

Prognostička vrijednost kombinacije jednostavnih kliničkih i laboratorijskih parametara za predviđanje hospitalnog ishoda u bolesnika s akutnom dekompenzacijom zatajivanja srca

Zaninović Jurjević, Teodora

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:188:880601>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



Prognostička vrijednost kombinacije jednostavnih kliničkih i laboratorijskih parametara za predviđanje hospitalnog ishoda u bolesnika s akutnom dekompenzacijom zatajivanja srca

Zaninović Jurjević, Teodora

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:188:880601>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

TEODORA ZANINOVIĆ JURJEVIĆ

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST KOMBINACIJE
JEDNOSTAVNIH KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH PARAMETARA
ZA PREDVIĐANJE HOSPITALNOG ISHODA
U BOLESNIKA S AKUTNOM DEKOMPENZACIJOM ZATAJIVANJA SRCA**

Doktorski rad

Rijeka, 2014.

Mentor rada: prof.dr.sc. Alen Ružić

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Rad ima 157 stranica, 21 tablicu, 5 slika i 400 bibliografskih citata iz literature.

UDK: _____

PREDGOVOR

Ovaj rad je izveden u cijelosti na Zavodu za kardiovaskularne bolesti Klinike za internu medicinu Kliničkoga bolničkog centra Rijeka pod mentorstvom prof.dr.sc. Alena Ružića.

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Alenu Ružiću na velikoj pomoći i povjerenju koje mi je iskazao što je uveliko doprinjelo ostvarenju ovoga rada.

Iznimno zahvaljujem prof.dr.sc. Anti Matani, na ukazanom povjerenju, savjetima, smjernicama, podršci, nesebičnoj pomoći i velikom strpljenju koje nadilazi granice profesionalnog, tijekom svih faza izrade ovoga rada.

Zahvaljujem svim kolegicama i kolegama Zavoda za kardiovaskularne bolesti, posebno prof.dr.sc. Luki Zaputoviću na dugogodišnjem iskazivanju povjerenja, poticanju, hrabrenju i pružanju podrške tijekom mogega kliničkoga rada, a posebno od začetka i do kraja izrade ovog rada.

Zahvalnost dugujem prof.dr.sc. Gordani Brumini na pomoći u statističkoj obradi i interpretaciji rezultata rada.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Štefici Dvornik iz Kliničkog laboratorija Kliničkog bolničkog centra Rijeka, uz čiju veliku pomoć i pružanje dragocijenih savjeta je provedeno ovo istraživanje.

Zahvaljujem svim suradnicima, posebno medicinskim sestrama Odjela za kardiomiopatije, upalne i valvularne bolesti srca, dragim studenticama i studentima čija je pomoć u prikupljanju podataka za ovaj rad meni bila dragocjena.

Osobito zahvaljujem mojoj obitelji na podršci, razumijevanju i strpljenju, te na nesebičnom odricanju sa željom da ovaj rad bude završen.

Ovaj rad posvećujem mojim roditeljima.

SAŽETAK

PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST KOMBINACIJE JEDNOSTAVNIH KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH PARAMETARA ZA PREDVIĐANJE HOSPITALNOG ISHODA U BOLESNIKA S AKUTNOM DEKOMPENZACIJOM ZATAJIVANJA SRCA

Cilj rada. Zatajivanje srca (ZS) je sindrom s velikim medicinskim, socijalnim i ekonomskim značenjem, koje proizlazi iz njegove učestalosti, troškova liječenja i visoke smrtnosti. Unatoč značajnom poboljšanju liječenja prognoza sindroma je loša. Predviđanje ishoda nakon postavljene dijagnoze ZS najnesigurniji je dio obrade ovih bolesnika. Većina dosadašnjih napora za poboljšanjem prognostičkih mogućnosti bila je usmjerena na dugoročni ishod u bolesnika s kroničnim ZS, a prognozi hospitalnog ishoda u akutnom ZS posvećeno je manje pažnje. Prognoza rizika smrti u bolesnika hospitaliziranih zbog akutnoga ZS važna je radi odluke o mjestu prijama, liječenju i intenzitetu nadzora nad bolesnikom. Posljednjih godina formirano je nekoliko modela za procjenu hospitalnog rizika smrti u ovih bolesnika, koji zbog zahtjevnosti u primjeni nisu stekli široku popularnost. Cilj ovoga rada bio je oblikovati jednostavan, jeftin, brz i lako primjenljiv model temeljen na jednostavnim pokazateljima rizika s već dokazanom prognostičkom snagom, a koji ne će zaostajati za dosadašnjim složenijim modelima, dakle, model sa značajkama koje bi mu omogućile široku primjenu i učinile procjenu rizika hospitalne smrti dijelom rutinske obrade kod prijama bolesnika.

Ispitanici i metode: Ovaj rad je izveden na Zavodu za kardiovaskularne bolesti Klinike za internu medicinu Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. Obuhvatio je bolesnike koji su hospitalno liječeni zbog akutne dekompenzacije zatajivanja srca (ADZS) u razdoblju od 1. siječnja 2006. do 30. siječnja 2011. godine. ADZS definirana je kao progresivno pogoršanje ZS u bolesnika s ranije postavljenom dijagnozom kroničnoga ZS ili kao novonastala dekompenzacija uz uvjet isključenosti drugih oblika akutnoga ZS (kardiogeni šok, plućni edem, hipertenzivno ZS, izolirano zatajivanje desnoga srca, ZS u akutnome koronarnom sindromu). Derivacijska skupina od 654 bolesnika poslužila je za izvođenje formule rizika, a njezina pouzdanost provjerena je u validacijskoj skupini od 591 bolesnika. Tijekom

hospitalizacije umro je 121 bolesnik derivacijske skupine, a ostali (533) su živi otpušteni. U ovoj skupini analizirana su 35 pokazatelja, od kojih je univarijatnom analizom izdvojeno 16 prediktora nepovoljnog ishoda (dob, hipertenzija, teška anemija, moždani udar/transzitorna moždana ishemijska ataka, kronična bubrežna bolest, pušenje, sistolički i dijastolički krvni tlak, frekvencija srčane akcije, blok lijeve grane, procjenjena brzina glomerularne filtracije te serumske vrijednosti ureje, kreatinina, natrija, mokraćne kiseline i NT-proBNP-a). Njihova diskriminacijska snaga određena je ROC-analizom, (engl. Receiver Operating Characteristic), nakon koje su iz daljnje analize isključene varijable s površinom ispod krivulje (AUC) <0,6. Zbog korelacije između sistoličkoga i dijastoličkog tlaka te ureje, kreatinina i glomerularne filtracije izostavljeni su dijastolički tlak, kreatinin i glomerularna filtracija iz razloga da se zadovolji postavljeni cilj, a to je formula za brz i jednostavan način određivanja rizika. Tako je za oblikovanje formule ostalo 6 pokazatelja: dob, sistolički krvni tlak, puls, natrij, ureja i mokraćna kiselina.

Rezultati: Dob bolesnika (D), frekvencija pulsa (P) i sistolički tlak (ST) sjedinjeni su u novi pokazatelj po već poznatoj formuli $[(D/10)^2 \times P/ST]$, koja je do sada bila korištena u druge svrhe, ali ne i za procjenu rizika u ZS. Ovaj izvedeni pokazatelj je pri ROC-analizi imao AUC 0,717 (95% granice pouzdanosti 0,662-0,772; $P < 0,001$) i diskriminacijsku snagu veću od svake sastavnice (0,717 prema 0,614; $P=0,001$ u odnosu na dob, 0,717 prema 0,647; $P=0,010$ u odnosu na puls i 0,717 prema 0,658; $P=0,034$ u odnosu na sistolički tlak). Drugi pokazatelj izveden je iz razlike serumske ureje (U) i natrija (Na), čija je vrijednost dijeljena s 10 pa je tako formula imala oblik: $U-Na/10$. Za taj pokazatelj AUC je bila 0,694 (95% granice pouzdanosti 0,639-0,750; $P < 0,001$). I ovaj je parametar imao veću diskriminacijsku snagu u odnosu na svoje sastavnice (0,694 prema 0,660; $P=0,008$ u odnosu na ureju i 0,694 prema 0,608, $P=0,004$ u odnosu na natrij). Mokraćna kiselina podijeljena sa 100 (MK/100) korištena je kao samostalan pokazatelj (AUC=0,647, 95% granice pouzdanosti 0,588-0,706, $P < 0,001$). Kombiniranjem izvedenih pokazatelja i mokraćne kiseline oblikovana je nova formula $[(D/10)^2 \times P/ST] + (U-Na/10) + MK/100$. Tako kombinirani pokazatelj imao je značajno veću AUC, 0,741, uz standardnu pogriješku od 0,027 te 95% granice pouzdanosti 0,706-0,774 i $P < 0,001$, što je bio značajno bolji rezultat u usporedbi sa sve 3 njezine sastavnice [AUC u odnosu na $(D/10)^2 \times P/ST$

0,741 prema 0,717 (P=0,004), u odnosu na (U-Na/10) 0,741 prema 0,694 (P=0,015) i u odnosu na MK/100 0,741 prema 0,647 (P=0,008].

Formula je provjerena u validacijskoj skupini (591 bolesnik, od kojih su umrla 64, tj., 10,8%). U njoj je AUC također bila 0,741 (95% granice pouzdanosti 0,701-0,776). Uz razdjelnicu od 53 pozitivna prediktivna vrijednost formule bila je 34,4%, negativna prediktivna vrijednost 94,8% i točnost 74,6%. U skupini s rezultatom formule <34 smrtnost je bila 3,3%, u bolesnika s rezultatom 34-53 bila je 7,0%, u onih s rezultatom 54-74 iznosila je 18,9% i u skupini s rezultatom >74 je bila 29,6%.

Zaključak: Dobivena formula koristi surogatne pokazatelje povećane neurohormonalne aktivnosti u ZS. Temelji se na parametrima koji su dio rutinske kliničke obrade bolesnika sa ZS i dostupni su kod prijama. Formula zadovoljava postavljene uvjete jednostavnosti i brze izvedljivosti, a pritom ne zaostaje za postojećim složenijim i zahtjevnijim modelima. Omogućava kvantitativnu procjenu hospitalnoga rizika smrti u bolesnika s ADZS i njihovo razvrstavanje u skupine rizika. Premda je pozitivna prediktivna vrijednost formule skromna, njezina velika negativna prediktivna vrijednost može biti korisna u prepoznavanju malog rizika smrti i omogućiti racionalniji postupak s bolesnikom.

KLJUČNE RIJEČI: Prognoza; Rizik; Zatajivanje srca

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF COMBINATION OF SIMPLE CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS FOR PREDICTING HOSPITAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTELY DECOMPENSATED HEART FAILURE

Aim. Heart failure (HF) is a syndrome with major medical, social and economic significance, resulting from its prevalence, treatment costs and high mortality. Despite significant advances in the treatment of this syndrome, prognosis is poor. Predicting the outcome upon HF diagnosis is the least reliable part of the treatment of these patients. Most previous efforts to improve prognostic capabilities focused on long-term outcome in patients with chronic HF, while the prognosis of hospital outcomes in acute HF was devoted less attention. Considering of risk of death in patients hospitalized for acute HF is important in order to make decisions about the place of admission, treatment and intensity of supervision of the patient. In recent years, several models have been formed to estimate the risk of hospital death in these patients. However, the models were not widely used because their application was demanding. The aim of this study was to design a simple, inexpensive, quick and easy applicable model based on simple indicators of risk with already proven predictive strength, that will not lag behind current complex models, therefore, a model with features that would enable widespread use and would make a risk assessment of in-hospital mortality part of routine treatment in patients at admission.

Patients and Methods: This study was conducted at the Department of Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Centre Rijeka. The patients who were included were those treated in hospital for acutely decompensated heart failure (ADHF) in the period from 01 January 2006 to 30 January 2011. ADHF is defined as a progressive deterioration of HF in patients with previously diagnosed chronic HF or a newly emerged decompensation provided exclusion of other forms of acute HF (cardiogenic shock, pulmonary edema, acute HF with arterial hypertension, isolated right heart failure, acute coronary syndrome with HF). The derivation group of 654 patients was used to perform risk formula and its reliability was tested in the validation group of 591 patients.

During hospitalization, 121 patients in the derivation group died, and others (533) were discharged alive. In this group 35 indicators were analyzed, of which 16 predictors of adverse outcome (age, hypertension, severe anemia, stroke / transient cerebral ischemic attack, chronic renal disease, smoking, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, left bundle branch block, estimated glomerular filtration rate and serum urea, serum creatinine, serum sodium, uric acid and NT-proBNP), were separated by univariate analysis. Their discriminative ability was determined by “Receiver Operating Characteristic”(ROC) analysis, after which variables with area under the curve (AUC) <0.6 were excluded. Because of the correlation between systolic and diastolic blood pressure, as well as between urea and creatinine, respectively estimated glomerular filtration rate, diastolic blood pressure, creatinine and glomerular filtration rate were omitted to satisfy the goal aimed at, and that was providing a formula for determining risk in a quick and easy way. Thus, 6 variables were included in the formula design: age, systolic blood pressure, heart rate, serum sodium, serum urea, and uric acid.

Results: Patients age (A), heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) were combined into a new indicator according to the already known formula $[(A/10)^2 \times HR/SBP]$, which has so far been used for other purposes, but not for the risk assessment in HF. In the ROC analysis, AUC for the derived indicator was 0.717 (95% confidence interval from 0.662 to 0.772, $P < 0.001$) and it had a greater discriminative power in relation to each component (0.717 to 0.614, $P=0.001$ compared to age, 0.717 to 0.647, $P=0.010$ compared to heart rate, 0.717 to 0.658, $P=0.034$ compared to systolic blood pressure). Another indicator was derived from the difference in serum urea (U) and serum sodium (Na), whose value was divided by 10 and resulted in a formula: $U-Na/10$. For that indicator, the AUC was 0.694 (95% confidence interval from 0.639 to 0.750, $P < 0.001$). This parameter had a greater discriminative power compared to its components (0.694 to 0.660, $P=0.008$ compared to serum urea and 0.694 to 0.608, $P=0.004$ compared to serum sodium). Uric acid (UA) divided by 100 ($UA/100$) was used as a stand-alone indicator (AUC=0.647, 95% confidence interval 0.588 to 0.706, $P < 0.001$). Combining the derived parameters with the value for uric acid, a new formula was formed $[(A/10)^2 \times HR / SBP] + (U-Na/10) + UA/100$. This combined indicator had a significantly greater AUC (0.741), with a standard error of 0.027 and 95% confidence interval from 0.706 to 0.774 and $P < 0.001$, which was significantly better compared to its three components [AUC compared to $(A/10)^2 \times HR/SBP$ 0.741

to 0.717 (P=0.004), compared to (U-Na/10) 0.741 to 0.694 (p=0.015) and compared to UA/100 0.741 to 0.647 (p=0.008].

The formula was tested in the validation group (591 patients, of whom 64 died, i.e., 10.8%). In this group AUC was also 0.741 (95% confidence interval from 0.701 to 0.776). With the cut-off point of 53 the positive predictive value of the formula was 34.4%, negative predictive value of 94.8% and 74.6% accuracy. In the group with the formula result <34, mortality was 3.3%, in patients with result 34-53 mortality was 7.0%, in those with result of 54-74 was 18.9%, in the group with a result of > 74 was 29, 6%.

Conclusion: The resulting formula uses surrogate indicators of increased neurohormonal activity in HF. It is based on parameters that are part of the routine clinical management of patients with HF that are available at admission. The formula meets the requirements of simplicity and rapid feasibility, while not being inferior to the existing complex and demanding models. It allows a quantitative assessment of the risk of in-hospital mortality in patients with ADHF and their classification into risk groups. Although the positive predictive value of the formula is modest, its high negative predictive value may be helpful in identifying low mortality risk and allow a more rational procedure with the patient.

KEY WORDS: Heart Failure; Prognosis; Risk

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. ZATAJIVANJE SRCA	1
1.1.1. Značenje zatajivanja srca	2
1.1.1.1. Učestalost zatajivanja srca	2
1.1.1.2. Troškovi liječenja srčanoga zatajivanja	2
1.1.1.3. Smrtnost u zatajivanju srca	3
1.1.2. Uzroci zatajivanja srca	3
1.1.3. Podjela zatajivanja srca	4
1.1.3.1. Zatajivanje lijevoga i desnoga srca	4
1.1.3.2. Zatajivanje srca s velikim minutnim volumenom	4
1.1.3.3. Sistoličko i dijastoličko zatajivanje srca	4
1.1.3.4. Akutno i kronično zatajivanje srca	5
1.1.3.5. "Vaskularno" i "kardijalno" zatajivanje srca	6
1.1.4. Patofiziološke promjene u zatajivanju srca	7
1.1.4.1. Kardijalne promjene u zatajivanju srca	7
1.1.4.2. Neurohormonalne promjene u zatajivanju srca	9
1.1.4.2.1. Aktivacija simpatičkoga (adrenergičkoga) sustava	10
1.1.4.2.2. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav	10
1.1.4.2.3. Vazopresin	12
1.1.4.2.4. Endotelin	13
1.1.4.2.5. Korekcijski mehanizmi u neurohormonalnoj aktivaciji	14
1.1.4.2.5.1. Natriuretski peptidi	14
1.1.4.2.5.2. Adrenomedulin	14
1.1.4.3. Uloga oksidativnog stresa i upale u zatajivanju srca	15
1.1.4.3.1. Oksidativni stres	15
1.1.4.3.2. Upala u zatajivanju srca	16

1.1.4.4. Interakcija mehanizama pokrenutih zatajivanjem srca	17
1.1.4.5. Kardio-renalni sindrom	18
1.1.4.6. Kardio-reno-anemijski sindrom	19
1.1.5. Klinička procjena zatajivanja srca	20
1.1.5.1. Simptomi zatajivanja srca	21
1.1.5.2. Znaci zatajivanja srca	21
1.1.5.3. Laboratorijska dijagnostika zatajivanja srca	23
1.1.5.3.1. Elektrokardiogram	23
1.1.5.3.2. Rendgenska snimka grudnih organa	23
1.1.5.3.3. Ehokardiografija	23
1.1.5.3.4. Magnetska rezonancija	24
1.1.5.3.5. Biokemijski testovi	24
1.1.6. Načela liječenja zatajivanja srca	28
1.1.6.1. Inicijalna faza	29
1.1.6.2. Hospitalna faza	30
1.1.6.3. Predotpusna faza	36
1.1.6.4. Rana poslijeotpusna faza	36
1.1.7. Prognoza u zatajivanju srca	37
1.1.8. Neposredni uzroci smrti u bolesnika sa zatajivanjem srca	37
1.2. BODOVNI SUSTAVI ZA PROCJENU RIZIKA U ZATAJIVANJU SRCA	38
1.2.1. Varijable povezane s povećanim rizikom smrti	38
1.2.2. Kombiniranje biomarkera u predviđanju rizika smrti	43
1.2.3. Postojeći modeli za predviđanje rizika smrti u zatajivanju srca	44
1.2.3.1. Modeli procjene hospitalnog rizika smrti	44
1.2.3.2. Modeli procjene izvanbolničkog rizika smrti	47
1.2.3.3. Ograničenja postojećih bodovnih sustava	50
1.2.3.4. Utjecaj inicijalne procjene rizika na postupak s bolesnikom	51

2. CILJ ISTRAŽIVANJA	52
3. ISPITANICI I METODE	54
3.1. ISPITANICI	54
3.1.1. Demografske i kliničke varijable	56
3.1.2. Biokemijske varijable	58
3.1.3. Elektrokardiografske varijable	59
3.1.4. Terapija pred otpust	59
3.1.5. Kriteriji uključenja i isključenja	59
3.2. STATISTIČKE METODE	60
4. REZULTATI	62
4.1. ZNAČAJKE BOLESNIKA	62
4.1.1. Osnovne demografske i kliničke značajke bolesnika u derivacijskoj skupini	62
4.1.2. Osnovne biokemijske vrijednosti u bolesnika derivacijske skupine	64
4.1.3. Osnovne elektrokardiografske varijable u derivacijskoj skupini	65
4.1.4. Osnovni ehokardiografski podatci u derivacijskoj skupini	65
4.1.5. Terapija pred otpust u derivacijskoj skupini	66
4.2. PREDIKTORI ISHODA U BOLESNIKA S AKUTNOM DEKOMPENZACIJOM ZATAJIVANJA SRCA	67
4.2.1. Usporedba demografskih i kliničkih parametara između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine	68
4.2.2. Usporedba biokemijskih varijabla između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine	70
4.2.3. Usporedba elektrokardiografskih varijabla između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine	72
4.2.4. Ehokardiografski podatci preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine	74
4.2.5. ROC-analiza varijabla izdvojenih univarijatnom analizom	75
4.3. IZVOD NOVIH POKAZATELJA KOMBINIRANJEM ZNAČAJNIH VARIJABLA DOBIVENIH ROC-ANALIZOM	77

4.3.1. Novi pokazatelj rizika izveden kombinacijom dobi, frekvencije srca i sistoličkoga krvnog tlaka	77
4.3.2. Novi pokazatelj rizika temeljen na razlici serumske koncentracije ureje i natrija	80
4.3.3. Mokraćna kiselina kao pokazatelj rizika	83
4.3.4. Oblikovanje konačne formule	83
4.4. PROVJERA DOBIVENE FORMULE U VALIDACIJSKOJ SKUPINI	86
5. RASPRAVA	90
6. ZAKLJUČCI	112
7. LITERATURA	113
8. ŽIVOTOPIS	150

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Bolesti kardiovaskularnoga sustava vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u razvijenim zemljama svijeta. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2011. godine smrtnost uzrokovana kardiovaskularnim bolestima pogodila je 17,3 milijuna ljudi, što je činilo 30% ukupne smrtnosti, odnosno 49% smrtnosti od ne zaraznih bolesti, pri čemu je ishemijska bolesti srca bile uzrokom smrti u 7,3 milijuna ljudi (1). U Hrvatskoj stanje je slično. Izvješće Državnoga zavoda za statistiku navodi da je u godini 2012 smrtnost zbog bolesti kardiovaskularnog sustava sudjelovala s 48,3% u ukupnoj smrtnosti, a ishemijska bolesti srca i insuficijencija srca činile su 25,1% ukupne smrtnosti (2). Posljednjih nekoliko desetljeća najveći dio zanimanja u kardiologiji bio je usmjeren na akutni koronarni sindrom, a bolesnici sa zatajivanjem srca (ZS) predstavljali su „tihu zanemarenu većinu“ (3). Visoka prevalencija ZS u općoj populaciji, troškovi liječenja i visoka smrtnost razlozi su zbog kojih je zanimanje za ovaj sindrom izrazito poraslo pa je Europsko kardiološko društvo u nekoliko navrata objavilo smjernice za dijagnozu i liječenje ZS: za dijagnozu ZS (1995.), za liječenje ZS (1997.), za dijagnozu i liječenje kroničnoga ZS (2001.), odvojene za akutno i za kronično ZS 2005., a zajedničke za akutno i kronično ZS 2008. te ponovno 2012. godine.

Poznato je da bolesnici sa ZS imaju lošu prognozu. Većina ranijih radova bavila se mogućnostima predviđanja ishoda kroz razdoblje od nekoliko mjeseci do godinu dana. Znatno manje zanimanja bilo je usmjereno na prognozu ishoda tijekom hospitalizacije ovih bolesnika. Ovaj rad odnosi se na prognozu rizika hospitalne smrti u bolesnika primljenih u bolnicu zbog akutne dekompenzacije ZS.

1.1. ZATAJIVANJE SRCA

ZS je stanje u kojemu poremećaji strukture ili funkcije srca uzrokuju njegovu nesposobnost da primi i/ili istisne količinu krvi potrebnu za zadovoljenje metaboličkih potreba tkiva unatoč normalnim tlakovima punjenja (4). Taj sindrom predstavlja komplikaciju raznih bolesti srca koje oštete njegovu građu i funkciju. Odgovoran je za smanjenje kvalitete života, invalidnost i smrt. Sindrom je obilježen simptomima (zaduha u miru ili naporu, umor) i znacima ZS (plućna kongestija, pleuralni izljev, povišen jugularni venski tlak, zastojna jetra, hepatojugularni refluks, periferni edemi, teći ton, šum, dilatacija srca) te dokazom poremećaja strukture ili funkcije srca u mirovanju (abnormalan EKG,

ehokardiografski nalaz, povišena koncentracija natriuretskih peptida) (4). Oštećena funkcija srca ima za posljedicu smanjenje minutnog volumena i/ili porast venskoga tlaka (plućnoga i sustavnog). Hemodinamske promjene rezultiraju nedostatnom perfuzijom organa i/ili kongestijom pa se klinička slika manifestira kao disfunkcija pluća, bubrega, jetre, miškulature itd.

1.1.1. Značenje zatajivanja srca

Važnost ZS proizlazi iz njegove učestalosti, troškova liječenja, utjecaja na invalidnost i životni vijek oboljelih.

1.1.1.1. Učestalost zatajivanja srca

Prevalencija ZS je visoka. Procjenjuje se da u Europi od njega pati 1-2% (4), a u SAD 2,3% ukupne populacije (5,6), dok je u zemljama u razvoju vjerojatno još veća (7). Povećava se sa starenjem pa je u dobi od 70-80 godina 10-20% (8). Incidencija je također visoka i iznosi 5-10 na 1000 osoba godišnje (9). U SAD se svake godine dijagnosticira oko pola milijuna novih slučajeva, a predviđa se da će do 2040. godine taj broj narasti na 772000 (10). Uzroci porastu učestalosti su povećanje starije populacije, napredak u liječenju akutnoga koronarnog sindroma te njegova kasnija pojava u bolesnika s visokim rizikom (8). Uz to, bolje liječenje ZS doprinosi duljem preživljavanju bolesnika (11). Tako se s jedne strane povećava „regurgitacija“, a s druge smanjuje prirodni „odljev“.

1.1.1.2. Troškovi liječenja srčanoga zatajivanja

Na liječenje ZS otpada 2% ukupnoga proračuna za zdravstvo, od čega najveći dio (oko 80%) čine troškovi bolničkoga liječenja (12,13) i značajno su veći nego troškovi bolničkoga liječenja za sve oblike karcinoma (14). ZS je razlog za prijam u 5% svih akutnih hospitalizacija (8) i glavni razlog hospitalizacije u osoba starijih od 65 godina (15). Uz to, 1/3 bolesnika hospitaliziranih zbog ZS ponovno se primi u bolnicu unutar 90 dana (16,17). U posljednjih 25 godina se broj hospitalizacija zbog ZS u osoba >65 godina povećao za 70-100% (18). Stvarni negativni učinci su značajno veći, jer u ove troškove nisu uračunati gubitci zbog izostanka s posla, invalidnosti i slično. Ipak, najnoviji

podatci pokazuju da je u posljednjih nekoliko godina došlo do relativnog smanjenja broja hospitalizacija za 30-50% (19,20)

1.1.1.3. Smrtnost u zatajivanju srca

Prognoza u ZS je deprimirajuća. U prvih mjesec dana nakon hospitalizacije zbog ZS umre oko 11%, a u prvoj godini oko 33% bolesnika (21,22,23). Oko 45% bolesnika hospitalno liječenih zbog ZS ponovno bude primljeno na bolničko liječenje ili umre unutar 1 godine. Četiri godine nakon postavljene dijagnoze ZS oko 50% bolesnika je mrtvo (8). Međutim, u onih s uznapredovalim stadijem bolesti smrtnost je već u prvoj godini čak do 70% (24). Preživljavanje je manje nego u većini malignih bolesti (25). Ipak, osamdesetih godina prošloga stoljeća počela se smanjivati (26,27,28), vjerojatno zbog napretka u liječenju ZS (29). Izgleda da je nakon 2001. godine nastupila stagnacija i daljnje smanjenja nema (30).

1.1.2 Uzroci zatajivanja srca

ZS je zajednička komplikacija brojnih bolesti srca. Zato uz dijagnozu zatajivanja redovito treba navesti i uzrok zatajivanja. Uzrok može biti svaka strukturna, mehanička ili električna abnormalnost. Koronarna bolest je najčešći uzrok ovog sindroma (u oko 70% slučajeva), a odmah uz nju slijedi arterijska hipertenzija s udjelom od 53-66%. U česte uzroke spadaju i tahiaritmije, najčešće atrijska fibrilacija, s udjelom od oko 30% (21-42%). Na kardiomiopatije otpada oko 10%, na valvularne bolesti također oko 10%. Među uzrocima navode se i endokrine bolesti (šećerna bolest u oko 40% slučajeva, hipotireoza, hipertireoza, feokromocitom, povećano stvaranje hormona rasta, adrenalna insuficijencija, Cushingov sindrom), virusne infekcije (često nedijagnosticirane), toksini (alkohol, kokain, živa, kobalt, arsen), lijekovi (citostatici, antiaritmici, blokatori kalcijevih kanala, β -blokatori, nesteroidni protuupalni lijekovi, glitazoni), bubrežna bolest (u oko 30%), amiloidoza, sarkoidoza, hemokromatoza, bolesti veziva, deficit tiamina, selena, karnitina, HIV infekcija (4,31,32).

U većine bolesnika može se naći jedan ili više precipitirajućih čimbenika koji prethode manifestnom ZS. Najčešće je to respiratorna infekcija, ishemija miokarda ili tahiaritmija, posebno atrijska fibrilacija, loše kontrolirana arterijska hipertenzija, anemija i bolesti štitne žlijezde (33). Uz to, znatan

dio bolesnika hospitaliziranih zbog pogoršanja ZS ne prima optimalnu terapiju i ne pridržava se dijete (33-38,39). Ipak, u oko 40% slučajeva precipitirajući čimbenik ostane nepoznat (40).

1.1.3. Podjela zatajivanja srca

U podjeli ZS koriste se razni kriteriji: anatomske, vremenske (koji uzimaju u obzir brzinu prezentacije), patofiziološki, pa se ono dijeli na lijevostrano i desnostrano zatajivanje, akutno i kronično, sistoličko i dijastoličko, na 'vaskularno' i 'kardijalno', na stanja s malim i velikim minutnim volumenom.

1.1.3.1. Zatajivanje lijevoga i desnoga srca

Zatajivanje srca dovodi do retencije natrija i vode, pri čemu je u zatajivanju lijevoga srca izražena plućna, a u zatajivanju desnoga periferna kongestija. Manifestiraju se zaduhom, umorom, ispcrljenošću, zastoynim plućnim promjenama, pleuralnim izljevom, perifernim edemima, povećanim jugularnim venskim tlakom, zastoynom jetrom, ascitesom. Pri malome minutnom volumenu i kardiogenom šoku dolazi do smanjene perfuzije organa što se manifestira kao smetenost, hladni ekstremiteti („hladna periferija“), pad sistoličkoga krvnog tlaka na ispod 90 mmHg, oligurija i anurija (4).

1.1.3.2. Zatajivanje srca s velikim minutnim volumenom

Brojna stanja mogu dovesti do kliničke slike koja imitira ZS. U njima primarni poremećaj nije bolest srca pa se korekcijom osnovne bolesti, koja uzrokuje arterijsku vazodilataciju, popravi i funkcija srca. Poremećaj je obilježen povećanim minutnim volumenom, toplom periferijom, plućnom kongestijom i najčešće tahikardijom. Ponekad je krvni tlak smanjen (primjerice u septičkom šoku). U takva stanja spadaju tireotoksikoza, teška anemija, arterio-venski spojevi, sepsa, zatajivanje jetre, Pagetova bolest, beri-beri. Zato ih u dijagnostičkoj obradi valja isključiti prije nego se aktualno stanje proglasi ZS (4).

1.1.3.3. Sistoličko i dijastoličko zatajivanje srca

Iako se sistoličko ZS često dijeli od dijastoličkoga, podjela je donekle proizvoljna, jer se ova dva oblika međusobno ne isključuju i ne valja ih smatrati odvojenim entitetima (41-45). Dapače, većina

bolesnika sa ZS ima istodobno i sistoličku i dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke (4). Prikladnije je govoriti o ZS sa smanjenom i ZS s očuvanom ejskijskom frakcijom (EF) lijeve klijetke (4,9), pri čemu se granica obično stavlja na EF od 40%, iako ni tu nema suglasnosti (4,8). Većina radova o ZS sa smanjenom EF lijeve klijetke uključila je samo bolesnike s $EF \leq 35\%$, dok se $EF > 50\%$ općenito smatra normalnom pa se oni s EF od 35-50% zapravo nalaze u „sivoj zoni“ (4). ZS s očuvanom EF je češće u žena, u starijih osoba, u debelih, u bolesnika s arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti pa se može očekivati da će mu učestalost još rasti. Raniji radovi pokazali su jednako lošu prognozu u oba oblika ZS (46-48). U novijim studijama hospitalna smrtnost bila je manja u onih sa ZS i očuvanom EF, ali se učestalost ponovne hospitalizacije i posthospitalna smrtnost nisu razlikovali (36,49). Ipak, recentne meta-analize pokazale su značajno manju dugoročnu smrtnost u skupini sa ZS i očuvanom EF (50,51). Izgleda da ta razlika proizlazi iz veće smrtnosti u skupini s jače smanjenom ($< 30\%$) u odnosu na one s očuvanom ($\geq 50\%$) EF lijeve klijetke, dok između onih s blago do umjereno smanjenom EF i onih s očuvanom EF lijeve klijetke nema značajne razlike (52).

1.1.3.4. Akutno i kronično zatajivanje srca

Kroničnim ZS se smatra ono koje već traje neko vrijeme, iako to trajanje nije precizno definirano. Ukoliko se simptomi i znaci u posljednjih mjesec dana ne mijenjaju, bolesnici se smatraju „stabilnima“, a pri nastupu pogoršanja govori se o dekompenzaciji (4). Akutno ZS definira se kao brza pojava simptoma i znakova ZS ili pogoršanje (postupno ili brzo) već postojećih simptoma i znakova ZS što zahtijeva hitno liječenje (4,8,22). Može se, dakle, raditi o novonastalom ZS ili pogoršanju (dekompenzaciji) kroničnoga ZS. Većina ranijih istraživanja, koja se odnose na prognozu u bolesnika sa ZS, bila je usmjerena na kronično ZS, dok je akutno bilo prilično zanemareno i uglavnom se shvaćalo kao ekstenzija kroničnoga (53). Posljednjih desetak godina prevladava mišljenje da je to samostalan, ali heterogen skup sindroma (54). Smjernice Europskoga kardiološkog društva iz 2008. godine i američke smjernice ACCF/AHA iz 2013. godine razlikuju 6 oblika akutnoga ZS (8,55). Najčešći oblik je pogoršanje odnosno dekompenzacija kroničnoga ZS, koje čini oko 80% (u rasponu od 65-87%) ukupnoga akutnog ZS (8,34,35,56). Obično se radi o bolesnicima koji se već liječe zbog ZS, a prezentiraju se postupnim ili brzim pogoršanjem simptoma i znakova ZS. Ostali oblici akutnoga

ZS su hipertenzivno akutno ZS, ZS u akutnome koronarnom sindromu, plućni edem, kardiogeni šok i zatajivanje desnoga srca (8).

