srčanim zatajivanjem u cjelokupnoj istraživanoj populaciji posljedična promjenama u plućnoj cirkulaciji. Opet treba istaknuti činjenicu da u medikamentno liječenih bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajivanjem niti ehokardiografski pokazatelji funkcije lijeve klijetke, niti serumske razine NT-proBNP-a, niti ostali nalazi dijagnostičke obrade iz inicijalne evaluacije nisu povezani s ovim ishodima.

Osim promjena u plućnoj cirkulaciji, prisutnost bloka lijeve grane se pokazala neovisnim pretkazateljem lošeg ishoda među medikamentno liječenim bolesnicima s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a što odgovara suvremenim spoznajama (265, 266). Koliko se razabire u literaturi, negativan učinak bloka lijeve grane na ishode u srčanom zatajivanju je posljedica njegove povezanosti s negativnim remodeliranjem miokarda (265, 266). Očekivano se resinkronizacijska terapija nije pokazala protektivnom na razvoj nepovoljnih ishoda među medikamentno liječenim bolesnicima s teškim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a što također odgovara suvremenim spoznajama (11). Međutim, ugradnja kardioverter defibrilatora se pokazala protektivnom na razvoj nepovoljnih ishoda u medikamentno liječenih bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Ovo pak nije u potpunosti u skladu s dosadašnjim spoznajama, a prema kojima bolesnici s uznapredovalim zatajivanjem srca umiru dominantno od progresije zatajivanja, a ne od nagle srčane smrti na podlozi aritmijskog supstrata (11, 267).

U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke koji su liječeni transplantacijom srca, jedini neovisan (prijetransplantacijski) pretkazatelj sveukupne smrtnosti u cjelokupnom periodu praćenja, je bila dob veća od 60 godina. Temeljem ovog rezultata, uvida u krivulje preživljenja u ovisnosti o terapijskom modalitetu, te analizom uzroka smrti, može se zaključiti kako su bolesnici s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke koji su liječeni transplantacijom srca zapravo „izlječeni“ od svoje osnovne bolesti, te dominantno umiru od posljedica infektivnih komplikacija i odbacivanja grafta. Dob se ispostavila neovisnim pretkazateljem smrtnosti zbog veće sklonosti infekcijama među starijim transplantiranim bolesnicima.

Dodatna analiza je pokazala kako je posttransplantacijsko zatajivanje desne klijetke neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti u bolesnika liječenih transplantacijom srca. Izuzev prijetransplantacijskog klirensa kreatinina manjeg od 50 mL/min., nije detektiran niti jedan drugi pretkazatelj posttransplantacijskog zatajivanja desne klijetke. Ovo se odnosi i na parametre plućne cirkulacije, za koje je poznato da su pretkazatelji posttransplantacijskog zatajivanja srca. Ova diskrepancija rezultata istraživanja s dosadašnjim spoznajama o utjecaju promjena u plućnoj cirkulaciji na funkciju grafta (odnosno njegove desne klijetke) je posljedica *biasa* pri odabiru kandidata za liječenje transplantacijom srca. Naime, za transplantacijsko liječenje se biraju isključivo bolesnici u kojih je desnostranom kateterizacijom srca isključeno postojanje (ireverzibilno) povišenih vrijednosti plućne vaskularne rezistencije. Uzimajući u obzir rezultate ovog istraživanja, kao i dosadašnje spoznaje, posttransplantacijsko zatajivanje desne klijetke je vjerojatno posljedično (intravaskularnom) volumnom opterećenju prisutnom u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem, te leziji desne klijetke grafta uslijed prolongiranog perioperativnog vremena ishemije. Ovo područje će svakako biti predmetom daljnjih istraživanja.

U bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca koji su liječeni ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki, jedini neovisan (prijimplantacijski) pretkazatelj sveukupne smrtnosti u cjelokupnom periodu praćenja, je vrijednost ADP testa manja od 45 U (izmjerena u inicijalnoj hospitalizaciji). Temeljem ovog rezultata, uvida u krivulje preživljenja u ovisnosti o terapijskom modalitetu, te analizom uzroka smrti, može se zaključiti kako su bolesnici s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke koji su liječeni ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki zapravo „izliječeni“ od svoje osnovne bolesti, te dominantno umiru od posljedica komplikacija same terapije: tromboembolijskih komplikacija, te krvarenja i infekcije izlazišta *drivelinea*. Vrijednosti ADP testa su se ispostavile pretkazateljem smrtnosti zbog veće sklonosti krvarenju među bolesnicima nosiocima mehaničke potpore lijevoj klijetki ukoliko su im vrijednosti ADP testa manje od 45 U.

Postimplantacijsko zatajivanje desne klijetke nije se pokazalo pretkazateljem sveukupne smrtnosti u cjelokupnom vremenu praćenja. Tek se teško postimplantacijsko zatajivanje desne klijetke s kardiogenim šokom pokazalo pretkazateljem, ali samo, rane postimplantacijske smrtnosti. Analizom niza prijeimplantacijskih nalaza, jedino se za vrijednosti COL testa veće od 55 U (izmjerene u inicijalnoj hospitalizaciji) pokazalo da su pretkazatelj postimplantacijskog zatajivanja desne klijetke. *Post hoc* analiza je pokazala da je u istraživanoj kohorti bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim srčanim zatajivanjem liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki najtočniji u predviđanju postimplantacijskog zatajivanja desne klijetke *Michigan RV Failure Risk Score* (268), a koji u obzir dominantno uzima nalaze laboratorijske obrade. Postavlja se pitanje može li se uzimanjem rezultata ovog istraživanja poboljšati prediktivna točnost ovog *risk scorea*. Ovo područje će svakako biti predmetom daljnjih istraživanja.

#### **6.4.4. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne hipertenzije**

Iz usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne hipertenzije, a koji su određeni kvartilama vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji, ističu se sljedeće osobitosti:

- Veći udio muškaraca među bolesnicima s većim stupnjem plućne hipertenzije;
- Češći simptomi desnostranog srčanog zatajivanja među bolesnicima s većim stupnjem plućne hipertenzije;
- Rastuća doza diuretske terapije furosemidom po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Rastući broj epizoda nepostojanih ventrikulskih tahikardija po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Rastući promjer lijeve klijetke po stupnjevima plućne hipertenzije, s maksimalnim vrijednostima dosegnutima već u stupnju određenom trećom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji;
- Padajuća ejectionna frakcija lijeve klijetke po stupnjevima plućne hipertenzije, s minimalnom vrijednostima dosegnutim već u stupnju određenom trećom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji;
- Rastuća diastolička disfunkcija po stupnjevima plućne hipertenzije, s restriktivnim obrascem dosegnutim već u stupnju određenom drugom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji;
- Padajuće vrijednosti longitudinalne funkcije desne klijetke po stupnjevima plućne hipertenzije, s minimalnim vrijednostima dosegnutima već u stupnju određenom trećom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji;
- Rastuća težina mitralne insuficijencije po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Rastuća težina trikuspidne insuficijencije po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Rastuće vrijednosti laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije (serumskih koncentracija kreatinina i ureje) po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Rastuće vrijednosti laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije (bilirubina, aspartat aminotransferaze gama-glutamil transferaze, alkalne fosfateze, laktat dehidrogenaze) po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Rastuće vrijednosti serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a po stupnjevima plućne hipertenzije, s maksimalnim vrijednostima dosegnutim već u stupnju određenom drugom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji;
- Rastuće vrijednosti tlakova punjenja obje klijetke po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Rastuće vrijednosti transpulmonalnog gradijenta i plućne vaskularne rezistencije po stupnjevima plućne hipertenzije;
- Padajući srčani indeks po stupnjevima plućne hipertenzije;

- Veća apsolutna i relativna vazoreaktivnost u testu reverzibilnosti po stupnjevima plućne hipertenzije (s razlikama relativne vazoreaktivnosti prisutnima isključivo između stupnjeva definiranih gornjim i donjim dvjema kvartilama vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji);
- Najveća učestalost medikamentnog liječenja srčanog zatajivanja među bolesnicima s najnižim i najvišim stupnjem plućne hipertenzije (određenim prvom i četvrtom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji);
- Najveća učestalost liječenja transplantacijom srca među bolesnicima sa srednjim stupnjevima plućne hipertenzije (određenim drugom i trećom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji);
- Najveća učestalost liječenja ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki među bolesnicima s najvišim stupnjem plućne hipertenzije (određenim četvrtom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji);
- Najveća učestalost posttransplantacijskog zatajivanja desne klijetke među bolesnicima s najvišim stupnjem plućne hipertenzije (liječenih transplantacijom srca).

Veća učestalost muškaraca među bolesnicima s višim stupnjem plućne hipertenzije je u skladu s prethodno definiranom povezanošću muškog spola s višim vrijednostima tlaka u plućnoj arteriji i tlaka punjenja lijeve klijetke, te s lošijim ehokardiografskim pokazateljima funkcije lijeve klijetke. Kao što je prethodno rečeno, radi se o nerazjašnjenim opservacijama, u podlozi kojih se moguće nalaze razlike u funkciji lijeve klijetke i karakteristikama plućne cirkulacije između muškaraca i žena s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Očekivano je manifestno desnostrano zatajivanje srca učestalije u višim stupnjevima plućne hipertenzije, posljedično većem tlačnom opterećenju desne klijetke.

Rastuće doze diuretske terapije furosemidom po stupnjevima plućne hipertenzije su posljedične većim potrebama za istima uslijed povezanosti viših vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji s višim vrijednostima tlakova punjenja obje klijetke.

Veća učestalost epizoda nepostojanih ventrikulskih tahikardija po stupnjevima plućne hipertenzije je također posljedična višim tlakovima punjenja obje klijetke, a koji su već ranije definirani kao pretkazatelji ventrikulske ektopične aktivnosti.

Razlike u ehokardiografskim nalazima između bolesnika s različitim stupnjevima plućne hipertenzije su očekivane, te proizlaze iz fiziologije odnosa sistoličke i dijastoličke disfunkcije obje klijetke s karakteristikama plućne cirkulacije. Zanimljivo je kako većina ehokardiografskih parametara najlošije vrijednosti doseže već među bolesnicima sa stupnjem plućne hipertenzije određenim drugom i trećom kvartilom vrijednosti sred. tlaka u plućnoj arteriji („biološki *limes*“).