Dekompenzirano kronično ZS definira se kao pogoršanje ZS u bolesnika s već dijagnosticiranim ZS. Bolesnici su dispnoični, tahipnoični, prisutni su fizikalni i radiološki znaci plućne kongestije, a obično su izraženi i periferni edemi (4,8). Hospitalna smrtnost je 3-5% (57,58). U hipertenzivnome akutnom ZS izraženi su fizikalni i radiološki znaci plućne kongestije, bez znakova perifernog zastoja. Prisutna je tahikardija s vazokonstrikcijom kao posljedica povišenoga simpatičkog tonusa. Krvni tlak je povišen ($>180/100$ mmHg), a sistolička funkcija lijeve klijetke očuvana. Odgovor na terapiju je u pravilu dobar. Čini oko 11% svih oblika akutnoga ZS. Hospitalna smrtnost je niska (1,2-1,5%), najniža među svim oblicima akutnoga ZS (8,57,58). Akutni koronarni sindrom je čest uzrok akutnoga ZS (u 11-16%). I obrnuto, u oko 15% bolesnika s akutnim koronarnim sindromom izraženo je ZS (8,58). Plućni edem karakteriziran je teškim poremećajem respiracije. Pritom je izražena ortopneja i tahipneja, prisutni su zastojni hropci nad većim dijelom pluća, a na rendgenskoj snimci vidljivi su znaci edema. U akutnome ZS sudjeluje s oko 16%. Saturacija arterijske krvi kisikom je $<90\%$. Hospitalna smrtnost je 6-9% (8,57,58). U kardiogenom šoku sistolički tlak je <90 mmHg (ili je prisutno smanjenje srednjega arterijskog tlaka za >30 mmHg), diureza je smanjena na $<0,5$ mL/kg/sat kroz najmanje 6 sati, a srčani indeks je $<2,2$ L/min/m². U akutnom ZS sudjeluje s oko 4%. Ima najveću hospitalnu smrtnost (22-40%) (8,57,58). Oko 3% bolesnika s akutnim ZS ima izolirano zatajivanje desnoga srca. Pritom nema znakova plućne kongestije, jugularni venski tlak je povišen, jetra je uvećana, izraženi su periferni edemi. Obično su prisutni simptomi i znaci osnovne bolesti koja je uzrokovala zatajivanje desnoga srca. Hospitalna smrtnost je 6-8% (8,57,58).

Prema visini krvnoga tlaka u trenutku prezentacije bolesnika razlikuju se dva oblika akutnoga ZS: „vaskularni“ i „kardijalni“ (59).

1.1.3.5. "Vaskularno" i "kardijalno" zatajivanje srca

Značajke vaskularnoga i kardijalnog ZS su potpuno suprotne. U vaskularnome krvni tlak je visok, u kardijalnom normalan. Vaskularno ZS nastupa naglo, kardijalno postupno kroz nekoliko dana ili čak tjedana. U vaskularnome izražena je plućna kongestija s akutno povišenim plućnim kapilarnim tlakom,

koja u kardijalnom ZS može biti blaga ili odsutna, plućni kapilarni tlak je kronično povišen, a dominira periferna kongestija. Dakle, zastojni plućni hropci i radiološki znaci kongestije nalaze se u vaskularnom obliku, a u kardijalnom i hropci i radiološki znaci kongestije mogu biti odsutni. Porast tjelesne težine minimalan je u vaskularnom, a značajan u kardijalnom ZS. EF lijeve klijetke je u vaskularnom ZS relativno očuvana, dok je u kardijalnom smanjena. Odgovor na terapiju brz je u vaskularnom obliku, a u kardijalnom sustavna kongestija perzistira unatoč inicijalnom simptomatskom odgovoru (59).

1.1.4. Patofiziološke promjene u zatajivanju srca

ZS je posljedica poremećene mehaničke funkcije srca i najčešće je uzrokovano oštećenjem miokarda. Ono može nastati naglo, kao u slučaju akutnog infarkta miokarda i naglog gubitka funkcionalno sposobnih miocita. Drugi je način postupno oštećenje, koje dovodi do gubitka njegove sposobnosti stvaranja mehaničkih sila i normalnoga kontrahiranja i relaksiranja, kao u slučaju tlačnoga ili volumnog opterećenja. U oba slučaja rezultat oštećenja je smanjena sposobnost srca da djeluje kao crpka. Poremećena funkcija srca dovodi do aktivacije kardijalnih i sustavnih kompenzacijskih mehanizama, što je pokušaj oporavka nastalih hemodinamskih promjena, ali koji zbog niza nepovoljnih učinaka uzrokuju progresiju ZS.

1.1.4.1. Kardijalne promjene u zatajivanju srca

Progresija pogoršanja je bitna značajka ZS. U sistoličkoj disfunkciji lijeve klijetke miociti i ekstracelularni matriks podliježu maladaptivnim promjenama koje dovode do njezinog preoblikovanja („remodeliranja“) (60,61). Oštećena funkcija srca i smanjenje udarnog volumena imaju za posljedicu povećanje teledijastoličkog volumena i tlaka, što u skladu s Frank-Starlingovim zakonom pojača kontrakciju miokarda i povećá udarni volumen. Ovaj se mehanizam aktivira odmah nakon nastanka lezije, a u kroničnim stanjima dodatno ga podržava retencija natrija i vode te venokonstrikcija, što dovodi do povećanja tlakova punjenja lijeve klijetke, ali i porasta plućnoga kapilarnog tlaka i zaduhe. Uz to, zbog retencije natrija i vode u stijenci krvnih žila (i zbog neurohormonalnih učinaka) dolazi do

arteriolarne konstrikcije i povećanoga anterogradnog opterećenja lijeve klijetke, porasta potreba miokarda za kisikom i dodatnog pogoršavanja funkcije srca (62,63).

U odgovoru na hemodinamsko opterećenje moguća su dva obrasca hipertrofije miokarda: koncentrična i ekscentrična. U koncentričnoj dolazi do povećanja poprečnog presjeka miocita (zbog paralelne replikacije miofibrila) pa stijenka postane deblja. Ovakav odgovor vidi se u slučajevima tlačnoga opterećenja srca. Drugačiji je obrazac u volumnom opterećenju, pri čemu povećan dijastolički tlak uzrokuje povećanje dužine miocita (zbog replikacije sarkomera u seriji), što za posljedicu ima dilataciju srčanih šupljina i ekscentričnu hipertrofiju. Međutim, ova adaptacija mehanizmom hipertrofije ograničenog je vijeka.

U bolesnika sa ZS ubrzano je propadanje miocita, što se dodatno intenzivira tijekom akutnog ZS i u bolesnika s koronarnom bolesti i u onih bez nje. Miociti propadaju na dva načina: nekrozom i apoptozom. Nekroza se razvija naglo, kao posljedica ishemije. Za razliku od nje proces apoptoze je postupan, a uzrokovan je ishemijom, mehaničkim opterećenjem, utjecajem katekolamina, angiotenzina II, slobodnih radikala i citokina. Oba procesa rezultiraju gubitkom miocita i pogoršanjem funkcije lijeve klijetke (64).

I porast neurohormonalne aktivnosti potaknut zatajivanjem srca doprinosi promjeni strukture miokarda. Katekolamini, angiotenzin II i endotelin potiču rast stanica i hipertrofiju lijeve klijetke, a pod utjecajem aldosterona, angiotenzina II i endotelina razvija se fibroza miokarda. U ZS mijenja se i sastav ekstracelularnog matriksa. Izvanstanični matriks u funkcionalnom smislu predstavlja skelet za miocite, o kojemu ovisi njihova veličina i oblik. U normalnim uvjetima postoji ravnoteža između matriksnih metaloproteinaza i njihovih tkivnih inhibitora. Prevaga metaloproteinaza uzrokuje razgradnju kolagena i dilataciju lijeve klijetke. U obrnutom slučaju povećanje sinteze kolagena dovodi do fibroze miokarda, što također rezultira poremećajem funkcije lijeve klijetke. Posljedica navedenih zbivanja je promjena veličine i oblika lijeve klijetke, koja se dilatira i postaje više sferična, što je proces označen kao preoblikovanje. Dilatacija lijeve klijetke uzrokuje relativnu mitralnu insuficijenciju, koja progresivno povećava volumno opterećenje, jer „mitralna insuficijencija pogoršava samu sebe“. Povišeni dijastolički tlakovi u ZS remete koronarnu perfuziju uzrokujući subendokardijalnu ishemiju i u odsutnosti koronarne bolesti, što rezultira dodatnim oštećenjem miocita

i slabljenjem mehaničke funkcije srca. Razina troponina u ZS često je povišena, a dodatno se povećava tijekom akutne dekompenzacije, što upućuje na nekrozu miocita (64,65). Tako je posljedica svake dekompenzacije dodatno slabljenje funkcije lijeve klijetke (59,65). Uz to, primjena inotropa i vazodilatatora može rezultirati novim oštećenjem miokarda, pogotovo u bolesnika s ishemičnim ili hiberniranim miokardom (59,65). Naime, mnogi bolesnici s oslabljenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke imaju nekontraktilan, ali vijabilan miokard, bez obzira radi li se o ishemijskoj ili neishemijskoj kardiomiopatiji (66). Pritom je smanjenje kontraktilnosti kompenzacijski mehanizam, zahvaljujući kojemu se smanjuje miokardijalna potrošnja energije i poboljšava preživljenje miocita, ali dodatno smanjuje minutni volumen (59). Porast kontraktilnosti miokarda i pad perfuzijskog tlaka remete ovu ravnotežu pa značajan broj bolesnika ima tijekom primjene dobutamina ili nesiritida povećano oslobađanje troponina kao izraz nekroze miocita (65). Poremećaji električne provodljivosti (blok lijeve grane) remete sinkroniziranost kontrakcija lijeve klijetke, a gubitak atrijskih kontrakcija (u atrijskoj fibrilaciji) doprinosi smanjenom dijastoličkom punjenju lijeve klijetke (4). Dakle, brojni mehanizmi uzrokuju promjenu veličine lijeve klijetke te njezine sistoličke i dijastoličke funkcije (62,63).

1.1.4.2. Neurohormonalne promjene u zatajivanju srca

Nakon početnog oštećenja većinom su bolesnici, barem neko vrijeme, asimptomatski ili imaju blago izražene simptome. Već u asimptomatskoj disfunkciji lijeve klijetke dolazi do trajne aktivacije neurohormonalnog sustava s nepovoljnim učinkom na srce, a u simptomatskoj fazi aktivacija se pojačava (67). Aktivacija se odnosi na adrenergički sustav, renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) i vazopresin. Neurohormonalna aktivacija je pokušaj kompenziranja novonastalog stanja smanjenoga minutnog volumena povećanjem kontraktilnosti miokarda, srčane frekvencije, periferne vazokonstrikcije te retencije soli i vode. Uz to dolazi i do povećanog stvaranja natriuretskih peptida koji potiču diurezu, natriurezu i vazorelaksaciju te inhibiraju učinke RAAS-a, a i adrenomedulin smanjuje ekscitabilnu perifernu vazokonstrikciju. Prevladava aktivacija RAAS-a i adrenergičkoga sustava pa štetni učinci noradrenalina, angiotenzina II i vazopresina uzrokuju preoblikovanje lijeve klijetke i pogoršavanje stanja. Premda joj je svrha povećanje minutnoga volumena i održavanje perfuzije tkiva, neurohormonalna aktivacija ubrzava progresiju bolesti i skraćuje život bolesnika.

Odgovorna je za većinu simptoma, neprimjerena i štetna (62,63). Učinak β -blokatora, ACE-inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora (BAR) i antagonista mineralokortikoidnih receptora (AMR) na produženje života posredno pokazuje da povećana neurohormonalna aktivnost ima važnu ulogu u patogenezi simptomatskoga ZS (68).

1.1.4.2.1. Aktivacija simpatičkoga (adrenergičkoga) sustava

U ranoj fazi ZS dolazi do porasta aktivnosti simpatičkoga i smanjenja aktivnosti parasimpatičkog sustava (62,63,69,70). Vjerojatan mehanizam je smanjena stimulacija baroreceptora lijeve klijetke, karotidnoga sinusa, luka aorte i renalnih aferentnih arteriola zbog smanjenoga udarnog volumena, nižega krvnog tlaka, smanjene renalne perfuzije i perifernoga vaskularnog otpora. Serumska razina noradrenalina je povišena i korelira s težinom kardijalne disfunkcije i visinom smrtnosti u ZS, što se može iskoristiti u prognostičke svrhe (71,72). Međutim, u uznapredovalom ZS zalihe noradrenalina u miokardu se smanje, a smanji se i gustoća β -receptora (što se označava kao „fenomen iscrpljenosti“).

Simpatički sustav u ZS ima hemodinamske, toksične i tubularne učinke. Noradrenalin ubrzava rad srca, povećava kontraktilnost miokarda, uzrokuje vazokonstrukciju (arterijsku i vensku) i retenciju natrija i vode pa se tako, kroz ograničeno razdoblje, povećava minutni volumen. Usporedno s tim rastu i energetske potrebe miokarda što može pogoršati ishemiju, pogotovo u slučaju postojanja koronarne bolesti. Povećan anterogradni otpor dodatno opterećuje lijevu klijetku i povećava potrebe za kisikom. Uz to, katekolamini imaju izravan toksični učinak na miokard potičući hipertrofiju i apoptozu miocita. Izrazita prevaga simpatičke aktivnosti nad parasimpatičkom dovodi do električne nestabilnosti i povećava sklonost aritmijama. Konstrukcijom aferentne arteriole glomerula noradrenalin uzrokuje smanjenje glomerularnog protoka i filtracije, a izravnim učinkom na proksimalne tubule povećava retenciju natrija i vode. Također, povećana simpatička aktivnost potiče oslobađanje renina te tako doprinosi daljnjoj aktivaciji RAAS-a (73,62,63).

1.1.4.2.2. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Iako simpatikus potiče oslobađanje renina, ova dva sustava uglavnom su neovisno regulirana. Aktivacija RAAS-a u ZS uslijedi kasnije u odnosu na adrenergički sustav (74). Ovaj sustav igra

ključnu ulogu u održavanju ravnoteže vode i elektrolita te volumena krvi (75). Proces započinje oslobađanjem renina iz jukstaklomerularnog aparata bubrega. Djelovanjem renina na angiotenzinogen (sintetiziran u jetri) nastaje inaktivni angiotenzin I, iz kojega pod utjecajem konvertaze angiotenzina (ACE) nastaje angiotenzin II. Povećano oslobađanje renina stimulirano je padom perfuzijskog tlaka (pri čemu se smanji rastezanje aferentne arteriole glomerula), renalnim intersticijskim edemom i porastom hidrostatskog tlaka u Bowmanovoj čahuri (s posljedičnim smanjenjem glomerularne filtracije zbog kompresije kapilara) te smanjenim dotokom natrija do 'macula-e densa-e', a uz to i povećanom simpatičkom stimulacijom (75). Angiotenzin II se može sintetizirati i neovisno o reninu, učinkom kalikreina i katepsina G, koji iz angiotenzinogena dovode do stvaranja angiotenzina I. Može nastati i neovisno o konvertazi, djelovanjem kimaze na angiotenzin I.

Angiotenzin II uzrokuje umjerenu konstrikciju aferentne i jaku konstrikciju eferentne arteriole glomerula, smanjenje renalnog protoka i glomerularne filtracije. Uz to, kontrakcijom mezangijalnih stanica smanjuje filtracijsku površinu glomerula, što dodatno smanjuje glomerularnu filtraciju. U teškom ZS jaka konstrikcija eferentne arteriole (što dovede do porasta tlaka u kapilarama glomerula) pomaže održati glomerularnu filtraciju unatoč smanjenoj perfuziji bubrega. Naime, glomerularna filtracija više ovisi o tlaku nego o protoku (73). Dugoročno, većina njegovih učinaka u ZS je nepovoljna. Djeluje vezivanjem za receptore AT_1 i AT_2 . Preko receptora AT_1 uzrokuje vazokonstrikciju, proliferaciju glatkih mišićnih stanica, hipertrofiju miocita, apoptozu i nekrozu miocita, oslobađanje noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka, oslobađanje endotelina i vazopresina, retenciju natrija i vode, a stimulacijom kore nadbubrežne žlijezde (zona glomerulosa) potiče oslobađanje aldosterona. Preko AT_2 receptora izaziva vazodilataciju, natriurezu i oslobađanje bradikina te antiproliferativni učinak (62,63,74,76-79). Retencija natrija i vode jednim je dijelom posljedica izravnog učinka angiotenzina II (u proksimalnim tubulima), a drugim posrednog učinka preko aldosterona (u sabirnim kanalima). Učinci aldosterona u ZS također su nepovoljni: reapsorpcija natrija (u zamjenu za kalij) i vode, povećanje aktivnosti upalnih citokina, tkivnoga ACE i ekspresije receptora AT_1 , disfunkcija endotelnih stanica, smanjenje dušičnog oksida, poticanje sinteze proteina u miocitima i hipertrofije miokarda, poticanje sinteze kolagena s posljedičnom fibrozom miokarda, bubrega i krvnih žila, poticanje oksidativnog stresa i smrti miocita te smanjeno stvaranje progenitornih

endotelnih stanica (62,63,80). Aktivnost aldosterona u ZS je perzistentna. Naime, u zdravih osoba visoke doze mineralokortikoida povećaju retenciju natrija pa se volumen izvanstanične tekućine povećava. Nakon toga retencija natrija prestane, jer povećana količina natrija dolazi u sabirne kanale, gdje je mjesto djelovanja aldosterona. Tako se ponovno uspostavi stanje ravnoteže, a opisani mehanizam je poznat kao „bijeg od mineralokortikoidne retencije natrija“. Za razliku od zdravih, u bolesnika sa ZS nema bijega od aldosteronske retencije natrija. Uzrok tome je povećana reapsorpcija natrija u proksimalnim tubulima pod utjecajem noradrenalina i angiotenzina II, zbog čega se smanji količina natrija koja dolazi u sabirne kanale i aktivnost aldosterona perzistira (79).

1.1.4.2.3. Vazopresin

Vazopresin (arginin, antidiuretski hormon) se sintetizira u hipotalamusu, a pohranjuje u stražnjem režnju hipofize. Ima antidiuretski i vazokonstriksijski učinak. Temeljna funkcija mu je održavanje osmolarnosti plazme, ali ima značajnu ulogu i u regulaciji funkcije bubrega i kardiovaskularnoga sustava, u fiziološkim i patofiziološkim stanjima (62,63,81-83). Regulira reapsorpciju vode, osmolarnost plazme, krvni tlak i volumen, kontraktilnost vaskularnih glatkih mišićnih stanica i staničnu proliferaciju, potiče agregaciju trombocita i oslobađanje čimbenika koagulacije (84,85).

Učinci vazopresina manifestiraju se njegovim vezivanjem za receptore V_{1A} , V_{1B} i V_2 . Prvi se nalaze u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, u miokardu, u kori nadbubrežne žlijezde, trombocitima, limfocitima i monocitima (86). Receptori V_{1B} nađeni su u prednjem režnju hipofize, a receptori V_2 se nalaze u epitelnim stanicama sabirnih kanala bubrega (62,63,75,81,87). Dva su puta za oslobađanje vazopresina: osmotski i neosmotski. Glavni poticaj za lučenje vazopresina je promjena osmolarnosti plazme (osmotski put), što dovodi do stimulacije osmoreceptora u supraoptičkoj i paraventricularnoj jezgri hipotalamusa. I malo povećanje osmolarnosti (od oko 1%) stimulira oslobađanje vazopresina (88). Antidiuretski učinak vazopresina manifestira se njegovim vezivanjem za receptore V_2 . Transport vode kroz lipidnu staničnu membranu omogućuju akvaporinski kanali, koji se nalaze u staničnim vezikulama sabirnih kanala. Vezivanjem za receptore V_2 vazopresin potiče fuziju vezikula s luminalnom membranom, što povećava permeabilnost za vodu i njenu reapsorpciju (81-83).

Drugi put oslobađanja vazopresina je neosmotski. Odvija se preko stimulacije baroreceptora, a aktivira se na značajne promjene volumena krvi (od oko 10%). Stimulacija receptora V_{1A} dovodi do vazokonstrikcije u perifernoj i koronarnoj cirkulaciji i može doprinositi hipertrofiji miokarda i preoblikovanju lijeve klijetke (81-83). Uz to, povećava se i oslobađanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde (89). Preko receptora V_{1B} povećava se oslobađanje adrenokortikotropnog hormona, koji utječe na razinu aldosterona u krvi (75).

U fiziološkim uvjetima oslobađanje vazopresina odvija se preko osmotskog puta, a u ZS raste uloga neosmotskog puta (81-83). Noradrenalin i angiotenzin II također stimuliraju oslobađanje vazopresina (75).

U ZS razine vazopresina su neprimjereno povišene i upućuju na lošu prognozu (84,90). Pod njegovim utjecajem povećana je reapsorpcija vode u sabirnim kanalima, što dovodi do hipervolemijske hiponatriemije (81,84,85,91). Uz to, stimulacija receptora V_{1A} uzrokuje hipertrofiju lijeve klijetke i vazokonstrikciju, što povećava opterećenje lijeve klijetke i doprinosi progresiji ZS (81). Iako blokada receptora V_2 ublažava simptome i znake ZS, ne mijenja prirodni tijek bolesti (92).

1.1.4.2.4. Endotelin

Endotelin je jedan od najjačih vazokonstriktora. Postoje tri endotelinska peptida, a dominantan je endotelin-1. Stvaraju ga endotelne stanice, ali i kardijalni miociti pa i druge stanice. U humanom miokardu postoje dva tipa endotelinskih receptora: A i B. Stimulacija receptora A uzrokuje proliferaciju i kontrakciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica, vazokonstrikciju, patološku hipertrofiju, povećanu kontraktilnost i fibrozu klijetki i krvnih žila. Uz to, endotelin-1 potencira učinak drugih neurohormona (93). Nasuprot tome, stimulacijom receptora B povećava se klirens endotelina-1, otpuštanje dušičnog oksida i prostaciklina. U eksperimentalnim uvjetima noradrenalin, angiotenzin II, trombin i citokini pojačavaju oslobađanje endotelina iz endotelnih stanica. U bolesnika sa ZS povećana je koncentracija endotelina-1 u krvi, a razine mu koreliraju s ishodom bolesti (63,94,95).

1.1.4.2.5. Korekcijski mehanizmi u neurohormonalnoj aktivaciji

Dio neurohormonalnog odgovora na novonastalo stanje u ZS je i aktivacija korekcijskoga sustava, odnosno povećano oslobađanje tvari koje ublažavaju spomenute učinke adrenergičkog sustava, RAAS-a, vazopresina i endotelina. U takve spadaju natriuretski peptidi i adrenomedulin.

1.1.4.2.5.1. Natriuretski peptidi

Natriuretski peptidi rasterećuju srce učinkom na bubrege i perifernu cirkulaciju. Imaju vazodilatacijske učinke, pogotovo na venski sustav, potiču natriurezu i diurezu. Inhibiraju oslobađanje renina i aldosterona pa smanjuju aktivnost RAAS-a, a vjerojatno i simpatičkoga sustava, vazopresina i endotelina (62,63,96). Oslobađaju se iz ventrikula i atriya kao odgovor na rastezanje njihovih stijenki. Moždani natriuretski peptid (BNP) se oslobađa iz klijetki zdravih osoba i bolesnika sa ZS, a atrijski u zdravih iz atriya, a u ZS i iz atriya i iz ventrikula. Prekursor pre-prohormon BNP nastaje u miocitima i cijepa se do prohormona BNP, koji se u uvjetima hemodinamskog stresa oslobađa u cirkulaciju. Pod utjecajem korina (cirkulirajuća endoproteaza) prohormon BNP puca u dva dijela: bioaktivni BNP i inaktivni NT-proBNP (97). Određivanje natriuretskih peptida zauzelo je važnu ulogu u rutinskom radu u procjeni težine i prognoze ZS, pri čemu se zbog veće stabilnosti i duže prisutnosti u cirkulaciji češće koristi određivanje inaktivnoga fragmenta NT-proBNP (62). Vrijednosti su mu veće u žena nego muškaraca, u starijih osoba i u onih s lošijom bubrežnom funkcijom, a niže u debelih (tzv. „natriuretski hendikep“) (98,99). U uznapredovalom ZS učinci natriuretskih peptida na bubrege slabe pa učinci RAAS-a postaju izraženiji (63).

1.1.4.2.5.2. Adrenomedulin

Adrenomedulin je vazodilatacijski peptid koji nastaje u srži nadbubrežne žlijezde, srcu, krvnim žilama, bubrezima i plućima (62,100). Receptori za adrenomedulin nalaze se u brojnim tkivima, najviše u endotelnim stanicama i vaskularnim glatkim mišićnim stanicama. U ZS koncentracija u cirkulaciji mu je povećana i korelira s težinom poremećaja (101). Ima vazodilatacijski i natriuretski učinak, a tlačno i volumno opterećenje srca stimuliraju njegovo stvaranje (102). Uloga mu je smanjivati ekscesivnu

perifernu vazokonstrikciju. Smanjuje krvni tlak, povećava minutni volumen, poboljšava funkciju bubrega i suprimira plazmatski aldosteron (62).

1.1.4.3. Uloga oksidativnog stresa i upale u zatajivanju srca

Središnju ulogu u održavanju vaskularne homeostaze igra dušični oksid (62). Nastaje djelovanjem endotelne sintetaze (a uz nju postoje još 2 oblika: neuronska i inducibilna sintetaza dušičnog oksida) (103). Dušični oksid djeluje vazoprotektivno i antiaterosklerotski. Ima vazodilatacijski, antioksidativni i protuupalni učinak, smanjuje adhezivnost i agregaciju trombocita te adhezivnost endotela za monocite, potiče angiogenezu, suzbija proliferaciju glatkih mišićnih stanica i ima antifibrotički učinak (103,104). Stvaranje dušičnog oksida smanjuje se sa starenjem, ali i u brojnim drugim stanjima, među kojima je i ZS. U bolesnika sa ZS smanjena je o endotelu ovisna dilatacija perifernih i koronarnih krvnih žila, što dovodi do smanjenja tkivne perfuzije (105). Pritom postoje razlike ovisne o etiologiji ZS. U onih s ishemijskom etiologijom disfunkcija je generalizirana, tj., zahvaća arterije i vene, koronarne, pulmonalne i periferne žile. U ZS neishemijske etiologije poremećaj zahvaća koronarne arterije, a ostale mogu (u većoj ili manjoj mjeri) biti pošteđene. Izgleda da je razlika uzrokovana češćim komorbiditetom (šećerna bolest) u onih s ishemijskom bolesti srca (106). Povećana produkcija dušičnog oksida potaknuta inducibilnim oblikom sintetaze ima nepovoljne učinke. U normalnim se uvjetima inducibilna sintetaza dušičnog oksida ne nalazi u miokardu, ali se pod utjecajem upalnih citokina može sintetizirati u praktički svim stanicama srca, a njezina povećana aktivnost dovodi do stvaranja slobodnih radikala i slabljenja miokarda (62,63,107).

1.1.4.3.1. Oksidativni stres

Oksidativni stres je stanje u kojemu produkcija slobodnih radikala (superoksidni anion, vodikov peroksid, hidroksilni radikali) nadilazi kapacitet endogenoga antioksidativnog sustava (63). Poremećaj ravnoteže može rezultirati štetnim učincima na funkciju endotela i progresiju ZS (108,109). Slobodni radikali nastaju kao normalan produkt aerobnog metabolizma. U miokardu nastaju djelovanjem NADPH-oksidade i ksantin-oksidade, a superoksid-dizmutaza i glutation-peroksidaza su najvažnije sastavnice antioksidativnog sustava. U ZS regulacija ksantin-oksidade i NADPH-oksidade je

podignuta, a razina oksidativnog stresa je povišena zbog utjecaja adrenergičkog sustava, angiotenzina II, aldosterona, endotelina-1 i upalnih citokina (63,110-113). Najlakše dostupan pokazatelj aktivnosti oksidativnog stresa je mokraćna kiselina. Nastaje u završnoj fazi metabolizma purina, pod utjecajem ksantin-oksidge koja katalizira pretvorbu hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu. Pritom se u obje faze stvaraju i slobodni radikali pa mokraćna kiselina može poslužiti kao indirektni pokazatelj razine oksidativnog stresa. Povišena koncentracija mokraćne kiseline u bolesnika sa ZS upućuje na loš ishod (114-117).

Slobodni radikali potiču hipertrofiju i apoptozu miocita, proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena te smanjuju kontraktilnost miokarda, a u krvnim žilama smanjuju aktivnost sintetaze dušičnog oksida i inaktiviraju dušični oksid (62,63,111,118). Uz to, oksidirani proteini (α -1-antitripsin, fibrinogen) uzrokuju smrt endotelnih stanica (119). Posljedična endotelna disfunkcija doprinosi smanjenju perfuzije miokarda i perifernih tkiva te intoleranciji napora pa se zatvara začarani krug: ZS potiče oksidativni stres, a njegove posljedice pogoršavaju ZS.

1.1.4.3.2. Upala u zatajivanju srca

Pretpostavlja se da i upala doprinosi progresiji ZS. U ZS povećana je razina proupalnih citokina (čimbenik tumorske nekroze-TNF- α , interleukin-1, interleukin-6, interleukin-18) i nespecifičnog pokazatelja upalne aktivnosti C-reaktivnog proteina (CRP). Vjerojatno je to posljedica mezenterijalnoga venskog zastoja, koji dovodi do translokacije bakterijskih endotoksina iz crijeva, a oni stimuliraju monocite na stvaranje citokina (120,121). Uz to, do aktivacije monocita na produkciju citokina dolazi i zbog hipoperfuzije skeletne muskulature u uvjetima ZS. Monociti imaju ključnu ulogu u upalnom procesu i oni su glavni izvor citokina (122). Izgleda da i miokard može stvarati citokine, a katekolamini mogu povećati ovu produkciju (62). Citokini uzrokuju apoptozu i nekrozu miocita (123). Pod utjecajem interleukina-6 hepatociti stvaraju CRP. Vjerojatno CRP ima i uzročnu ulogu u razvoju ZS, jer štetno djeluje na vaskularni endotel: smanjuje oslobađanje dušičnog oksida, a povećava stvaranje endotelina-1 (124). TNF- α uzrokuje dilataciju lijeve klijetke aktivacijom

matriksnih metaloproteinaza koje razgrađuju kolagen. Međutim, antagonisti TNF- α nisu usporili progresiju ZS (117,125).

1.1.4.4. Interakcija mehanizama pokrenutih zatajivanjem srca

Iako su sustavi pokrenuti ZS uglavnom neovisno regulirani, među njima postoje i međusobni utjecaji u vidu poticanja ili potiskivanja. Glavni poticaj za oslobađanje renina i aktivaciju RAAS-a su hemodinamske promjene, ali i noradrenalin potiče oslobađanje renina (62,63). Isto tako angiotenzin II preko receptora AT₁ povećava oslobađanje noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka (62,63,76). Noradrenalin, angiotenzin II i citokini dovode do povećanoga oslobađanja endotelina-1 iz endotelinih stanica, a angiotenzin II uz to stimulira i oslobađanje vazopresina te aldosterona (63). Vazopresin također potiče oslobađanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde (89). Na drugoj strani natriuretski peptidi inhibiraju oslobađanje renina i aldosterona, a vjerojatno i vazopresina i endotelina-1 (62,63,96). I adrenomedulin smanjuje oslobađanje aldosterona (62). Katekolamini povećavaju stvaranje citokina u miokardu (62). Angiotenzin II, aldosteron, endotelin-1 i citokini povećavaju oksidativni stres (53,62,63,80,110-112), a slobodni radikali inaktiviraju dušični oksid (54,56,110). Postoji, dakle, složena međuovisnost aktiviranih sustava s prevagom nepovoljnih, koji i određuju sudbinu bolesnika.

Zatajivanjem srca pokrenuta neurohormonalna aktivacija vraća se poput bumeranga inicijatoru promjena i zatvara se začarani krug samoodržavanja i samopogoršavanja slabosti srca. Slična interakcija postoji i na razini odnosa između srca i pluća. Povećanje plućne kongestije rezultira hipoksemijom, a pri vrijednostima saturacije arterijske krvi <90% miokard ne dobiva adekvatnu količinu kisika. U područjima s od ranije graničnom opskrbom nastaje ishemija i funkcija srca se pogoršava. Na drugoj strani, smanjena oksigenacija u plućima izaziva pulmonalnu vazokonstrikciju s posljedičnim opterećenjem desne klijetke. U svezi s tim promjenama slijedi razvoj metaboličke acidoze koja dodatno ugrožava funkciju srca (54).

1.1.4.5. Kardio-renalni sindrom

Kardio-renalni sindrom je poremećaj funkcije srca i bubrega, pri čemu primarna disfunkcija jednoga od njih inducira sekundarnu disfunkciju drugoga (126). Radi se, dakle, o uzajamnoj dvosmjernoj vezi pogoršavanja funkcije obaju organa. Uzroci pogoršanja bubrežne funkcije u ZS su smanjena perfuzija bubrega zbog oštećene sistoličke funkcije lijeve klijetke i venska kongestija zbog zatajivanja desne klijetke. Uz to, vaskularni učinci povećane neurohormonalne aktivnosti u ZS utječe i na renalnu funkciju. Konstrikcija aferentne arteriole dovodi do smanjenja intraglomerularnoga kapilarnog tlaka. Iako konstrikcija eferentne arteriole djelomično kompenzira nastale promjene, glomerularna filtracija se smanji i metabolički produkti se retiniraju. Blago oštećenje bubrežne funkcije (definirano kao serumski kreatinin $>88,4$ mmol/L) nalazi se u 63% slučajeva ZS, a umjereno do teško (kreatinin $\geq 132,6$ mmol/L) u 29% slučajeva. (127). U bolesnika sa ZS i kombinacijom niskoga sistoličkog tlaka (<110 mmHg) s povišenim centralnim venskim tlakom (>15 cm H₂O) glomerularna filtracija je značajno smanjena (128), jer je perfuzija bubrega određena razlikom između srednjega arterijskog tlaka i centralnoga venskog tlaka (129). Zbog smanjenja glomerularne filtracije retencija natrija i vode se dodatno povećava, s nepovoljnim učinkom na srce (130). Hipoperfuzija bubrega uzrokovana disfunkcijom lijeve klijetke i venskom kongestijom aktivira adrenergički sustav i RAAS, s pogubnim učincima na miokard (tahikardija, vazokonstrikcija, retencija natrija i vode, hipervolemija, porast tlačnoga i volumnog opterećenja, toksični učinci noradrenalina i angiotenzina II, povećano stvaranje upalnih citokina koji doprinose progresiji kardijalne i renalne disfunkcije). Tubularni učinci noradrenalina, angiotenzina II, vazopresina i aldosterona također doprinose retenciji natrija i vode. Daljnje pogoršanje funkcije srca dodatno stimulira RAAS te se između srca i bubrega zatvara „circulus vitiosus“, s pogoršanjem funkcije jednoga i drugog organa. Posljednjih se godina navodi i deficit vitamina D kao moguća poveznica između zatajivanja bubrega i ZS (131). I primijenjena terapija, pogotovo (najčešće neizbježni) diuretici Henleove petlje, može imati negativan učinak na bubrežnu funkciju smanjenjem cirkulirajućeg volumena, perfuzije bubrega i glomerularne filtracije, uz dodatnu stimulaciju RAAS-a (132). Blokatori RAAS-a također mogu uzrokovati smanjenje glomerularne filtracije, koje obično nije veliko i najčešće ne zahtijeva obustavu terapije. Tijekom hospitalizacije dođe do pogoršanja bubrežne funkcije u 20-30% pacijenata, a ubrzo po otpustu u još

oko 20% (133-136). Međutim, i u kasnom posthospitalnom razdoblju (6-12 mjeseci nakon otpusta) može se očekivati pogoršanje renalne funkcije (u oko 9% bolesnika) s nepovoljnim utjecajem na ishod (137). Zato je poremećaj bubrežne funkcije snažan prediktor lošeg ishoda u bolesnika sa ZS i koristi se u prognostičke svrhe. Pri blagoj renalnoj disfunkciji smrtnost je u razdoblju praćenja ≥ 1 godine bila 38%, u onih s umjerenom do teškom 51%, dok je u onih bez oštećenja bubrežne funkcije bila 24% (127). Vrijedi i obrnuto: u bolesnika s primarnom bolesti bubrega povećan je rizik pojave kardiovaskularnih bolesti i u njih je veća vjerojatnost smrti zbog kardiovaskularnih uzroka nego od zatajenja bubrega (138).

1.1.4.6. Kardio-reno-anemijski sindrom

Uz poremećaj bubrežne funkcije u ZS često je pridružena i anemija pa se stanje označava kao kardio-reno-anemijski sindrom. Između svih triju komponenata sindroma postoji uzročno-posljedična veza sa sinergijskim učinkom na pogoršanje kakvoće života i loš ishod (139-141). Učestalost anemije u kardioresrenalnom sindromu je oko 40% (30-45%) (142,143,144), a u teškom ZS se penje na gotovo dvostruko veću vrijednost (141). Anemija je posljedica nepovoljnih učinaka ZS i poremećaja bubrežne funkcije. Stvaranje eritropoetina u ZS je povećano (iako neprimjereno težini anemije), ali je odgovor koštane srži na eritropoetin smanjen pod utjecajem upalnih citokina, čija je produkcija povećana u bubrežnom zatajivanju i ZS (145). Apsorpcija željeza, folata i vitamina B₁₂ smanjena je zbog edema probavnog sustava. Pod utjecajem interleukina-6 povećano je stvaranje hepcidina, koji preko inhibicije feroportina koči apsorpciju željeza u crijevu i njegovo oslobađanje iz makrofaga. Angiotenzin II je stimulator eritropoeze pa ACE-inhibitori i BAR također doprinose nastanku anemije. Disfunkcija trombocita u kroničnom bubrežnom zatajivanju i korištenje antitrombotika pogoduju okultnom krvarenju iz probavnog sustava, a retencija tekućine u ZS dovodi do hemodilucije. Anemija doprinosi pogoršanju kardijalne i renalne funkcije pa se stvara začarani krug uzajamnog održavanja i pogoršavanja svih triju sastavnica sindroma. Zbog tkivne hipoksije uzrokovane anemijom dolazi do vazodilatacije i pada arterijskog tlaka, što dodatno stimulira neurohormonalni sustav sa svim nepovoljnim učincima na funkciju srca i bubrega. (145,146-149). Nepovoljan učinak svih sastavnica sindroma manifestira se izrazitim povećanjem smrtnosti. U skupini bez anemije, kronične bubrežne

disfunkcije i kongestivnog ZS godišnja smrtnost bila je 4%. U onih s anemijom ili bubrežnom disfunkcijom bila je 8%, a u bolesnika sa ZS 13%. U skupini sa sva 3 komorbidna stanja bila je 23% (150). Sastavljeni rizik (smrt i hitna transplantacija srca) bio je 2,2 puta veći u skupini s kardio-reno-anemijskim sindromom u odnosu na one s normalnim hemoglobinom i očuvanom bubrežnom funkcijom (151). Transfuzija krvi pogoršava ishod u ovih bolesnika (152). Prema novijim spoznajama, već sam deficit željeza ima nepovoljan utjecaj na ishod u ZS, bez obzira postoji li pritom anemija ili ne, a (i.v.) nadoknada željeza doprinosi oporavku kardijalne funkcije (153).

1.1.5. Klinička procjena zatajivanja srca

Prvi cilj obrade bolesnika s akutnim ZS je utvrditi da se uistinu radi o ZS, odnosno da u podlozi tegoba ne leže drugi razlozi. Dijagnoza ZS temelji se na prisutnosti simptoma (dispneja u naporu ili mirovanju, noćni kašalj, klonulost, zamor, gubitak teka) i znakova ZS (plućna kongestija, pleuralni izljev, povišen jugularni venski tlak, zastojna jetra, hepatjugularni refluks, ascites, periferni edemi, tahipneja, tahikardija, treći srčani ton, šum, kardiomegalija) te objektivnom dokazu abnormalne strukture ili funkcije srca u mirovanju (abnormalan ehokardiografski nalaz, elektrokardiogram, rendgenska snimka grudnih organa, povišene vrijednosti natriuretskih peptida) (4,8). Brza dijagnoza uvjet je za brzo uvođenje primjerenoga liječenja, što može utjecati i na dužinu hospitalnoga boravka i na ishod bolesti. Jednako je važno utvrditi uzrok akutnog ZS, o čemu također može ovisiti izbor terapije (primjerice, u bolesnika s mitralnom stenozom za razliku od bolesnika s hipertenzivnim ZS). U većine bolesnika moguće je utvrditi i precipitirajući čimbenik koji prethodi manifestaciji ZS. Obično je to egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti s pneumonijom ili bez nje, nekontrolirana arterijska hipertenzija, ishemija miokarda, aritmije i nepridržavanje preporučenih mjera liječenja, to jest kršenje dijete i izostavljanje lijekova (33-36). Procjena rizika hospitalne smrti može biti korisna u odlučivanju o mjestu prijama (odjel ili jedinica intenzivne skrbi), nadzoru i liječenju. Dugoročna posthospitalna prognoza može doprinijeti prepoznavanju bolesnika koji zahtijevaju češće kontrole i intenzivnije praćenje.

1.1.5.1. Simptomi zatajivanja srca

Kongestija je dominantna značajka akutnoga ZS pa se bolesnici obično prezentiraju simptomima pogoršanja retencije tekućine, zamora i slabog podnošenja napora (8,22,34,57,59,62,63). Dispneja pri malom naporu, ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja upućuju na povišene tlakove punjenja lijevoga srca. Pritom ortopneja pokazuje najbolju korelaciju s povišenim plućnim kapilarnim tlakom (154). Međutim, u kroničnom ZS bolesnici često dobro podnose ležeći položaj unatoč relativno visokom tlaku punjenja (136). Povišeni tlakovi punjenja desnoga srca uzrokuju nelagodu u trbuhu, brzi nastup osjećaja sitosti nakon malog obroka, mučninu ili povraćanje.

Ostali simptomi ZS manje su specifični. Zamor, osjećaj hladnoće, smetnje koncentracije mogu biti posljedica smanjenoga minutnog volumena, ali i drugih poremećaja. Prema podacima o podnošenju napora težina ZS se dijeli u 4 razreda klasifikacije NYHA (4). Međutim, procjena je podložna dvostrukoj subjektivnosti, sa strane bolesnika i sa strane liječnika.

1.1.5.2. Znaci zatajivanja srca

U fizikalnom nalazu dominiraju znaci vezani uz kongestiju, a znaci smanjenoga minutnog volumena su manje specifični. Zastojni plućni hropci nalaze se uz povišene tlakove punjenja lijeve klijetke. Međutim, nalaz je nespecifičan i upućuje na povišen plućni kapilarni tlak ako postoje i drugi znaci povišenih tlakova punjenja. Pouzdaniji su pokazatelj u akutnom obliku ZS i u ZS s očuvanom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke. U kroničnom ZS, zbog povećane limfne drenaže mogu biti odsutni u većine (do u 80%) bolesnika (136,154-156). Porast tlaka pri promjeni položaja iz ležećega u stojeći i promjene tlaka pri Valsalvinom manevru (izostanak „prebačaja“ u fazi otpuštanja pri lakše povišenim tlakovima punjenja lijeve klijetke i „znak kvadrata“ pri jače povišenim tlakovima) te izostanak porasta frekvencije u fazi napinjanja Valsalvinog manevra upućuju s velikom vjerojatnošću na povišene tlakove punjenja lijevoga srca (136,156-158). Mukli treći ton pokazatelj je sistoličke disfunkcije lijeve klijetke. Naglašena pulmonalna komponenta drugog tona upućuje na povišen tlak u plućnoj arteriji. Postoji dobra korelacija između sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji i plućnoga kapilarnog tlaka, pri čemu je tlak u plućnoj arteriji oko dva puta veći od plućnoga kapilarnog tlaka

(156). U većine bolesnika je dobra i korelacija između tlakova u desnom atriju i plućnoga kapilarnog tlaka. Tlak u desnom atriju >10 mmHg upućuje na plućni kapilarni tlak >22 mmHg (159).

Jugularni venski tlak je najpouzdanija metoda za procjenu tlaka u desnom atriju, pogotovo u kombinaciji s hepato-jugularnim refluksom. Tlak u desnom atriju (u mmHg) iznosi $\frac{3}{4}$ jugularnoga venskog tlaka (u cm) određenog kao vertikalna udaljenost od vrha pulzacija jugularne vene do sternalnog kuta uz dodatak od 5 cm (što je distanca od desnog atrija do sternalnog kuta) (136,155,156,159,160). Periferni edemi (obično udruženi s porastom tjelesne težine) vide se u oko 50% bolesnika s povišenim tlakovima punjenja. Međutim, i ovaj znak je nespecifičan, jer se nalazi i u bolestima drugih organa. Upućuje na zatajivanje desnoga srca (koje je najčešće posljedica zatajivanja lijevog srca) samo kada je udružen s distenzijom jugularnih vena (136,154,159,160).

Znaci smanjene perfuzije rjeđe su prisutni. Pulsus alternans upućuje na teže oštećenje srca. Smanjenje proporcionalnog tlaka pulsa $[(\text{sistolički tlak}-\text{diastolički tlak})/\text{sistolički tlak}]$ na $<25\%$ upućuje na srčani indeks $\leq 2,2$ L/min/m² (154,156,161).

Za brzu kategorizaciju hemodinamskog stanja korisna je procjena temeljena na prisutnosti/odsutnosti kongestije i adekvatne perfuzije. Kombiniranjem obilježja *suh* (za odsutnost kongestije), *topao* (za adekvatnu perfuziju), *vlažan* (za prisutnu kongestiju: ortopneja, povišen jugularni venski tlak, hepato-jugularni refluks, zastojni plućni hroci, treći ton, naglašena pulmonalna komponenta drugog tona, abnormalan odgovor tlaka na Valsalvin manevar, zastojna jetra, edemi, ascites) i *hladan* (za neprimjerenu perfuziju: hladni ekstremiteti, pulsus alternans, smanjen proporcionalni tlaka pulsa, smetnje u mentalnim aktivnostima, pogoršanje bubrežne funkcije, progresivna oligurija, simptomatska hipotenzija na ACE-inhibitore) može se bolesnike podijeliti u 4 kategorije označene kao 'suh i topao', 'vlažan i topao', 'suh i hladan' i 'vlažan i hladan'. Podjela je korisna u procjeni težine stanja i izboru terapije, a ima i prognostičku vrijednost. U skupini 'vlažan i topao' rizik smrti u prvoj godini je 2 puta veći, a u skupini 'vlažan i hladan' veći je 2,5 puta u odnosu na bolesnike iz skupine 'suh i topao' (8,156,162).

1.1.5.3. Laboratorijska dijagnostika zatajivanja srca

Elektrokardiogram (EKG), rendgenska snimka grudnih organa i ehokardiografski pregled temelj su laboratorijske dijagnostike u ZS. Više biokemijskih parametara, pogotovo pokazatelji bubrene funkcije, daje uvid u težinu ZS i prognozu ishoda.

1.1.5.3.1. Elektrokardiogram

Pored dijagnostike aritmija (koje su čest precipitirajući čimbenik u ZS), EKG pruža uvid u recentne ili kronične promjene koronarne cirkulacije (akutni koronarni sindrom, znaci ranijeg infarkta miokarda). EKG znaci hipertrofije lijeve klijetke mogu upućivati na etiologiju ZS (arterijska hipertenzija, aortalna stenoza, hipertrofijska kardiomiopatija), što valja dovesti u svezu s fizikalnim i/ili ehokardiografskim nalazom. I nalaz bloka grane može, u okviru kliničke slike, upućivati na etiologiju ZS (4). U pacijenata sa sumnjom na ZS normalan EKG ima značajnu negativnu dijagnostičku vrijednost. U onih s akutnom simptomatologijom i normalnim EKG-om vjerojatnost ZS je manja od 2%, a u onih s kroničnim tegobama ta je vjerojatnost manja od 10-14% (4).

1.1.5.3.2. Rendgenska snimka grudnih organa

Rendgenska snimka grudnih organa pokazuje veličinu i konfiguraciju srca, postojanje plućne kongestije (s kranijalnom redistribucijom cirkulacije, uz Kerleyeve B crte kao znak otežane limfne drenaže), pleuralni izljev. Karakteristične promjene konfiguracije srca mogu upućivati na valvularnu bolest kao uzrok ZS. Smanjenje retrosternalnog prostora uz pojačanu prozračnost dijelova pluća govori protiv ZS i upućuje na plućnu emboliju kao razlog dispneji. Kongestija upućuje na visok plućni kapilarni tlak. Pri normalnom rendgenološkom nalazu pluća kongestija nije vjerojatna. Ipak, može biti odsutna u bolesnika s kroničnim ZS (136). Nalaz pulmonalnog infiltrata može objasniti razlog pogoršanja ZS (precipitirajući čimbenik) ili razjasniti uzrok nejasne dispneje (4).

1.1.5.3.3. Ehokardiografija

Ehokardiografija omogućava uvid u morfološke i funkcionalne promjene srca te se koristi u evaluaciji i praćenju bolesnika sa ZS. Omogućava analizu sistoličke i dijastoličke funkcije klijetke te procjenu

njihove globalne i regionalne kontraktilnosti. To je ključna metoda za diferencijaciju ZS s oštećenom od ZS s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Koristi se za analizu strukture i funkcije valvularnog aparata te promjena perikarda. Također služi u dijagnostici interventrikularne i intraventrikularne dissinkronije. Omogućava neinvazivno određivanje udarnoga i minutnog volumena te semikvantitativnu procjenu tlakova i otpora u plućnoj cirkulaciji (4,156). Odnos doplerski mjerene rane faze transmitalnog protoka i dijastoličke brzine mitralnog prstena određene tkivnim doplerom pokazao se boljim pokazateljem tlakova punjenja lijeve klijetke nego serumska vrijednost BNP-a (163). Ehokardiografija je korisna u procjeni težine bolesti, ali i u prognozi ishoda. To je najčešće korištena metoda određivanja EF lijeve klijetke, parametra za koji je poznato da ima inverzan odnos s kardiovaskularnom smrtnosti. Uz to je i telesistolička dimenzija lijeve klijetke jak prognostički pokazatelj smrtnosti u bolesnika sa ZS, neovisno o ostalim parametrima (156). Restriktivan oblik punjenja lijeve klijetke je prediktor smrtnosti neovisno u EF lijeve klijetke (164). I sistolički tlak u desnoj klijetki (određen ehokardiografski) pomaže u otkrivanju povećanog rizika smrti u sistoličkoj disfunkciji lijeve klijetke. Na svakih 5 mmHg porasta tlaka rizik smrti raste za 6% (165).

1.1.5.3.4. Magnetska rezonancija

Magnetska rezonancija se sve više koristi u kardiološkoj dijagnostici, iako joj je primjena ograničena dostupnošću aparata, cijenom pretrage, nepokretnošću aparature, a od strane pacijenta implantiranim napravama. Pouzdana je u mjerenju ventrikularnih volumena i mase, globalne i regionalne kontraktilnosti, intrakardijalnih tvorevina, građe i funkcije valvularnog aparata i bolesti perikarda. Primjena kontrasta omogućava procjenu veličine postinfarktnoga ožiljka, miokarditisa, infiltrativnih bolesti i kardiomiopatija (4).

1.1.5.3.5. Biokemijski testovi

Među rutinskim biokemijskim parametrima izdvajaju se pokazatelji bubrežne funkcije, jer su promjene bubrežne funkcije tijesno vezane uz pogoršanje funkcije srca. Povišena serumska koncentracija ureje i kreatinina te snižena vrijednost natrija i glomerularne filtracije upućuju na težinu kardijalnog poremećaja pa služe i u prognostičke svrhe (136). Promjene koncentracije kalija čest su

nalaz u bolesnika sa ZS. Hipokaliemija je najčešće vezana uz diuretsku terapiju, a hiperkaliemija može biti uzrokovana poremećajem bubrežne funkcije uzrokovane ZS ili primjenom blokatora RAAS-a (4). Anemija može biti posljedica zastojnih promjena, krvarenja iz probavnog sustava, primijenjene terapije, otežane resorpcije i smanjenog korištenja željeza (145-147). Povišene vrijednosti transaminaza susreću se u bolesnika s desnostranim ZS i izraz su hepatalne kongestije (4). Porast mokraćne kiseline uzrokovan je s jedne strane smanjenom perfuzijom bubrega, a s druge diuretskom terapijom. Uz to, mokraćna kiselina je pokazatelj aktivnosti ksantin-oksidadze pa indirektno upućuje na povišenu razinu oksidativnog stresa (4).

U dijagnostičke i prognostičke svrhe koristi se niz enzima, bioloških tvari i drugih pokazatelja sa zajedničkim nazivom „biomarkeri“. Neki od njih se oslobađaju u svezi s patofiziološkim zbivanjima u srcu (primjerice, troponin, natriuretski peptidi), a drugi su dijelom posljedica, a dijelom i uzročni čimbenik ZS (neurohormoni, interleukini, CRP). Postoje 3 kriterija koje biomarker mora zadovoljiti da bi bio klinički primjenjiv. Određivanje mu mora biti dostupno uz prihvatljivu cijenu i s kratkim vremenom izvedbe, mora pružati informacije koje nisu dostupne već pažljivom kliničkom procjenom i dobiveni rezultati mjerenja moraju predstavljati pomoć u kliničkom odlučivanju (166). Poznat je niz takvih pokazatelja, koji su vezani uz različite patofiziološke procese u ZS. Natriuretski peptidi izraz su miocitnog stresa, troponin upućuje na oštećenje miocita, neurohormoni su pokazatelji aktivacije adrenergičkog sustava i RAAS-a, interleukini (IL-1, IL-6, IL-18), TNF- α i CRP upalne aktivnosti, oksidirani lipoproteini niske gustoće, mijeloperoksidaza, izoprostani, malondialdehid i mokraćna kiselina pokazuju razinu oksidativnog stresa, matriksne metaloproteinaze i prokolagen upućuju na preoblikovanje matriksa, a niz novih biomarkera još je u fazi istraživanja (117). Za sada je samo nekoliko njih našlo mjesto u kliničkoj primjeni.

Središnja pozicija među biokemijskim parametrima pripada moždanome natriuretskom peptidu (BNP), koji se oslobađa pri rastezanju miocita i pokazatelj je miocitnog stresa. U dijagnostičke svrhe se zbog duže prisutnosti u plazmi pretežno koristi njegov inaktivni fragment NT-proBNP (poluživot za BNP je 20 minuta, a za NT-proBNP 120 minuta) (167). Njegova je glavna uloga isključenje ZS u diferencijalnoj dijagnostici tegoba koje mogu upućivati na ZS, jer mu je negativna prediktivna vrijednost vrlo visoka pa normalne vrijednosti praktički isključuju značajnu bolest srca (4). U akutnom

nastupu tegoba ili naglom pogoršanju od ranije postojećih simptoma vrijednosti NT-proBNP-a <300 pg/mL ili BNP-a <100 pg/mL govore protiv kardijalnog uzroka tegoba. U bolesnika s postupnom pojavom simptoma razdjelnica za NT-proBNP je 125 pg/mL, a za BNP 35 pg/mL (4). Koncentracija NT-proBNP-a <125 pg/mL u ljudi mlađih od 75 godina i <450 pg/mL u starijih od 75 godina imala je negativnu prediktivnu vrijednost od 100% (167). Serumske razine NT-proBNP-a pokazuju dobru korelaciju s tlakovima punjenja lijeve klijetke. Povišene vrijednosti ne moraju značiti ZS, jer mogu biti uzrokovane i drugim poremećajima (tahikardija, arterijska hipertenzija, hipertrofija lijeve klijetke, ishemija miokarda, opterećenje desne klijetke, bubrežno zatajivanje, starije osobe, ciroza jetre, sepsa, fizički napor). I u bolesnika s glomerularnom filtracijom <60 mL/min/1,73 m² NT-proBNP ima dijagnostičku vrijednost, ali pri razdjelnici od 1200 pg/mL (168). Prognozičku vrijednost u ovih bolesnika ima pri razdjelnici od 1474 pg/mL (169). U debelih osoba vrijednosti su mu niže (170). Pouzdanost u akutnom ZS mu je manja nego u kroničnom. Primjerice, u akutnoj mitralnoj insuficijenciji ili naglo nastalome plućnom edemu razina mu u vrijeme prijama može biti normalna. Slično je i u situacijama bez povećanoga volumnog i tlačnog opterećenja klijetki, kao u mitralnoj stenozi (171,172). Ipak, unatoč ograničenjima (i držeći ih na umu) određivanje natriuretskih peptida pomaže u dijagnostici i procjeni rizika u ZS (173,174). Izgleda da NT-proBNP u prognozi rizika smrti ili ponovne hospitalizacije ima laku prednost u odnosu na BNP (175,176). U prognozi rizika smrti metoda se pokazala boljom u odnosu na noradrenalin (177). I u odnosu na endotelin-1 BNP je bio bolji prognozički pokazatelj (178). U hospitaliziranih bolesnika posebno visoku prognozičku vrijednost imaju koncentracije natriuretskih peptida pred otpust i na temelju njih se može odrediti intenzitet terapije (179). Izgleda da najveću prognozičku vrijednost imaju razine NT-proBNP-a dobivene pri optimalnom liječenju ZS (180).

Troponin je pokazatelj oštećenja miokarda i razina mu je u ZS često povećana, što također ima prognozičku vrijednost (65,181,182). Uzrok porastu razine troponina ne mora biti samo teška ishemija miokarda, već to može biti i oksidativni stres, upala i neurohormonalni učinci. Tako se umjereni porast troponina nalazi i u bolesnika sa ZS bez ishemije (183). Od novoga testa visoke osjetljivosti očekuju se i pouzdaniji rezultati. Dok se sa standardnim testom troponin T otkriva u 10% bolesnika s kroničnim ZS, testom visoke osjetljivosti nalazi se u 92% slučajeva (184).

Postoji još cijeli niz biomarkera čija je razina povišena u ZS i mogu se koristiti u dijagnostičke i prognostičke svrhe, ali nisu postali dio rutinske obrade bolesnika.

Cistatin C je pokazatelj promjena bubrežne funkcije, koja je česta u ZS. On se nakon glomerularne filtracije apsorbira u tubulima, nakon čega podliježe lokalnoj degradaciji, tako da ne ulazi u krvnu struju, a niti se u tubulima secernira. Zato mu serumska koncentracija ovisi samo o glomerularnoj filtraciji. Pokazao se dobrim prediktorom ishoda u ZS, čak i u bolesnika s normalnim vrijednostima kreatinina (185,186).

Razina adrenomedulina povišena je u bolesnika sa ZS i korelira s težinom poremećaja (93). Uz to je i snažan prediktor nepovoljnog ishoda bolesti (187,188). Zbog veće stabilnosti određuje se koncentracija srednjeg fragmenta molekule proadrenomedulina (117).

NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) je glikoprotein iz skupine lipokalina, čimbenik s ulogom u oksidativnom stresu i procesu apoptoze. Koristi se kao pokazatelj renalne funkcije (189), ali i neutrofilne aktivacije, jer mu je ekspresija povećana u aterosklerotskim plakovima (190). Koncentracija mu znatnije ne ovisi o starosti, spolu ni tjelesnoj masi. Nakon akutnoga koronarnog sindroma pojačava proteolitičku aktivnost matriksne metaloproteinaze-9 pa vjerojatno igra aktivnu ulogu u preoblikovanju lijeve klijetke (191). U ZS vrijednosti su mu povišene i koreliraju s koncentracijom NT-proBNP-a, vjerojatno zbog tubularne lezije uzrokovane hipoksijom u stanju smanjene renalne perfuzije (192).

Endoglin je peptid koji služi kao koreceptor transformirajućeg čimbenika rasta $\beta 1$, a stvaraju ga endotelne stanice i fibroblasti. Povišena razina endoglina je nađena u bolesnika s povišenim teledijastoličkim tlakom lijeve klijetke, a nakon inducirane diureze i smanjenja tlakova punjenja lijeve klijetke i njegove vrijednosti su se smanjile (193).

Propeptidni prokolagen tip I je serumski pokazatelj sinteze kolagena i korelira s fibrozom miokarda (194). Prokolagen tip III pokazao se prediktorom nepovoljnog ishoda u ZS (195). Od pokazatelja upale najčešće se koristi CRP, ali mu je nespecifičnost glavni nedostatak (povišen je u upalnim stanjima, infekcijama, u akutnome koronarnom sindromu, u pušača itd.). Povišena razina visokosenzitivnog CRP-a upućuje na loš ishod u ZS sa smanjenom EF, neovisno o vrijednostima

natriuretskih peptida (196). Interleukin-6 i TNF- α mogu biti korisni u predviđanju nastupa ZS u inače asimptomatskih osoba (197).

Galektin-3 ima važnu regulacijsku ulogu u razvoju fibroze i procesu preoblikovanja lijeve klijetke. U bolesnika sa ZS koncentracija mu je povišena, pogotovo u onih s lošim ishodom (198,199).

Budući da je izravno mjerenje slobodnih radikala teško, umjesto njih se mogu određivati indirektni pokazatelji aktivnosti oksidativnog stresa, kao što su oksidirani lipoproteini niske gustoće, malondialdehid, mijeloperoksidaza te izoprostan (u plazmi i urinu). Razina mijeloperoksidaze (koja je pokazatelj aktivacije leukocita) i ekskrecija izoprostana (koji upućuje na plazmatsku koncentraciju matriksnih metaloproteinaza) pokazuju dobru korelaciju s težinom ZS i dobri su prediktori smrti od ZS (117). S praktičnog stanovišta posebno je važna mokraćna kiselina s obzirom na jednostavnost i cijenu testa te na činjenicu da najčešće predstavlja dio rutinske laboratorijske obrade.

Neurohormoni mogu služiti u prognostičke svrhe, ali su nestabilni u plazmi i nisu prikladni za rutinska mjerenja pa se koriste samo u znanstvenim radovima. Na njihovu aktivnost upućuju promjene drugih parametara, kao što su ureja, kreatinin, natrij, mokraćna kiselina, koji su lako dostupni i služe kao surogatni pokazatelji neurohormonalne aktivacije (4,117). Činjenica da blokada adrenergičkoga sustava i RAAS-a čini temelj uspješnoga farmakološkog liječenja ZS podupire mišljenje da ovi biomarkeri imaju izravnu uzročnu ulogu u razvoju ZS (117).

Pored spomenutih, postoji još nekoliko biomarkera (adiponektin, kromogranin A, osteoprotegerin, tkivni inhibitor metaloproteinaza, solubilni ST2, osteopontin, kopeptin, ugljikohidratni antigen 125, protein udružen s pankreatitisom itd.) u fazi ispitivanja kliničke primjenjivosti (117,200,201). Od navedenih su BNP odnosno NT-proBNP, troponin i mokraćna kiselina postali dio kliničke rutine.

1.1.6. Načela liječenja zatajivanja srca

S obzirom na sve veću starost populacije i činjenicu da je ZS češće u starijim skupinama danas se pretežno susrećemo s bolesnicima koji uz ZS imaju i niz drugih poremećaja, što komplicira dijagnostiku, otežava liječenje i smanjuje izgleda za preživljenje.

U postupku s dekompenziranom bolesnikom razlikuju se 4 faze: 1) inicijalna; 2) hospitalna; 3) predotpusna i 4) rana poslijeotpusna faza (22,136). Ciljevi liječenja su olakšanje simptoma,

poboljšanje hemodinamike, postizanje euvolemije i produženje života (uvođenjem terapije s dokazanim „spasonosnim“ učincima, kao što su ACE-inhibitori ili BAR, β -blokatori, AMR, a u odabраниh skupina i kardioverter-defibrilator, resinkronizacijski uređaji i sl.).

1.1.6.1. Inicijalna faza

Inicijalna se faza odvija u jedinici hitne službe. U obradi bolesnika sa sumnjom na ZS valja potvrditi dijagnozu ZS, ustanoviti uzrok, identificirati mogući precipitirajući čimbenik, dijagnosticirati popratne bolesti i procijeniti rizik. Usporedno s dijagnostičkim postupkom započinje i liječenje stanja koje ugrožava bolesnika (plućni edem, aritmije, akutni koronarni sindrom).

Dijagnoza se temelji na anamnezi i fizikalnom pregledu, s naglaskom na simptome/znakove koji upućuju na kongestiju i nizak minutni volumen srca. Za brzu orijentaciju o stanju bolesnika i izbor terapije korisna je podjela na spomenute 4 kategorije: 'suh i topao', 'vlažan i topao', 'suh i hladan' i 'vlažan i hladan' (8,156,162). Valja snimiti EKG i učiniti rendgensku snimku grudnih organa te odrediti NT-proBNP (ili BNP). Ehokardiografija omogućava brzu procjenu funkcije srca i valjalo bi je učiniti što prije. Ovisno o nalazima valja razmotriti potrebu za dodatnom neinvazivnom i/ili invazivnom obradom (4,136,156).

Cilj inicijalne terapije je olakšati simptome, popraviti oksigenaciju (podići saturaciju arterijske krvi na $\geq 95\%$, a u slučaju pridružene kronične opstruktivne plućne bolesti na $>90\%$) i, u slučaju hemodinamske nestabilnosti, stabilizirati bolesnika. U tu svrhu koriste se kisik i diuretik, a u bolesnika s akutnim plućnim edemom i morfin. U bolesnika s hipertenzivnim ZS, plućnim edemom i akutnom dekompenzacijom kroničnog ZS infuzija nitrata (izazivanjem venske i arterijske dilatacije) rasterećuje lijevo i desno srce (54). Kisik ne valja davati rutinski (tj., u onih bez hipoksemije), jer izazivanjem vazokonstrikcije smanjuje minutni volumen (202). U svrhu izazivanja brze diureze koristi se diuretik Henleove petlje, po potrebi u kombinaciji s vazoaktivnom terapijom. Morfin djeluje kao venski dilatator, smanjuje tonus simpatikusa i smiruje nemir i strah uzrokovan dispnejom (4). S primjenom vazodilatatora i/ili inotropa može se po potrebi započeti i u jedinici hitne službe, iako je uobičajeno da se takva terapija provodi u uvjetima boljega hemodinamskog nadzora.

Procjena rizika je važan dio inicijalne obrade bolesnika. Temelji se na demografskim, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima, kao što su starost bolesnika, krvni tlak, frekvencija srčanog rada, EF, parametri bubrežne funkcije (ureja, kreatinin, glomerularna filtracija, mokraćna kiselina), hiponatriemija, NT-proBNP, troponin i drugi „biomarkeri“, anemija, hipoalbuminemija itd. O procijenjenom riziku ovisi izbor terapije i postupak s bolesnikom (mjesto prijama, intenzitet nadzora). Ipak, procjena rizika ostaje najteži i najnesigurniji dio inicijalne obrade bolesnika (4,136,156).

1.1.6.2. Hospitalna faza

U ovoj fazi cilj je postizanje hemodinamske stabilizacije i stanja euolemije uz daljnje olakšanje simptoma i regresiju znakova bolesti te kontrolirano uvođenje medikamentozne terapije za kronično ZS (4,136). Praćenje uključuje kontrolu bubrežne funkcije (ureja, kreatinin, elektroliti), lezije miokarda (troponin) i hemodinamskih promjena. Uz kontrolu tjelesne težine, plućnog nalaza i znakova periferne kongestije treba pratiti i promjene jugularnoga venskog tlaka, promjene tlaka pri Valsalvinom manevru i proporcionalni tlak pulsa. U ovoj fazi valja uvesti terapiju popratnih bolesti i precipitirajućih stanja, koja također mogu utjecati na ishod (203). Također treba razmotriti potrebu za dodatnom neinvazivnom i/ili invazivnom obradom (magnetska rezonancija, koronarografija, kateterizacija, biopsija miokarda) i, ovisno o nalazima, planirati druge oblike liječenja (revaskularizacija miokarda, korekcija valvularnih grješaka, ugradnja resinkronizacijskih uređaja ili kardioverter-defibrilatora, transplantacija srca) (4,136,156).

Dispneja zahtijeva hitnu intervenciju u inicijalnoj i nastavak u hospitalnoj fazi. Diuretici Henleove petlje temelj su diuretske terapije, sami ili u kombinaciji s tijazidima (4,204). Uz smanjenje kongestije, u nekih bolesnika mogu dovesti i do poboljšanja funkcije srca smanjenjem intraventrikularnog tlaka (što doprinosi boljoj perfuziji miokarda) i volumena lijeve klijetke (s posljedičnim smanjenjem funkcionalne mitralne insuficijencije) (130). Smanjenjem venskih tlakova smanjuje se i bubrežni intrakapsularni tlak, a smanjenje tkivnoga tlaka doprinosi otvaranju kapilara, boljoj perfuziji i oporavku funkcije bubrega (129). Prekomjernu diurezu svakako treba izbjeći, jer će hipovolemija, pad tlaka i minutnog volumena dodatno kompromitirati bubrežni protok i funkciju i dodatno potaknuti neurohormonalni sustav (67,132). Dodatna neurohormonalna aktivacija imat će nepovoljan učinak na

preživljenje (205). Diuretici su, dakle, mač s dvije oštrice, odnosno nužno zlo u liječenju ZS. Zato je cilj postići i održavati euvolemiju najmanjom učinkovitom dozom (4).

U smanjenju kongestije koristi se i ultrafiltracija koja je, ne samo teoretski, superiorna diuretskoj terapiji. Smanjenje intravaskularnog volumena postiže se ekstrakcijom izotonične tekućine pa se zato ne mijenja koncentracija serumskih elektrolita (206,207). U odnosu na diuretikom induciranu diurezu ultrafiltracijom se pri istom volumenu tekućine uklanja više soli. Uz to, pri ultrafiltraciji se brzina uklanjanja tekućine može kontrolirati tako da ne bude veća od brzine mobilizacije tekućine u intravaskularni prostor (14-15 mL/min) te se tako izbjegava hipovolemija i daljnja aktivacija RAAS-a (130). Ovom metodom postiže se veći pad razine aldosterona i NT-proBNP-a nego diureticima, uz porast minutnoga volumena i smanjenje razine kreatinina. Svakako je treba primijeniti u slučaju slabog odgovora na diuretike, ali je ne bi trebalo ograničavati samo tu skupinu bolesnika (208).