Očekivane su i lošije vrijednosti laboratorijskih pokazatelja bubrežne i jetrene funkcije u bolesnika s višim stupnjevima plućne hipertenzije, što je posljedica viših tlakova punjenja i nižeg srčanog indeksa, a samim time i osnovnih patofizioloških procesa temeljenih na kongestiji tkiva bubrega i jetre. Slično se odnosi i na serumske razine troponina T i NT-proBNP-a uslijed većeg tlačnog opterećenja miokarda u bolesnika s višim vrijednostima srednjeg tlaka u plućnoj arteriji. Analogno ehokardiografskim parametrima, spomenuti biomarkeri svoje najviše vrijednosti postižu već među bolesnicima sa stupnjem plućne hipertenzije određenim drugom kvartilom vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji („biološki *limes*“).

Razlike u drugim hemodinamskim parametrima između bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne hipertenzije su očekivane i posljedične prethodno razjašnjenim patofiziološkim procesima koji nastupaju s promjenom tlačnih i volumnih odnosa na različitim razinama sistemske i plućne cirkulacije.

Najveća učestalost medikamentnog liječenja je u bolesnika sa stupnjevima plućne hipertenzije određenim prvom i četvrtom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji. Ovo je sukladno prirodi navedenih skupina bolesnika. Naime, dio njih su bolesnici koji uz titraciju medikamentne terapije postižu povoljan klinički tijek, dok su dio njih bolesnici u kojih su zbog težine bolesti i prisutnosti različitih komorbiditeta kontraindicirani napredni modaliteti kardiološkog liječenja. Očekivano je najveća učestalost liječenja transplantacijom srca bila u bolesnika sa stupnjevima plućne hipertenzije određenim drugom i trećom kvartilom vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji. Naime, s jedne strane, u ovih bolesnika se medikamentnom terapijom nije mogao ostvariti povoljan klinički tijek, dok, s druge strane, nije bila riječ o bolesnicima s kontraindikacijom za naprednim modalitetima liječenja. Najveća učestalost liječenja ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki je bila među bolesnicima sa stupnjem plućne hipertenzije koji je odgovarao četvrtoj kvartili vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji. Ovo dodatno govori u prilog, već ranije identificirane, ozbiljnosti i težine srčanog zatajivanja u bolesnika liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki.

Najveća učestalost posttransplantacijskog zatajivanja desne klijetke je bila u bolesnika sa stupnjem plućne hipertenzije određenim četvrtom kvartilom vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji, a što govori u prilog potencijalne prediktivne uloge kritično teške plućne hipertenzije u razvoju spomenutog ishoda.

#### **6.4.5. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima plućne vaskularne rezistencije**

Iz usporedbe skupina bolesnika stratificiranih po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji, a koji su određeni kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije, ističu se sljedeće osobitosti:

- Rastuća dob po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Veća učestalost anamnestičkog podatka o preboljeloj malignoj bolesti u bolesnika s većim stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji (određenim gornjim dvjema kvartilama vrijednosti plućne vaskularne rezistencije);
- Rastuća doza diuretske terapije furosemidom po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Padajuća prijeđena udaljenost na 6-minutnom testu hoda po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Najveća učestalost bloka desne grane u bolesnika s najvišim stupnjem otpora u plućnoj cirkulaciji (određenim četvrtom kvartilom vrijednosti plućne vaskularne rezistencije);
- Rastući promjer lijeve klijetke po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji, s maksimalnim vrijednostima dosegnutima već u stupnju određenom drugom kvartilom vrijednosti plućne vaskularne rezistencije;
- Rastuća dijastolička disfunkcija po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji, s restriktivskim obrascem dosegnutim već u stupnju određenom trećom kvartilom vrijednosti plućne vaskularne rezistencije;
- Padajuće vrijednosti longitudinalne funkcije desne klijetke po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuća težina mitralne insuficijencije po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuća težina trikuspidne insuficijencije po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuće vrijednosti laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije (klirensa kreatinina i serumskih koncentracija ureje) po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuće vrijednosti laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije (bilirubina, aspartat aminotransferaze, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze) po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuće vrijednosti serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuće vrijednosti tlakova punjenja obje klijetke po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuće vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i transpulmonalnog gradijenta po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Padajući srčani indeks po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;



- Veća apsolutna vazoreaktivnost u testu reverzibilnosti po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji;
- Rastuća sveukupna i smrtnost uzrokovana srčanim zatajivanjem po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji.

Rastuća dob po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji, odnosno povezanost više dobi s višim vrijednostima plućne vaskularne rezistencije je već prethodno definirana. Objašnjenje ove opservacije leži u većoj učestalosti ishemijske etiologije srčanog zatajivanja u višoj životnoj dobi, te višim vrijednostima plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s ishemijskom etiologijom srčanog zatajivanja. Prethodno je već objašnjeno kako uzrok viših vrijednosti plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s ishemijskom etiologijom nije u potpunosti jasan niti opisan u literaturi, te kako će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Veća učestalost anamnestičkog podatka o malignoj bolesti među bolesnicima s višim stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji određenim trećom i četvrtom kvartilom vrijednosti plućne vaskularne rezistencije se tumači većom pojavnosti restriktivnih smetnji ventilacije nakon provedenog zračenja, odnosno radioterapije toraksa. Naime, s jedne strane je poznato da zračenje toraksa uzrokuje fibrozu i restrikciju plućnog parenhima, a, s druge strane, već prethodno je, ovim istraživanjem, identificirana povezanost restriktivnih smetnji ventilacije s vrijednostima plućne vaskularne rezistencije.

Rastuće doze diuretske terapije po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji su posljedica većih potreba za istim, a uslijed povezanosti viših vrijednosti plućne vaskularne rezistencije s višim tlakovima punjenja obje klijetke.

Kao što je ranije definirano, prijeđena udaljenost na 6-minutnom testu hoda je povezana s vrijednostima plućne vaskularne rezistencije, a što se ovdje očitovalo nižim prijeđenim udaljenostima po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji.

Iako je očekivana, veća učestalost bloka desne grane u bolesnika s najvišim stupnjem otpora u plućnoj cirkulaciji određenim četvrtom kvartilom vrijednosti plućne vaskularne rezistencije, predstavlja zanimljiv nalaz, koji na ovaj način dosada nije definiran u literaturi. U podlozi veće učestalosti bloka desne grane u bolesnika s kritičnim stupnjem otpora u plućnoj cirkulaciji su vjerojatno posljedica opterećenja, naprezanja i negativnog remodeliranja desne klijetke.

Razlike u ehokardiografskim nalazima između bolesnika s različitim stupnjevima plućne vaskularne rezistencije su očekivane, te, kao što je već raspravljeno, proizlaze iz fiziologije odnosa sistoličke i dijastoličke disfunkcije objiju klijetki s karakteristikama plućne cirkulacije. Zanimljiva je opservacija da dio ehokardiografskih parametara najlošije vrijednosti doseže već u bolesnika sa stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji određenim drugom, odnosno trećom kvartilom vrijednosti plućne vaskularne rezistencije („biološki *limes*“).

Očekivane su i lošije vrijednosti laboratorijskih pokazatelja bubrežne i jetrene funkcije u bolesnika s višim stupnjevima plućne vaskularne rezistencije, a što je posljedica viših tlakova punjenja i nižeg srčanog indeksa u bolesnika s višim stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji, a samim time i osnovnih patofizioloških procesa temeljenih na kongestiji tkiva bubrega i jetre. Slično se odnosi i na serumske razine troponina T i NT-proBNP-a uslijed većeg tlačnog opterećenja miokarda u bolesnika s višim vrijednostima plućne vaskularne rezistencije.

Razlike u drugim hemodinamskim parametrima između bolesnika s različitim stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji su očekivane i posljedične prethodno razjašnjenim patofiziološkim procesima koji nastupaju s promjenom tlačnih i volumnih odnosa na različitim razinama sistemske i plućne cirkulacije.

Kao što je već u više navrata jasno istaknuto, vrijednosti plućne vaskularne rezistencije su pretkazatelji sveukupne i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u istraživanoj skupini bolesnika, a što se ovdje očitovalo rastućim udjelom spomenutih ishoda po stupnjevima otpora u plućnoj cirkulaciji.

#### **6.4.6. Rasprava o rezultatima usporedbe skupina bolesnika stratificiranih prema reverzibilnosti povišene plućne vaskularne rezistencije**

Iz usporedbe skupina bolesnika stratificiranih reverzibilnosti povišenog otpora u plućno cirkulaciji, ističu se sljedeće osobitosti:

- Veća je učestalost žena među bolesnicima s ireverzibilno povišenim otporom u plućnoj cirkulaciji;
- Viši stupanj restriktivnih smetnji ventilacije je prisutan među bolesnicima s ireverzibilno povišenim otporom u plućnoj cirkulaciji.

Već prethodno je ženski spol identificiran kao neovisan pretkazatelj ireverzibilno povišene plućne vaskularne rezistencije. Uvidom u literaturu ova sklonost ireverzibilnim promjenama plućne cirkulacije među ženama je pripisana utjecaju spolnih hormona (što je raspravljeno u poglavlju 6.2.). Već ranije je definirana povezanost vazoreaktivnosti plućne cirkulacije (te tlakova punjenja obje klijetke i tlaka u plućnoj arteriji) sa stupnjem restriktivnih smetnji ventilacije. Kao što je prethodno zaključeno, riječ je o međuodnosima koji slijede iz osnovnih patofizioloških procesa, a koji se odvijaju u plućnom parenhimu u uvjetima kongestivne plućne cirkulacije posljedične ljevostranom srčanom zatajivanju.