Vazodilatatori (nitroglicerina, nitroprusid, nesiritid) smanjuju "prelod" i "afterload" i povećavaju udarni volumen. Najveću korist od njih valja očekivati u hipertenzivnih bolesnika (4). Ipak, ne bi trebalo zaboraviti da njihova primjena može dovesti do oštećenja miokarda, pogoršanja funkcije srca i povećanja smrtnosti (209-211). Ne valja ih davati bolesnicima sa sistoličkim krvnim tlakom <110 mmHg (4). U bolesnika s niskim sistoličkim tlakom zbog smanjenoga minutnog volumena, uz visoki tlak punjenja lijeve klijetke i znake hipoperfuzije koja ugrožava vitalne organe, indicirana je primjena inotropnih sredstava (4). Premda inotropi (agonist β -adrenergičnih receptora dobutamin, endogeni katekolamin dopamin, inhibitor fosfodiesteraze milrinon) mogu popraviti hemodinamski status, i uz njihovu je primjenu vezana opasnost dodatnog oštećenja miokarda s pogoršanjem ishoda, pogotovo u bolesnika s vijabilnim, ali nekontraktilnom miokardom koji najčešće postoji u bolesnika s koronarnom bolesti (hibernirani miokard), ali se vidi i kod drugih uzroka ZS (4,212,213,214). Antagonisti vazopresinskih receptora V_2 imaju povoljan učinak na simptome, znake i hemodinamiku u ZS. Dovode do povećanja diureze (akvaureze), smanjenja tjelesne težine, smanjenja plućnoga kapilarnog tlaka i normalizacije hiponatriemije, a bez aktivacije RAAS-a, ali i bez smanjenja razine natriuretskih peptida i utjecaja na prognozu (92,215-218).

Nakon postignute stabilizacije uvodi se terapija koja ublažava neurohormonalne učinke na kardiovaskularni sustav. Zbog središnje uloge adrenergičkoga i RAAS-a u razvoju ZS [povećana

potrošnja kisika, ubrzano preoblikovanje lijeve klijetke, pogoršanje funkcije miokarda izazivanjem apoptoze i nekroze miocita, sniženje praga za nastup pogubnih aritmija] suzbijanje njihove aktivnosti čini osnovu za liječenje bolesnika sa ZS. Optimalna terapija ZS temelji se na primjeni blokatora β -adrenergičkih receptora (β -blokatori), inhibitora konvertaze angiotenzina (ACE-inhibitori), blokatora angiotenzinskih receptora (BAR) i antagonista mineralokortikoidnih receptora (AMR). Primjena ovih lijekova olakšava simptome, popravljajući kvalitetu života, dovodi do obrata maladaptivnoga preoblikovanja i do poboljšanja funkcije srca uz smanjenje pobola i smrtnosti. Smanjenje aktivnosti RAAS-a postiže se utjecajem na 4 razine sustava: stvaranje renina (β -blokatori), stvaranje angiotenzina II (ACE-inhibitori), blokiranje angiotenzinskih receptora AT_1 (BAR) i suzbijanje učinka aldosterona (AMR).

S obzirom na razlike među β -blokatorima svi pripadnici ove skupine nisu prikladni za primjenu u ZS. U tu svrhu koriste se bisoprolol, karvedilol, metoprolol sukcinat i nebivolol. Indicirani su u ZS s EF $\leq 40\%$ (4). Povoljan učinak im se temelji na smanjivanju hemodinamskog opterećenja srca, ishemije i energetske potrebe miokarda, suzbijanju reapsorpcije natrija i vode, poboljšanju električne stabilnosti te suzbijanju apoptoze miocita i ventrikularnoga preoblikovanja. Uz to, β -blokatori smanjuju stvaranje renina pa tako i aktivaciju RAAS-a (219-224). Pritom dozu lijeka valja titrirati prema ciljnim vrijednostima srčane frekvencije, a ne dozama koje su se pokazale učinkovitima u kliničkim istraživanjima (225). Izgleda da se najbolji učinak na smanjenje smrtnosti postiže održavanjem frekvencije u rasponu 58-64/min u uvjetima mirovanja (226). Primjena β -blokatora smanjuje smrtnost u bolesnika sa ZS za oko 1/3, a sličan je učinak i na učestalost ponovnih hospitalizacija zbog ZS. (4,227-229) Uz to, jednako su učinkoviti u ZS ishemijske i neishemijske etiologije, smanjujući mortalitet u obje skupine za oko 38% (230). Iako smjernice ne navode razlike između spomenutih četiriju β -blokatora, jedna recentna meta-analiza je istakla prednosti karvedilola u odnosu na ostale, što se dovodi u vezu s njegovim antioksidativnim i vazodilatacijskim te izraženijim antiaritmijskim učinkom (231). Uz to, eksperimentalno je pokazano da se blokadom α -adrenergičkih receptora (što je, uz neselektivnu blokadu β -receptora, također učinak karvedilola) poboljšava perfuzija mišićne i iskorištavanje glukoze u bolesnika sa ZS (232).

ACE-inhibitori su indicirani u ZS s EF \leq 40%, u simptomatskih i asimptomatskih bolesnika (4). Povoljni učinci smanjenog stvaranja angiotenzina II manifestiraju se poboljšanjem funkcije endotela, smanjenjem krvnog tlaka (manja vazokonstrikcija i akumulacija natrija i vode), proliferacije glatkih mišićnih stanica, apoptoze miocita, hipertrofije, fibroze i preoblikovanja lijeve klijetke, pojačanjem fibrinolize i smanjenim stvaranjem upalnih citokina. Olakšavaju simptome, poboljšavaju funkcionalni kapacitet, smanjuju potrebe za hospitalizacijom i produžuju život bolesnika sa ZS. Pritom dozu valja titrirati (uz praćenje tlaka, bubrežne funkcije i razine kalija) do vrijednosti postignutih u velikom kliničkim istraživanjima (ili, ako to nije moguće, onda do maksimalne tolerirane doze) (4,8,233). Zbog povećanog rizika hipotenzivnog odgovora na prvu dozu ACE-inhibitora potreban je poseban oprez u starijih osoba, onih s teško oštećenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, u bolesnika sa sistoličkim tlakom <100 mmHg, s hiponatriemijom <135 mmol/L i onih koji primaju visoke doze diuretika (234). Primjena ACE-inhibitora smanjuje smrtnost u ZS za oko 25% (4,229). ACE-inhibitori povoljno djeluju i na većinu bolesti često udruženih sa ZS, kao što su arterijska hipertenzija, hipertrofija lijeve klijetke, koronarna bolest ili šećerna bolest. Tako su, zapravo, indicirani u cijelom spektru ZS: od onih s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke i prisutnim čimbenicima rizika za razvoj ZS, preko asimptomatskih s oštećenom funkcijom lijeve klijetke do teško simptomatskih. Zbog alternativnih putova u stvaranju angiotenzina II s „reaktivacijom angiotenzina“ i „bijegom aldosterona“ nije moguća potpuna supresija sustava ni uz maksimalnu dozu ACE-inhibitora (235). Izdašnija supresija moguća je kombiniranjem ACE-inhibitora s AMR ili BAR, pri čemu prednost imaju AMR (4).

BAR smanjuju učinke angiotenzina II vezivanjem za angiotenzinske receptore AT₁, a pritom ne blokiraju receptore AT₂. Smanjuju kombinirani rizik smrti ili hospitalizacije zbog ZS za oko 23%, ali izrazitije potrebu za hospitalizacijom (4,236,237). Rezultati meta-analiza pokazuju sličnu korist kao i pri uporabi ACE-inhibitora (237). Laboratorijske kontrole u praćenju terapije BAR jednake su kao i kod primjene ACE-inhibitora (4,8).

Budući da se ni maksimalnim dozama ACE-inhibitora ne može postići potpuna supresija RAAS-a, pokušavalo se povećati učinak njihovim kombiniranjem s BAR. Neki radovi pokazali su učinak ove kombinacije na dodatno smanjenje smrtnosti i potreba za hospitalizacijom u ZS (238). U drugima nađena je tek djelomična korist, tj., samo manja učestalost hospitalizacija, a bez učinka na smrtnost

(239). I jedna meta-analiza pokazala je samo smanjenje učestalosti hospitalizacija, ali ne i smanjenu smrtnost pri kombiniranoj primjeni ACE-inhibitora i BAR u odnosu na same ACE-inhibitore (237). ESC smjernice iz 2008. godine preporučale su korištenje ove kombinacije u refraktornom ZS, ističući da se njoj ne smiju pridružiti AMR (8). Naknadne studije pokazale su da velik broj bolesnika sa ZS nije prikladan za liječenje spomenutom kombinacijom (240) i da ona značajno povećava rizik hipotenzije, pogoršanja bubrežne funkcije i elektrolitskog disbalansa (241), uz slabiji povoljan učinak u odnosu na kombinaciju ACE-inhibitora s AMR (242). Rezultat tih radova je da posljednje smjernice (iz 2012. godine) daju prednost kombinaciji ACE-inhibitora s AMR, a mogućnost kombinacije ACE-inhibitora s BAR ostavljena je samo za slučaj nepodnošenja AMR (4).

AMR smanjuju produkciju slobodnih radikala, povećavaju raspoloživost dušičnog oksida, poboljšavaju funkciju endotela, smanjuju aktivaciju adrenergičkog sustava, povećavaju ekskreciju natrija, smanjuju volumen plazme, hipertenziju i albuminuriju, smanjuju apoptozu miocita, vaskularnu fibrozu i fibrozu miokarda te hipertrofiju i preoblikovanje lijeve klijetke (243). Utjecaj na preoblikovanje i funkciju lijeve klijetke očituje se u smanjenju telesistolickog i teledijastolickog volumena lijeve klijetke, povećanju EF, smanjenju brzine vala E mitralnog utoka i produženju njegovoga vremena deceleracije te smanjenju razine natriuretskih peptida (244). U NYHA razredu II-IV mogu smanjiti relativni rizik ukupne smrtnosti za oko 20-24%, a rizik hospitalizacije za oko 23% (4,242,245-247,248). Opasnost poremećaja bubrežne funkcije i hiperkaliemije zahtijeva slične mjere opreza kao što je navedeno za ACE-inhibitore odnosno BAR (4,8). AMR su lijek izbora za kombinaciju s ACE-inhibitorima u slučaju nedovoljnog učinka optimalnih doza samih ACE-inhibitora (4). Prema posljednjim smjernicama AMR indicirani su u bolesnika s EF \leq 35% i perzistirajućim simptomima (razred NYHA II-IV), koji već primaju β -blokator i ACE-inhibitor (ili BAR) (4). Uvjet za povoljan učinak eplerenona na smrtnost i hospitalizaciju u ZS nakon akutnog infarkta miokarda je rano uvođenje terapije, tj. 3-7 dana nakon akutnog infarkta (249).

Zbog povoljnih učinaka ove 4 skupine lijekova supresija aktivnosti neurohormonalnog sustava čini temelj suvremenog liječenja ZS. Zato se u liječenju bolesnika sa ZS preporuča kombinacija 3 lijeka, tj., β -blokatora, ACE-inhibitora (ili BAR u slučaju intolerancije ACE-inhibitora) i AMR (4,250).

Digitalis (danas je to samo digoksin) je najstariji kardiološki lijek. Inhibicijom natrijeve crpke modulira izmjenu natrija i kalcija, što rezultira porastom intracelularne koncentracije kalcija i pojačanom kontrakcijom miocita. Smanjuje aktivaciju simpatičkog sustava, a povećava tonus parasimpatikusa. Pod utjecajem digoksina dolazi do pada serumske koncentracije noradrenalina i renina, a u eksperimentalnim radovima smanjio je i perivaskularnu fibrozu uzrokovanu aldosteronom (4,251,252). Koristi se u bolesnika s atrijskom fibrilacijom radi kontrole srčane frekvencije, a u bolesnika u sinusnom ritmu, s kardiomegalijom, simptomatskim ZS i EF <40% popravlja sistoličku funkciju lijeve klijetke, smanjuje plućni kapilarni tlak i olakšava tegobe (4,251). Ima neutralan učinak na smrtnost, ali potrebu za hospitalizacijom zbog pogoršanja ZS smanjuje za 28% (4,251). Izgleda da mu je učinak dvosmjernan, odnosno da pri malim serumskim koncentracijama (0,5-0,9 ng/mL) smanjuje smrtnost, a pri većim (>1 ng/mL) je povećava (253). U tom smislu govori i naknadna analiza podataka iz studije DIG, rezultati koje su pokazali da je pri koncentraciji 0,5-0,9 ng/mL digoksin smanjio i smrtnost i učestalost hospitalizacija zbog ZS (254). Međutim, u skupini bolesnika koji su primali terapiju β -blokatorima i ACE-inhibitorima dodavanje digoksina nije smanjilo ni smrtnost ni rizik hospitalizacije (255).

U novije vrijeme preporučuju se još neki lijekovi koji mogu poboljšati kvalitetu života ili smanjiti smrtnost u ZS. Ivabradin usporava srčanu frekvenciju u bolesnika sa sinusnim ritmom. Indiciran je u simptomatskom ZS s EF lijeve klijetke $\leq 35\%$ i frekvencijom $\geq 70/\text{min}$ unatoč uvedenoj optimalnoj terapiji, koja uključuje β -blokator, ACE-inhibitor (ili BAR) i AMR (4). Prema prvim radovima izgledalo je da ne utječe na smanjenje smrtnosti, nego samo smanjuje potrebu za hospitalizacijom (256). Međutim, najnovija izvješća pokazuju da u bolesnika s početnom frekvencijom $\geq 75/\text{min}$ ivabradin značajno poboljšava i preživljenje bolesnika sa ZS (257).

Omega-3 polinezasićene masne kiseline pridodane standardnoj terapiji ZS mogu smanjiti rizik smrti, ali ne i potrebu za hospitalizacijom zbog ZS (4,258). Ehokardiografske kontrole pokazale su malo, ali statistički značajno poboljšanje sistoličke funkcije lijeve klijetke (259).

Što se tiče liječenja bolesnika sa ZS i očuvanom EF lijeve klijetke, rezultati su daleko od zadovoljavajućih. Postojeće smjernice zagovaraju adekvatno liječenje osnovne bolesti (arterijska

hipertenzija, šećerna bolest). Diuretici olakšavaju simptome uzrokovane retencijom tekućine, a β -blokatori ili verapamil smanjuju frekvenciju i produžuju dijasboličko punjenje lijeve klijetke. U nekoliko studija s ACE-inhibitorima i BAR nije zabilježeno smanjenje smrtnosti ni potrebe za hospitalizacijom (4).

Pored medikamentoznog liječenja u ZS koriste se i nefarmakološke intervencije, kojima je moguće poboljšati hemodinamske prilike i smanjiti rizik iznenadne smrti. U bolesnika sa sinusnim ritmom i blokom lijeve grane širine QRS kompleksa ≥ 150 ms te EF lijeve klijetke $\leq 30\%$ stanje je moguće popraviti resinkronizacijskom terapijom. Budući da polovina bolesnika sa ZS umire iznenadnom smrću, u onih s postojanim simptomatskim ventrikularnim aritmijama, u onih koji prežive srčani arrest i u bolesnika s EF lijeve klijetke $\leq 35\%$ i izraženim simptomima unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji indicirana je ugradnja kardioverter-defibrilatora (4).

1.1.6.3. Predotpusna faza

U ovoj fazi bolesnik treba biti hemodinamski stabilan na oralnoj medikamentoznoj terapiji. Precipitirajuće čimbenike do otpusta valja korigirati, uvesti adekvatno liječenje popratnih bolesti, a bolesnika i članove obitelji educirati o liječenju, kontroli težine, prepoznavanju znakova i simptoma pogoršanja i ambulantnom praćenju. U većine bolesnika (oko 80%) s akutnim ZS radi se o pogoršanju kroničnoga ZS. Nakon stabilizacije stanja u njih se ponovno radi o kroničnom obliku bolesti i liječenje se nastavlja prema načelima liječenja kroničnog ZS, s ciljem poboljšanja kvalitete života, smanjenja potrebe za ponovom hospitalizacijom i produženja života (4,136). Međutim, zbog visokih troškova liječenja i inzistiranja na što kraćem boravku polovina bolesnika otpušta se s tjelesnom težinom jednakoj onoj kod prijama (260), a u četvrtine bolesnika su pri otpustu još prisutni simptomi i/ili znaci periferne i/ili pulmonalne kongestije (57).

1.1.6.4. Rana poslijeotpusna faza

U ranoj fazi nakon otpusta često je pogoršanje stanja, ponovna hospitalizacija ili smrt, unatoč optimalnoj terapiji (136). Zato se ovo razdoblje označava i kao „vulnerabilna faza“. Uzrok nije jasan, a

radi izbjegavanja neželjenog ishoda preporuča se rana kontrola, već unutar 7-14 dana po otpustu (55,261).

1.1.7. Prognoza u zatajivanju srca

Uvodno je spomenuto da je ZS sindrom s lošom prognozom (4). Smrtnost je veća nego za većinu malignih bolesti (veća smrtnost kroz 5 godina nađena je samo u skupini bolesnika s malignomom pluća) (25). Prognoza ovisi o težini bolesti pa je u onih iz razreda NYHA II oko 10%, u bolesnika iz razreda NYHA III oko 20%, a u skupini iz razreda NYHA IV 40% i više već u prvoj godini (229). Hospitalna smrtnost kreće se u rasponu od 2-20% (23) Prvih 6 posthospitalnih mjeseci je razdoblje povišenog rizika smrti i/ili ponovne hospitalizacije zbog pogoršanja ZS (262). Nakon otpusta iz bolnice 11% bolesnika umre unutar prvih mjesec dana, a 33% u prvoj godini (23). Rizik smrti ili ponovne hospitalizacije unutar 60 dana po otpustu varira od 30-60%. Oko 45% bolesnika hospitalno liječenih zbog ZS ponovno bude primljeno na bolničko liječenje ili umre unutar 1 godine (23). U razdoblju od 4 godine nakon postavljene dijagnoze ZS umre oko 50% bolesnika (8).

1.1.8. Neposredni uzroci smrti u bolesnika sa zatajivanjem srca

Većina bolesnika sa ZS umre u terminalnom popuštanju srca ili mehanizmom iznenadne smrti. Ukupna smrtnost, naravno, ovisi i o pridruženim bolestima pa dio bolesnika umre zbog nekardijalnih uzroka (maligne bolesti, kronična opstruktivna plućna bolest, bubrežno zatajenje i sl.) (9). Iznenadna smrt je neposredni uzrok u oko 50% svih smrti bolesnika sa ZS (9,234). Rizik za ovaj način umiranja veći je u bolesnika s manje izraženim tegobama, a s pogoršanjem kliničke težine bolesti taj udio u ukupnoj smrtnosti se smanjuje. Iznenadna smrt je najčešća (>50%) u bolesnika s niskom EF lijeve klijetke u NYHA razredu I-II. Najrjeđa je u visoko simptomatskih bolesnika s uznapredovalim ZS i oni najčešće umiru u terminalnoj fazi zatajivanja lijeve klijetke (234). Odsutnost nepostojane ventrikularne tahikardije u 24-satnom EKG-u upućuje na nizak rizik iznenadne smrti u bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (263). Starija dob, niže vrijednosti natrija i sistoličkog tlaka, širi QRS kompleks i liječenje bez ACE-inhibitora identificirani su kao predkazatelji smrti u progredirajućem ZS (264).

1.2. BODOVNI SUSTAVI ZA PROCJENU RIZIKA U ZATAJIVANJU SRCA

Prognoza ishoda je najnepouzdaniji dio obrade bolesnika sa ZS. Većina ranijih studija bavila se predviđanjem ishoda u prvih 1, 3 i 12 mjeseci po otpustu iz bolnice ili predviđanjem rizika u ambulantnih bolesnika (22,134,262,265-269). Za razliku od toga, zanimanje za prognozu rizika u akutnom ZS do sada je bilo puno manje. Rezultat toga je i manji broj studija koje su se bavile procjenom rizika hospitalne smrti u ovih bolesnika (21,265,270-273).

Svrha bodovnih modela je svrstavanje bolesnika u kategorije rizika te odabir vrste postupka ovisno o procijenjenom riziku. Kako je akutno ZS udruženo s visokim mortalitetom, procjena hospitalnog rizika može biti korisna u kliničkom odlučivanju. Bolesnici s manjim rizikom mogli bi se liječiti na odjelu i ranije otpustiti, dok bi oni s višim rizikom zahtijevali intenzivniji nadzor i liječenje. Premda predloženi modeli nisu idealni, bodovni sustavi su u procjeni rizika smrti ipak bolji od kliničkog iskustva (274). Dobar model za procjenu rizika treba počivati na jednostavnim pokazateljima dostupnim kod prijama bolesnika. Najpoznatije studije temeljile su se na nekoliko kliničkih i laboratorijskih pokazatelja rizika smrti tijekom hospitalizacije zbog akutnoga ZS. Međutim, oni jednostavniji modeli imaju manji diskriminacijski kapacitet (21), a primjena onih pouzdanijih zahtijeva znatno više vremena (265,270,272,273). To je, vjerojatno, razlog da se rijetko koriste u rutinskom radu.

1.2.1. Varijable povezane s povećanim rizikom smrti

Posljednjih decenija utvrđeni su brojni čimbenici koji upućuju na nepovoljan ishod u bolesnika sa ZS. Mogu biti demografski, klinički, biokemijski, elektrokardiografski, funkcionalni, slikovni itd. (4). Dob bolesnika upućivala je na povećan rizik smrti praktično u svim radovima (21,23,136,234,265,271-273). U studiji OPTIMIZE-HF porast starosti za 10 godina bio je udružen s 34% većim rizikom hospitalne smrti (272). U kroničnom ZS rizik smrti ili potrebe za hospitalizacijom rastao je za 46% na svakih 10 godina starosti iznad dobi od 60 godina (275). Od bolesnika koji umru, više od 90% stariji su od 65 godina (262). Spol, rasa i vrsta osiguranja se rijetko navode kao mogući čimbenici rizika (23,234,273,276). U jednom radu prognoza je bila bolja u žena, ali samo u slučaju neishemijske etiologije, dok u ishemijskoj kardiomiopatiji nije bilo značajne razlike s obzirom na spol (277).

Pridružene bolesti česte su u bolesnika sa ZS i mogu doprinijeti povećanju ukupne smrtnosti (23,136,234,265,273,278). Najčešće je to arterijska hipertenzija, kronična opstruktivna plućna bolest, šećerna bolest, cerebrovaskularna bolest i bolest perifernih arterija, ciroza jetre, maligna bolest, bubrežno zatajivanje, anemija (23,136,265,271). Premda se općenito smatra da ZS ishemijske etiologije ima lošiji ishod, u brojnim radovima etiologija nije bila značajan prediktor rizika smrti (23,136,234). Neki su radovi pokazali veću smrtnost u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom u odnosu na idiopatsku (267,279), ali je smrtnost u infiltrativnoj kardiomiopatiji, HIV-infekciji i oštećenju srca zbog kardiotoksične kemoterapije bila još veća (280). U drugima prognoza je bila bolja u žena s neishemijskom kardiomiopatijom, dok je u slučaju ishemijske etiologije smrtnost bila slična u oba spola (277). U studiji OPTIMIZE-CHF bolesnici s ishemijskim ZS nisu imali veću smrtnost u hospitalnom razdoblju, ali je rizik smrti bio značajno veći u prvih 60 dana po otpustu (281). Nakon revaskularizacije rizik postaje sličan onomu u bolesnika bez koronarne bolesti (282). Budući da je koronarna bolest često udružena s drugim stanjima koja pogoršavaju prognozu u ZS, može biti teško odvojiti značenje koronarne bolesti od komorbiditeta u predviđanju ishoda (136,283). Izgleda da je i sama hospitalizacija zbog ZS pokazatelj loše prognoze u ovih bolesnika. U svakom pogoršanju ZS može doći do dodatnog oštećenja srca i bubrega pa je nakon svake hospitalizacije njihova funkcija lošija. Broj hospitalizacija zbog ZS pokazao se nepovoljnim prediktorom, bolesnici s ponovljenim hospitalizacijama spadali su u skupinu većeg rizika (234,279,284,285). Rizik smrti ili potrebe za hospitalizacijom bio je veći za 22% u odnosu na bolesnike bez prehodnih hospitalizacija, a čak 73% ako se radilo o hospitalizaciji u posljednjih 6 mjeseci (275). Sistolički krvni tlak je važan prediktor nepovoljnog ishoda u akutnoj dekompenzaciji ZS (21,57,265,270-273,279,286). Pokazuje inverznu korelaciju s rizikom smrti. Bolesnici s nižim sistoličkim tlakom kod prijama imaju veću hospitalnu i posthospitalnu smrtnost, pogotovo oni s tlakom <120 mmHg. U skupini sa sistoličkim tlakom <120 mmHg hospitalna smrtnost je bila 7,2%, a 1,7% u onih s tlakom >161 mmHg. Slično tome, posthospitalna smrtnost kroz razdoblje praćenja od 60-90 dana bila je 14% u onih sa sistoličkim tlakom <120 mmHg i 5,4% u onih s tlakom >161 mmHg. Za svakih 10 mmHg smanjenja sistoličkog tlaka ispod vrijednosti od 160 mmHg hospitalna smrtnost povećavala se za 21%. U posthospitalnom razdoblju pri smanjenju sistoličkog tlaka za svakih 10 mmHg rizik smrti povećavao se za 18%. Viši

sistolički tlak u skupini dekompenziranih bolesnika imali su oni s većom EF, odnosno s boljom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (286). Noviji radovi pokazuju linearan inverzan odnos sistoličkog tlaka i smrtnosti u bolesnika sa smanjenom EF lijeve klijetke, a u onih s očuvanom EF odnos ima izgled J-krivulje (287). Viša frekvencija srčane akcije bila je pokazatelj lošeg ishoda u većini studija (21,23,272,273,288). Povećanje frekvencije srčane akcije za 10/min unutar vrijednosti 65-110/min u studiji OPTIMIZE-HF upućivalo je na značajno povećan rizik smrti (272). I frekvencija disanja je u nekim radovima bila pokazatelj većeg rizika (23,265). Poremećaji bubrežne funkcije u ZS nastaju kao rezultat hemodinamskih promjena (smanjen minutni volumen, visok venski tlak), aktivacije neurohormonalnog sustava i utjecaja pridruženih bolesti (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, arterioskleroza) (136,289). Porast serumske koncentracije ureje, kreatinina i mokraćne kiseline te pad vrijednosti natrija i glomerularne filtracije udruženi su s povećanim rizikom smrti (23,57,134,234,279). U bolesnika sa ZS i normalnom bubrežnom funkcijom smrtnost je pri praćenju kroz razdoblje ≥ 1 godine bila 24%. U skupini s kreatininom $>88,4 \mu\text{mol/L}$ bila je 38%, a 51% u onih s kreatininom $>132,6 \mu\text{mol/L}$ (127). U bolesnika s glomerularnom filtracijom $<33 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ hospitalna je smrtnost bila 7,6, a posthospitalna (u razdoblju od 60 dana) 4,6 puta veća nego u onih s glomerularnom filtracijom $>55 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (134). Ureja ili kreatinin bili su standardni parametri u većini modela za procjenu rizika (21,265,270-273,284,290,291). Zbog razlika u načinu ekskrecije izgleda da je ureja bolji surogatni pokazatelj neurohormonalne aktivacije u odnosu na kreatinin (130,292). Veće vrijednosti ureje kod prijama i njezin porast tijekom hospitalizacije bili su pokazatelji manjeg preživljenja tijekom 60 dana po otpustu, a uz to je ureja bila bolji prediktor u odnosu na glomerularnu filtraciju (134,293). Svako povećanje razine kreatinina, pogotovo ono $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$, bilo je udruženo s povećanim rizikom nepovoljnog ishoda (227,228,296). Za razliku od trajnog pogoršanja bubrežne funkcije, prolazno pogoršanje (s oporavkom do prije otpusta) nije udruženo sa značajnim porastom rizika, a izražena je tek tendencija prema lošijem ishodu (297). Izgleda da rano pogoršanje bubrežne funkcije (definirano kao smanjenje glomerularne filtracije za $\geq 20\%$ u 14 dana) izazvano primjenom ACE-inhibitora predstavlja benignu pojavu i u tih je bolesnika posthospitalna smrtnost bila značajno manja u odnosu na one sa smanjenjem glomerularne filtracije bez ACE-

inhibitora (298). Hiponatriemija je najčešći elektrolitski poremećaj u ZS (23,265,270-273). Definirana kao koncentracija natrija <135 mmol/L nalazi se u oko 25% bolesnika sa ZS (136). Nastaje pod utjecajem vazopresina, a zbog povećane reapsorpcije vode u sabirnim kanalima, što rezultira dilucijskom hiponatriemijom (81,85,91). Bolesnici s hiponatriemijom imali su veću smrtnost i češće rehospitalizacije zbog pogoršanja ZS (265,266,299,300). Povišena serumska koncentracija mokraćne kiseline čest je nalaz u ZS i upućuje na veći rizik smrti (116,301,302). Ipak, u kombiniranim modelima za procjenu rizika bila je rijetko korištena (267). Anemija se nalazi u 37% bolesnika sa ZS (u oko 50% hospitaliziranih bolesnika i u oko 30% ambulantnih), težina joj korelira s težinom ZS i udružena je s gotovo dvostruko većom smrtnošću (139-141). Hipoalbuminemija je česta u ZS. Vidi se u oko 25% bolesnika sa smanjenom i u oko 28% onih s očuvanom EF lijeve klijetke i u obje skupine je udružena s povećanim rizikom smrti (303,304). I niže vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida upućuju na povećan rizik smrti (305). Snižena EF i povišen plućni kapilarni tlak odavno su poznati pokazatelji rizika (4,21-23,234,265,275,288). Međutim, to su podatci koji kod prijama bolesnika najčešće nisu poznati i zato se češće koriste u dugoročnoj, posthospitalnoj prognozi. Uz to, EF ima prognostičku vrijednost samo u bolesnika s oštećenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Za svako smanjenje EF od 5% rizik smrti ili potrebe za hospitalizacijom rastao je za 13%. Podatak se odnosi samo na bolesnike s EF $<45\%$, a za vrijednosti $>45\%$ nije bilo promjene rizika (275). Vjerojatno je to razlog izostanka prediktivne vrijednosti EF pri skupnoj analizi svih bolesnika sa ZS, bez odvajanja onih s oštećenom od bolesnika s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. I terapija utječe na ishod u ZS. Lošija je prognoza u onih koji ne primaju optimalnu (smjericama preporučenu) terapiju i u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da mogu pogoršati simptome i znake ZS (nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori ciklooksigenaze-2, antraciklini itd.) (4,270,306). Bolesnici na terapiji β -blokatorima ili ACE-inhibitorima prije hospitalizacije i oni kojima su uvedeni kod prijama imali su značajno manju hospitalnu smrtnost u odnosu na bolesnike koji ih do dolaska nisu primali i kojima ni u bolnici nisu uvedeni (272,307). Visoke doze diuretika petlje bile su vezane uz nepovoljan ishod (308-310). Ipak, priroda ove veze nije sasvim jasna. Doza diuretika može jednostavno biti pokazatelj težine bolesti, pri čemu teže ZS zahtijeva i veću dozu lijeka (308-310). Dnevna doza diuretika petlje pokazuje inverznu korelaciju s preživljenjem. Izrazito povećanje

smrtnosti zabilježeno je u skupini bolesnika koji su primali furosemid (ili ekvivalentnu dozu drugog diuretika petlje) u dozi >80 mg/dan (311). Povećanje doze od 1 mg/kg/dan bilo je udruženo s porastom rizika smrti od 30% (267). U jednom recentnom radu visoke doze diuretika petlje (furosemid \geq 160 mg/dan ili ekvivalentna doza drugog diuretika petlje) imale su nepovoljan učinak samo u bolesnika s povišenom razinom serumske ureje, a u onih s normalnom urejom učinak na preživljenje bio je povoljan (312). Prema drugom, izgleda da visoke parenteralne doze diuretika petlje (furosemid i.v. u dozi >1 mg/kg u odnosu na dozu <1 mg/kg) primjenjene u prva 24 sata od prijama ne utječu značajno na hospitalnu smrtnost u akutnom ZS (313). Što se tiče EKG promjena, najčešće se kao prediktor rizika navodi atrijska fibrilacija, koja je ujedno i jedan od najčešćih precipitacijskih čimbenika u ZS (4,234). Atrijska fibrilacija i ZS često su udruženi, što je dijelom uzrokovano zajedničkim čimbenicima rizika za oba stanja. Učestalost ponovnih hospitalizacija zbog ZS i smrtnost veći su u bolesnika s atrijskom fibrilacijom u odnosu na one sa sinusnim ritmom (314-316). Smrtnost u kroničnom ZS s atrijskom fibrilacijom povećana je i u onih sa smanjenom i u onih s očuvanom EF lijeve klijetke (317). Izgleda da je prognoza bolja ako atrijska fibrilacija prethodi ZS nego kad je odnos obrnut (318). U bolesnika s akutnom dekompenzacijom kroničnoga ZS i atrijskom fibrilacijom povećan je rizik i hospitalne i posthospitalne smrti (319). Uzrok njezinome nepovoljnom učinku mogu biti abnormalnosti dijastoličke funkcije, skraćeno trajanje dijastole pri tahiaritmiji, gubitak atrijske kontrakcije i atrioventrikularne sinkronizacije, poremećena sistolička funkcija lijeve klijetke zbog nepravilnog ritma i tahikardijom inducirano oštećenje funkcije lijeve klijetke. Uz to, oštećena funkcija lijeve klijetke (sistolička i dijastolička) uzrokuje dilataciju lijevoga atrija i doprinosi nastanku atrijske fibrilacije. Tako disfunkcija lijeve klijetke pogoduje nastanku atrijske fibrilacije, a atrijska fibrilacija pogoršanju funkcije lijeve klijetke (234). Blok lijeve grane se vidi u oko 25% bolesnika sa ZS i također upućuje na lošiji dugoročni ishod (236,320,321). Međutim, u prva 4 tjedna po otpustu iz bolnice nije zabilježena razlika smrtnosti između onih s blokom lijeve grane i bez njega (322). Težina zatajivanja srca najčešće se prikazuje po razredima klasifikacije NYHA. S porastom razreda i smrtnost progresivno raste pa su razredi III i IV pokazatelji lošeg ishoda (4,229). Prediktivna moć klasifikacije ipak je slabija u odnosu na procijenjenu bubrežnu funkciju (323). Određivanje NT-proBNP-a se koristi ne samo u dijagnostičke, već i u prognostičke svrhe. Povećane vrijednosti upućuju na >50% povećanje

rizika smrti u posthospitalnom razdoblju od 60 dana (168). Prognozičku vrijednost imaju koncentracije kod prijama, a još veću one pred otpust (324). U hospitalno liječenih bolesnika sa ZS smanjenje NT-proBNP-a pred otpust za <50% u odnosu na razinu kod prijama upućivalo je na značajno veću učestalost smrti ili rehospitalizacije u odnosu na bolesnike sa smanjenjem $\geq 50\%$ (325). Slično značenje ima i BNP. Smanjenje za <46% u odnosu na razinu kod prijama i apsolutna vrijednost ≥ 300 pg/mL kod otpusta identificirali su skupinu bolesnika s povećanim rizikom (326). Povišena razina troponina u ZS daje prognozičke informacije i u odsutnosti akutnoga koronarnog sindroma. Udružena je s lošijim hemodinamskim stanjem, progresivnom disfunkcijom lijeve klijetke i povećanom smrtnošću (173,175-177,327). Bolesnici s povišenim troponinom imali su veću razinu BNP-a, niži sistolički tlak, viši plućni kapilarni tlak i manji srčani indeks, uz 2-2,5 puta veći rizik smrti (173,177,327). Povećana tjelesna masa upućuje na bolju prognozu („debljinski paradoks“), pri čemu se tjelesna površina pokazala najboljim prediktorom (328).

1.2.2. Kombiniranje biomarkera u predviđanju rizika smrti

Vjerojatno će se u budućnosti prognoza sve više oslanjati na kombinaciju biomarkera koji ocrtavaju različite patofiziološke aspekte ZS, kao što su oštećenje miocita (troponin), rastezanje miocita, odnosno hemodinamsko naprezanje (NT-proBNP), upala (hsCRP), funkcija bubrega (cistatin C) i sl. (117). Neki radovi su već pokazali korist takvoga pristupa. Kombinacija 4 biomarkera (troponin, NT-proBNP, cistatin C, CRP) dodana „klasičnim“ čimbenicima rizika značajno je povećala diskriminacijski kapacitet modela u predviđanju smrti kroz 10-godišnje razdoblje praćenja (s 0,664 na 0,766) (329). U skupini s 3 pozitivna biomarkera (NT-proBNP, troponin, cistatin C) smrtnost ili rehospitalizacija u razdoblju praćenja od 161-449 dana bili su značajno veći (66,7%) u odnosu na one s 1 (37,1%), 2 (43,6%) ili bez ijednoga (25,8%) povišenog biomarkera (330). Kombinacije su korisne i u predviđanju hospitalnog rizika. U studiji ADHERE bolesnici s vrijednostima BNP-a <840 pg/mL i troponinom u granicama normalnih vrijednosti imali su hospitalnu smrtnost od 2,2%. Za razliku od toga, u skupini s povišenim troponinom i BNP ≥ 840 pg/mL umrlo je 10,2% bolesnika (P <0,0001) (331).

1.2.3. Postojeći modeli za predviđanje rizika smrti u zatajivanju srca

Postoji nekoliko prediktivnih modela sa svrhom prognoze rizika smrti u ZS. Interes kliničara više je privlačila posthospitalna prognoza, koja se najčešće odnosila na razdoblje od 1 mjeseca do godine dana, te prognoza u ambulantnih bolesnika. Manje je pažnje posvećeno prognozi hospitalnog ishoda, premda procjena rizika u hospitaliziranih bolesnika može značajno utjecati na inicijalni postupak.

1.2.3.1. Modeli procjene hospitalnog rizika smrti

Glavni modeli za procjenu hospitalnog rizika smrti u bolesnika sa ZS većinom su izvedeni korištenjem podataka iz nacionalnih registara za ZS i temelje se na velikom broju bolesnika (21,272,273). Uz to, nekoliko modela nastalo je analizom rezultata bolničkog liječenja manjih skupina pacijenata (271,284) ili multicentričnih studija (265). Modeli se najčešće temelje na kombiniranju bodovima vrednovanih varijabli, čiji zbroj omogućuje procjenu rizika.

Studija OPTIMIZE-HF obuhvatila je 48612 bolesnika prosječne starosti 73,1 godine, s prosječnom EF $39 \pm 18\%$. Smanjenu EF lijeve klijetke imalo je 49% sudionika. U studiju su bili uključeni i bolesnici s EF $\geq 40\%$, kao i oni u kojih EF nije bila određena (ovih posljednjih je bilo 15,1%). Žene su u analiziranoj populaciji bile zastupljene s 52%. Hospitalna smrtnost bila je 3,8%. Premda su arterijska hipertenzija, pušenje, hiperlipidemija i podatak o liječenju ACE-inhibitorima ili β -blokatorima (do prijama) bili češći u skupini živih, a ishemijska etiologija, atrijska fibrilacija, niža EF i manja razina hemoglobina u skupini umrlih, ni jedna od tih varijabli nije bila nezavisan prediktor hospitalne smrtnosti. Tako je u nomogram za predviđanje rizika ušlo 7 varijabli: dob, frekvencija rada srca, sistolički krvni tlak, natrij, kreatinin, primarni razlog za hospitalizaciju (ZS ili drugi razlozi) i postojanje sistoličke disfunkcije lijeve klijetke. Svaka je varijabla nosila određen broj bodova u ovisnosti o veličini utjecaja, jedino su razlog prijama i postojanje sistoličke disfunkcije lijeve klijetke bodovani samo po svojoj prisutnosti. Veći zbroj bodova upućivao je i na veću ugroženost bolesnika, a vjerojatnost smrtnog ishoda se mogla očitati na konstruiranoj krivulji rizika. Diskriminacijski kapacitet (površina ispod ROC krivulje) bio je 0,753 (272).

Studija ADHERE sastojala se od derivacijskog i validacijskog dijela. Ukupno je bilo 65275 bolesnika, gotovo jednako u obje podskupine. Prosječna dob uključenih bila je 72,5 godina, udio žena 52%, a 46% je imalo EF \geq 40%. Koronarnu bolest je imalo 59%, atrijsku fibrilaciju 31%, šećernu bolest 44%, arterijsku hipertenziju 71%, hiperlipidemiju 34%, perifernu arterijsku bolest 31% i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest 31% bolesnika. Hospitalna smrtnost je bila 4,2% u derivacijskoj i 4,0% u validacijskoj skupini. Najbolji prediktori smrtnosti bili su ureja, sistolički krvni tlak i kreatinin. Među njima vrijednost ureje \geq 15,4 mmol/L bila je najjači pojedinačni prediktor. Kombinirajući ureju sa sistoličkim tlakom \geq 115 mmHg ili manjim od ove vrijednosti i kreatininom \geq 243,1 ili $<$ 243,1 μ mol/L formiran je algoritam kojim je moguće razlikovati skupinu niskog rizika (smrtnost 2,14%), 3 podskupine prosječnog (smrtnost 5,49%, 6,41% i 12,42%) te skupinu visokog rizika (smrtnost 21,94%). Tako je smrtnost u skupini s povišenom urejom, niskim sistoličkim tlakom i povišenim kreatininom bila oko 10 puta veća u odnosu na bolesnike s niskom urejom i normalnim sistoličkim tlakom. Na temelju površine ispod ROC krivulje diskriminacijski kapacitet je bio 0,687 u derivacijskoj i 0,668 u validacijskoj skupini. Rizik smrti izračunat na temelju logističke regresije (\log za vjerojatnost smrti= $0,0212 \times \text{BUN} - 0,0192 \times \text{sistolički krvni tlak} + 0,0131 \times \text{frekvencija srca} + 0,0288 \times \text{dob} - 4,72$) bio je točniji (površina ispod ROC krivulje 0,759 u derivacijskoj i 0,757 u validacijskoj skupini), ali je i postupak računanja znatno složeniji (21). U formuli je umjesto ureje korištena vrijednost za BUN (BUN: *blood urea nitrogen*).

I studija GWTG-HF (*the American Heart Association Get With the Guidelines –Heart Failure Program*) imala je derivacijsku (70% svih bolesnika) i validacijsku skupinu (30% bolesnika), a uključila je ukupno 39783 bolesnika. U bolnici je umrlo 2,86% bolesnika. Prediktori smrtnosti bili su dob, sistolički krvni tlak, ureja, frekvencija rada srca, serumski natrij, kronična opstruktivna plućna bolest i rasa s izuzetkom crne. Pomoću ovih 7 varijabli formiran je prediktivni model na sličan način kao i u studiji OPTIMIZE-HF: svaka je varijabla nosila broj bodova ovisan o veličini utjecaja, a rasa i kronična opstruktivna plućna bolest su bodovane samo temeljem prisutnosti. Predviđena vjerojatnost hospitalne smrti varirala je od 0,4% do 9,7%. Diskriminacijski kapacitet metode bio je 0,75 i u

derivacijskoj i u validacijskoj skupini. Model je bio jednako dobar i u bolesnika s oštećenom i u onih s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (273).

U jednoj manjoj studiji sa 779 bolesnika identificirano je 6 varijabli nezavisno udruženih s bolničkim mortalitetom: rak, sistolički krvni tlak ≤ 124 mmHg, kreatinin $> 123,76$ $\mu\text{mol/L}$, ureja $> 13,2$ mmol/L, natrij < 136 mmol/L i dob > 70 godina. Izračunati omjer izgleda za varijable bio je 3,6-3,1-2,1-2,1-1,8-1,8 (istim redom). Hospitalna smrtnost bila je 10%, a diskriminacijski kapacitet modela 0,76 (271).

Studija EFFECT imala je ukupno 4031 bolesnika, od toga u derivacijskoj skupini 2624, a u validacijskoj 1407 bolesnika. Bolesnici su uključeni u studiju neovisno o funkciji lijeve klijetke. Analizirana je smrtnost za vrijeme boravka u bolnici (8,9%), u prvom mjesecu nakon otpusta (10,7%) i u prvoj godini (32,9%). Prediktori rizika smrti bili su dob, sistolički krvni tlak, viša frekvencija disanja, viša vrijednost ureje i hiponatriemija, a od komorbiditeta cerebrovaskularna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, ciroza jetre, demencija i rak. Na temelju broja bodova formirane su skupine vrlo niskog, niskog, prosječnog, visokog i vrlo visokog rizika. Za bolničku smrtnost diskriminacijski kapacitet sustava bio je 0,82. Ipak, studija je bila pretežno usmjerena na procjenu posthospitalnog rizika (265).

Prema podacima Talijanskoga registra o ishodu ZS (iz 2012. godine) starija dob, niži tlak, kardiogeni šok, plućni edem, simptomi hipoperfuzije, hiponatriemija i povišena razina serumskoga kreatinina bili su nezavisni prediktori hospitalne smrtnosti. Analiza je obuhvatila 5610 bolesnika prosječne starosti 72 godine. Hospitalizacija je u prosjeku trajala 10 dana, a hospitalna smrtnost je bila 6,4% (332).

Jedna kanadska studija bavila se rizikom smrti za razdoblje od 7 dana nakon pregleda bolesnika s akutnim ZS u jedinici hitne službe. Imala je ukupno 12591 bolesnika (7433 u derivacijskoj i 5158 u validacijskoj skupini). Srčana frekvencija, serumski kreatinin, sistolički tlak, saturacija arterijske krvi kisikom i troponin upućivali su na povišen rizik smrti. Površina ispod ROC krivulje bila je 0,805 za derivacijsku i 0,826 za validacijsku skupinu. Rizik je moguće izračunati na mrežnim stranicama (333).

U još jednoj recentnoj studiji su visina sistoličkog tlaka (> 103 mmHg ili ≤ 103 mmHg), razina serumskog kreatinina i prisutnost ili odsutnost kardiogenog šoka bili pokazatelji čijom se kombinacijom pokušalo svrstati bolesnike s akutnim ZS u skupine rizika. Premda je dobiven dobar diskriminacijski kapacitet (0,823 u derivacijskoj i 0,832 u validacijskoj skupini), metoda nije sasvim

praktična, jer se kombinacije pokazatelja teško pamte pa je potrebno uza se imati njihov grafički prikaz (334).

U jednom manjem radu s 349 bolesnika starijih od 65 godina identificirana je hipoalbuminemija kao najjači prediktor ishoda. Ostali pokazatelji rizika bili su ranija hospitalizacija zbog ZS, vrijednost natrija ≤ 138 mmol/L, ureja $\geq 12,5$ mmol/L i BNP ≥ 980 pg/mL (284).

U bolesnika sa ZS i očuvanom EF lijeve klijetke prediktori hospitalne smrtnosti bili su uglavnom isti kao i u onih sa smanjenom EF ili u skupinama s miješanim bolesnicima [niži sistolički krvni tlak i niži natrij, povišen troponin, poremećaj bubrežne funkcije, tj. kreatinin $>176,8$ $\mu\text{g/mL}$, komorbiditet (periferna vaskularna bolest, anemija), drugi primarni razlog hospitalizacije, a ne ZS, odsutnost prethodne terapije diureticima i ACE-inhibitorima]. Hospitalna smrtnost bila je značajno manja u skupini sa ZS i očuvanom EF lijeve klijetke u odnosu na bolesnike sa ZS i smanjenom EF (7% vs 11%, $P=0,013$) (49).

Dakle, svi navedeni modeli temeljili su se na parametrima dostupnim kod dolaska bolesnika. Najčešće pokazatelji rizika smrti bili su dob, sistolički krvni tlak, frekvencija srčane akcije, ureja, kreatinin i natrij. Ni u jedan model nije bila uključena veličina EF lijeve klijetke, a samo jedan je među parametrima imao BNP. Očito je cilj bio formirati jednostavan prognostički sustav, jeftin, dostupan kod dolaska bolesnika i primjenjiv u svim ustanovama.

1.2.3.2. Modeli procjene izvanbolničkoga rizika smrti

Veći broj studija odnosi se na procjenu rizika u izvanbolničkih pacijenata s kroničnim ZS. Pritom se obično radi o procjeni rizika za posthospitalno razdoblje od 1, 3 ili 12 mjeseci, ali i dulje, ili o procjeni rizika u ambulantnih bolesnika. Jedan od najčešće korištenih modela je SHFM (*the Seattle Heart Failure Model*). Ne koristi invazivne ni hemodinamske, već lako dostupne kliničke i laboratorijske parametre. U derivacijskoj skupini obuhvatio je 1125 bolesnika sa ZS, provjeren je u 5 validacijskih skupina s ukupno 9942 bolesnika, a odnosio se na prognozu kroz razdoblje od 1, 2 i 3 godine. Glavni nezavisni pokazatelji rizika bili su sistolički krvni tlak, EF, ishemijska etiologija ZS, razred NYHA, doza diuretika, razina natrija, hemoglobina, mokraćne kiseline i kolesterola, postotak limfocita, dob, spol, terapija alopurinolom i statinima. Čudno je da bubrežna funkcija nije spadala među ove

pokazatelje. Diskriminacijski kapacitet metode bio je 0,729. Model je dostupan na mrežnim stranicama za izračun individualnog rizika smrti za 1, 2 i 3 godine (267). U jednoj kasnijoj studiji uočeno je da model podcjenjuje ukupni rizik nepovoljnog ishoda koji su činili smrt, hitna transplantacija i ugradnja pomoćne naprave (269). Dodavanje BNP-a u model povećava njegov diskriminacijski kapacitet za 0,06 (335).

Bubrežna funkcija nije bila pokazatelj rizika ni u ambulatnih bolesnika s uznapredovalim ZS koji su obrađeni kao kandidati za transplantaciju srca. Radilo se o relativno maloj skupini (derivacijska 268, validacijska 199 bolesnika). Ishemijska etiologija, frekvencija srčanog rada, EF, srednji krvni tlak, širina QRS kompleksa ≥ 120 ms, maksimalna potrošnja kisika i koncentracija natrija bili su pokazatelji rizika uključeni u bodovni sustav za procjenu rizika krajnjeg ishoda (*HFSS-Heart Failure Survival Score*) koji su činili hitna transplantacija ili smrt. Bolesnici s procijenjenim malim rizikom temeljem bodovnog sustava imali su preživljenje bez krajnjeg ishoda od 93% kroz godinu dana, bolesnici sa srednjim rizikom 72% i oni s visokim rizikom 43%. Diskriminacijski kapacitet metode bio je 0,62. Dodavanje invazivnih parametara neinvazivnom modelu nije popravilo njegova prediktivna svojstva. Nešto slabiji rezultati zabilježeni su u validacijskoj skupini (336).

Ipak, u većini radova bubrežna je funkcija bila važan pokazatelj nepovoljnog ishoda. U jednom novijem radu, koji se također odnosio na procjenu rizika smrti ili potrebe za hitnom transplantacijom u bolesnika s uznapredovalim ZS kroz razdoblje praćenja od 2 godine, prediktori nepovoljnog ishoda bili su povišen BNP (>579 pg/mL), smanjena maksimalna potrošnja kisika ($VO_2 < 14$ mL/kg/min), povišena ureja ($\geq 18,9$ mmol/L), sistolički krvni tlak < 118 mmHg i plućni kapilarni tlak ≥ 21 mmHg (337). Veća koncentracija ureje kod prijama ili porast vrijednosti tijekom hospitalizacije bili su udruženi s lošijim preživljenjem tijekom 60 dana po otpustu. Smanjenje glomerularne filtracije $>25\%$ zabilježeno je u 12% bolesnika, a 39% ih je imalo porast ureje $>25\%$ u odnosu na vrijednost kod dolaska. I porast ureje i smanjenje glomerularne filtracije upućivali su na lošiju prognozu, ali je ureja bila bolji prediktor smrtnosti nego glomerularna filtracija (134).

Studija ESCAPE uključila je 423 bolesnika, koji su praćeni kroz razdoblje od 6 mjeseci. Pritom je učestalost smrti bila 18,7%, a kombinirani ishod smrti i rehospitalizacije iznosio je 64%. Na povećan rizik upućivali su BNP, vrijednost ureje i natrija, dob >70 godina, dnevna doza diuretika (furosemid ili

njegov ekvivalent) >240 mg, odsutnost β -blokatora u terapiji, 6-minutni test hoda te resuscitacija ili mehanička ventilacija za vrijeme boravka. Pomoću njih dobiven je prognostički model s diskriminacijskim kapacitetom od 0,78 (338).

Studija MUSIC (*MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca*) analizirala je smrtnost u skupini od 992 ambulatna bolesnika kroz razdoblje od 44 mjeseca. Raniji aterosklerotski vaskularni događaj, veličina lijevog atrija >26 mm/m², EF $\leq 35\%$, atrijska fibrilacija, blok lijeve grane ili produženje intraventrikularnog provođenja, nepostojana ventrikularna tahikardija i česte ventrikularne ekstrasistole, glomerularna filtracija <60 mL/min/1,73 m², hiponatriemija (≤ 138 mmol/L), NT-proBNP >1000 ng/L i pozitivan troponin omogućili su formiranje bodovnog sustava, pri čemu je zbroj bodova >20 identificirao skupinu visokog rizika smrti. Procentualnu vjerojatnost smrti moguće je odrediti na grafikonu (339).

Bodovni sustav 3C-HF odnosi se na prognozu rizika smrti ili potrebe za transplantacijom srca u razdoblju od 1 godine, a uključuje razrede NYHA III i IV, EF $<20\%$, odsutnost β -blokatora i ACE-inhibitora u terapiji, ozbiljnu valvularnu bolest, atrijsku fibrilaciju, šećernu bolest, mikroangiopatiju ili makroangiopatiju, bubrežno zatajivanje, anemiju, arterijsku hipertenziju i stariju dob. Izveden je na 6274 bolesnika sa ZS. Diskriminacijski kapacitet je bio 0,87 (340).

U radu koji je u derivacijskoj skupini uključio 4277 bolesnika s EF $\leq 45\%$ i sinusnim ritmom identificirano je 7 neovisnih prediktora smrti: manja EF, lošija bubrežna funkcija, kardiomegalija, viši razred po klasifikaciji NYHA, prisutnost simptoma i znakova ZS, niži krvni tlak i niži indeks tjelesne mase. Model je validiran u skupini od 2145 bolesnika. Smrtnost u 1 godini bila je 11,2%, a u 3 godine 29,9% (341).

U jednom manjem radu, koji je obuhvatio 304 bolesnika sa ZS starijih od 70 godina (38% s očuvanom EF), učestalost smrti ili rehospitalizacije kroz 6 mjeseci bila je 31,3%. Povišen BNP, viši razred po klasifikaciji NYHA i povišene vrijednosti ureje i kreatinina upućivali su na veći rizik nepovoljnog ishoda (342).

Starija dob, muški spol, niži sistolički krvni tlak, CRP >10 mg/L i kreatinin >120 µmol/L bili su nezavisni prediktori rizika u skupini od 620 bolesnika praćenih kroz 1 godinu. Smrtnost je u tom razdoblju bila 27,4% (343).

Bodovni sustav CVM-HF (*the CardioVascular Medicine Heart Failure index*) kombinirao je demografske, kliničke i laboratorijske podatke s komorbiditetom u svrhu procjene 1-godišnjeg rizika i prognostičkog razvrstavanja bolesnika sa ZS. Prediktori rizika bili su dob, anemija (hemoglobin <110 g/L), arterijska hipertenzija, kronična opstruktivna plućna bolest, šećerna bolest s komplikacijama (retinopatija, neuropatija ili nefropatija), umjerena do teška bubrežna disfunkcija (kreatinin >176,8 µmol/L, uremija, bolesnici na dijalizi ili s transplantiranim bubregom), metastatski karcinom, odsutnost β-blokatora, ACE-inhibitora ili BAR u terapiji, razred NYHA III/IV, EF ≤20%, teška valvularna bolest i atrijska fibrilacija. Diskriminacijski kapacitet metode bio je 0,844 (344).

U studiji EFFECT smrtnost u prvom mjesecu nakon hospitalizacije bila je 10,7%, a u prvoj godini 32,9%. Prediktori smrtnosti bili su dob bolesnika, sistolički krvni tlak, veća frekvencija disanja, veća koncentracija ureje i hiponatriemija (<136 mmol/L) te pridružene bolesti (cerebrovaskularna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, ciroza jetre, demencija, rak) (265).

Starija dob bolesnika (počevši od >60 godina), šećerna bolest, slabija sistolička funkcija lijeve klijetke (počevši od <45%), viši razred NYHA, kardiomegalija, prijašnja hospitalizacija zbog ZS, muški spol, manji indeks tjelesne mase i niži dijastolički tlak su u studiji CHARM upućivali na povećan rizik smrti i rehospitalizacije u razdoblju od 2 godine. Diskriminacijski kapacitet bio je 0,75 (275). U drugoj studiji, koja se također odnosila na kombinirani ishod (smrt ili rehospitalizacija) kroz 60 dana nakon otpusta, rizik je ovisio o broju hospitalizacija zbog ZS u posljednjih 12 mjeseci, povišenoj ureji, nižem sistoličkom krvnom tlaku, nižoj vrijednosti hemoglobina i podatku o učinjenoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (266).

1.2.3.3. Ograničenja postojećih bodovnih sustava

Premda je procjena rizika važna u donošenju odluke o postupku s bolesnikom i u akutnom i u kroničnom ZS, predloženi modeli se u rutinskom radu malo koriste. Glavni im je nedostatak složenost

primjene, jer je u većini slučajeva potrebno uza se imati nomogram, očitavati bodovne vrijednosti pojedinih prediktora i zbrajati ih te rezultat unijeti u grafikon. Neki su modeli dostupni na mrežnim stranicama, ali to nimalo ne skraćuje postupak. Zato je važno stvoriti model koji se može lako pamtit i primijeniti kod prijama bolesnika ili uz bolesnički krevet i uz što kraći utrošak vremena. Uz to, model se mora temeljiti na jednostavnim, jeftinim te brzo i lako dostupnim pokazateljima.

1.2.3.4. Utjecaj inicijalne procjene rizika na postupak s bolesnikom

Procjena rizika u akutnom ZS može pomoći u izboru mjesta za prijam bolesnika. Za one s niskim rizikom hospitalne smrti to može biti prijam na odjel i u njih se može planirati kratki boravak. S druge strane, bolesnike izložene visokom riziku valjalo bi primiti na odjel za intenzivnu skrb ili specijalizirane odjele za liječenje akutnoga ZS i temeljem procijenjenoga rizika za vrijeme boravka odlučiti o definitivnom postupku (revaskularizacijski zahvati, ugradnja naprava, transplantacija srca). Ako jednom bude moguće oblikovati pouzdanije modele, vjerojatno će to olakšati i izbor između agresivnije terapije i palijativne skrbi.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Dosadašnji radovi identificirali su više pokazatelja nepovoljnog ishoda u bolesnika sa ZS. To mogu biti demografski (uznapredovala dob, ishemijska etiologija, stanje nakon uspješne resuscitacije), klinički (sistolički tlak, NYHA razred III-IV, ranije bolničko liječenje zbog ZS, komorbiditet kao što su cerebrovaskularne bolesti, demencija, kronična opstruktivna plućna bolest, bolest perifernih arterija, ciroza jetre, rak), elektrofiziološki (široki QRS kompleksi, kompleksne ventrikularne aritmije, hipertrofija lijeve klijetke), funkcijski (slabo podnošenje napora, smanjena maksimalna potrošnja kisika), biokemijski (povišeni pokazatelji neurohormonalne aktivacije, troponin, BNP ili NT-pro-BNP, hiponatriemija, povišena razina serumskog kreatinina, ureje i mokraćne kiseline, anemija) i hemodinamski pokazatelji (niska EF lijeve klijetke, smanjen srčani indeks, restriktivan transmitralni protok, povišen plućni kapilarni tlak) (4). Od njih najčešće se navode dob (21,23,136,234,265,271-273), sistolički krvni tlak (21,57,265,270-273,279,286), frekvencija srčanog rada (21,23,272,273,288), razina ureje, kreatinina i natrija u serumu (23,57,134,234,265,279), natriuretski peptidi (obično NT-proBNP) (4,173,174), ishemijska etiologija ZS (267,279) i anemija (139-141).

Premda je kod prijama u bolnicu teško predvidjeti što će se dogoditi s dekompenziranim bolesnikom, bodovni sustavi su u procjeni rizika smrti ipak bolji od kliničkog iskustva (274).

Najpoznatiji bodovni sustavi za procjenu rizika hospitalne smrti u bolesnika sa ZS objavljeni posljednjih godina, nastali su kao rezultati studija ADHERE, OPTIMIZE-HF i GWTG-HF.

Njihov glavni nedostatak je složenost primjene. Upravo je ta složenost primjene vjerojatan razlog nekorištenju ovih modela u rutinskom radu. Jednostavnost i točnost sjedinjene u istoj metodi predstavljale bi prednost u odnosu na postojeće modele. Stoga je cilj ovoga istraživanja bio:

1. retrospektivnom analizom odrediti kliničke i laboratorijske biljege nepovoljnog ishoda u bolesnika hospitaliziranih zbog akutno dekompenziranog zatajivanja srca (ADZS)
2. kombinirati jednostavne, lako dostupne, kliničke i laboratorijske biljege nepovoljnog ishoda u bolesnika sa ADZS u svrhu formiranje jedinstvene formule
3. razviti jedinstvenu i jednostavnu formulu za procjenu rizika intrahospitalne smrtnosti u bolesnika hospitaliziranih zbog ADZS koja će sjединiti jednostavnost i barem onu pouzdanost što je dobivena u prethodnim radovima.

4. temeljem dobivene formule odrediti rizik nepovoljnog ishoda hospitaliziranih bolesnika s ADZS
5. provjeriti vrijednost dobivene formule, koja bi zbog svoje jednostavnosti mogla predstavljati prednost u odnosu na postojeće modele.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ISPITANICI

Ovo istraživanje izvedeno je na Zavodu za kardiovaskularne bolesti Klinike za internu medicinu Kliničkoga bolničkog centra Rijeka, a uključilo je bolesnike koji su hospitalno liječeni zbog akutne dekompenzacije zatajivanja srca (ADZS). Praćenje i analize odnosili su se na hospitalni tijek bolesti. Istraživanje je obuhvatilo dvije skupine bolesnika, derivacijsku i validacijsku. Podatci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije, u derivacijskoj skupini za razdoblje od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2009. godine, a u validacijskoj od 1. siječnja 2010. do 30. siječnja 2011. godine. Derivacijska skupina sastojala se od 533 bolesnika koji su živi otpušteni iz bolnice i 121 bolesnika koji su umrli tijekom boravka, dakle, ukupno od 654 bolesnika. Podatci bolesnika ove skupine poslužili su u izvođenju i oblikovanju formule za procjenu rizika hospitalne smrti. U validacijskoj skupini bio je ukupno 591 bolesnik, a tijekom boravka umrla su 64 (10,8%), dok ih je 527 živih otpušteno iz bolnice. U ovoj skupini provjerena je vrijednost formule dobivene obradom derivacijske skupine.

ADZS definirana je kao progresivno pogoršanje ZS u bolesnika s ranije postavljenom dijagnozom (simptomatskoga ili asimptomatskoga) kroničnoga ZS ili podatkom o ranijoj hospitalizaciji zbog ZS, ali i kao novonastala dekompenzacija pod uvjetom da se nije radilo o kardiogenom šoku, plućnom edemu, hipertenzivnom ZS, izoliranom zatajivanju desnoga srca i o ZS u uvjetima akutnoga koronarnog sindroma (4). Uz tako postavljen uvjet može se gotovo sa sigurnošću smatrati da je novonastala dekompenzacija bila pogoršanje već postojećega, ali nedijagnosticiranoga asimptomatskog kroničnog ZS. Dijagnoza ADZS bila je postavljena prema smjernicama Europskoga kardiološkog društva na temelju simptoma i znakova ZS te laboratorijskih pretraga (4). Simptomi su uključivali smanjeno podnošenje napora, zaduhu u naporu ili mirovanju, ortopneju, suhi noćni kašalj i paroksizmalnu noćnu dispneju, a znaci plućnu kongestiju, pleuralni izljev, mukli treći ton, povišen jugularni venski tlak, hepatjugularni refluks, zastoje promjene trbušnih organa i periferne edeme. Dokaz poremećene strukture i funkcije srce temeljio se na nalazu dilatacije srca, abnormalnom EKG-u, abnormalnom ehokardiografskom nalazu i nalazu povišene koncentracije NT-proBNP-a (4). EKG i rendgenska snimka grudnih organa bili su učinjeni u svih bolesnika. U većine bolesnika derivacijske skupine bila je učinjena ehokardiografska pretraga, tj., ukupno u 577 (88,2%) bolesnika. Od toga bila

je učinjena u 499 (93,6%) preživjelih i 78 (64,5%) umrlih bolesnika. Izmjerenu vrijednost NT-proBNP-a je imalo 456 (69,7%) bolesnika derivacijske skupine, od toga 386 (72,4%) u skupini preživjelih i 70 (57,9%) u skupini umrlih.

Analiziran je niz demografskih, kliničkih, biokemijskih i elektrokardiografskih podataka, podatci o funkciji lijeve klijetke, komorbiditetu i o primijenjenom liječenju. Popis analiziranih varijabla naveden je u tablici 1.

Tablica 1. Popis analiziranih varijabla

Demografske i kliničke	Biokemijske	Elektrokardiografske	Terapija pred otpust
-dob	-saturacija arterijske	-širina QRS kompleksa	-β-blokatori
-spol	krvi kisikom	-blok lijeve grane	-ACE-inhibitori
-duljina boravka	-anemija	-blok desne grane	-blokatori
-pušenje	-teška anemija	-QTc interval	angiotenzinskih
-sistolčki tlak kod prijama	-natrij	-atrijska	receptora (BAR)
-dijastolički krvni tlak kod prijama	-ureja	undulacija/atrijska	-antagonisti
-frekvencija srčane akcije kod prijama (puls)	-kreatinin	fibrilacija	mineralokortikoidnih
-ejekcijska frakcija lijeve klijetke (ehokardiografski nalaz)	-mokraćna kiselina		receptora (AMR)
	-procjenjena brzina glomerularne filtracije		-diuretici
-preboljen infarkt miokarda	(eGFR)		-digitalis
-ishemijska bolest srca	-NT-proBNP		-antiaritmici
-prisutnost trajnoga elektrostimulatora srca	-troponin I		-blokatori kalcijevih kanala (BKK)
-arterijska hipertenzija			-hipolipemici
-šećerna bolest			-antitrombocitni lijekovi
-kronična bubrežna bolest			-antikoagulantni
-preboljen moždani udar ili tranzitorna moždana ishemijska ataka			lijekovi

Demografske i kliničke	Biokemijske	Elektrokardiografske	Terapija pred otpust
-periferna arterijska bolest			
-kronična opstruktivna plućna bolest			
-dislipidemija			
-sinkopa			
-mehanizam smrti (nagla srčana smrt i smrt zbog progresivnoga ZS)			

3.1.1. Demografske i kliničke varijable

Pušačima su smatrani bolesnici koji su pušili do prijama u bolnicu, ali i oni koji su prestali pušiti unutar posljednje godine dana.

Smatralo se da je pacijent prebolio infarkt miokarda ako je imao dokumentaciju o preboljenom infarktu i/ili EKG nalaz kroničnoga infarkta uz ehokardiografski nalaz regionalnih poremećaja kontraktilnosti odgovarajuće regije.

Frekvencija srčane akcije (puls) određena je kod prijama kao dio fizikalnog pregleda (auskultacijom srca).

Arterijski krvni tlak mjereno je živinim tlakomjerom u ležećem položaju. Sistolički tlak određen je na razini faze I, a dijastolički na razini faze V Korotkoffovih tonova.

Ehokardiografski pregled rađen je prema standardnom postupku po preporukama Američkoga kardiološkog društva (345). EF lijeve klijetke određivana je metodom po Teichholzu u pacijenata s koordiniranim kontrakcijama lijeve klijetke, a u onih sa segmentalnim poremećajima kontraktilnosti prema modificiranoj Simpsonovoj metodi (346).

Smatralo se da postoji ishemijska bolest srca ako je postojao podatak o preboljenom infarktu miokarda, angini pectoris, ranijem revaskularizacijskom zahvatu (perkutana koronarna intervencija ili aortokoronarne premosnice), ehokardiografski nalaz regionalnih poremećaja kontraktilnosti, podatak o pozitivnom testu opterećenja ili nalazu pozitivne koronarne angiografije.

Arterijska hipertenzija je definirana kao podatak o barem u dva navrata izmjerenom povišenom tlaku krvi (dijastolički tlak >90 mmHg i/ili sistolički tlak >140 mmHg) ili kao podatak o ranijem liječenju povišenoga tlaka.

Smatralo se da bolesnik ima kroničnu bubrežnu bolest, ako je imao dokumentaciju ili je u anamnezi navodio podatak o ranije postavljenoj dijagnozi i/ili liječenju iste, uz razinu kreatinina iznad gornje granice normalne vrijednosti. Ako tih podataka nije bilo, a razina serumskog kreatinina je bila >177 $\mu\text{mol/L}$, također se smatralo da postoji kronična bolest bubrega (58).

Kada je bolesnik navodio podatke o verificiranoj šećernoj bolesti, smatralo se da postoji šećerna bolest (bez obzira je li uzimao terapiju ili ne).

Držalo se da je pacijent prebolio cerebrovaskularni inzult ili tranzitornu ishemijsku moždanu ataku ako je imao dokumentaciju o tim događajima.

Ukoliko je bolesnik imao dokumentaciju o bolestima perifernih arterija, smatrano je da postoji periferna arterijska bolest.