#### **6.4.7. Rasprava o rezultatima dodatne analize funkcije desne klijetke, tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, reaktivnosti trombocita, funkcije bubrega i biomarkera u definiranju karakteristika plućne cirkulacije**

Detaljnom analizom su ustanovljeni brojni očekivani međuodnosi između ehokardiografski procijenjenih i „invazivno“ izmjerenih pokazatelja funkcije desne klijetke (uključujući ejekcijsku frakciju, *tricuspid annular plane systolic excursion*, longitudinalni *strain*, *fractional area change*, te *right ventricular stroke working index*), zatim ostalih nalaza ehokardiografske studije (uključujući pokazatelje sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke, te regurgitacijske volumene trikuspidnog i mitralnog zalistka), te ostalih hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca (uključujući tlakove i otpore u plućnoj cirkulaciji, pa tlakove punjenja obje klijetke i srčani minutni volumen). Analiza međuodnosa je nadopunjena odgovarajućom regresijskom analizom i konstrukcijom regresijskih krivulja odnosa pokazatelja funkcije desne klijetke s jedne strane, te karakteristika plućne cirkulacije, pokazatelja sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, težine sekundarne mitralne i trikuspidne insuficijencije, te tlakova punjenja i srčanog minutnog volumena s druge strane. Priroda ovih hemodinamskih međuodnosa slijedi iz osnovnih patofizioloških procesa određenih promjenama tlačnih i volumnih odnosa na različitim razinama sistemske i plućne cirkulacije. Detaljnim pregledom literature uspjelo se detektirati samo manji broj kliničkih istraživanja koji je na ovaj način proučavao hemodinamske međuodnose desne klijetke i plućne cirkulacije (91, 95, 94, 246-249). Međutim, većinom je riječ o istraživanjima na kohortama bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, a samo sporadično o istraživanjima na bolesnicima sa sekundarnom plućnom hipertenzijom posljedičnom disfunkciji lijeve klijetke. Upravo u ovoj činjenici leži dodatni veliki doprinos rezultata ovog istraživanja, a koji odgovara doprinosu rezultata dobivenih usporedbom karakteristika plućne cirkulacije i disfunkcije lijeve klijetke. Ponovno je riječ o jedinom istraživanju koje *in extenso* prikazuje odnose brojnih hemodinamskih parametara, na populaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Rezultati regresijskih analiza ovog dijela istraživanja predstavljaju temelj za matematičko modeliranje ovisnosti plućne cirkulacije o funkciji desne klijetke, a koje će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Međuodnos pokazatelja funkcije desne klijetke i karakteristika plućne cirkulacije je prethodno već raspravljen u poglavlju 6.2. U nastavku su izdvojeni rezultati multivarijabilnih modela kojima je definiran međuodnos pokazatelja funkcije desne klijetke s jedne strane, te pokazatelja sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke s druge strane.

Prema multivarijabilnim modelima, ejekcijska frakcija desne klijetke ovisi o ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke, o nizu pokazatelja njene dijastoličke funkcije, te o mitralnom

regurgitirajućem volumenu. Među različitim pokazateljima dijastoličke funkcije lijeve klijetke, ejekcijska frakcija desne klijetke je dominantno povezana s omjerom brzine E i A vala.

Prema multivarijabilnim modelima, rad desne klijetke ovisi o dijastoličkoj disfunkciji lijeve klijetke (dominantno okarakteriziranoj omjerom brzine E i E' vala), te o trikuspidnom regurgitirajućem volumenu.

Kao što je već rečeno, iz obilja opisanih rezultata razabire se iznimna složenost hemodinamskih međuodnosa funkcije obje klijetke i karakteristika plućne cirkulacije, a koji trebaju biti i vjerojatno će biti predmetom brojnih bazičnih i kliničkih istraživanja na različitim kohortama bolesnika.

Opsežnom analizom ustanovljeni su brojni međuodnosi između tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, niza ehokardiografskih nalaza (uključujući pokazatelje sistoličke i dijastoličke funkcije obje klijetke, volumene svih srčanih šupljina, te mitralni i trikuspidni regurgitacijski volumen), te niza hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca (uključujući tlakove punjenja obje klijetke, te tlakove i otpore u plućnoj cirkulaciji). Analiza međuodnosa je nadopunjena odgovarajućom regresijskom analizom i konstrukcijom regresijskih krivulja odnosa tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji s hemodinamskim nalazima ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca. Ovi hemodinamski međuodnosi slijede iz osnovnih patofizioloških procesa određenih promjenama tlačnih i volumnih odnosa na različitim razinama sistemske i plućne cirkulacije. Detaljnim pregledom literature detektirala su se samo sporadična klinička istraživanja koja su proučavala karakteristike tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji (103, 104). Većinom je riječ o istraživanjima na kohortama bolesnika s primarnom i kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom. Upravo u ovoj činjenici leži dodatni veliki doprinos rezultata ovog istraživanja. Rezultati regresijskih analiza i ovog dijela istraživanja predstavljaju temelj za matematičko modeliranje tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, a koje će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Prethodno, u poglavlju 6.2., je već ustanovljeno da je tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji izvrstan pretkazatelj stupnja plućne hipertenzije i vrijednosti plućne vaskularne rezistencije. U nastavku su izdvojeni rezultati multivarijabilnih modela kojima su definirani odnosi tlaka u plućnoj cirkulaciji, sistoličke funkcije desne klijetke, dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, tlakova punjenja klijetki, drugih karakteristika plućne cirkulacije i rada desne klijetke.

Ističu se dva multivarijabilna modela:

- 1) Multivarijabilni model u kojem se prikazivala ovisnost tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji o ehokardiografskim pokazateljima funkcije desne klijetke i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, a prema kojem je jedini neovisan pretkazatelj vrijednosti tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji ispao omjer brzina E i E' vala;

- 2) Multivarijabilni model u kojem se prikazivala ovisnost tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji, o tlakovima punjenja obje klijetke, vrijednostima plućne vaskularne rezistencije, te radu desne klijetke, a prema kojem su svi navedeni parametri neovisni pretkazatelji vrijednosti tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji.

Još jedan rezultat od velikog značaja se odnosi na povezanost tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji sa hodnom prugom na 6-minutnom testu hoda i s maksimalnom potrošnjom kisika na spiroergometrijskom testiranju. Ovime je tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji jedini hemodinamski parametar koji definira ishode oba funkcijska testa, odnosno koji definira ograničenje u hodnoj pruzi na 6-minutnom testu hoda i postignuti metabolizam na spiroergometrijskom testiranju u bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Ova ovisnost je okarakterizirana i odgovarajućom regresijskom analizom, te konstrukcijom regresijskih krivulja.

Osim spomenutoga, detektirana je i povezanost tlaka pulsa u plućnoj cirkulaciji s restriktivnim smetnjama ventilacije, a koja je, sukladno povezanosti plućne vaskularne rezistencije s restriktivnim smetnjama ventilacije, vjerojatno posljedica osnovnih patofizioloških procesa u plućnom parenhimu u uvjetima kongestivne plućne cirkulacije posljedične lijevostranom srčanom zatajivanju.

Ekstenzivnom analizom koja je uključivala broj, funkciju i reaktivnost trombocita s jedne strane, te različite hemodinamske nalaze ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca s druge strane, ustanovljen je niz značajnih međudnosa. Među navedenim se izdvaja međudnos ejeckijske frakcije desne klijetke i reaktivnosti trombocita određene ASPI testom, a koji se multivarijabilnom analizom okarakterizirao kao neovisan. Nejasan je mehanizam u podlozi povezanosti globalne funkcije desne klijetke i reaktivnosti trombocita, te će ovaj odnos također biti predmetom daljnjih istraživanja.

Podrobnom analizom međudnosa nadopunjenom odgovarajućom regresijskom analizom, definirana je kompleksna priroda odnosa bubrežne funkcije i hemodinamskih nalaza desnostrane kateterizacije srca (a koja je takvom već prethodno okarakterizirana u poglavlju 6.2.). Multivarijabilnom analizom se pokazalo da su u populaciji bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca serumske koncentracije kreatinina dominantno ovisne o plućnoj vaskularnoj rezistenciji, zatim da je klirens kreatinina ovisan i o srčanom indeksu i o dozi furosemida, a da su serumske koncentracije ureje i dnevna diureza ovisne isključivo o dozi furosemida. Iako dijelom očekivani rezultati, uvidom u literaturu, ovo je jedno od rijetkih istraživanja koje je pokušalo odrediti ovisnost bubrežne funkcije o hemodinamskim parametrima desnostrane kateterizacije srca u bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem i

narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Modeliranje bubrežne funkcije u ovisnosti o nalazima desnostrane kateterizacije srca će biti predmetom daljnjeg istraživanja.

Iscrpnom analizom međuodnosa nadopunjenom odgovarajućom regresijskom analizom, prikazane su ovisnosti serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a o različitim hemodinamskim nalazima ehokardiografske studije i desnostrane kateterizacije srca. No, u multivarijabilnim modelima (a u skladu sa zaključcima iz poglavlja 6.2.), izuzev plućne vaskularne rezistencije, nije detektirano drugih neovisnih pretkazatelja serumskih razina troponina T i NT-proBNP-a u bolesnika s teškim kroničnim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Različita istraživanja (122-124, 221-224) su tumačila mehanizme porasta serumskih koncentracija NT-proBNP-a u srčanom zatajivanju, te definirala poznate međuovisnosti ovih parametara (s funkcijskim kapacitetom, sistoličkom i dijastoličkom funkcijom lijeve klijetke, povišenim vrijednostima tlakova punjenja obje klijetke). Međutim, ovim istraživanjem se pokazalo da razine troponina T i NT-proBNP-a imaju posebne zakonitosti među bolesnicima s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a koje su određene promjenama u plućnoj cirkulaciji.