Kronična opstruktivna plućna bolest dijagnosticirana je na temelju postojeće dokumentacije ili kada je u anamnezi postojao podatak o produktivnom kašlju kroz barem 3 mjeseca godišnje u 2 uzastopne godine.

Smatralo se da postoji dislipidemija ako je bolesnik imao dokumentaciju o povišenim lipidima u serumu ili je primao statine odnosno fibrinate.

Na prisutnost trajnog elektrostimulatora srca upućivali su medicinska dokumentacija, elektrokardiogram te fizikalni i radiološki pregled grudnih organa.

Ukoliko je pacijent navodio iznenadne kratkotrajne gubitke svijesti ili su oni registrirani za vrijeme boravka, smatralo se da se radi o sinkopama.

Pri utvrđivanju uzroka smrti u bolnici korišteni su uobičajeni kriteriji. Smrt je podijeljena u dva oblika: naglu smrt i smrt zbog progresivnog ZS. Nagla srčana smrt definirana je kao ona koja je nastupila u vremenu kraćem od 1 sata od početka/pogoršanja tegoba ili u slučaju kada je bolesnik nađen mrtav (u krevetu i sl.), a pri posljednjem susretu sa svjedocima (rodbina, pregled liječnika, obilazak medicinske sestre) nije bilo znakova hemodinamskog pogoršanja. Smatralo se da je bolesnik umro od

progresivnog ZS kada se hemodinamsko stanje postupno pogoršavalo, a odgovor na primijenjenu terapiju bivao sve slabiji.

3.1.2. Biokemijske varijable

Krv za biokemijske pretrage vađena je kod dolaska bolesnika u Jedinicu hitne službe ili kod prijama na Kardiološki odjel.

Saturacija arterijske krvi kisikom (SO₂) kod prijama određivana je amperometrijskom metodom, čije su normalne vrijednosti >94%.

Koncentracija hemoglobina u krvi određivana je spektrofotometrijskom metodom. Normalne vrijednosti za žene su od 119-157 g/L, a za muškarce od 138-175 g/L. Anemija je definirana prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije kao razina hemoglobina <130 g/L u muškaraca i <120 g/L u žena. Teška anemija je za potrebe ovoga rada definirana kao razina hemoglobina <100 g/L (u oba spola).

Natrij u serumu određivan je metodom indirektna potenciometrije s referentnim vrijednostima od 137-146 mmol/L.

Kreatinin u serumu određivan je fotometrijski „kontinuirano“ s alkalnim pikratom, a referentne vrijednosti su 79-125 μmol/L za muškarce i 63-107 μmol/L za žene.

Ureja u serumu mjerena je spektrofotometrijski u enzimskoj reakciji s ureazom i glutamat dehidrogenazom, a referentne vrijednosti u serumu su 2,8-8,3 mmol/L.

Mokraćna kiselina u serumu određivana je spektrofotometrijski u enzimskoj reakciji s urikazom.

Referentne vrijednosti su za muškarce 182-403 μmol/L, a za žene 134-337 μmol/L.

Procjenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) određivana je jednadžbom MDRD (*Modification of Diet in renal Disease*). Normalne vrijednosti su >60 mL/min/1,73 m².

NT-proBNP u serumu određivan je metodom elektrokemiluminiscencije, čija je referentna vrijednost do 15 pmol/L.

Troponin I u serumu određivan je enzimomunikemijskom metodom. Po toj metodi referentni interval je 0,0 do 0,2 μg/L.

3.1.3. Elektrokardiografske varijable

EKG je sniman odmah kod dolaska bolesnika u Jedinicu hitne službe. U bolesnika sa sinusnim ritmom trajanje QRS kompleksa mjereno je od početka Q zupca do kraja S zupca u 3 uzastopna kompleksa, a u bolesnika s AF/AU u 3 kompleksa u odsječku snimke gdje je frekvencija bila najstabilnija. Trajanje je izraženo kao prosječna vrijednost u milisekundama.

Smatralo se da postoji blok lijeve grane ako je trajanje QRS kompleksa bilo ≥ 120 ms, s tipičnom elektrokardiografskom morfologijom bloka lijeve grane.

Blok desne grane je dijagnosticiran ukoliko je trajanje QRS kompleksa bilo ≥ 120 ms, s tipičnom elektrokardiografskom morfologijom bloka desne grane.

Korigirani QT interval (QTc) je mjereno koristeći Bazzetov-u formulu ($QTc = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$), a izražen je u milisekundama. U bolesnika sa sinusnim ritmom određivan je kao prosječna vrijednost izmjerena u 3 uzastopna kompleksa u odvodima V_2 i V_3 , a u onih s atrijskom fibrilacijom ili atrijskom undulacijom na isti način, ali u odsječku s najstabilnijom frekvencijom.

Atrijska fibrilacija i atrijska undulacija dijagnosticirane su prema uobičajenim kriterijima.

3.1.4. Terapija pred otpust

Tijekom boravka u bolnici primjenjivana je standardna terapija zatajivanja srca slijedom preporuka Europskoga kardiološkog društva, uz praćenje relevantnih kliničkih i laboratorijskih parametara (4).

3.1.5. Kriteriji uključenja i isključenja:

Kriteriji za uključenja bolesnika u istraživanje bili su:

1. ADZS kao primarni razlog hospitalizacije, to jest, bolesnici s pogoršanjem kroničnoga ZS (od ranije postojeće simptomatsko ili asimptomatsko ZS) i bolesnici s novonastalim ZS pod uvjetom da se nije radilo o oblicima navedenim u kriterijima isključenja
2. starost bolesnika ≥ 18 godina
3. postojanje osnovnih uobičajenih biokemijskih nalaza dobivenih unutar 24 sata od prijama

Nisu bili uključeni bolesnici:

1. mlađi od 18 godina
2. umrli u Jedinici hitne medicinske službe (to jest, prije prijama na Kardiološki odjel)
3. s drugim oblicima akutnoga ZS (akutno ZS u akutnome koronarnom sindromu, kardiogeni šok, plućni edem, hipertenzivno akutno ZS, izolirano zatajivanje desnoga srca)
4. s organskom valvularnom bolesti srca i indikacijom za kiruršku korekciju, bez obzira je li ista bila učinjena ili ne
5. s teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću
6. s teškim poremećajem bubrežne funkcije (bolesnici na dijalizi, bolesnici s terminalnim ili preterminalnim zatajivanjem bubrega)
7. s primarnom bolesti bubrega, to jest, oni s bilo kojim stupnjem zatajivanja bubrega, koje se razvilo prije pojave ZS
8. sa simptomatskom hiperurikemijom, odnosno bolesnici s podatkom o liječenju urične dijateze
9. s manjkavom medicinskom dokumentacijom

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Rijeka i Medicinskog fakulteta u Rijeci.

3.2. STATISTIČKE METODE

Statistička obradba podataka provedena je uz pomoć statističkog programa *Statistica* 12.0 (StatSoft Inc., Tulsa, SAD) i *MedCalc* (MedCalc Inc., Mariakerke, Belgium).

Odabir mjera centralne tendencije i mjera varijabilnosti za ispitivane varijable čije vrijednosti pripadaju u intervalnu mjernu ljestvicu utvrđen je s Kolmogorov-Smirinovljevim testom. Kada je testom utvrđena normalna raspodjela, podatci su prikazani kao aritmetička sredina uz standardnu devijaciju (SD), a kada je utvrđena nenormalna raspodjela, korišten je medijan i percentile (5^{ta}-95^{ta} percentila).

Komparativne statističke analize između ispitivanih skupina za podatke intervalne mjerne ljestvice (brojčane vrijednosti) učinjene su, također, temeljem normalnosti raspodjele. Korišteni su odgovarajući parametrijski ili neparametrijski testovi odnosno jednosmjerna analiza varijanci

(ANOVA), Kruskal-Wallis test ili Wilcoxonov test. U *post-hoc* analizi korišten je Tukey's test ili Mann-Whitneyev test. Značajnosti razlika za podatke koji pripadaju u ordinalnu ili nominalnu mjernu ljestvicu utvrđene su χ^2 testom ili Fisherovim egzaktnim testom. Valjanost dijagnostičkih metoda odnosno valjanost dijagnostičkih parametara analizirana je s pomoću ROC-analize (engl. *Receiver Operating Characteristic*). Koncept valjanosti metode ili parametra često se pojavljuje u kliničkom odlučivanju, posebice pri uvođenju novih dijagnostičkih postupaka ili parametara. Temeljem dobivenih podataka određena je osjetljivost i specifičnost ispitivanih parametara. Osjetljivost je vjerojatnost pozitivnog nalaza uz uvjet prisutnosti bolesti, a specifičnost je vjerojatnost negativnog nalaza uz uvjet odsutnosti bolesti. ROC-analiza u konačnici proizvodi ROC-krivulju iz koje je razvidna osjetljivost i specifičnost te definirani kriterij. Kriterij je određena vrijednost nekog parametra (nalaza) koja s najvećom preciznosti odgovara najmanjem broju lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata. Snaga testa za izračun osjetljivosti i specifičnosti ispitivanih parametara iznosila je između 70% i 80%. U svim testovima rezultati su smatrani statistički značajnima na razini $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. ZNAČAJKE BOLESNIKA

Istraživanje je uključilo dvije skupine bolesnike s ADZS, derivacijsku i validacijsku. Analiziranu populaciju hospitaliziranih bolesnika u derivacijskoj skupini činila su ukupno 654 bolesnika, od toga 533 (81,50%) bolesnika koji su živi otpušteni iz bolnice i 121 (18,50%) bolesnik koji je u bolnici umro. U validacijskoj skupini bio je 591 bolesnik. Od toga su u bolnici umrla 64 (10,8%) bolesnika, a 527 (89,2%) bolesnika su živi otpušteni

4.1.1. Osnovne demografske i kliničke značajke bolesnika u derivacijskoj skupini

Prosječna starost bolesnika bila je $74,6 \pm 11,0$ godina, a 41,1% skupine činili su muškarci. Od ukupnog broja bolesnika je više od polovine bilo starije od 75 godina (353 bolesnika, odnosno 54%). Ispitanici su u bolnici boravili prosječno 9 (2-24) dana. Prosječne vrijednosti sistoličkog tlaka kod prijama bile su 130 (100-170) mm Hg, dijastoličkog tlaka 80 (60-100) mm Hg, a frekvencije srčanog rada, odnosno puls, 96 (68-128) otkucaja u minuti. Raniji infarkt miokarda imala su 154 (23,6%), a ishemijsku bolest srca 396 (60,6%) ispitanika, dok su od arterijske hipertenzije bolovala 402 (61,5%) bolesnika. Ugrađen trajni elektrostimulator srca imalo je 35 (5,4%) bolesnika. Što se tiče nekardijalnog komorbiditeta, daleko najčešća bila je šećerna bolest i postojala je u 256 (39,1%) bolesnika. Preboljen cerebrovaskularni incident (cerebrovaskularni inzult ili tranzitorna cerebralna ishemijska ataka) imala su 32 (4,9%) bolesnika, perifernu arterijsku bolest 21 (3,2%), kroničnu opstruktivnu plućnu bolest 88 (13,5%), a kroničnu bubrežnu bolest 100 (15,3%) bolesnika.

Dislipidemiju je imalo 211 (32,3%), a sinkopu 5 (0,8%) bolesnika. S obzirom na izrazito mali broj bolesnika sa sinkopom, taj podatak je u daljnjoj analizi izostavljen. Pušača je bilo 81 (12,4%). U skupini umrlih je 41 (33,9%) bolesnika umrlo naglom srčanom smrću, a u ostalih, to jest 80 (66,1%), smrt je nastupila kao posljedica progredirajućega ZS.

Osnovne demografske i kliničke značajke bolesnika derivacijske skupine prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Demografske i kliničke značajke bolesnika u derivacijskoj skupini

<i>Varijabla</i>	Svi bolesnici (N=654)
Dob / godine	74,6 ± 11,0
Dob >75 godina / N(%)	353 (54)
Muškarci / N(%)	269 (41,1)
Duljina boravka (dani)	9 (2-24)
Sistolički tlak / mmHg	130 (100-170)
Dijastolički tlak / mmHg	80 (60-100)
Puls kod prijama / (N/min)	96 (68-128)
Raniji infarkt miokarda / N(%)	154 (23,6)
Ishemijska bolest srca / N(%)	396 (60,6)
Arterijska hipertenzija / N(%)	402 (61,5)
Šećerna bolest / N(%)	256 (39,1)
Dislipidemija / N(%)	211 (32,3)
Pušenje / N(%)	81 (12,4)
CVI/TIA / N(%)	32 (4,9)
PAB / N(%)	21 (3,2)
KOPB / N(%)	88 (13,5)
KBB / N(%)	100 (15,3)
Trajni elektrostimulator / N(%)	35 (5,4)
Sinkopa / N(%)	5 (0,8)
Nagla srčana smrt / N(%)	41 (33,9)

CVI: moždani udar; KBB: kronična bubrežna bolest; KOPB: kronična opstruktivna plućna bolest;

PAB: bolest perifernih arterija; TIA: tranzitorna moždana ishemijska ataka

4.1.2. Osnovne biokemijske vrijednosti u bolesnika derivacijske skupine

Saturacija arterijske krvi kisikom kod prijama bila je prosječno $87,2 \pm 10,5\%$. Anemiju (Hgb <130 g/L u muškaraca i <120 g/L u žena) je imao 301 (46,0%) ispitanik, dok je tešku anemiju (Hgb <100 g/L) imalo 105 (16,1%) bolesnika. Serumski natrij kod prijama prosječno je bio 138 (127-145) mmol/L, to jest pri donjoj granici normalnih vrijednosti. Prosječna vrijednost serumskog kreatinina iznosila je 118 (68-248) $\mu\text{mol/L}$. Vrijednost ureje kod prijama je bila povećana na 11,8 (4,9-23,4) mmol/L, a također je bila povećana i vrijednost mokraćne kiseline i iznosila je 531,5 (287-886) $\mu\text{mol/L}$. Prosječna vrijednost NT-proBNP-a je bila izrazito povišena i iznosila je 1362,3 (337,8-4363,3) pmol/L, a troponina I 0,8 (0,46-4,25) $\mu\text{g/L}$. Procjenjena brzina glomerularne filtracije bila je smanjena na $49,4 \pm 20,5$ mL/min/1,73 m². Navedeni podatci prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Biokemijske vrijednosti bolesnika u derivacijskoj skupini

Varijabla	Svi bolesnici (N=654)
SO ₂ (%)	87,2 ± 10,5
Anemija / N(%)	301 (46,0)
Teška anemija / N(%)	105 (16,1)
Serumski natrij / mmol/L	138 (127-145)
Serumska ureja / mmol/L	11,8 (4,9-23,4)
Serumski kreatinin / $\mu\text{mol/L}$	118 (68-248)
Mokraćna kiselina / $\mu\text{mol/L}$	531,5 (287-886)
NT-proBNP / pmol/L	1362,3 (337,8-4363,3)
Troponin I / $\mu\text{g/L}$	0,8 (0,46-4,25)
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	49,4 ± 20,5

eGFR: procjenjena brzina glomerularne filtracije; SO₂: saturacija arterijske krvi kisikom

4.1.3. Osnovne elektrokardiografske varijable u derivacijskoj skupini

Ukupno je 368(56,3%) ispitanika imalo fibrilaciju ili undulaciju atrijsa. Prosječna širina kompleksa QRS bila je 100 (77-158) ms. Blok lijeve grane nađen je u 151 (23,2%), a blok desne grane u 48 (7,3%) ispitanika. Prosječna vrijednost intervala QTc iznosila je $428,7 \pm 54,3$ ms. Podatci o elektrokardiografskim varijablama prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Elektrokardiografske varijable bolesnika u derivacijskoj skupini

Varijabla	Svi bolesnici (N=654)
Širina QRS-a / ms	100 (77-158)
Blok lijeve grane / N(%)	151 (23,2)
Blok desne grane / N(%)	48 (7,3)
QTc interval / ms	$428,7 \pm 54,3$
FA/UA / N(%)	368 (56,3)

FA: fibrilacija atrijsa; UA: undulacija atrijsa

4.1.4. Osnovni ehokardiografski podatci u derivacijskoj skupini

Ehokardiografska pretraga je bila učinjena u 577 (88,2%) bolesnika i u njih je prosječna EF lijeve klijetke bila 35% (20-65%). Oslabljenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, tj. sniženu EF (<45%) imale su u 2/3 bolesnika [to jest, 374/577 (64,8%)], a očuvanu (EF \geq 45%) 1/3 [to jest, 203/577 (35,2%)] bolesnika. Lijevi atrij te sistolička i dijastolička dimenzija lijeve klijetke bili su uvećani. Prosječna veličina lijeve pretklijetke je bila 50 (41-66) mm. Dijastolička dimenzija lijeve klijetke bila je 57,5 (42-71) mm, a sistolička 45 (33-68) mm. Podatci su prikazani u tablici 5.

Tablica 5. Ehokardiografski podatci u derivacijskoj skupini

Varijabla	Svi bolesnici (N=654)
Bolesnici s učinjenim ECHO pregledom / N(%)	577 (88,2)
EF (%)	35 (20-65)
EF < 45 / N(%)	374 (64,8)
EF ≥45% / N(%)	203 (35,2)
LA / mm	50 (41-66)
LVIDd / mm	57,5 (42-71)
LVIDs / mm	45 (33-68)

EF: ejekcijska frakcija; LA: lijevi atrij; LVIDd: unutrašnja dimenzija lijeve klijetke u dijastoli; LVIDs: unutrašnja dimenzija lijeve klijetke u sistoli

4.1.5. Terapija pred otpust u derivacijskoj skupini

Kao terapija pred otpust navedena je ona koju su preživjeli bolesnici primali pred otpust iz bolnice, a u umrlih terapija koju su primali neposredno prije smrti. Tijekom boravka većina je bolesnika (638, odnosno 97,6%) primala diuretike. β -blokatore primao je 501 (76,6%) bolesnik, ACE-inhibitore 388 (59,3%), a blokatore angiotenzinskih receptora 83 (12,7%) bolesnika. Dakle, ukupno je 471 (72,0%) bolesnika primalo ili ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora. Antagonist mineralokortikoidnih receptora primalo je 128 (19,6%) bolesnika. Što se tiče ostale terapije, digitalis je primalo 160 (24,5%) bolesnika, hipolipemik 208 (31,8%), antitrombocitnu terapiju 204 (31,2%), antikoagulantnu terapiju 187 (28,6%), antiaritmik 122 (18,7%), a blokator kalcijevih kanala 95 (14,5%) bolesnika. Podatci o terapiji pred otpust (odnosno, prije smrti u umrlih bolesnika) prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Terapija pred otpust u derivacijskoj skupini

Terapija	Svi bolesnici (N=654) N (%)
β-blokator	501 (76,6)
ACE-inhibitor	388 (59,3)
BAR	83 (12,7)
ACE-inhibitor ili BAR	471 (72,0)
AMR	128 (19,6)
Digitalis	160 (24,5)
Diuretik	638 (97,6)
Antiaritmik	122 (18,7)
BKK	95 (14,5)
Hipolipemik	208 (31,8)
Antitrombocitni lijek	204 (31,2)
Antikoagulans	187 (28,6)

AMR: antagonist mineralokortikoidnih receptora; BAR: blokator angiotenzinskih receptora; BKK: blokator kalcijevih kanala

4.2. PREDIKTORI ISHODA U BOLESNIKA S AKUTNOM DEKOMPENZACIJOM

ZATAJIVANJA SRCA

Vrijednosti analiziranih parametara uspoređene su u skupini preživjelih i umrlih bolesnika. Za sve navedene parametre najprije je ispitana normalnost raspodjele i za sve je utvrđeno da ne slijede normalnu raspodjelu (Kolmogorov-Smirinavljev test za sve parametre je imao $P < 0,05$) te su stoga vrijednosti prikazane kao medijan i (5^{ta}-95^{ta}) percentila.

Univarijatna analiza izdvojila je 16 parametara kao prediktore nepovoljnog ishoda u bolesnika s ADZS. To su: dob, hipertenzija, teška anemija, moždani udar/transitorna moždana ishemijska ataka, kronična bubrežna bolest, pušenje, sistolički i dijastolički krvni tlak, frekvencija srčane akcije, blok

lijeve grane, procjenjena brzina glomerularne filtracije, te serumske vrijednosti ureje, kreatinina, natrija, mokraćne kiseline i NT-proBNP-a.

4.2.1. Usporedba demografskih i kliničkih parametara između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine

Bolesnici u skupini umrlih bili su značajno stariji ($76,4 \pm 10,8$ prema $74,2 \pm 11,0$ godina; $P=0,047$), što je u skladu s rezultatima brojnih radova koji se odnose na prognozu u ZS. Iako je i u skupini umrlih i u skupini preživjelih bilo više žena, a razlika je bila veća u skupini umrlih, podatak nije imao statističku značajnost ($P>0,05$). Arterijska hipertenzija je bila rjeđa u umrlih bolesnika (13,2% u umrlih prema 28,3% u preživjelih; $P <0,001$), što se podudara s već postojećim podacima u objavljenoj literaturi. Učestalost anemije, definirane prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije, nije se značajno razlikovala među uspoređenim skupinama. Međutim, teška anemija (za ovaj rad definirana kao vrijednost hemoglobina <100 g/L u oba spola) bila je značajno češći nalaz u skupini umrlih (24,5% u umrlih prema 14,0% u preživjelih; $P=0,003$). Iako se u nekim radovima ishemijska bolest srca navodi kao nepovoljan parametar ishoda, u ovom radu to nije zabilježeno. Međutim i u nekoliko ranijih radova etiologija ZS se nije pokazala značajnim prediktorom smrtnosti. Također nije nađena značajna razlika ni za šećernu bolest, bolest perifernih arterija, dislipidemiju ni kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. (svi $P>0,05$). Ipak, dislipidemija je bila češća u preživjelih (33,9%) u odnosu na umrle bolesnike (24,8%), a razlika je bila na granici statističke značajnosti ($P=0,052$). U literaturi je sličan podatak već ranije zabilježen. Kronična bubrežna bolest bila je u 100 (15,3%) bolesnika, značajno više u skupini umrlih (25,6% u umrlih prema 12,9% u preživjelih; $P=0,001$).

Raniji cerebrovaskularni događaj, definiran kao preboljen moždani udar ili tranzitorna moždana ishemijska ataka, bio je u skupini umrlih zastupljen s 10,7%, a u skupini preživjelih s 3,6% ($P=0,002$). Sistolički i dijastolički krvni tlak bili su značajno niži u skupini umrlih bolesnika (sistolički tlak 120 mmHg u umrlih prema 130 mmHg u preživjelih, a dijastolički 70 mmHg u umrlih prema 80 mmHg u preživjelih; P za oba parametra $<0,001$). Frekvencija srčane aktivnosti bila je veća u skupini umrlih

(100/min u skupini umrlih prema 96/min u skupini preživjelih; $P < 0,001$). I brojni raniji radovi navode niži sistolički tlak te brži rad srca kao nepovoljne prognostičke parametre. Budući da je pušenje bilo češće u skupini preživjelih (preživjeli u odnosu na umrle 14,8% prema 1,7%), isključeno je kao čimbenik rizika. To je podatak u literaturi poznat kao „pušački paradoks“a odnosi se na manju hospitalnu smrtnost i kraći boravak u bolnici (347). Usporedba demografskih i kliničkih varijabla između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine prikazana je u tablici 7.

Tablica 7. Usporedba demografskih i kliničkih značajki preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine

<i>Varijabla</i>	Preživjeli (N=533)	Umrli (N=121)	P
Dob / godine	74,2 ± 11,0	76,4 ± 10,8	0,047
Muškarci / N(%)	224 (42)	45 (37,2)	0,337
Arterijska hipertenzija / N(%)	151 (28,3)	16 (13,2)	<0,001
Pušenje / N(%)	79 (14,8)	2 (1,7)	<0,001
Šećerna bolest / N(%)	201 (37,6)	55 (45,5)	0,103
Raniji infarkt miokarda / N(%)	120 (22,5)	34 (28,1)	0,158
Ishemijska bolest srca / N(%)	318 (59,5)	78 (64,5)	0,311
Anemija / N(%)	240 (44,9)	61 (50,4)	0,232
Teška anemija / N(%)	75 (14,0)	30 (24,5)	0,003
Moždani udar / TIA / N(%)	19 (3,6)	13 (10,7)	0,002
Periferna arterijska bolest / N(%)	17 (3,2)	4 (3,3)	0,955
Dislipidemija / N(%)	181 (33,9)	30 (24,8)	0,052
KBB / N(%)	69 (12,9)	31 (25,6)	<0,001
KOPB / N(%)	56 (10,5)	14 (11,6)	0,724
Puls / (N/min)	96 (66-120)	100 (70-150)	<0,001
Sistolički krvni tlak / mm Hg	130 (100-175)	120 (85-160)	<0,001
Dijastolički krvni tlak / mm Hg	80 (60-100)	70 (60-100)	<0,001

KBB: kronična bubrežna bolest; KOPB: kronična opstruktivna plućna bolest; TIA: tranzitorna moždana ishemijska ataka

4.2.2. Usporedba biokemijskih varijabla između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine

Što se tiče biokemijskih parametara, serumska koncentracija natrija je u umrlih bolesnika bila značajno niža (137 mEq/L u skupini umrlih prema 139 mEq/L u skupini preživjelih; $P < 0,001$). Razina ureje bila je viša u skupini umrlih (13,6 mmol/L u umrlih prema 9,3 mmol/L u preživjelih; $P < 0,001$), također i razina kreatinina (141 $\mu\text{mol/L}$ u umrlih prema 114 $\mu\text{mol/L}$ u preživjelih; $P < 0,001$). I razina mokraćne kiseline bila je značajno veća u skupini umrlih bolesnika (597 $\mu\text{mol/L}$ u umrlih prema 514 $\mu\text{mol/L}$ u preživjelih; $P < 0,001$). Procjenjena brzina glomerularne filtracije je u umrlih bolesnika bila $41 \pm 19,4$, a u preživjelih $51,3 \pm 20,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($P < 0,001$). Nalazi se podudaraju s podacima iz ranijih radova u kojima je pokazano da je poremećaj bubrežne funkcije, izražen porastom serumske koncentracije ureje, kreatinina i mokraćne kiseline te smanjenjem razine natrija i glomerularne filtracije, značajan pokazatelj nepovoljnog ishoda u ZS. I vrijednosti NT-proBNP-a bile su značajno više u skupini umrlih (2208 pmol/L u umrlih prema 1295 pmol/L u preživjelih; $P = 0,002$). Usporedba vrijednosti biokemijskih varijabli između preživjelih i umrlih bolesnika prikazana je u tablici 8.

Tablica 8. Usporedba biokemijskih varijabla između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine

Varijabla	Preživjeli (N=533)	Umrli (N=121)	P
Natrij / mmol/L	139 (129-144)	137 (122-145)	<0,001
Ureja / mmol/L	9,3 (4,8-21,3)	13,6 (5,5-28)	<0,001
eGFR / (mL/min/m ²)	51,3 ± 20,3	41 ± 19,4	<0,001
Serumski kreatinin / μmol/L	114 (68-234)	141 (75-281)	<0,001
Mokraćna kiselina / μmol/L	514 (278-858)	597 (387-1058)	<0,001
Troponin / μg/L	0,81 ± 4,2	0,91 ± 2,1	0,799
NT-pro-BNP / pmol/L	1295 (148-3326)	2208 (240-4465)	0,002
SO ₂ /%	87,3 ± 9,8	86,8 ± 13,0	0,715

eGFR: procjenjena brzina glomerularne filtracije; SO₂: saturacija arterijske krvi kisikom

Porast parametara bubrežne funkcije upućivao je na veće promjene serumske ureje u odnosu na promjene kreatinina. Zato je za oba parametra određeno njihova relativna promjena. Izračunata je kao razlika izmjerene vrijednosti ureje i gornje granice njezinih normalnih vrijednosti (8,3 mmol/L), a izraženo je u postotcima u odnosu na izmjerenu vrijednost ureje [(razlika / izmjerena vrijednost ureje) x 100]. Relativna promjena ureje bila je značajno veće u skupini umrlih bolesnika, to jest 40,7% u skupini umrlih u odnosu na 7,8% u skupini preživjelih; P <0,001. Relativna promjena kreatinina izračunata je na isti način u odnosu na izmjerenu vrijednost kreatinina. Budući da je gornja granica normalnih vrijednosti kreatinina veća u muškaraca (125 μg/L) nego u žena (107 μg/L), promjena kreatinina odvojeno je izračunata za muškarce i za žene. U skupini preživjelih nije zabilježena promjena (-3,9%), a u skupini umrlih je relativna promjena bila 20,7%. Uspoređujući relativnu promjenu ureje s relativnom promjenom kreatinina vidi se da je ona bila veća za ureju, pogotovo u skupini umrlih. U skupini preživjelih relativna promjena ureje bila je 7,8%, a nije bilo porasta

kreatinina ($P=0,001$) pa je razlika njihove promjene je bila 11,7%. U skupini umrlih ureja je narasla za 40,7%, a kreatinin za 20,7%, što je razlika u promjeni od 20%. Rezultati su prikazani u tablici 9.

Tablica 9. Relativna promjena ureje i kreatinina

<i>Varijabla</i>	Preživjeli	Umrli
Promjena ureje (%)	7,8	40,7
Promjena kreatinina (%)	-3,9	20,7
Razlika u promjeni između ureje i kreatinina	11,7	20

S obzirom na dobivene rezultate analizirana je međusobna korelacija između ureje, kreatinina i procjenjene brzine glomerularne filtracije. Između ureje i kreatinina korelacija je bila dobra ($r=0,751$). Također je nađena dobra korelacija između ureje i procjenjene brzine glomerularne filtracije ($r=-0,478$), ali bolja između kreatinina i procjenjene brzine glomerularne filtracije ($r=-0,574$). Sve su korelacije bile statistički značajne (svi $P<0,01$). Pritom je korelacija između ureje i kreatinina bila značajno jača od korelacije između ureje i procjenjene brzine glomerularne filtracije ($P <0,001$) i također značajno jača od korelacije između kreatinina i procjenjene brzine glomerularne filtracije ($P <0,001$). Korelacija između kreatinina i procjenjene brzine glomerularne filtracije bila je značajno jača od korelacije ureje i procjenjene brzine glomerularne filtracije ($P=0,022$).

4.2.3. Usporedba elektrokardiografskih varijabla između preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine

Iako neki radovi navode atrijsku fibrilaciju kao nepovoljan prediktor u ZS, u ovom radu to nije zabilježeno. Među analiziranim EKG parametrima značajna razlika nađena je samo za blok lijeve grane, što je također zabilježeno i u nekoliko ranijih radova. Blok lijeve grane je zabilježen u 34,7% bolesnika iz skupine umrlih i u 20,4% bolesnika iz skupine preživjelih ($P <0,001$). Učestalost bloka desne grane (7,3%) bila je u ispitanjoj populaciji manje nego bloka lijeve grane (23,2%). I blok desne

grane bio je češći u umrlim, ali razlika nije bila značajna (10,7% u skupini umrlim prema 6,6% u preživjelih; P 0,118). Usporedba EKG parametara prikazana je u tablici 10.

Tablica 10. Usporedba EKG parametara u preživjelih i umrlim bolesnika derivacijske skupine

<i>Varijabla</i>	Preživjeli (N=533)	Umrli (N=121)	P
Sinusni ritam / N(%)	232 (43,4)	54 (44,6)	0,688
Atrijska fibrilacija/undulacija / N(%)	301 (56,6)	67 (55,4)	0,810
Blok lijeve grane / N(%)	109 (20,4)	42 (34,7)	<0,001
Blok desne grane / N(%)	35 (6,6)	13 (10,7)	0,118
Elektrostimulator / N(%)	29 (5,4)	6 (5,0)	0,835
QRS /ms	100 (78-156)	100 (80-160)	0,148
QTc /ms	428 ± 55	434 ± 51	0,542

Ranije je navedeno da je srčana frekvencija (puls) bila značajno veća u skupini umrlim u odnosu na žive bolesnika. Učestalost atrijske fibrilacije/undulacije u tim skupinama nije se značajno razlikovala. S teoretskog stanovišta može se pretpostaviti da će adrenergički sustav jače modificirati frekvenciju sinusnog ritma nego frekvenciju u atrijskoj fibrilaciji/undulaciji, za koju se može očekivati veća autonomnost. U tom slučaju bi izvedena formula imala manju korist u bolesnika s atrijskom fibrilacijom/undulacijom, što bi ograničavalo njezinu primjenjivost. Zato je odvojeno analizirana razlika frekvencije između živih i umrlim bolesnika sa sinusnim ritmom i u onih s atrijskom fibrilacijom/undulacijom. Dobiveni rezultat opovrgao je iznesenu pretpostavku. Nisu nađene značajne razlike, to jest, povećana neurohormonalna aktivnost je približno jednako utjecala na povećanje frekvencije i u onih u sinusnom ritmu i u bolesnika s atrijskom fibrilacijom/undulacijom. Podatci su prikazani u tablici 11.

Tablica 11. Usporedba srčane frekvencije u bolesnika sa sinusnim ritmom i u bolesnika s atrijskom fibrilacijom/undulacijom između skupina živih i umrlih

Srčana frekvencija			
Varijabla	Živi	Umrli	P
SR / (N/min)	92 (64-120)	100 (70-150)	<0,001
AF/AU / (N/min)	97 (68-120)	110 (78-150)	<0,001

SR: sinusni ritam ; AF / AU: atrijska fibrilacija ili atrijska undulacija

4.2.4. Ehokardiografski podatci preživjelih i umrlih bolesnika derivacijske skupine

Ehokardiografska pretraga je bila učinjena u 87,9% bolesnika derivacijske skupine, značajno češće u preživjelih (u 499 bolesnika, odnosno 93,6%) nego u umrlih (u 78 bolesnika, odnosno 64,5%). Podatci su prikazani u tablici 12. Prosječna ejekcijska frakcija lijeve klijetke bila je nešto veća u preživjelih (37,0%) nego u umrlih (33,5%), ali razlika nije bila značajna (P=0,073). Bolesnici iz skupine umrlih su češće imali oštećenu sistoličku funkciju lijeve klijetke (tj., EF <45%) u odnosu na one iz skupine preživjelih (u 74,4% umrlih prema 63,3% u preživjelih; P=0,021). Ehokardiografski parametri nisu uključeni u daljnju analizu, jer je rad zamišljen tako da se temelji na što manjem broju jednostavnih i lako dostupnih podataka. Uz to, kod prijama ehokardiografski podatci često nedostaju, kao što je to bilo i u ovdje prikazanoj skupini umrlih bolesnika.

Tablica 12. Ehokardiografija u derivacijskoj skupini

Varijabla	Preživjeli (N=533)	Umrli (N=121)	P
Učinjen ECHO-pregled / N(%)	499 (93,6)	78 (64,5)	<0,001
EF lijeve klijetke (%)	37,0 (20-65)	33,5 (18-65)	0,073
EF lijeve klijetke <45% (%)	316 (63,3)	58 (74,4)	0,021
EF lijeve klijetke ≥45% (%)	183 (36,7)	20 (25,6)	0,021

ECHO: ehokardiografski nalaz; EF: ejekcijska frakcija

Izdvojene varijable (dob, hipertenzija, teška anemija, moždani udar/tranzitorna moždana ishemijska ataka, sistolički i dijastolički krvni tlak, frekvencija srčane akcije, blok lijeve grane, serumske vrijednosti ureje, kreatinina, natrija, mokraćne kiseline, procjenjena brzina glomerularne filtracije i NT-proBNP) su u skladu s rezultatima ranijih radova i većina ih je bila uključena u predložene prognostičke modele.