## **7. ZAKLJUČAK**

### **7.1. ZAKLJUČCI PROIZAŠLI IZ PRIMARNIH CILJEVA ISTRAŽIVANJA**

1. Stupanj plućne hipertenzije određen u inicijalnoj evaluaciji nije neovisan pretkazatelj niti sveukupne smrtnosti niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
2. Plućna vaskularna rezistencija veća od 4 WU određena u inicijalnoj evaluaciji je neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
3. Reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije u inicijalnoj evaluaciji nije pretkazatelj niti sveukupne smrtnosti niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
4. Stupanj plućne hipertenzije određen u inicijalnoj evaluaciji nije neovisan pretkazatelj niti sveukupne smrtnosti niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u medikamentno liječenih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
5. Plućna vaskularna rezistencija veća od 4 WU određena u inicijalnoj evaluaciji je neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u medikamentno liječenih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
6. Prijetransplantacijska plućna hipertenzija i plućna vaskularna rezistencija nisu pretkazatelji sveukupne posttransplantacijske smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke liječenih transplantacijom srca;
7. Prijeimplantacijska plućna hipertenzija i plućna vaskularna rezistencija nisu pretkazatelji sveukupne postimplantacijske smrtnosti bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki;
8. Stupanj plućne hipertenzije određen u inicijalnoj evaluaciji nije neovisan pretkazatelj funkcije desne klijetke u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
9. Stupanj plućne vaskularne rezistencije je neovisan pretkazatelj longitudinalne funkcije, a tlak punjenja je neovisan pretkazatelj globalne i radijalne funkcije desne klijetke u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;



10. Veća radijalna kontraktilnost desne klijetke (ehokardiografski objektivizirana *fractional area changeom* većim od 20%) je neovisan pretkazatelj ireverzibilno povišene plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
11. Funkcija desne klijetke određena u inicijalnoj evaluaciji nije neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti, niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
12. Tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji je neovisan pretkazatelj stupnja plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
13. Tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji veći od 35 mmHg je neovisan pretkazatelj ireverzibilno povišenih vrijednosti plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
14. Tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji veći od 30 mmHg određen u inicijalnoj evaluaciji je neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti i smrtnosti uzrokovane zatajivanjem srca u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
15. Broj trombocita manji od  $215 \times 10^9/L$  je neovisan pretkazatelj ireverzibilno povišene plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
16. Broj trombocita i vrijednosti testova agregometrije nisu pretkazatelji niti stupnja niti reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
17. Vrijednosti ASPI, odnosno ADP testa manje od 45 U, te vrijednosti TRAP testa manje od 60 U (izmjerene u inicijalnoj evaluaciji) su neovisni pretkazatelji sveukupne smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
18. Vrijednosti ASPI, odnosno ADP testa manje od 45 U (izmjerene u inicijalnoj evaluaciji) su neovisni pretkazatelji smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
19. Spol nije neovisan pretkazatelj niti stupnja plućne hipertenzije niti stupnja plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
20. Ženski spol je neovisan pretkazatelj ireverzibilno povišene plućne vaskularne rezistencije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;

21. Spol nije pretkazatelj niti sveukupne smrtnosti, niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
22. Stupanj i reverzibilnost plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije nisu neovisni pretkazatelji bubrežne funkcije u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
23. Bubrežna funkcija određena u inicijalnoj evaluaciji nije neovisan pretkazatelj niti sveukupne smrtnosti niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
24. Stupanj plućne hipertenzije nije neovisan pretkazatelj vrijednosti troponina T u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
25. Plućna vaskularna rezistencija veća od 4 WU je neovisan pretkazatelj vrijednosti troponina T u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
26. Reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije nije pretkazatelj koncentracija troponina T u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
27. Koncentracija troponina T određena u inicijalnoj evaluaciji nije neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
28. Koncentracija troponina T veća od 40 ng/L određena u inicijalnoj evaluaciji je neovisan pretkazatelj smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
29. Stupanj i reverzibilnost plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije nisu pretkazatelji koncentracije NTproBNP-a u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
30. Koncentracija NTproBNP-a određena u inicijalnoj evaluaciji nije neovisan pretkazatelj niti sveukupne smrtnosti niti smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Dakle, ovim istraživanjem se pokazalo da su karakteristike plućne cirkulacije najbitniji neovisan pretkazatelj smrtnosti u teškom zatajivanju srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Za funkciju desne klijetke se pak pokazalo da je ovisna o karakteristikama plućne cirkulacije, no ne i povezana s reverzibilnošću njenih promjena. Zanimljivo, sama funkcija desne klijetke se nije pokazala neovisnim pretkazateljem smrtnosti u teškom zatajivanju srca s narušenom sistoličkom funkcijom desne klijetke. Tlak pulsa se, ovim istraživanjem, pokazao neovisnim pretkazateljem karakteristika plućne cirkulacije, te smrtnosti posljedične teškom sistoličkom zatajivanju srca. Za funkciju trombocita se pokazalo da potencijalno ima ulogu u promjenama plućne cirkulacije, a koja se pak ne može jednoznačno odrediti testovima agregometrije korištenima u ovom istraživanju. Ipak, funkcija trombocita nadilazi spomenutu ulogu, te se pokazala neovisnim pretkazateljem smrtnosti u teškom srčanom zatajivanju s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Iako nema utjecaja na ishode bolesnika, spol se pokazao povezanim s reverzibilnošću promjena u plućnoj cirkulaciji, implicirajući potencijalnu ulogu spolnih hormona u etiopatogenezi samog procesa. Bubrežna funkcija se nije pokazala ovisnom o karakteristikama plućne cirkulacije, a niti neovisnim pretkazateljem smrtnosti posljedične teškom sistoličkom zatajivanju srca. Za serumske koncentracije troponina T se pokazalo da su izravno ovisne o stupnju plućne vaskularne rezistencije, te da su pretkazatelj smrtnosti uzrokovane teškim srčanim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Serumske koncentracije NTproBNP-a se pak nisu pokazale izravno ovisnima o karakteristikama plućne cirkulacije, a niti neovisnim pretkazateljem smrtnosti u teškom srčanom zatajivanju s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

## 7.2. ZAKLJUČCI PROIZAŠLI IZ SEKUNDARNIH CILJEVA ISTRAŽIVANJA

1. Muškarci se češće prezentiraju s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke nego žene;
2. Idiopatska dilatacijska kardiomiopatija je najčešći uzrok teškog kroničnog srčanog zatajivanja s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke u populaciji bolesnika iz cijele Republike Hrvatske liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb;
3. Ishemijska etiologija teškog kroničnog zatajivanja srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke je dominantno posljedica koronarne bolesti sa zahvaćanjem lijeve prednje silazne koronarne arterije;
4. Neishemijska etiologija je češća među ženama i mlađim bolesnicima s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a karakterizira ju dulje trajanje bolesti, teža inicijalna prezentacija, lošiji ehokardiografski nalaz, te povoljniji nalaz parametara plućne vaskularne rezistencije određenih desnostranom kateterizacijom srca;
5. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, ventrikulska ektopična aktivnost je ovisna o tlakovima punjenja obje klijetke;
6. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, hodna pruga na 6-minutnom testu hoda je ovisna o vrijednostima plućne vaskularne rezistencije, dok je maksimalna potrošnja kisika na spiroergometrijskom testiranju ovisna o stupnju plućne hipertenzije i reverzibilnosti plućne vaskularne rezistencije;
7. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, stupanj poremećaja CO difuzije je ovisan o stupnju plućne vaskularne rezistencije;
8. Procjena volumena i sistoličke funkcije lijeve klijetke transtorakalnim ultrazvukom srca korištenjem Simpson *Biplane* metode izvrsno korelira s nalazima magnetne rezonancije, te je pouzdana metoda u evaluaciji bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
9. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, stupnjevi plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije su dominantno određeni dijastoličkom disfunkcijom i tlakom punjenja lijeve klijetke;
10. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tlak punjenja lijeve klijetke je dominantno određen njezinom dijastoličkom disfunkcijom, a tlak punjenja desne klijetke stupnjem plućne hipertenzije i trikuspidnim regurgitacijskim volumenom;

11. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, mitralni regurgitacijski volumen dominantno određuje stupanj plućne hipertenzije, ali ne i stupanj plućne vaskularne rezistencije;
12. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, stupanj plućne hipertenzije je određen tlakom punjenja lijeve klijetke, plućnom vaskularnom rezistencijom, te srčanim indeksom;
13. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, stupanj plućne vaskularne rezistencije je određen stupnjem plućne hipertenzije, tlakom punjenja lijeve klijetke, te srčanim indeksom;
14. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, inhibitori angiotenzin konvertaze i beta-blokatori imaju protektivni učinak na akutizaciju srčanog zatajivanja, odnosno na razvoj kardiogenog šoka;
15. Inicijalna prezentacija akutizacijom srčanog zatajivanja, klirens kreatinina manji od 50 mL/min. i tlak punjenja lijeve klijetke veći od 30 mmHg su neovisni pretkazatelji razvoja kardiogenog šoka u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
16. Tlak punjenja lijeve klijetke veći od 30 mmHg je neovisan pretkazatelj unutarbolničke smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
17. Uz plućnu vaskularnu rezistenciju veću od 4 WU, dob veća od 60 godina (u inicijalnoj evaluaciji) je dodatan neovisan pretkazatelj sveukupne smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
18. Uz plućnu vaskularnu rezistenciju veću od 4 WU i koncentraciju troponina T višu od 40 ng/L, dob veća od 60 godina (u inicijalnoj evaluaciji), je dodatan neovisan pretkazatelj smrtnosti od srčanog zatajivanja u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
19. Resinkronizacijska terapija u medikamentno liječenih bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke nema utjecaj na sveukupno, niti na preživljenje bez smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem;
20. Pojavnost bloka lijeve grane u inicijalnoj evaluaciji je pretkazatelj sveukupne i smrtnosti uzrokovane srčanim zatajivanjem u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
21. Ugradnja kardioverter defibrilatora djeluje protektivno na sveukupnu i smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem u medikamentno liječenih bolesnika s teškim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;