4.2.5. ROC-analiza varijabla izdvojenih univarijatnom analizom

Diskriminacijska snaga varijabla, za koje je univarijatnom analizom nađena statistički značajna razlika između skupine preživjelih i umrlih bolesnika, određen je ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) analizom (analiza valjanosti). Za svaku je varijablu konstruirana ROC i izračunata je površina ispod krivulje (AUC, prema engl. *area under the curve*). Sve varijable s AUC <0,6 isključene su iz daljnje analize kao one koje nemaju prediktivnu vrijednost za procjenu rizika hospitalne smrti. Tako je za daljnju analizu ostalo 8 varijabli: dob, sistolički krvni tlak, dijastolički krvni tlak, frekvencija srčanoga rada (odnosno puls), a od biokemijskih parametara serumske vrijednosti ureje, kreatinina, natrija, mokraćne kiseline i procjenjena brzina glomerularne filtracije. Budući da je postojala jaka korelacija između sistoličkoga i dijastoličkog krvnog tlaka ($r=0,744$; $P=0,001$) s međusobnom atenuacijom učinka, u daljnju analizu je uključen samo sistolički tlak. Isto tako je i kreatinin pokazivao visoku korelaciju s urejom ($r=0,751$; $P <0,001$), ali mu je diskriminacijski kapacitet bio manji (AUC=0,652) pa je izostavljen iz daljnje obrade. Naime, jedan od ciljeva rada bio je iznaći prediktivni model sa što manjim brojem varijabla i tako olakšati njegovu primjenu. Premda je procjenjena brzina glomerularne filtracije imala minimalno veću AUC u odnosu na ureju (0,661 prema 0,660), za daljnju obradu uzeta je ureja zbog razloga da se zadovolji jedan od postavljenih ciljeva, a to je dobivanje formule za brz i što jednostavniji način određivanja rizika. Nakon toga je za obradu i oblikovanje formule ostalo 6 varijabla: dob, sistolički krvni tlak, puls, natrij, ureja i mokraćna kiselina. Među njima ureja je imala najveću AUC (0,660). Nakon nje slijedili su, redom po veličini, sistolički krvni tlak (0,658), puls i mokraćna kiselina (oboje po 0,647), dob (0,614) i natrij (0,608). Međusobnom usporedbom površina ispod krivulje ni jedna se varijabla nije pokazala boljim

prediktorom u odnosu na druge, odnosno sve P vrijednosti bile su $>0,05$. Usporedba površina ispod krivulja za analizirane varijable prikazana je u tablici 13.

Tablica 13. ROC-analiza za statistički značajne varijable izdvojene univarijatnom analizom

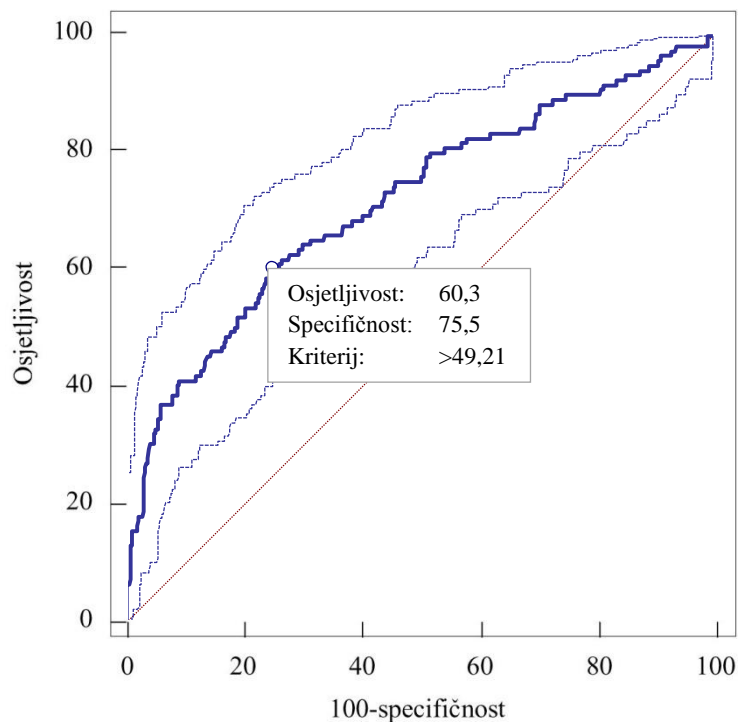
<i>Varijabla</i>	AUC	SP	95% CI	P
Dob	0,614	0,030	0,516-0,664	0,019
Hipertenzija	0,575	0,028	0,521-0,630	0,007
Teška anemija	0,527	0,030	0,470-0,585	0,352
Moždani udar/ TIA	0,536	0,029	0,478-0,594	0,222
Sistolički krvni tlak	0,658	0,024	0,630-0,726	<0,001
Dijastolički krvni tlak	0,657	0,026	0,609-0,710	<0,001
Puls (otkucaji/min)	0,647	0,029	0,590-0,704	<0,001
Blok lijeve grane	0,571	0,029	0,514-0,629	0,016
Blok desne grane	0,521	0,015	0,482-0,560	0,166
Natrij	0,608	0,028	0,545-0,664	0,004
Kreatinin	0,652	0,091	0,595-0,709	<0,001
Ureja	0,660	0,029	0,632-0,718	<0,001
Mokraćna kiselina	0,647	0,030	0,588-0,706	<0,001
NT-pro-BNP	0,546	0,028	0,482-0,608	0,024
eGFR	0,661	0,025	0,623-0,697	<0,001

AUC: površina ispod ROC-krivulje; CI: granice pouzdanosti; eGFR: procjenjena brzina glomerularne filtracije; SP: standardna pogreška

4.3. IZVOD NOVIH POKAZATELJA KOMBINIRANJEM ZNAČAJNIH VARIJABLA DOBIVENIH ROC-ANALIZOM

U nastavku rada kombinirane su varijable s AUC >0,6 radi dobivanja novih pokazatelja rizika, očekujući da će značenje ovako izvedenih pokazatelja biti veće od značenja svake pojedinačne komponente. Prvi je pokazatelj izveden koristeći dob bolesnika, frekvenciju srčanoga rada i sistolički krvni tlak. Drugi se sastojao od serumske koncentracije ureje i natrija, a kao treći uzeta je mokraćna kiselina. Na kraju je, kombiniranjem tih triju novih pokazatelja, izvedena konačna formula za procjenu rizika.

4.3.1. Novi pokazatelj rizika izveden kombinacijom dobi, frekvencije srca i sistoličkoga krvnog tlaka Dob, frekvencija srčanoga rada i sistolički krvni tlak povezani su u zajednički pokazatelj prema formuli $[(D/10)^2 \times P / ST]$ (u daljnjem tekstu DoPuST), pri čemu D označava dob, P frekvenciju srčanog rada, a ST sistolički krvni tlak. Ta je formula već korištena za procjenu rizika smrti u bolesnika s akutnim infarktom miokarda (348,349). Također se pokazala korisnom u predviđanju rizika posthospitalne smrtnosti i rizika za razvoj ZS u istih bolesnika (350). Međutim, formula nikad nije korištena u svrhu procjene rizika u bolesnika sa ZS. Za prediktor DoPuST AUC je pri ROC-analizi AUC 0,717 uz standardnu pogrješku od 0,028, 95% granice pouzdanosti 0,662-0,772 i $P < 0,001$. Za vrijednost parametra $>49,21$ osjetljivost je bila 60,3%, a specifičnost 75,5%. ROC-krivulja za parametar DoPuST prikazana je na slici 1.



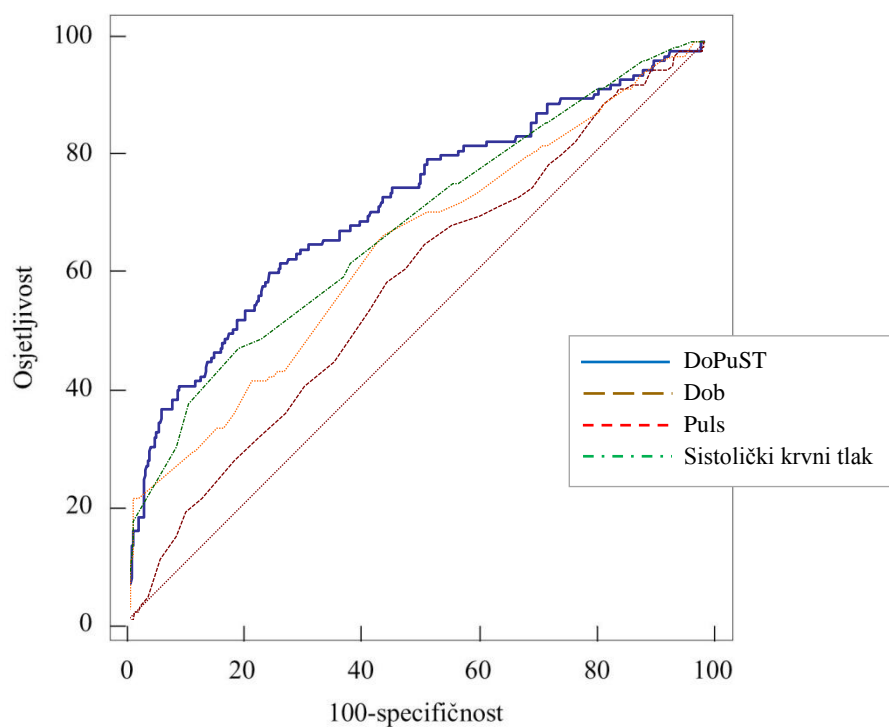
Slika 1. ROC-krivulja za parametar DoPuST (D: dob; P: frekvencija srčanog rada (puls); ST: sistolički krvni tlak) određena pomoću varijabla dobivenih pri dolasku u bolnicu. Puna crta je dobivena temeljem izmjerenih vrijednosti, a isprekidana temeljem teorijskih vrijednosti. Pri kriterijskom prediktoru >49,21 kružić pokazuje osjetljivost od 60,3% i specifičnost od 75,5%.

Nakon toga uspoređena je AUC za tako izvedeni novi parametar s AUC za svaku pojedinačnu sastavnicu koja je činila parametar DoPuST. AUC za kombinirani parametar DoPuST bila je značajno veća u odnosu na AUC za svaku njegovu pojedinačnu komponentu (DoPuST prema dobi: 0,717 prema 0,614, $P=0,001$; DoPuST prema frekvenciji srca: 0,717 prema 0,647, $P=0,010$; DoPuST prema sistoličkom tlaku krvi: 0,717 prema 0,658; $P=0,034$). Rezultati usporedbe prikazani su u tablici 14. AUC za parametar DoPuST i usporedba s njegovim pojedinačnim sastavnicama prikazana je na slici 1a.

Tablica 14. Površina ispod ROC-krivulje za kombinirani parametar DoPuST u odnosu na površinu njegovih sastavnica

Varijabla	AUC ispod ROC-krivulje (95% CI)	Razlika između AUC za DoPuST te dob, puls i ST	P
DoPuST	0,717 (0,662-0,772)		
Dob	0,614 (0,516-0,664)	0,103	0,001
Frekvencija srca	0,647 (0,590-0,704)	0,070	0,010
Sistolički krvni tlak	0,658 (0,630-0,726)	0,059	0,034

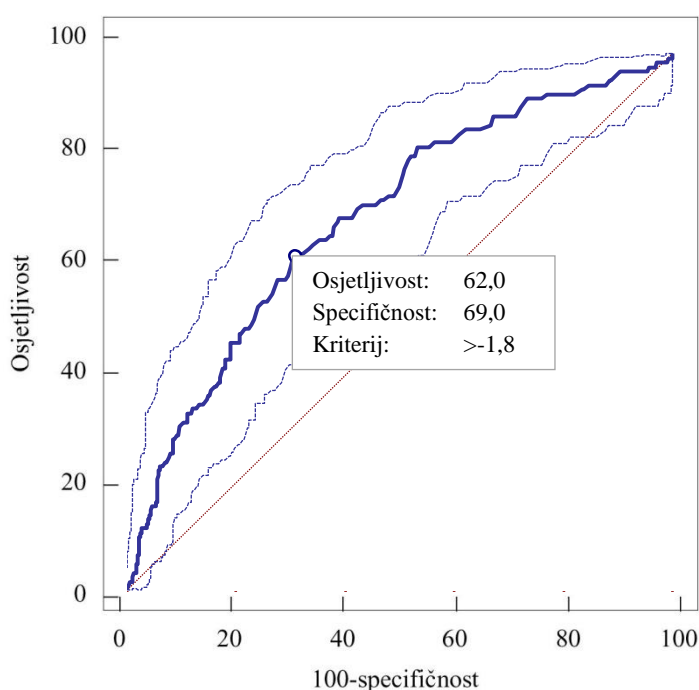
AUC: površina ispod krivulje; CI: granice pouzdanosti; D: dob; DoPuST: $[(D/10)^2 \times P / ST]$; P: frekvencija srčanog rada (puls); ST: sistolički krvni tlak



Slika 1a. AUC za parametar DoPuST (D: dob; P: frekvencija srčanog rada (puls); ST: sistolički krvni tlak) i usporedba s njegovim pojedinačnim sastavnicama.

4.3.2. Novi pokazatelj rizika temeljen na kombinaciji serumske koncentracije ureje i natrija

Budući da u ZS dolazi do porasta razine serumske ureje s jedne strane i smanjenja razine natrija s druge strane, može se pretpostaviti da će razlika vrijednosti ureje i natrija imati veću prediktivnu vrijednost od svake pojedinačne komponente. Da bi se izbjeglo kombiniranje brojeva s velikom razlikom vrijednosti, koncentracija natrija je dijeljena s 10. S obzirom da se normalna vrijednost ureje kreće u rasponu od 2,8-8,3 mmol/L, a natrija od 137-145 mmol/L, u zdravih će osoba rezultat formule ureja-natrij/10 ($U-Na/10$) uvijek imati negativan predznak. Međutim, pri porastu vrijednosti ureje i smanjenju vrijednosti natrija, što se očekuje u bolesnika sa ZS, rezultat $U-Na/10$ će postati manje negativan i približit će se vrijednosti „0“, a u težem ZS pri značajnijem porastu ureje i smanjenju natrija dobit će pozitivan predznak. Novi je pokazatelj u daljnjem tekstu označen kao UrNa i za njega je površina ispod ROC bila 0,694, uz standardnu pogrešku od 0,029, 95% granice pouzdanosti 0,639-0,750 i $P < 0,001$. Za vrijednost parametra veću od -1,8 osjetljivost je bila 62,0%, a specifičnost 69,0%. ROC-krivulja za parametar UrNa prikazana je na slici 2.



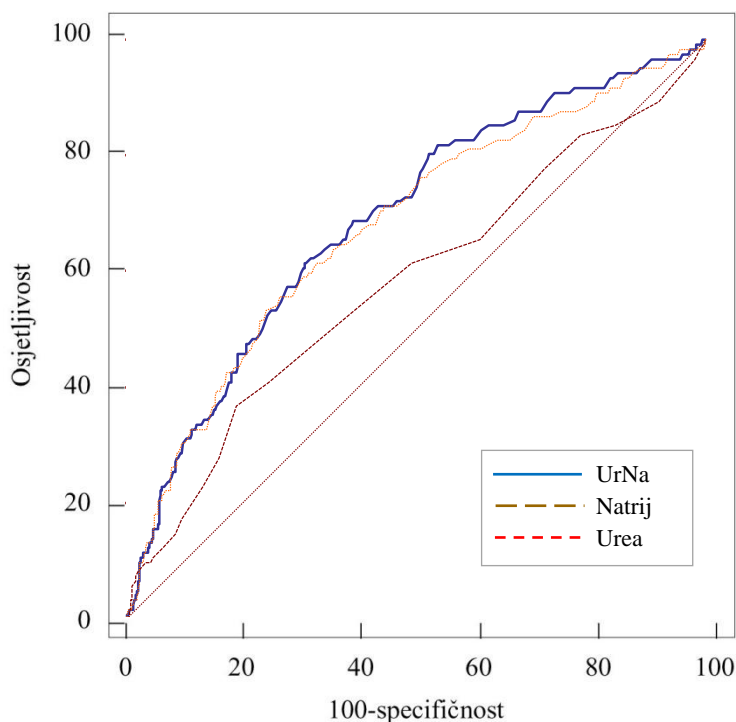
Slika 2. ROC-krivulja za parametar UrNa (ureja-natrij/10). Puna crta je dobivena temeljem izmjerenih vrijednosti, a isprekidana temeljem teorijskih vrijednosti. Pri kriterijskom prediktoru većem od -1,8 kružić pokazuje osjetljivost od 62,0% i specifičnost od 69,0%.

Površina ispod ROC za parametar UrNa je bila značajno veća i u odnosu na onu za ureju i u odnosu na onu za natrij (UrNa prema ureja: 0,694 prema 0,660, $P=0,008$; UrNa prema natrij: 0,694 prema 0,608, $P=0,004$). Tako je i ovaj izvedeni pokazatelj bio bolji od njegovih sastavnica. Rezultati usporedbe prikazani su u tablici 15. AUC za parametar UrNa i usporedba s njegovim pojedinačnim sastavnicama prikazana je na slici 2a.

Tablica 15. Površina ispod ROC-krivulje za kombinirani parametar UrNa u odnosu na površinu njegovih sastavnica

<i>Varijabla</i>	AUC ispod ROC-krivulje (95% CI)	Razlika između AUC za UrNa te ureju i natrij	P
UrNa	0,694 (0,639-0,750)		
Ureja	0,660 (0,632-0,718)	0,034	0,008
Natrij	0,608 (0,545-0,664)	0,086	0,004

AUC: površina ispod krivulje; CI: granice pouzdanosti; UrNa: ureja-natrij/10



Slika 2a. AUC za parametar UrNa (ureja-natrij/10) i usporedba sa njegovim pojedinačnim sastavnicama.

Budući da su ureja i kreatinin pokazivali dobru međusobnu korelaciju ($r=0,751$), a i zbog činjenice da se u dosadašnjim radovima često koristio kreatinin kao pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije u ZS, učinjena je ROC-analiza i za razliku između serumske koncentracije kreatinina i natrija (kreatinin-natrij, u daljnjem tekstu CrNa). Iako razlika nije bila statistički značajna ($P=0,156$), površina ispod krivulje za parametar CrNa bila je manja od one za parametar UrNa (tablica 16).

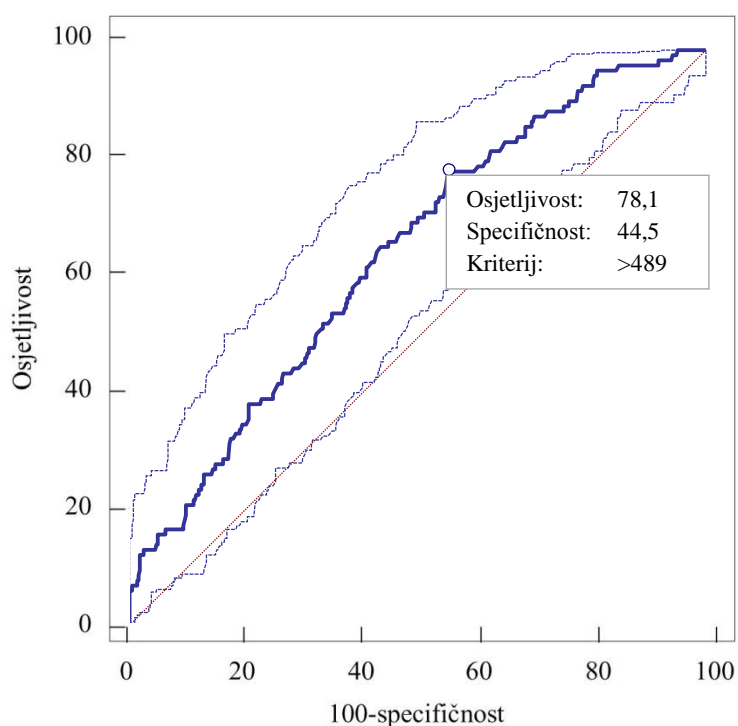
Tablica 16. Usporedba površine ispod ROC-krivulje za parametre CrNa i UrNa

Varijabla	AUC ispod ROC-krivulje (95% CI)	Razlika između AUC za UrNa i CrNa	P
UrNa	0,694 (0,639-0,750)		
CrNa	0,665 (0,627-0,701)	0,029	0,156

AUC: površina ispod krivulje; CI: granice pouzdanosti; CrNa: kreatinin-natrij; UrNa: ureja-natrij/10

4.3.3. Mokraćna kiselina kao pokazatelj rizika

Nakon uključivanja dobi, srčane frekvencija i sistoličkoga krvnog tlaka te ureje i natrija u dva nova pokazatelja rizika, od parametara s $AUC > 0,6$ ostala je samo mokraćna kiselina i ona je uključena u konačnu formulu kao samostalan parametar. Pri ROC-analizi je dobivena AUC za mokraćnu kiselinu od 0,647, uz standardnu pogrešku od 0,030 te 95% granice pouzdanosti od 0,588-0,706 i $P < 0,001$. Za vrijednost mokraćne kiseline $> 489 \mu\text{mol/L}$ osjetljivost je bila 78,1%, a specifičnost 44,5%. ROC analiza za mokraćnu kiselinu prikazana je na slici 3.



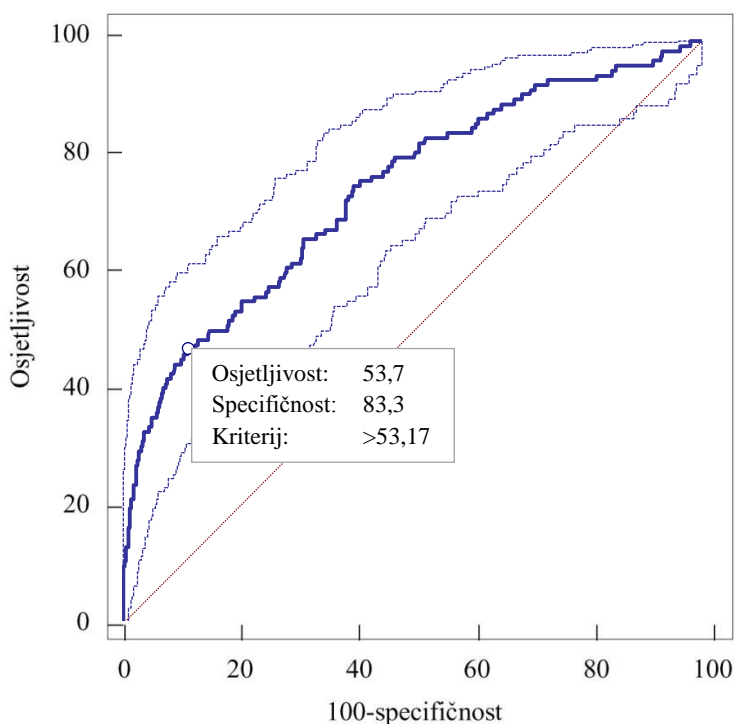
Slika 3. ROC-krivulja za mokraćnu kiselinu. Puna crta je dobivena temeljem izmjerenih vrijednosti, a isprekidana temeljem teorijskih vrijednosti. Pri kriterijskom prediktoru $> 489 \mu\text{mol/L}$ kružić pokazuje osjetljivost od 78,1% i specifičnost od 44,5%.

4.3.4. Oblikovanje konačne formule

Konačna formula za procjenu rizika smrti u bolesnika s ADZS oblikovana je korištenjem novoformiranih parametara DoPuST i UrNa uz dodatak mokraćne kiseline. Pritom je vrijednost mokraćne kiseline dijeljena sa 100 iz istoga razloga kao i za natrij. Tako je dobivena formula:

$[(\text{dob}/10)^2 \times \text{frekvencija srčanoga rada} / \text{sistolički krvni tlak}] + (\text{ureja-natrij} / 10) + \text{mokraćna kiselina} / 100$. Ovaj kombinirani završni pokazatelj imao je površinu ispod ROC krivulje od 0,741, uz standardnu pogrešku od 0,027 te 95% granice pouzdanosti 0,706-0,774 i $P < 0,001$. Za rezultat formule veći od 53,17 osjetljivost je bila 53,7%, a specifičnost 83,3%. Njezina pozitivna prediktivna vrijednost bila je 32,8%, negativna prediktivna vrijednost 89,5%, a točnost 69,1%.

ROC-analiza za kombinirani završni parametar odnosno rezultat završne formule prikazana je na slici 4.



Slika 4. ROC-krivulja za kombinirani završni parametar (DoPuST+UrNa+MK/100) određen pri dolasku u bolnicu. Puna crta je dobivena temeljem izmjerenih vrijednosti, a isprekidana temeljem teorijskih vrijednosti. Pri kriterijskom prediktoru $>53,17$ kružić pokazuje osjetljivost od 53,7% i specifičnost od 83,3%.

DoPuST: $[(D/10)^2 \times P / ST]$; D: dob; P: frekvencija srčanog rada (puls); ST: sistolički krvni tlak;

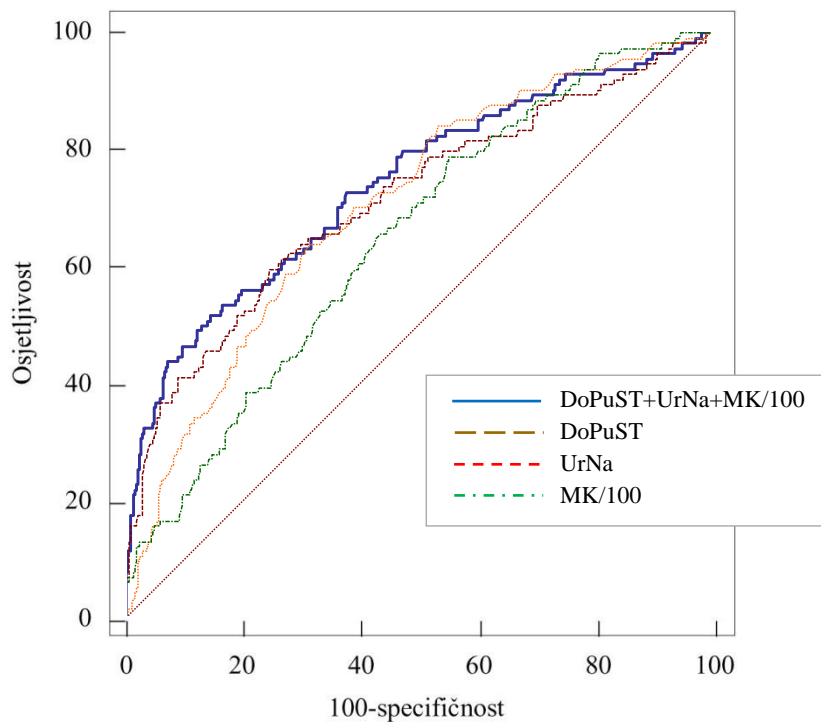
UrNa: ureja-natrij/10; MK: mokraćna kiselina

Ovaj završni parametar imao je značajno veću površinu ispod ROC-krivulje u odnosu na svaku njegovu sastavnicu. U usporedbi s parametrom DoPuST odnos je bio 0,741 prema 0,717 (P=0,004), u usporedbi s parametrom UrNa 0,741 prema 0,694 (P=0,015) i u usporedbi s mokraćnom kiselinom 0,741 prema 0,647 (P=0,008). Rezultati usporedbe prikazani su u tablici 17. AUC za kombinirani završni parametar (DoPuST+UrNa+MK/100) i usporedba sa njegovim sastavnicama prikazane su na slici 4a.

Tablica 17. Usporedba površine ispod ROC-krivulje za kombinirani završni parametar u odnosu na površine njegovih sastavnica

<i>Varijabla</i>	AUC ispod ROC – Krivulje, (95% CI)	Razlika kombiniranoga završnog između AUC parametra i njegovih sastavnica	P
Kombinirani završni parametar	0,741 (0,706-0,774)		
DoPuST	0,717 (0,662-0,772)	0,024	0,004
UrNa	0,694 (0,639-0,750)	0,047	0,015
MK/100	0,647 (0,588-0,706)	0,094	0,008

AUC: površina ispod ROC-krivulje; DoPuST: $(\text{dob}/10)^2 \times \text{puls} / \text{sistolički krvni tlak}$; Kombinirani završni parametar: DoPuST+UrNa+MK/100; MK: mokraćna kiselina; UrNa: ureja-natrij/10



Slika 4a. AUC za kombinirani završni parametar DoPuST, UrNa, MK/100 i usporedba sa njegovim sastavnicama pri dolasku u bolnicu.

D: dob; Kombinirani završni parametar: DoPuST+UrNa+MK/100; DoPuST: $(D/10)^2 \times P / ST$; MK: mokraćna kiselina; P: frekvencija srčanog rada (puls); ST: sistolički krvni tlak; UrNa: ureja-natrij/10

4.4. PROVJERA DOBIVENE FORMULE U VALIDACIJSKOJ SKUPINI

U drugom dijelu rada provjerena je vrijednost opisane konačne formule u validacijskoj skupini. Skupina se sastojala od 591 bolesnika, od kojih su bila 304 muškarca (51,4%) i 287 (48,6%) žena. Prosječna starost bolesnika bila je $75,4 \pm 9,6$ godina. Umrli su 64 bolesnika (10,8%). Podatci o bolesnicima validacijske skupine potrebni za izračunavanje rizika smrti po konačnoj formuli prikazani su u tablici 18. Ujedno je u istoj tablici prikazana i usporedba tih podataka za bolesnike iz validacijske skupine s onima iz derivacijske skupine. Među parametrima koji su ušli u konačnu formulu za izračunavanje rizika nije bilo značajne razlike.

Tablica 18. Usporedba svih bolesnika derivacijske i validacijske skupine

<i>Varijabla</i>	Derivacijska skupina (N=654)	Validacijska skupina (N=591)	P
Dob / godine	74,6 ± 11,0	75,4 ± 9,6	0,460
Sistolički krvni tlak / mm Hg	130 (100-170)	130 (100-190)	0,986
Puls / (N/min)	96 (68-128)	97 (60-160)	0,485
Natrij / mmol/L	138 (127-145)	136 (127-142)	0,984
Ureja / mmol/L	11,8 (4,9-23,4)	11,7 (4,5-26,2)	0,696
Mokraćna kiselina / μmol/L	532 (287-886)	504 (292-816)	0,058

U tablici 19 uspoređene su značajke preživjelih bolesnika iz derivacijske i validacijske skupine. Sistolički tlak je bio viši u bolesnika validacijske skupine (140 mm Hg u bolesnika validacijske skupine prema 130 mm Hg u bolesnika derivacijske skupine; P=0,002), a među ostalim varijablama nije bilo razlika.

Tablica 19. Usporedba preživjelih bolesnika iz derivacijske i validacijske skupine

<i>Varijabla</i>	Derivacijska skupina (N=533)	Validacijska skupina (N=527)	P
Dob / godine	74,2 ± 11,0	75,2 ± 8,9	0,104
Sistolički krvni tlak / mm Hg	130 (100-175)	140 (100-190)	0,002
Puls / (N/min)	96 (66-120)	98 (60-160)	0,240
Natrij / mmol/L	139 (129-144)	137 (128-143)	0,120
Ureja / mmol/L	9,3 (4,8-21,3)	9,1 (4,3-24,0)	0,718
Mokraćna kiselina / μmol/L	514 (278-858)	499 (292-781)	0,272

U tablici 20 prikazana je usporedba varijabla iz konačne formule između umrlih bolesnika validacijske i derivacijske skupine. Pri tome nisu nađene značajne razlike.

Tablica 20. Usporedba umrlih bolesnika iz derivacijske i validacijske skupine

<i>Varijabla</i>	Derivacijska skupina (N=121)	Validacijska skupina (N=64)	P
Dob / godine	76,4 ± 10,8	77,9 ± 9,8	0,357
Sistolički krvni tlak / mm Hg	120 (85-160)	110 (80-170)	0,141
Puls / (N/min)	100 (70-150)	95,5 (68-150)	0,284
Natrij / mmol/L	137 (122-145)	135 (124-141)	0,678
Ureja / mmol/L	13,6 (5,5-28,0)	15,7 (5,1-34,6)	0,499
Mokraćna kiselina / μmol/L	597 (387-1058)	580 (327-966)	0,862

I u validacijskoj je skupini pri ROC-analizi površina ispod krivulje bila 0,741 (95% granice pouzdanosti 0,701-0,776), dakle, jednaka onoj koja je dobivena u derivacijskoj skupini. Dobivena površina bila je značajno veća u usporedbi s površinama ispod krivulja za sastavnice završne formule, što odgovara nalazu u derivacijskoj skupini. Rezultati su prikazani u tablici 21.

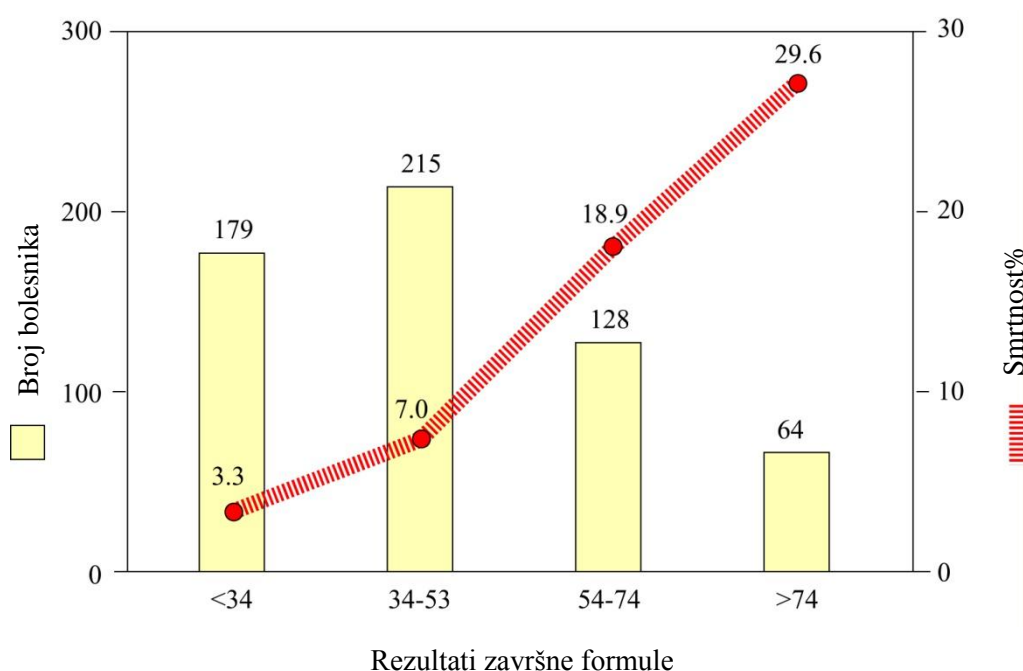
Tablica 21. Usporedba površine ispod ROC-krivulje za završnu formulu u odnosu na površine njezinih sastavnica u validacijskoj skupini

<i>Varijabla</i>	AUC ispod ROC- krivulje (95% CI)	Razlika između AUC kombiniranoga završnog parametra i njegovih sastavnica	P
Kombinirani završni parametar	0,741 (0,701-0,776)		
DoPuST	0,698 (0,652-0,732)	0,043	0,014
UrNa	0,713 (0,684-0,760)	0,028	0,028
MK/100	0,658 (0,611-0,692)	0,083	0,037

AUC: površina ispod ROC-krivulje; DoPuST: $(\text{dob}/10)^2 \times \text{puls} / \text{sistolički krvni tlak}$; završna formula:

DoPuST+UrNa+MK/100; MK: mokraćna kiselina; UrNa: ureja-natrij/10

Koristeći dobivenu formulu i razdjelnicu od 53 u validacijskoj je skupini ishod bio točno predviđen u 42 od 64 (65,6%) umrla i u 399 od 527 (75,7%) preživjela bolesnika. Pozitivna prediktivna vrijednost formule bila je 34,4%, negativna prediktivna vrijednost 94,8%, a točnost 74,6. S većim rezultatom formule rasla je i smrtnost bolesnika. Razdjelnica od 53 dijelila je bolesnike s visokim i vrlo visokim rizikom smrti od onih s niskim do umjerenim rizikom. U bolesnika s rezultatom <34 smrtnost je bila niska (3,3%), a u onih s rezultatom 34-53 umjerena (7,0%). Pri rezultatu 54-74 smrtnost je bila visoka (18,9%), a u onih s rezultatom >74 vrlo visoka (29,6%). Ovisnost smrtnosti o dobivenom rezultatu formule prikazana je na slici 5.