22. Dob veća od 60 godina (u inicijalnoj evaluaciji) je pretkazatelj sveukupne posttransplantacijske smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke liječenih transplantacijom srca;
23. Posttransplantacijsko zatajivanje desne klijetke je pretkazatelj sveukupne smrtnosti (i u ranom postoperativnom tijeku, i u cjelokupnom vremenu praćenja) u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke liječenih transplantacijom srca;
24. Prijetransplantacijski klirens kreatinina manji od 50 mL/min. je pretkazatelj posttransplantacijskog zatajivanja desne klijetke u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke liječenih transplantacijom srca;
25. Prijeimplantacijske vrijednosti ADP testa manje od 45 U su pretkazatelj postimplantacijske smrtnosti u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki;
26. Ishemijska etiologija i prijeimplantacijske vrijednosti COL testa veće od 55 U su pretkazatelji postimplantacijskog zatajivanja desne klijetke u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, liječenih ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki;
27. Procjena volumena i sistoličke funkcije desne klijetke transtorakalnim ultrazvukom srca prema modelu Kovalove i suradnika izvrsno korelira s nalazima magnetne rezonancije, te je pouzdana metoda u evaluaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
28. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, globalna sistolička funkcija desne klijetke, određena njezinom e젝cijskom frakcijom, je uvelike ovisna o parametrima sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, odnosno o njezinoj e젝cijskoj frakciji, omjeru brzine E i A vala, te o mitralnom regurgitirajućem volumenu;
29. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, rad desne klijetke (hemodinamski objektiviziran kao *right ventricular stroke working index*) je ovisan o dijastoličkoj disfunkciji lijeve klijetke (određenoj omjerom brzine E i A vala), te o trikuspidnom regurgitirajućem volumenu;
30. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, rad desne klijetke (hemodinamski objektiviziran kao *right ventricular stroke working index*) je određen tlakovima punjenja obje klijetke i vrijednostima plućne vaskularne rezistencije;

31. Funkcija desne klijetke (ehokardiografski objektivizirana *fractional area change* manjim od 20%) je neovisan pretkazatelj razvoja kardiogenog šoka u inicijalnoj evaluaciji bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke;
32. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji je određen dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (ehokardiografski objektiviziranom omjerom brzine E i E' vala) i longitudinalnom komponentom sistoličke funkcije desne klijetke (ehokardiografski objektiviziranom *tricuspid annular plane systolic excursion*);
33. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji je definiran tlakom punjenja lijeve klijetke, parametrima plućne vaskularne rezistencije, te radom desne klijetke;
34. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, hodna pruga na 6-minutnom testu hoda i maksimalna potrošnja kisika na spiroergometrijskom testiranju su ovisni o tlaku pulsa u plućnoj cirkulaciji;
35. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, stupanj restriktivnih smetnji ventilacije je dominantno ovisan o stupnju plućne vaskularne rezistencije;
36. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, vrijednosti ASPI testa su dominantno ovisne o globalnoj sistoličkoj funkcije desne klijetke (ehokardiografski objektiviziranom njezinom ejekcijskom frakcijom);
37. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, serumske koncentracije kreatinina su dominantno ovisne o parametrima plućne vaskularne rezistencije;
38. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, serumske koncentracije ureje su dominantno ovisne o dozi furosemida;
39. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, klirens kreatinina je pretežno određen srčanim indeksom i dozom furosemida;
40. U bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, dnevna diureza je pretežno određena dozom furosemida.

Dakle, provedenim istraživanjem se pružio uvid u kompleksnost srčanog zatajivanja, epidemiološki kao jednog od najvažnijih problema suvremenog društva. Opsežno su oslikane osobitosti populacije bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, kao i brojni međudnosi njihovih demografskih i kliničkih karakteristika, te elektrokardiografskih, ehokardiografskih, hemodinamskih i laboratorijskih nalaza. Konstruirani su regresijski modeli međudnosa brojnih parametara, s naglaskom na hemodinamske nalaze dobivene ultrazvučnom studijom, odnosno desnostranom kateterizacijom srca. Određena je učestalost, te su definirani pretkazatelji pojedinih ishoda. Identificirane su razlike između skupina bolesnika stratificiranih prema stupnju i reverzibilnosti plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije.

Rezultatima proizašlima iz primarnih ciljeva istraživanja prepoznata je središnja uloga koju promjene u plućnoj cirkulaciji imaju u teškom kroničnom sistoličkom zatajivanju srca. Opisane su osobitosti međudnosa promjena u plućnoj cirkulaciji, funkcije desne klijetke, pulsabilnosti, spola i reaktivnosti trombocita u populaciji bolesnika s teškim kroničnim sistoličkim zatajivanjem srca. Razotkriven je utjecaj koji pulsabilnost i reaktivnost trombocita imaju na ishode bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Rezultatima proizašlima iz sekundarnih ciljeva istraživanja, identificirane su relevantne kliničke karakteristike, zatim važni međudnosi hemodinamskih parametara (nedefinirani rezultatima proizašlima iz primarnih ciljeva), te pouzdani neovisni pretkazatelji ishoda (također nedefinirani rezultatima proizašlima iz primarnih ciljeva) u bolesnika s teškim kroničnim zatajivanjem srca i narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Naposlijetku, izneseni rezultati i zaključci predstavljaju temelj budućih istraživanja kojima se treba razjasniti anatomska, histološka, patofiziološka i molekularna podloga promjena plućne cirkulacije u ovisnosti o funkciji desne klijetke, agregabilnosti trombocita, te ulozi spolnih hormona. U daljnjim istraživanjima se svakako treba definirati i značaj promjena plućne cirkulacije u drugih skupina bolesnika sa srčanim zatajivanjem (primjerice u onih s akutnim zatajivanjem, ili u onih sa zatajivanjem uz očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke). Izneseni rezultati i zaključci trebaju potaknuti i nova istraživanja potencijalnih pretkazatelja posttransplantacijskog i postimplantacijskog zatajivanja desne klijetke, kao bitnih uzroka mortaliteta i morbiditeta bolesnika s teškim zatajivanjem srca, liječenih transplantacijom, odnosno ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki.



## 8. SAŽETAK

### Prošireni sažetak:

Kronično zatajivanje srca (CHF) je jedan od najznačajnijih epidemioloških problema suvremenog društva. Osim što dovodi do narušene kvalitete života, uz učestale akutizacije i hospitalizacije, u svojem uznapredovalom obliku ima visoku stopu smrtnosti, usporedivu s nizom malignih bolesti. Iako je etiološki riječ o heterogenom entitetu, različiti uzroci dovode do zajedničkog patofiziološkog slijeda, u podlozi kojeg je disfunkcija srca kao crpke, te posljedična kongestija i nezadovoljavajuća perfuzija svih tkiva. Zahvaćanje plućne cirkulacije, razvoj plućne hipertenzije (PH) i patobiološke promjene koje uzrokuju porast plućne vaskularne rezistencije (PVR), predstavljaju središnji događaj u patogenezi sindroma.

Cilj ovog istraživanja je bio definirati utjecaj PH-a i PVR-a na prognozu bolesnika s teškim CHF-om, te identificirati pretkazatelje i moguće etiopatogenetske čimbenike spomenutih promjena u plućnoj cirkulaciji. Hipoteza istraživanja je bila da su funkcija desne klijetke (RV), pulsatilnost u plućnoj cirkulaciji (PAPP), agregabilnost trombocita i spol povezani s težinom i reverzibilnošću PH-a i PVR-a, te s ishodom bolesnika.

U istraživanje je uključeno 316 bolesnika (82,6% muškaraca, prosječne dobi  $55,9 \pm 9,9$  godina) s teškim CHF-om (ejekcijska frakcija lijeve klijetke manja od 35%, NYHA III ili IV funkcijskog razreda), koji su hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb u periodu od studenog 2011. do studenog 2016. godine. U podlozi srčanog zatajivanja su najčešće bile dilatacijska i ishemijska kardiomiopatija. Većina bolesnika je liječena medikamentno (njih 51%), dok su preostali liječeni transplantacijom srca (njih 33%), te ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki (njih 16%). Redovito praćenje je provođeno u 3-6 mjesečnim intervalima, tijekom medijana od 2,5 godine.

Prosječno preživljenje uključenih bolesnika je bilo 61,2 mjeseca, dok je stopa kumulativnog preživljenja nakon 5 godina bila oko 60%. PVR veći od 4 WU se pokazao neovisnim pretkazateljem sveukupne i smrtnosti zbog srčanog zatajivanja. Parametri uzdužne funkcije i rada RV-a su povezani sa stupnjem PVR-a, dok je radijalna funkcija RV-a povezana s reverzibilnošću PVR-a. Funkcija RV-a nije utjecala na sveukupnu i smrtnost zbog srčanog zatajivanja. Stupanj PAPP-a je snažno povezan sa stupnjem PH-a i PVR-a. PAPP veći od 35 mmHg se pokazao neovisnim pretkazateljem ireverzibilno povišenog PVR-a, a PAPP veći od 30 mmHg neovisnim pretkazateljem sveukupne i smrtnosti zbog srčanog zatajivanja. Broj trombocita manji od  $215 \times 10^9/L$  se pokazao neovisnim pretkazateljem ireverzibilno povišenog PVR-a. Rezultati testova agregometrije nisu povezani s karakteristikama plućne cirkulacije, već s pokazateljima funkcije RV-a. Vrijednosti ASPI i ADP testova manje od 45 U, odnosno vrijednosti TRAP testa manje od 60 U su se pokazale

pretkazateljima sveukupne i smrtnosti zbog srčanog zatajivanja. Iako u konačnici između muškaraca i žena nisu ustanovljene razlike u stupnju PH-a i PVR-a, ženski spol se pokazao pretkazateljem ireverzibilno povišenog PVR-a. Spol nije utjecao na sveukupnu niti na smrtnost uzrokovanu srčanim zatajivanjem.

Zaključno, ovim istraživanjem se za ishode bolesnika s teškim CHF-om pokazalo kako su dominantno posljedica promjena u plućnoj cirkulaciji. Istraživanje je pružilo uvid u kompleksan međuodnos funkcije RV-a, plućne hipertenzije i promjena u plućnoj cirkulaciji. PAPP se u sklopu istraživanja okarakterizirao kao izvrstan pretkazatelj karakteristika plućne cirkulacije i preživljenja bolesnika. Uloga trombocita se pokazala znatno većom od njihovog potencijalnog utjecaja na promjene u plućnoj cirkulaciji. Naime, agregabilnost trombocita se identificirala kao neovisni pretkazatelj ishoda u bolesnika s teškim CHF-om. U konačnici, ovim istraživanjem je ustanovljena i potencijalna uloga spola u razvoju ireverzibilnih promjena plućne cirkulacije u teškom CHF-u.

Ključne riječi: kronično zatajivanje srca, sekundarna plućna hipertenzija, plućna vaskularna rezistencija, funkcija desne klijetke, tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji, funkcija trombocita, razlike u spolu.

## Sažetak:

Kronično zatajivanje srca (CHF) je jedan od najznačajnijih epidemioloških problema suvremenog društva. Promjene u plućnoj cirkulaciji predstavljaju središnji događaj u patogenezi CHF-a. Cilj istraživanja je bio definirati utjecaj plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije na prognozu bolesnika sa CHF-om, te identificirati pretkazatelje i moguće etiopatogenetske čimbenike spomenutih promjena u plućnoj cirkulaciji. Hipoteza istraživanja je bila da su funkcija desne klijetke (RV), pulsatilnost u plućnoj cirkulaciji (PAPP), reaktivnost trombocita i spol povezani s promjenama u plućnoj cirkulaciji, te s ishodom bolesnika. U istraživanje je uključeno 316 bolesnika (82,6% muškaraca, dobi 55,9±9,9 godina) s teškim CHF-om (ejekcijska frakcija < 35%, NYHA III ili IV) u podlozi dilatacijske i ishemijske kardiomiopatije. Većina bolesnika je liječena medikamentno (njih 51%), dok su preostali liječeni transplantacijom srca (njih 33%), te ugradnjom mehaničke potpore lijevoj klijetki (njih 16%). Praćenje je provedeno tijekom 2,5 godine. Za ishode bolesnika s teškim CHF-om se pokazalo kako su dominantno posljedica promjena u plućnoj cirkulaciji. Definiran je kompleksan međuodnos funkcije RV-a i promjena u plućnoj cirkulaciji. PAPP se u sklopu istraživanja okarakterizirao kao izvrstan pretkazatelj karakteristika plućne cirkulacije i preživljenja bolesnika. Reaktivnost trombocita se pokazala neovisnim pretkazateljem ishoda bolesnika. U konačnici se ženski spol pokazao neovisnim pretkazateljem ireverzibilnih promjena plućne cirkulacije u teškom CHF-u.

Ključne riječi: kronično zatajivanje srca, sekundarna plućna hipertenzija, plućna vaskularna rezistencija, funkcija desne klijetke, tlak pulsa u plućnoj cirkulaciji, funkcija trombocita, razlike u spolu.

## 9. SUMMARY

**Marijan Pašalić, MD: Pathogenetic mechanisms and predictors of elevated pulmonary vascular resistance reversibility and pulmonary hypertension in patients with chronic systolic heart failure; 2020.**

### **Extended summary:**

Chronic heart failure (CHF) is among the most significant medical issues in modern society. Patients frequently present with worsening symptoms, require hospital care, have a low quality of life, and a poor prognosis (with survival rates comparable to those of different types of cancer). Heart failure (HF) occurs when the efficiency of the heart muscle is impaired, causing congestion and inadequate tissue perfusion. Despite being a heterogeneous entity, the pathogenesis of HF due to different etiologies is based on the same principles. Pulmonary hypertension (PH), changes to the pulmonary vasculature, and increased pulmonary vascular resistance (PVR) play a crucial role in the pathogenesis of heart failure.

The aim of this study was to define the impact PH and PVR exhibit on the prognosis of patients with severe CHF, and to identify predictors and possible pathogenetic mechanisms of the changes to the pulmonary vasculature present in patients with HF. It was hypothesized that the function of the right ventricle (RV), pulmonary artery pulse pressure (PAPP), platelet reactivity, and gender are all related to the severity and reversibility of PH and PVR, and have a significant impact on patient outcomes.

The study enrolled 316 patients (82.6% male, average age  $55.9 \pm 9.9$  years) with severe CHF (left ventricular ejection fraction of less than 35%, NYHA III and IV functional class) that presented to the Department for Cardiovascular Diseases of the University Hospital Center Zagreb from November 2011 to November 2016. The overwhelming majority of patients were diagnosed with dilated or ischemic cardiomyopathy. Most of them (51%) were given optimal drug therapy, while others underwent either heart transplantation (33%) or left ventricular assist device implantation (16%). Follow-up was performed at 3-6 month intervals, with a median overall follow-up of 2.5 years.

Mean patient survival time was 61.2 months, and cumulative survival rates at 5 years were around 60%. PVR higher than 4 WU was identified to be an independent predictor of overall and HF-related mortality. Longitudinal RV function and RV work index were associated with increased PVR. Radial RV function was associated with PVR reversibility. No impact of RV function on patient mortality was revealed. PAPP was strongly associated with both PH and PVR. PAPP higher than 35 mmHg was identified to be an independent predictor of irreversibly increased PVR. PAPP higher than 30 mmHg was found to be an independent

predictor of overall and HF-related mortality. Platelet count lower than  $215 \times 10^9/L$  was identified to be an independent predictor of irreversibly increased PVR. Platelet function was not associated with PH or PVR, but with global RV function. ASPI and ADP test values lower than 45 U and TRAP test values lower than 60 U were all shown to be independent predictors of overall and HF-related mortality. Although male and female patients presented with no differences in PH and PVR, the latter were more prone to irreversibly increased PVR. No differences in mortality rates were identified between male and female patients.

In conclusion, this study revealed a prevailing effect that pulmonary circulation changes exhibit on outcomes of patients with severe CHF. It demonstrated a complex interrelation of RV function, pulmonary hypertension, and changes to the pulmonary vasculature. No direct impact of RV function on patient outcomes was found. PAPP was identified as an excellent indicator of changes to the pulmonary vasculature and a strong predictor of patient outcomes. The study showed a significant impact of platelets on patient outcomes, which exceeds their ambiguous role in pulmonary vasculature changes. Finally, it detected a potential role of gender in the incidence of irreversible changes to the pulmonary vasculature.

Keywords: chronic heart failure, secondary pulmonary hypertension, pulmonary vascular resistance, right ventricular function, pulmonary artery pulse pressure, platelet function, gender differences

**Marijan Pašalić, MD: Pathogenetic mechanisms and predictors of elevated pulmonary vascular resistance reversibility and pulmonary hypertension in patients with chronic systolic heart failure; 2020.**

**Summary:**

Chronic heart failure (CHF) is among the most significant medical issues in modern society. Pulmonary hypertension (PH) and increased pulmonary vascular resistance (PVR) are crucial in the pathogenesis of CHF. The aim of this study was to define the impact PH and PVR exhibit on the prognosis of patients with severe CHF, and to identify predictors and possible pathogenetic mechanisms of pulmonary circulation changes in CHF. It was hypothesized that right ventricular (RV) function, pulmonary artery pulse pressure (PAPP), platelet reactivity, and gender, are all related to changes in pulmonary circulation, and have an impact on patient outcomes. The study enrolled 316 patients (82.6% male, age  $55.9 \pm 9.9$  years) with severe CHF (ejection fraction  $<35\%$ , NYHA III and IV) caused by dilated or ischemic cardiomyopathy. Most of them (51%) were given drug therapy, while others underwent either heart transplantation (33%) or left ventricular assist device implantation (16%). Follow-up was performed during 2.5 years. Changes to the pulmonary circulation were found to exhibit prevailing effects on patient outcomes in severe CHF. The complex interrelation of RV function and pulmonary circulation was demonstrated. PAPP was found to be an excellent indicator of changes in pulmonary circulation and a strong predictor of patient outcomes. Platelet reactivity was found to be another strong predictor of patient outcomes. Finally, female gender was associated with irreversible changes in pulmonary circulation.

Keywords: chronic heart failure, secondary pulmonary hypertension, pulmonary vascular resistance, right ventricular function, pulmonary artery pulse pressure, platelet function, gender differences

## 10. POPIS LITERATURE

1. World Health Organisation. U World Health Organisation [Internet]. Geneva (Ch). Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
2. Vasan RS, Wilson PWF, Colucci WS i sur.: Epidemiology and causes of heart failure. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-heart-failure>.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646–659.
4. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7–11.
5. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–378.
6. Farré N, Vela E, Clèries M i sur. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172745.
7. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB: Prognosis of heart failure. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-heart-failure>.
8. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I i sur. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2018;7(1):151.
9. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK i sur. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019;364:l223.
10. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC i sur. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1095-1104.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
12. Colucci WS, Cohn JN, Gottlieb SS i sur.: Pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: Hemodynamic alterations and remodeling. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-hemodynamic-alterations-and-remodeling>.

13. Borlaug BA, Colucci WS, Yeon SB: Pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction>.
14. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB: Pathophysiology of heart failure: Neurohumoral adaptations. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-heart-failure-neurohumoral-adaptations>.
15. Borlaug BA, Colucci WS, Yeon SB: Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical manifestations and diagnosis. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction>.
16. Colucci WS, Dunlay SM, Mancini D i sur.: Clinical manifestations and diagnosis of advanced heart failure. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-advanced-heart-failure>.
17. Watson RD, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Clinical features and complications. *BMJ*. 2000;320(7229):236–239.
18. Rudiger A, Harjola VP, Müller A i sur. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):662-70.
19. Heo S, Lennie TA, Okoli C i sur. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. *Heart Lung*. 2009;38(2):100–108.
20. Iqbal J, Francis L, Reid J i sur. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(9):1002-8.
21. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S i sur.: Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002;87:235-241.
22. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):74.
23. Dunlay SM, Shah ND, Shi Q i sur. Lifetime costs of medical care after heart failure diagnosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):68-75.
24. Delgado JF, Bueno H. Heart failure: health is priceless... but still expensive. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1141-3.



25. Stewart S, Jenkins A, Buchan S i sur. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):361-371.
26. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW i sur. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-e492.
27. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH i sur. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-1535.
28. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB: Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>.
29. Marine JE, Russo AM, Levy S i sur.: Primary prevention of sudden cardiac death in patients with cardiomyopathy and heart failure with reduced LVEF. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/primary-prevention-of-sudden-cardiac-death-in-heart-failure-and-cardiomyopathy>.
30. Adelstein EA, Saba S, Masoudi F i sur.: Cardiac resynchronization therapy in heart failure: Indications. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/cardiac-resynchronization-therapy-in-heart-failure-indications>.
31. Dunlay SM, Colucci WS, Gottlieb SS i sur.: Management of refractory heart failure with reduced ejection fraction. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-refractory-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>.
32. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
33. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1991; 325:293-302.
34. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW i sur. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999;100(23):2312-8.

35. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001; 345:1667-1675.
36. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S i sur. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-776.
37. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K i sur. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767-771.
38. CIBIS II trial group. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
39. MERIT HF trial group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
40. Packer M, Fowler MB, Roecker EB i sur. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-2199.
41. RALES investigators. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999; 341:709-717.
42. EMPHASIS HF Study group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364:11-21.
43. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014; 371:993-1004.
44. Patten RD, Hall-Porter MR. Small animal models of heart failure: development of novel therapies, past and present. *Circ Heart Fail.* 2009;2(2):138-44.
45. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346:877-883.
46. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004; 350:2151-2158.
47. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005; 352:225-237.

48. Linde C, Leclercq C, Rex S i sur. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):111-118.
49. MIRACLE Study Group. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002; 346:1845-1853.
50. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004; 350:2140-2150.
51. Cardiac Resynchronization — Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005; 352:1539-1549.
52. REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-1843.
53. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 2009; 361:1329-1338.
54. Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med.* 2010; 363:2385-2395.
55. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA i sur. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in Circulation: In-Depth State-of-the-Art Review. *Circulation.* 2018;137(1):71-87.
56. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1155-1168.
57. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation.* 2012;125(10):1304-15.
58. Prinzing A, Herold U, Berkefeld A i sur. Left ventricular assist devices-current state and perspectives. *J Thorac Dis.* 2016;8(8):E660–E666.
59. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001; 345:1435-1443.

60. INTrEPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):741-7.
61. ADVANCE Trial Investigators. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation.* 2012;125(25):3191-200.
62. ROADMAP Study Investigators. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):518-527.
63. ENDURANCE Investigators. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017; 376:451-460.
64. MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017; 376:440-450.
65. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL i sur. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1080-1086.
66. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL i sur. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
67. McLaughlin VV, Humbert M. Pulmonary Hypertension. U Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 10. izdanje, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
68. Krishnan U, Horn E, Borlaug BA i sur.: Pulmonary hypertension due to left heart disease (group 2 pulmonary hypertension) in adults. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-left-heart-disease-group-2-pulmonary-hypertension-in-adults>.
69. Hasenfuss G., Mann DL. Pathophysiology of Heart failure. U Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 10. izdanje, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
70. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):14.
71. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):33-45.

72. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-26.
73. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111(21):2837-2849.
74. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(8):577-585.
75. Cokkinos DV, Belogiannas C. Left Ventricular Remodelling: A Problem in Search of Solutions. *Eur Cardiol.* 2016;11(1):29-35.
76. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000;101(25):2981-8.
77. Kasper M. Phenotypic characterization of pulmonary arteries in normal and diseased lung. *Chest.* 2005;128(6):547S-552S.
78. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4306-4313.
79. Morrell NW, Adnot S, Archer SL i sur. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):S20-S31
80. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109(2):159-65.
81. Humbert M, Morrell NW, Archer SL i sur. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):13S-24S.
82. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA i sur. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):S10-S19.
83. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA i sur. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):S10-S19.
84. Triposkiadis F, Giamouzis G, Boudoulas KD i sur. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):436-444.
85. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M i sur. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1988-2001.
86. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E i sur. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1463-1482.

87. Walker LA, Buttrick PM. The right ventricle: biologic insights and response to disease: updated. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(1):73-81.
88. Wang JMH, Rai R, Carrasco M i sur. An anatomical review of the right ventricle. *Transl An Res.* 2019; 17:100049.
89. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D i sur. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(20):e578-e622.
90. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F i sur. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900.
91. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):236-243.
92. Lyndqvist P, Henein MY. Right ventricular function in pulmonary hypertension. *Imag Med.* 2012;4(6):657-665.
93. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2014;23(134):476-487.
94. Seo HS, Lee H. Assessment of Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension with Multimodality Imaging. *J Cardiovasc Imaging.* 2018;26(4):189-200.
95. von Siebenthal C, Aubert JD, Mitsakis P i sur. Pulmonary Hypertension and Indicators of Right Ventricular Function. *Front Med (Lausanne).* 2016;3:23:2-13.
96. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J i sur. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226-241.
97. Arrigo M, Huber LC, Winnik S i sur. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev.* 2019;5(3):140-146.
98. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y i sur. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail.* 2018;6(11):891-903.
99. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y i sur. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation.* 2017;136(3):314-326.
100. Ondrus T, Kanovsky J, Novotny T i sur. Right ventricular myocardial infarction: From pathophysiology to prognosis. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(1):27-30.

101. Albulushi A, Giannopoulos A, Kafkas N i sur. Acute right ventricular myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(7):455-464.
102. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB i sur. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging.* 2019;10(1):18.
103. Blyth KG, Syeed R, Chalmers J i sur. Pulmonary arterial pulse pressure and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2007;101(12):2495-2501.
104. Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y i sur. Pulmonary artery pulse pressure and wave reflection in chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(4):1085-1092.
105. Zanjani KS. Platelets in pulmonary hypertension: a causative role or a simple association? *Iran J Pediatr.* 2012;22(2):145-157.
106. Kazimierczyk R, Kamiński K. The role of platelets in the development and progression of pulmonary arterial hypertension. *Adv Med Sci.* 2018;63(2):312-316.
107. Oliveira T, Calderaro D, Piloto B i sur. Platelets and pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Resp J.* 2019;54:4756.
108. Vrigkou E, Tsantes A, Bonovas S i sur. Assessment of platelet dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2016:1868.
109. Pugh ME, Hemnes AR. Pulmonary hypertension in women. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(11):1549-1558.
110. Mair KM, Johansen AK, Wright AF i sur. Pulmonary arterial hypertension: basis of sex differences in incidence and treatment response. *Br J Pharmacol.* 2014;171(3):567-579.
111. Batton KA, Austin CO, Bruno KA i sur. Sex differences in pulmonary arterial hypertension: role of infection and autoimmunity in the pathogenesis of disease. *Biol Sex Differ.* 2018;9(1):15.
112. Nickel NP, O'Leary JM, Brittain EL i sur. Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(1):38-54.
113. Thenappan T. Pulmonary hypertension in chronic kidney disease: a hemodynamic characterization. *Pulm Circ.* 2017;7(3):567-568.
114. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW i sur. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(22):2433-2448.
115. Maynard SJ, Menown IB, Adgey AA. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart.* 2000;83(4):371-373.

116. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:691-9.
117. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P i sur. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108(7):844-848.
118. Heresi GA, Tang WH, AYTEKIN M i sur. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;39(4):939-944.
119. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR i sur. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698-717.
120. Mueller C, McDonald K, de Boer RA i sur. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-731.
121. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614-629.
122. Gan CT, McCann GP, Marcus JT i sur. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1190-4.
123. Berghaus TM, Kutsch J, Faul C i sur. The association of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with hemodynamics and functional capacity in therapy-naive precapillary pulmonary hypertension: results from a cohort study. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):167.
124. Chin KM, Rubin LJ, Channick R i sur. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2019;139(21):2440-2450.
125. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ i sur. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1109-27.
126. Mason JW, Hancock EW, Gettes LSet i sur. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part II: Electrocardiography diagnostic statement list. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2007;4(3):413-9.



127. Surawicz B, Childers R, Deal BJ i sur. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):976-81.
128. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS i sur. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):982-91.
129. Hancock EW, Deal BJ i sur. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):992-1002.
130. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H i sur. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):1003-11.
131. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC i sur. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):912-48.
132. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC i sur. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 1999;100(8):886-93.
133. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P i sur. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(8):873-934.

134. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
135. Guazzi M, Adams V, Conraads V i sur. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261-74.
136. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT i sur. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1531-40.
137. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR i sur. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88.
138. Graham BL, Brusasco V, Burgos F i sur. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016.
139. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA i sur. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
140. Douglas PS, Carabello BA, Lang RM i sur. R. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) and the American Society of Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7):e000027.
141. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
142. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P i sur. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):183-93.
143. Kovalova S, Necas J, Cerbak R i sur. Echocardiographic volumetry of the right ventricle. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(1):15-23.
144. Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging.* 2018;26(3):111-124.

145. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J i sur. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
146. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C i sur. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):17.
147. Callan P, Clark AL. Right heart catheterisation: indications and interpretation. *Heart.* 2016;102(2):147-57.
148. Kubiak GM, Ciarka A, Binięcka M i sur. Right Heart Catheterization-Background, Physiological Basics, and Clinical Implications. *J Clin Med.* 2019;8(9):1331.
149. Aradi D, Storey RF, Komócsi A i sur. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35(4):209-15.
150. Kong R, Trimmings A, Hutchinson N i sur. Consensus recommendations for using the Multiplate® for platelet function monitoring before cardiac surgery. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(2):143-7.
151. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM i sur. The 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.
152. Y Birati E, Jessup M. Left Ventricular Assist Devices in the Management of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2015;1(1):25-30.
153. Cheng A, Slaughter MS. Heart transplantation. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1105-1109.
154. Whitson BA. Surgical implant techniques of left ventricular assist devices: an overview of acute and durable devices. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2097-2101.
155. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R i sur. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-56.
156. Smith EM, Franzwa J. Chronic outpatient management of patients with a left ventricular assist device. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2112-2124.
157. Roger VL, Weston SA, Redfield MM i sur. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004;292(3):344-350.

158. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail.* 2011;17(4):160-168.
159. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646-59.
160. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P i sur. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1424-1431.
161. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):404-15.
162. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11.
163. Tromp J, Ferreira JP, Janwanishstaporn S i sur. Heart failure around the world. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1187-1196.
164. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A i sur. Heart Disease and Stroke Statistics - 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528.
165. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A i sur. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-1356.
166. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG i sur. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):418-424.
167. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP i sur. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-252.
168. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(2):115-117.
169. Conrad N, Judge A, Tran J i sur. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-580.
170. Pandey A, Omar W, Ayers C i sur. Sex and Race Differences in Lifetime Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;137(17):1814-1823.
171. Mentzer G, Hsich EM. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Women: Epidemiology, Outcomes, and Treatment. *Heart Fail Clin.* 2019;15(1):19-27.

172. Stolfo D, Uijl A, Vedin O i sur. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6):505-515.
173. Lam CSP, Arnott C, Beale AL i sur. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2019;40(47):3859-3868c.
174. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G i sur. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-1816.
175. Elliott P, Andersson B, Arbustini E i sur. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-276.
176. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):722-730
177. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-378.
178. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017;121(7):731-748.
179. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med.* 2019;286(4):362-372.
180. Mahmaljy H, Yelamanchili VS, Singhal M. Dilated Cardiomyopathy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441911>.
181. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):210-8.
182. Morbach C, Wagner M, Güntner S i sur. Heart failure in patients with coronary heart disease: Prevalence, characteristics and guideline implementation - Results from the German EuroAspire IV cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):108.
183. Bhandari B, Quintanilla Rodriguez BS, Masood W. Ischemic Cardiomyopathy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537301>.

184. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr i sur. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(4):1002-1008.
185. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L i sur. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation.* 2006;114(11):1202-1213.
186. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12):1231-1248.
187. Tornos Mas P, Rodríguez-Palomares JF, Antunes MJ. Secondary tricuspid valve regurgitation: a forgotten entity. *Heart.* 2015;101(22):1840-1848.
188. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL i sur. Atrial fibrillation in patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2003;18(1):32-38.
189. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009;119(18):2516-2525.
190. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL i sur. Arrhythmias in Patients with Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2002;4(6):467-485.
191. Nikolaidou T, Ghosh JM, Clark AL. Outcomes Related to First-Degree Atrioventricular Block and Therapeutic Implications in Patients With Heart Failure. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(2):181-192.
192. Kojic EM, Hardarson T, Sigfusson N i sur. The prevalence and prognosis of third-degree atrioventricular conduction block: the Reykjavik study. *J Intern Med.* 1999;246(1):81-86.
193. Oldroyd SH, Quintanilla Rodriguez BS i sur. First Degree Heart Block. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448164>.
194. Mangi MA, Jones WM, Mansour MK i sur. Atrioventricular Block Second-Degree. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482359>.
195. Scherbak D, Hicks GJ. Left Bundle Branch Block. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482167>.
196. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):543-551.
197. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121-141.

198. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS i sur. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120(23):2345-2351.
199. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M i sur. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109(8):1004-1009.
200. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1437-1444.
201. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404>.
202. Kousa O, Mullane R, Aboeata A. Cardiorenal Syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542305>.
203. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS i sur. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130-139.
204. Hamo CE, Bloom MW. Cancer and Heart Failure: Understanding the Intersection. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):66-70.
205. Bertero E, Canepa M, Maack C i sur. Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives. *Circulation*. 2018;138(7):735-742.
206. Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J i sur. Risk of Stroke in Patients With Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study. *Stroke*. 2017;48(5):1161-1168.
207. Kim W, Kim EJ. Heart Failure as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke*. 2018;20(1):33-45.
208. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98.
209. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):201-208.
210. Kannan L, Shaw PA, Morley MP i sur. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266.
211. Francois J, Al-Sadawi M, Casillas J i sur. Hypothyroidism and Heart Failure: Epidemiology, Pathogenetic Mechanisms & Therapeutic Rationale. *Int J Clin Res Trials*. 2020;5(1):146.
212. Triposkiadis FK, Skoularigis J. Prevalence and importance of comorbidities in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(4):354-362.

213. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG i sur. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2281-2293.
214. van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P i sur. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:35-66.
215. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN i sur. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1064-1071.
216. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR i sur. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J Card Fail*. 2016;22(3):182-189.
217. Aalders M, Kok W. Comparison of Hemodynamic Factors Predicting Prognosis in Heart Failure: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(10):1757.
218. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ i sur. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-1225.
219. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA i sur. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2209-2225.
220. Lainchbury JG, Richards AM. Exercise testing in the assessment of chronic congestive heart failure. *Heart*. 2002;88(5):538-543.
221. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):44-49.
222. Salah K, Stienen S, Pinto YM i sur. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart*. 2019;105(15):1182-1189.
223. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S i sur. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):742-748.
224. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr i sur. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-839.
225. Wang TJ. Significance of circulating troponins in heart failure: if these walls could talk. *Circulation*. 2007;116(11):1217-1220.
226. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997;96(9):2953-2958.



227. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505–35.
228. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(21):2756-2768.
229. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M i sur. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-172.
230. Cogswell R, Kobashigawa E, McGlothlin D i sur. Validation of the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) pulmonary hypertension prediction model in a unique population and utility in the prediction of long-term survival. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(11):1165-1170.
231. Dzudie A, Kengne AP, Thienemann F i sur. Predictors of hospitalisations for heart failure and mortality in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4(7):e004843.
232. Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC i sur. Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension: Seven-Year Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(6):e002107.
233. Wilkens H, Held M. Predictors of long-term survival in pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):338-9.
234. Gall H, Felix JF, Schneck FK i sur. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(9):957-967.
235. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z i sur. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700740.
236. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG i sur. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest.* 2019;156(2):323-337.
237. Taniguchi Y, Jaïs X, Jevnikar M i sur. Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(8):833-842.

238. Sitbon O, Chin KM, Channick RN i sur. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4):300-309.
239. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB. Predictors of survival in heart failure with reduced ejection fraction. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/predictors-of-survival-in-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>.
240. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA i sur. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1237-1244.
241. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA i sur. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
242. Goda A, Williams P, Mancini D i sur. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(11):1236-1243.
243. Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG i sur. Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):31-39.
244. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C i sur. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):948-954.
245. Bleasdale RA, Frenneaux MP. Prognostic importance of right ventricular dysfunction. *Heart*. 2002;88(4):323-324.
246. Sabe MA, Sabe SA, Kusunose K i sur. Predictors and Prognostic Significance of Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;134(9):656-65.
247. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-243.
248. Bosch L, Lam CSP, Gong L i sur. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1664-1671.

249. Monitillo F, Di Terlizzi V, Gioia MI i sur. Right Ventricular Function in Chronic Heart Failure: From the Diagnosis to the Therapeutic Approach. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2020;7(2):12.
250. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D i sur. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2007;116(6):627-636.
251. Powell-Wiley TM, Ngwa J, Kebede S i sur. Impact of Body Mass Index on Heart Failure by Race/Ethnicity From the Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JACC Heart Fail.* 2018;6(3):233-242.
252. Santoro C, Sorrentino R, Esposito R i sur. Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019;17(1):29.
253. Aueyingsak S, Khrisanapant W, Kukongviriyapun U i sur. Correlation Between N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels and Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2020;14:1179548420954049.
254. Arena R, Guazzi M, Myers J i sur. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(2):281-293.
255. Farina S, Correale M, Bruno N i sur. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2018;27(148):170134.
256. Weatherald J, Farina S, Bruno N i sur. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(1):S84-S92.
257. Jain CC, Borlaug BA. Performance and Interpretation of Invasive Hemodynamic Exercise Testing. *Chest.* 2020;S0012-3692(20)31617-2.
258. Guerrero-Miranda CY, Hall SA. Cardiogenic Shock in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2020;16(1):22-26.
259. Wajner A, Zuchinali P, Olsen V i sur. Causes and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with or for Heart Failure at a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(4):321-330.
260. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L i sur. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):25-32.
261. Akintoye E, Briasoulis A, Egbe A i sur. National Trends in Admission and In-Hospital Mortality of Patients With Heart Failure in the United States (2001-2014). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e006955.

262. Biegus J, Zymliński R, Szachniewicz J i sur. Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in 270 consecutive patients hospitalised due to acute heart failure in a single cardiology centre during one year. *Kardiol Pol.* 2011;69(10):997-1005.
263. Fonarow GC. Clinical risk prediction tools in patients hospitalized with heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2012;13(1):e14-e23.
264. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM i sur. The 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.
265. Padeletti L, Giaccardi M, Turreni F i sur. Influence of QRS prolongation on the natural history of CHF. *Eur HeartJ Supp.* 2004;6(1):79-82.
266. Witt CM, Wu G, Yang D i sur. Outcomes With Left Bundle Branch Block and Mildly to Moderately Reduced Left Ventricular Function. *JACC Heart Fail.* 2016;4(11):897-903.
267. Carson P, Anand I, O'Connor C i sur. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2329-2334.
268. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD i sur. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2163-2172.

## 11. BIOGRAFIJA

**Marijan Pašalić** je rođen 22. listopada 1986. godine u Zagrebu. Osnovnu školu „Ksaver Šandor Gjalski“ i zagrebačku XV. gimnaziju (popularni Matematičko-Informatički Obrazovni Centar) završava s odličnim uspjehom kao učenik generacije. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2005. godine među 10% najboljih studenata na prijemnoj listi. Studij završava 2011. godine sa *summa cum laude*. Dobitnik je Dekanove nagrade za uspjeh u studiju i nagrade „Drago Perović“ za najboljeg studenta generacije. Tijekom studija sudjeluje u znanstveno-istraživačkom radu na projektu „Uloga proupalnih citokina i prostaglandina u akutnom oštećenju jetre“ profesora Filipa Čule, te na projektu „Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj“ akademika Zvonka Kusića. Dobitnik je Dekanove i Rektorove nagrade za najbolji studentski znanstveni rad.

Nakon položenog državnog ispita i jednogodišnjeg pripravničkog staža u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice, u lipnju 2013. godine započinje sa specijalizacijom iz kardiologije u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Sudjeluje u projektima „Otpornost na antitrombocitne lijekove u ishemijskoj bolesti srca i mozga“ i „Ispitivanje reaktivnosti trombocita u različitim srčanožilnim bolestima“ pod vodstvom akademika Davora Miličića. Suistraživač je u nizu međunarodnih multicentričnih kliničkih ispitivanja (uključujući *ODYSSEY OUTCOMES*, *ENDO-HF*, *CLIK066B2204*, *REDUCE LAP-HF*, *PARADISE-MI*). Do kraja specijalizacije s odličnim uspjehom završava poslijediplomski specijalistički studij iz kardiologije i poslijediplomski doktorski studij iz „Biomedicine i zdravstva“. U siječnju 2019. godine polaže specijalistički ispit s najvišom ocjenom i postaje specijalist kardiologije.

Član je Hrvatskog i Europskog kardiološkog društva. Aktivno je sudjelovao na više znanstvenih i stručnih skupova u Hrvatskoj i inozemstvu. Autor je preko 50 kongresnih sažetaka, te 12 stručnih i znanstvenih radova u međunarodnim indeksiranim časopisima. Uža područja njegovog interesa uključuju intenzivnu kardiološku skrb, akutno i kronično zatajivanje srca, mehaničku potporu cirkulaciji, transplantacijsku kardiologiju, te koronarnu bolest i intervencijsku kardiologiju.