Slika 5. Ovisnost smrtnosti o rezultatu dobivenom pomoću formule $[(\text{dob}/10)^2 \times \text{puls} / \text{sistolički krvni tlak}] + (\text{ureja} - \text{Na}/10) + \text{MK}/100$

Dakle, dobivena formula omogućava relativno pouzdanu procjenu rizika u hospitaliziranih bolesnika s ADZS. Premda je pozitivna prediktivna vrijednost formule bila prilično niska, vrlo visoka negativna prediktivna vrijednost može olakšati prepoznavanje bolesnika s niskim rizikom, koji ne bi zahtijevali intenzivan tretman ni duži boravak u bolnici.

5. RASPRAVA

ZS je sindrom s velikim medicinskim i socijalnim značenjem. Učestalost sindroma je visoka, troškovi liječenja su enormni, hospitalizacije česte, kvaliteta života slaba, a smrtnost velika (4-7,15-18,21-23). Iako je smrtnost posljednjih desetljeća smanjena (26-28), učestalost hospitalizacija zbog ZS se stalno povećavala (18), a tek je posljednjih nekoliko godina i njihov broj smanjen (19,20). Smanjenje smrtnosti je posljedica napretka u liječenju ZS i akutnoga koronarnog sindroma, ali izgleda da stagnira i da se daljnje poboljšanje ne može očekivati do pojave novih terapijskih postupaka (27,28). Budući da bolesnici sa ZS danas dulje žive, troškovi liječenja će i dalje biti veliki, ali je moguće smanjiti broj hospitalizacija koje i čine najveći dio izdataka za liječenje ZS. Inzistiranje na dosljednoj primjeni „optimalne“ odnosno „spasonosne“ terapije, za koju je dokazano da poboljšava prognozu u bolesnika sa ZS, svakako je jedan od načina u postizanju toga cilja, jer je odstupanje od preporuka za liječenje čest precipitirajući čimbenik pogoršanja s posljedičnom nužnom hospitalizacijom. Samo 20-60% bolesnika sa ZS pridržava se uputa o liječenju (37,38,351,352). I inzistiranje na što kraćem bolničkom boravku s otpuštanjem nedovoljno oporavljenih bolesnika vjerojatno je jedan od razloga visokoj učestalosti rehospitalizacija (57,260), premda je upitno je li takav način ponašanja opravdan i financijski isplativ. Za sada ne postoje analize s usporedbom troškova kratkog boravka i češćih rehospitalizacija s jedne i nešto dužeg boravka i rjeđih rehospitalizacija s druge strane. Prognoze o porastu učestalosti ZS su nepovoljne i u budućnosti valja očekivati daljnje povećanje broja ovih bolesnika (10). Stoga će ZS i nadalje biti u žarištu medicinskih interesa.

Procjena vjerojatnosti nepovoljnih događaja u bolesnika sa ZS predstavlja trajan izazov za svakoga kliničara. Identifikacija bolesnika s visokim rizikom smrti nije sama sebi svrha, već joj je svrha u pravodobnom poduzimanju mjera za smanjenje rizika. Međutim, procjena rizika je najnesigurniji dio obrade bolesnika. Iskustvena procjena je subjektivna i stoga izrazito podložna grješcima. Kvantitativna procjena temelji se na korištenju egzaktnih numeričkih varijabla, o čijoj veličini ovisi i veličina rizika. Odluka o postupku s bolesnikom trebala bi se temeljiti na kvantitativnoj procjeni rizika, za što su potrebne lako dostupne, brze, jednostavne, jeftine i visoko pouzdane metode izračuna veličine rizika, koje bi omogućile da procjena rizika postane dio rutinske obrade bolesnika.

Komplicirane metode s velikim brojem prediktora, vremenski zahtjevne i/ili skupe i sa složenom izvedbom nikada ne će steći kliničku popularnost, bez obzira na možebitnu visoku razinu točnosti.

Do sada je predloženo više modela za procjenu rizika smrti u ZS. Pritom je zanimanje bilo usmjereno pretežno na posthospitalnu i dugoročnu prognozu pa je i tih radova znatno više (265,266,275,335-344). Posljednjih desetak godina objavljeno je nekoliko velikih studija o prognozi hospitalnog rizika smrti u ZS (21,265,272,273) i nekoliko manjih (271,284) ili posebno dizajniranih radova (333). Uz to postoje i brojni radovi u kojima su samo identificirani čimbenici povećanog rizika, ali koji se ne odnose na oblikovanje prognostičkih modela. Glavni modeli temelje se na podacima dobivenim iz nacionalnih registara za ZS i u njih je bilo uključeno po nekoliko desetaka tisuća bolesnika (21,272,273), dok su drugi formirani na manjim skupinama hospitalno liječenih bolesnika u jednom centru (271,284). U tim radovima bili su uključeni bolesnici s akutnim ZS bez obzira na njegov oblik. Danas se drži da je akutno ZS heterogen skup sindroma, unutar kojega se razlikuje 6 oblika: akutna dekompenzacija kroničnoga ZS, hipertenzivno akutno ZS, plućni edem, kardiogeni šok, ZS vezano uz akutni koronarni sindrom i izolirano zatajivanje desnoga srca (8). Neselektivno uključivanje svih oblika akutnoga ZS može rezultirati znatnim razlikama u ishodu, odnosno visini smrtnosti, jer se smrtnost za pojedine oblike može značajno razlikovati od smrtnosti za druge. Tako je u studiji OPTIMIZE-HF ukupna hospitalna smrtnost bila 3,8% (272), u studiji ADHERE 4,2% u derivacijskoj i 4,0% u validacijskoj skupini (21), u studiji GWTG-HF 2,86% (273), a prema podacima Talijanskoga registra o ishodu ZS (iz 2012. godine) iznosila je 6,4% (332). Slične se vrijednosti navode i u pregledu Europskoga kardiološkog društva iz 2010. godine, u kojemu je ukupna smrtnost bila 3,8% (57). Međutim, u skupini bolesnika s kardiogenim šokom (kojih je bilo 2,3%) smrtnost je iznosila 22,0%, a u skupini s hipertenzivnim ZS bila je 1,2%. U skupini s plućnim edemom umrlo je 5,5%, a u skupini sa zatajivanjem desnoga srca 6,1% bolesnika. Najveći dio skupine (75%) činili su bolesnici s akutnom dekompenzacijom kroničnoga ZS i u toj je skupini smrtnost bila 3,2% (57).

Poznato je da je akutna dekompenzacija kroničnoga ZS najčešći oblik akutnoga ZS i da čini 65-87% ovog sindroma (8,34,35,56). Zato u neselekcioniranim skupinama ukupna smrtnost najviše ovisi o ovome obliku akutnoga ZS. Za razliku od prije navedenoga, u studiji EFICA, koja je obuhvatila samo bolesnike s teškim oblikom akutnoga ZS liječene u jedinicama intenzivne skrbi ili koronarnim

jedinicama, u prva 4 tjedna umrlo je 27,4% bolesnika. Međutim, u ovoj je studiji bilo 29% bolesnika s kardiogenim šokom i u njih je smrtnost u prva 4 tjedna bila 57,8%, dok je u onih s plućnim edemom ili hipertenzivnim ZS iznosila po 7% za svaku skupinu (353). Uz to, u bolesnika sa ZS u akutnome koronarnom sindromu neposredan uzrok smrti mogu biti i drugi čimbenici, a ne samo ZS (na pr., ruptura miokarda s tamponadom, električni uzroci).

Premda je predloženo nekoliko modela za procjenu rizika smrti u bolesnika hospitaliziranih zbog akutnoga ZS, oni se u rutinskom radu rijetko koriste. Tomu je vjerojatan razlog vremenska zahtjevnost ovih modela i relativna složenost primjene. Za procjenu rizika potrebno je koristiti nomogram i ovisno o dobivenom zbroju očitati rizik na krivulji (272). Drugi modeli, zasnovani na istom načelu, za izračun rizika dostupni su na mrežnim stranicama, što ne skraćuje vrijeme primjene niti je bitno pojednostavljuje (273). Neki se temelje na algoritmu, koji valja imati uza se radi usporedbe dobivenih vrijednosti s razdjelnicama za pojedine varijable algoritma (21). Nedostaje jednostavan, jeftin, brz, svima dostupan i lako primjenjiv model, koji se može zapamtiti i rizik odrediti korištenjem džepnog računala. Takva svojstva modela omogućila bi njegovu rutinsku primjenu u svakodnevnom radu.

Ovaj rad ograničen je na bolesnike s ADZS, čime je izbjegnuta učinak onih oblika akutnoga ZS koji mogu neprimjereno utjecati na postotak smrtnosti (prvenstveno kardiogeni šok i hipertenzivno akutno ZS, budući da je u prvom smrtnost izrazito visoka, a u drugome niska). Međutim, to je ujedno i nedostatak ovoga modela, jer je dobivena formula primjenjiva samo na bolesnike s ADZS i ne može se koristiti u drugim oblicima akutnoga ZS (barem dok se ne dokaže suprotno). Rad je zamišljen tako da se dobije formula utemeljena na varijablama koje su dio uobičajene kliničke i laboratorijske obrade bolesnika. Namjera je bila oblikovati jednostavan model s malim brojem varijabla, koje ne predstavljaju dodatni trošak i koje od liječnika ne zahtijevaju nikakva dodatna znanja ni vještine. Premda je u većine bolesnika (88,2%) tijekom boravka učinjena ehokardiografska pretraga, EF nije uključena u formulu, jer kod prijama bolesnika taj podatak često nedostaje. To je, vjerojatno, razlog da je znatno više preživjelih nego umrlih bolesnika imalo podatak o EF (93,6% u skupini preživjelih i 64,5% u skupini umrlih). Iz istog razloga nisu odvojeno analizirani ni bolesnici sa ZS i smanjenom EF lijeve klijetke od onih sa ZS i očuvanom EF, premda je to podatak koji bi mogao doprinijeti boljoj procjeni rizika, budući da je smrtnost u ZS sa smanjenom EF lijeve klijetke veća od smrtnosti u

bolesnika s očuvanom EF (49-51). Ni većina do sada predloženih modela, koji se odnose na procjenu hospitalnog rizika smrti u bolesnika sa ZS, ne uključuje EF u prediktore smrtnosti (21,265,271,273). Jedino se u studiji OPTIMIZE-HF boduje postojanje sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, ali se (za razliku od ostalih parametara) ne boduje težina disfunkcije (272). Međutim, u nekoliko radova koji su se odnosili na posthospitalnu prognozu i prognozu u ambulantnih bolesnika niža EF bila je prediktor nepovoljnog ishoda (267,336,339,344). Pri usporedbi skupina s očuvanom i smanjenom EF lijeve klijetke zabilježena je veća smrtnost u bolesnika sa smanjenom EF (49). Poznato je da EF ima prognostičku vrijednost samo u bolesnika s oslabljenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke i da rizik smrti i hospitalizacije raste s njezinim smanjivanjem (275). U bolesnika s blago do umjereno smanjenom EF nije zabilježena značajna razlika smrtnosti u odnosu na one s očuvanom EF, već samo između onih s jače smanjenom i onih s očuvanom EF (52). To je moguće objašnjenje za izostanak prognostičke vrijednosti EF u radovima koji nisu odvajali bolesnike sa smanjenom od onih s očuvanom EF lijeve klijetke (21,272). Uz to, u jednom je radu nađeno da su prediktori hospitalne smrti uglavnom jednaki u bolesnika sa ZS i očuvanom EF kao i u onih sa ZS i smanjenom EF lijeve klijetke (49).

Iako je dijagnostička i prognostička vrijednost natriuretskih peptida dobro dokumentirana (4), ni njih nema u većini prognostičkih modela. U procjeni vrijednosti pojedinih varijabla valja lučiti radove dizajnirane tako da utvrde dijagnostičko i prognostičko značenje pojedinog parametra od radova nastalih u uvjetima „stvarnoga života“, gdje nam dostignuća suvremene znanosti često nisu pri ruci, pogotovo u uvjetima financijskih ograničenja s kojima smo suočeni. Zato u stvaranje prediktivnog modela prednost imaju jeftini i svima dostupni parametri.

U derivacijskom dijelu ovoga rada oblikovana je formula za procjenu hospitalnog rizika smrti. U formulu je ušlo 6 varijabla čija je diskriminacijska snaga pri ROC-analizi bila $>0,6$. To su: dob, frekvencija srca, sistolički krvni tlak, ureja, natrij i mokraćna kiselina. Te su varijable i u ranijim radovima prepoznate kao najčešći prediktori smrtnosti, kako tijekom hospitalnog boravka, tako i u posthospitalnom razdoblju (21,134,265,267,271-273,336,337,339). Dob je redovito bila nezavisni prediktor hospitalne smrtnosti u svim važnijim radovima, kao što su studija ADHERE (21), OPTIMIZE-HF (272), GWTG-HF (273) i manja opservacijska studija Rohdea i suradnika (271). Isto

se odnosi i na sistolički krvni tlak. Frekvencija rada srca (odnosno puls) bila je prediktor rizika hospitalne smrti u studijama ADHERE, OPTIMIZE-HF i GWTG-HF, a ureja u ADHERE, GWTG-HF i Rohdeovoj studiji. Serumska koncentracija natrija upućivala je na povećan rizik u studiji OPTIMIZE-HF, GWTG-HF i Rohdeovoj studiji. Izuzetak je mokraćna kiselina, koja nije bila uključena ni u jedan prognostički model hospitalne smrtnosti, iako je njezino prediktivno značenje dobro dokumentirano (116,301,302). Ipak, mokraćna kiselina bila je dio modela za procjenu posthospitalnog rizika u studiji SHFM (267). Najveći diskriminacijski kapacitet imala je ureja (0,660), a zatim sistolički tlak (0,658), frekvencija srca (0,647), mokraćna kiselina (0,647), dob (0,614) i natrij (0,608). Pritom, pri međusobnoj usporedbi nijedna varijabla nije bila bolji prediktor u odnosu na druge (sve vrijednosti $P > 0,05$).

Tako odabrane varijable iskorištene su za oblikovanje novih prognostičkih pokazatelja. Prvi je pokazatelj dobiven kombiniranjem dobi, frekvencije srčanog rada (pulsa) i sistoličkog tlaka, a drugi kombiniranjem ureje i natrija. Mokraćna kiselina korištena je kao samostalan pokazatelj. Dob, puls i sistolički tlak sjedinjeni su u jedan pokazatelj prema formuli $[(dob/10)^2 \times puls / \text{sistolički krvni tlak}]$. Ta je formula već korištena u ranijim radovima za procjenu rizika u bolesnika s akutnim infarktom miokarda (348,349). Uz to, dokazana je njezina vrijednost i u prognozi posthospitalne smrtnosti te rizika za razvoj ZS nakon preboljenog infarkta miokarda (350). Međutim, ona nikada ranije nije bila korištena za procjenu rizika smrti u bolesnika hospitaliziranih zbog ADZS. Za tako dobiven novi prediktor površina ispod ROC-krivulje bila je 0,717 ($P < 0,001$). Ta je vrijednost bila značajno veća u odnosu na vrijednosti za svaku pojedinačnu sastavnicu formule. U usporedbi s dobi odnos je bio 0,717 prema 0,614 ($P=0,001$), u odnosu na srčanu frekvenciju 0,717 prema 0,647 ($P=0,010$) i u odnosu na sistolički tlak 0,717 prema 0,658 ($P=0,034$). Dakle, kombiniranje pojedinačnih parametara bilo je opravdano, jer se izvedeni pokazatelj pokazao boljim u usporedbi s komponentama od kojih je sastavljen. Ovo je prvi prikaz koristi od prije poznatoga parametra, ali sada u prognozi hospitalnog ishoda u ZS.

Drugi je pokazatelj dobiven kombiniranjem ureje i natrija. Razlog za njihovo kombiniranje je u činjenici što u ZS dolazi do porasta serumske razine ureje (130,134,292,293), a smanjenja koncentracije natrija (81,84,85,91). Pretpostavljeno je da će razlika između razine ureje i natrija imati

veće prognostičko značenje nego što ga ima svaka sastavnica samostalno. Koncentracija natrija podijeljena je s 10 da se izbjegne kombiniranje brojeva s prevelikom međusobnom razlikom vrijednosti, što ujedno omogućava da dobiveni rezultat pri značajnijem porastu ureje i padu natrija promijeni predznak. U zdravih osoba uz normalne vrijednosti ureje 2,8-8,3 mmol/L i natrija 137-145 mmol/L (u daljnjem tekstu u formulama za ureju U, a za natrij Na) razlika U-Na/10 uvijek će imati negativan predznak. U bolesnika sa ZS očekuje se porast razine ureje, a smanjenje natrija pa će razlika U-Na/10 postajati sve manje negativna i približavati se nultoj vrijednosti, dok će u težem ZS dobiti pozitivan predznak. Za tako dobiven novi pokazatelj površina ispod ROC-krivulje bila je 0,694, što je bila značajno veća vrijednost i u odnosu na ureju (0,694 prema 0,660; P=0,008) i u odnosu na natrij (0,694 prema 0,608; P=0,004). Tako je izvedeni pokazatelj ponovno bio bolji od njegovih sastavnica i potvrdio pretpostavku da kombiniranje prognostičkih parametara rezultira većom prognostičkom snagom.

Izvedeni novi pokazatelji su potom međusobno kombinirani, uz dodavanje mokraćne kiseline, kojoj je vrijednost podijeljena sa 100 iz razloga istog kao i za natrij. Tako je dobivena konačna formula za procjenu rizika hospitalne smrti u obliku $[(\text{dob}/10)^2 \times \text{frekvencija srca} / \text{sistolički krvni tlak}] + (\text{U-Na}/10) + \text{mokraćna kiselina} / 100$. Pritom je dobivena površina ispod ROC-krivulje iznosila 0,741. Pri razdjelnici od 53,17 osjetljivost je bila 53,7%, a specifičnost 83,3%. Površina ispod ROC-krivulje bila je značajno veća i u odnosu na prvi i u odnosu na drugi izvedeni pokazatelj, a također i u odnosu na mokraćnu kiselinu. U usporedbi s prvim izvedenim pokazateljem odnos je bio 0,741 prema 0,717 (P=0,004), u usporedbi s drugim 0,741 prema 0,694 (P=0,015) i u usporedbi s mokraćnom kiselinom 0,741 prema 0,647 (P=0,008). Pozitivna prediktivna vrijednost modela bila je 32,8%, negativna prediktivna vrijednost 89,5%, a točnost 69,1%.

Vrijednost dobivene formule provjerena je u validacijskoj skupini od 591 bolesnika (od toga su umrla 64 bolesnika, t.j. 10,8%). Površina ispod krivulje bila je identična onoj iz derivacijske skupine (0,741) i također je bila značajno veća u odnosu na sastavnice formule. Pri razdjelnici od 53 ishod je točno predviđen u 42 od 64 umrla bolesnika (65,6%) i u 399 od 527 (75,7%) preživjelih. Pozitivna prediktivna vrijednost formule bila je 34,4%, negativna prediktivna vrijednost 94,8%, a točnost 74,6%. Ovisno o rezultatu formule oblikovane su 4 skupine bolesnika: prva s rezultatom <34, druga s

rezultatom 34-53, treća s rezultatom 54-74 i četvrta s rezultatom >74. S porastom rezultata iz skupine u skupinu povećavala se i smrtnost. U skupini s rezultatom <34 smrtnost je bila 3,3%, a pri rezultatu 34-53 iznosila je 7,0%. Te dvije skupine smatrane su kao skupina niskog i umjerenog rizika. Rezultat od 54-74 upućivao je na visok rizik (smrtnost 18,9%), a vrijednosti >74 na vrlo visok rizik (smrtnost 29,6%). Smrtnost u skupini s najvećim rezultatom (>74) bila je 9 puta veća u odnosu na skupinu s najmanjim (<34) rezultatom. Odnos je sličan onome u studiji ADHERE, u kojoj je smrtnost u skupini najvećeg rizika bila 21,9%, a u skupini najnižega 2,1% (21).

Prognostički model je dobar koliko su dobre varijable od kojih je sastavljen (354). Varijable uključene u izvedenu formulu u ranijim su radovima dokazane kao dobri prognostički parametri i u nekoliko studija su korištene za formiranje prognostičkih nomograma.

Dob bolesnika pokazala se nepovoljnim prognostičkim čimbenikom u više radova (21,57,265,271-273). U studiji OPTIMIZE-HF porast dobi za 10 godina bio je udružen s povećanjem rizika hospitalne smrti za 34% (272). U jednoj izraelskoj studiji, koja je analizirala prediktore hospitalnog i posthospitalnog rizika za bolesnike ≤75 godina i >75 godina, rizik hospitalne smrti bio je 1,8 puta veći u starijoj dobnoj skupini (355). Posthospitalni rizik također je ovisan o starosti bolesnika. U već spomenutoj izraelskoj studiji rizik smrti po otpustu bio je u skupini starijih bolesnika 1,4 puta veći u prvoj godini i 1,7 puta veći u razdoblju od 4 godine (355). Od onih koji umru tijekom prve godine po otpustu iz bolnice više je od 90% starijih od 65 godina (262). Slično je i u bolesnika s kroničnim ZS. U njih je rizik smrti ili hospitalizacije iza šezdesete godine rastao za 46% na svakih 10 godina starosti (275). U ovom radu diskriminacijski kapacitet dobi (površina ispod ROC-krivulje) bio je 0,614.

Brži rad srca je u većini studija upućivao na lošiji ishod (21,23,272,273,288). Pri višoj srčanoj frekvenciji rastu potrebe miokarda za kisikom, mijenja se koronarni protok krvi (zbog kraćega vremena dijastoličke perfuzije) i funkcija miokarda (zbog skraćanja dijastole) (356). Granica frekvencije srčanog rada iznad koje rizik počinje rasti obično je bila između 70 i 80/min (270,272,273). Frekvencija srčanog rada ≥80/min u studiji GWTG-HF imala je progredirajući učinak na povećanje rizika hospitalne smrti (273). U studiji OPTIMIZE-HF je frekvencija već od ≥70/min utjecala na ishod bolesti, a povećanje frekvencije za svakih 10 otkucaja/min unutar vrijednosti 65-

110/min je bilo povezano sa značajno povećanim rizikom smrti (272). Obrnuto, usporenje srčanog rada imalo je povoljan učinak na prognozu. Veću korist od usporenja imali su bolesnici s frekvencijom ≥ 75 /min u kojih je pod terapijom ivabradinom postignuta frekvencija < 60 /min ili je rad srca usporen za > 10 /min. Rizik smrti i potrebe za hospitalizacijom zbog ZS u njih su značajno smanjeni (257). Ivabradin je povoljno utjecao na preoblikovanje lijeve klijetke dovodeći do smanjenja telesistolickog i teledijastolickog volumena lijeve klijetke i povećanja EF lijeve klijetke (357). Uz to, i kvaliteta života je u skupini na ivabradinu značajno poboljšana (358). Slično tome, najveći učinak β -blokatora na smanjenje smrtnosti u ZS postignut je održavanjem frekvencije u rasponu 58-64/min (226). I u ovom je radu frekvencija srca identificirana kao dobar prognostički pokazatelj. Diskriminacijski kapacitet frekvencije srčanoga rada (površina ispod ROC-krivulje) bio je 0,647.

S obzirom da se, barem s teoretskog motrišta, može pretpostaviti veći utjecaj povećane neurohormonalne aktivnosti na ubrzanje sinusnog ritma nego na porast frekvencije u atrijskoj fibrilaciji/undulaciji (za koju se očekuje veća autonomnost), odvojeno je analizirana promjena frekvencije u preživjelih i umrlih bolesnika u sinusnom ritmu i onih s atrijskom fibrilacijom/undulacijom. Dobiveni rezultati nisu se bitno razlikovali, to jest, došlo je do značajnog ubrzanja srčane aktivnosti u skupini umrlih bolesnika, bez obzira na to jesu li bili u sinusnom ritmu ili u atrijskoj fibrilaciji/undulaciji. S obzirom na to, postojanje atrijske fibrilacije/undulacije ne će smanjivati prognostičku vrijednost izvedene formule.

Iako je u više radova atrijska fibrilacija upućivala na nepovoljnu prognozu (314-317,319), to nije potvrđeno u istraživanjima temeljem kojih su izvedeni prognostički modeli za rizik hospitalne smrtnosti i u tim modelima ona nije našla mjesto (21,265,271-273,284). Ni u ovom radu nije nađena značajna razlika učestalosti atrijske fibrilacije između umrlih i preživjelih bolesnika sa ZS. Djelomično bi se to moglo objasniti zapažanjem da bolesnici sa ZS i atrijskom fibrilacijom ne čine homogenu populaciju i da je prognoza bolja kad fibrilacija prethodi ZS nego kada je redosljed obrnut (318).

Premda je povišen krvni tlak čimbenik rizika u nastanku koronarne bolesti i ZS, bolesnici s akutnim ZS i višim sistoličkim krvnim tlakom imaju bolju prognozu, što se odnosi na vrijednosti sve do 160 mm Hg (21,49,57,265,270-273,279,286). Tomu je vjerojatan razlog bolja očuvanost miokarda lijeve klijetke, koji je u stanju generirati veći udarni volumen. Naime, sistolički tlak određen je minutnim

volumenom i perifernim vaskularnim otporom (sistolički krvni tlak=minutni volumen srca x periferni vaskularni otpor). U skupinama dekompenziranih bolesnika viši sistolički tlak imali su oni s boljom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (270,286). U studiji ADHERE sistolički tlak <115 mm Hg upućivao je na povećan rizik hospitalne smrti (21), dok je u radu Rohdea i sur. razdjelnica bila vrijednost tlaka ≤ 124 mm Hg (271). I u europskom pregledu (ESC-HF Pilot) sistolički tlak <110 mm Hg spadao je među najvažnije pokazatelje povećanog rizika smrti (57). Prognostičko značenje sistoličkog tlaka dobro je dokumentirano i u hospitalnom i u posthospitalnom razdoblju, što pogotovo vrijedi za bolesnike s tlakom <120 mm Hg. U toj skupini bolesnika je hospitalna smrtnost bila 7,2%, dok je u onih sa sistoličkim tlakom >161 mmHg iznosila 1,7%. Sličan je odnos zabilježen i u posthospitalnom praćenju kroz 2-3 mjeseca. U bolesnika sa sistoličkim tlakom <120 mm Hg zabilježena je smrtnost od 14%, a u onih s tlakom >161 mm Hg bila je 5,4%. Razlika hospitalne smrtnosti povećavala se za 21% na svakih 10 mm Hg smanjenja sistoličkoga tlaka ispod vrijednosti od 160 mm Hg. U posthospitalnom razdoblju rizik je pri jednakim promjenama rastao za 18% (286). Vjerojatno bolja funkcija lijeve klijetke ipak nije jedini razlog povoljnijoj prognozi u bolesnika s višim tlakom, jer je i u skupini s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke veći hospitalni rizik zabilježen u onih sa sistoličkim tlakom ≤ 125 mm Hg (270). Izgleda da postoji izvjesna razlika u ovisnosti odnosa sistoličkog tlaka i smrtnosti između bolesnika s oslabljenom i onih s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. U onih s EF lijeve klijetke $\leq 40\%$ sistolički tlak i smrtnost imali su inverzan linearan odnos (kroz 18 mjeseci praćenja). Za razliku od toga u bolesnika s EF $\geq 50\%$ odnos je pokazivao izgled J-krivulje, tj. smanjivanje smrtnosti pri povećavanju tlaka do 160 mm Hg, najmanji rizik uz tlak 160-179 mm Hg i ponovni (laki) porast smrtnosti pri tlaku ≥ 180 mm Hg (287). Neki su autori koristili srednji arterijski tlak za procjenu rizika u praćenju kroz 4 tjedna po akutnom ZS. Na povećan rizik smrti upućivao je srednji tlak ≤ 90 mm Hg (359). Diskriminacijski kapacitet za sistolički krvni tlak (površina ispod ROC-krivulje) u ovom radu bio je 0,658.

Poremećaj bubrežne funkcije je snažan prediktor nepovoljnog ishoda pa većina prognostičkih modela uključuje ureju ili kreatinin i natrij kao pokazatelje promjena nastalih u ZS koje upućuju na veći rizik smrti (21,265,270-273,284,290,291). Smanjenje glomerularne filtracije i serumske koncentracije

natrija te porast razine ureje, kreatinina i mokraćne kiseline bili su povezani s povećanom smrtnošću (23,57,116,134,234,302). U bolesnika s glomerularnom filtracijom $<33 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ hospitalna je smrtnost bila 7,6 puta veća nego u onih s glomerularnom filtracijom $>55 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Pri istim vrijednostima glomerularne filtracije posthospitalna smrtnost u razdoblju od 60 dana bila je 4,6 puta veća u skupini s glomerularnom filtracijom $<33 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (134). Kroz razdoblje praćenja od ≥ 1 godine smrtnost je u onih s normalnom bubrežnom funkcijom bila 24%, a u bolesnika s kreatininom $>132,6 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 51% (127). U bolesnika sa ZS i pogoršanjem bubrežne funkcije (koje je definirano kao porast kreatinina tijekom boravka za $\geq 26,52 \text{ } \mu\text{mol/L}$) smrt u bolnici i komplikacije (šok, infarkt miokarda, moždani udar, teške infekcije, hipotenzija, novonastala atrijska fibrilacija s frekvencijom klijetki $>100/\text{min}$) bili su značajno češći, a boravak duži (360). U jednom sličnom radu bolnička smrtnost također je bila značajno češća (7% u onih s pogoršanjem bubrežne funkcije i 3% u onih bez pogoršanja), a boravak duži, ali se učestalost rehospitalizacija nije razlikovala (361). Ipak, ima i radova s drugačijim rezultatima pa je tako u jednom pogoršanje bubrežne funkcije bilo udruženo s nešto dužim boravkom, ali bolnička smrtnost i učestalost ponovnih hospitalizacija tijekom 6 mjeseci praćenja nisu bili povećani (362). Također, pogoršanje bubrežne funkcije tijekom hospitalizacije (definirano na jednak način kao u prethodnim radovima) upućivalo je na povećan rizik smrti i rehospitalizacije u razdoblju praćenja od prosječno 2,1 godine (297). Ipak, ako ne perzistiraju znaci kongestije, izgleda da pogoršanje bubrežne funkcije (definirano porastom kreatinina) ne mora značiti lošu prognozu (363). Veća razina ureje kod prijama te porast tijekom hospitalizacije bili su pokazatelji manjeg preživljenja tijekom 60 dana po otpustu, a ureja je u odnosu na glomerularnu filtraciju bila bolji prediktor rizika (134,293). Ureja je bila najbolji pojedinačni prediktor hospitalne smrtnosti među 39 ispitanih varijabla (razina $\geq 15,4 \text{ mmol/L}$). U istom radu je i kreatinin (razina $\geq 243,1 \text{ } \mu\text{mol/L}$) bio značajan pokazatelj rizika, iako nešto slabiji od ureje (21). Veća vrijednost kreatinina upućivala je i na veći rizik, ali samo do razine od $309,4 \text{ } \mu\text{mol/L}$. Za svakih $26,52 \text{ } \mu\text{mol/L}$ porasta smrtnost je bila 18% veća (272). Ureja (pri koncentraciji $>13,2 \text{ mmol/L}$) bila je značajan prediktor bolničkog rizika i u bolesnika sa ZS i smanjenom EF lijeve klijetke i u onih sa ZS i očuvanom EF. U istom je radu i razina kreatinina $>176,8 \text{ } \mu\text{mol/L}$ imala slično, iako nešto slabije prognostičko značenje (270). Čak i lako do

umjereno povećanje ureje imalo je prognostičku vrijednost. Već vrijednosti $>14,3$ mmol/L upućivale su na povećan rizik smrti i kombinirani rizik smrti i rehospitalizacije u prva 2 mjeseca po otpustu (364). I u posthospitalnom praćenju od oko 1 godine ureja je bila dobar prediktor rizika smrti, dok u istom radu kreatinin i glomerularna filtracija nisu imali prognostičko značenje. Odnos ureja/kreatinin imao je sličnu prognostičku vrijednost kao i sama ureja (290). Ureja se pokazala dobrim pokazateljem rizika i u dugoročnoj prognozi. Za svaki porast ureje od $3,4$ mmol/L iznad razdjelnice od $6,1$ mmol/L rizik smrti se u prosječnom razdoblju praćenja od $7,5$ godina povećavao za 21%. U istom radu glomerularna filtracija nije bila nezavisan prediktor smrtnosti (293). Uz to, u prognozi smrti ili rehospitalizacije u 30 dana nakon otpusta ureja je bila jednako pouzdana kao i NT-proBNP (365). Pogoršanje bubrežne funkcije često je i tijekom boravka i u ranom posthospitalnom razdoblju i upućuje na lošiju prognozu unatoč smanjenju simptoma i znakova kongestije, smanjenju tjelesne težine i razine natriuretskih peptida (366). Dakle, ureja je bila dobar prognostički pokazatelj rizika smrti za vrijeme hospitalnog boravka, ali i za kratko do umjereno dugo posthospitalno razdoblje te u dugoročnom, višegodišnjem praćenju. Veće prognostičko značenje ureje u odnosu na kreatinin i glomerularnu filtraciju vjerojatno je rezultat utjecaja neurohormonalnih promjena na njezinu ekskreciju. Dok je smanjenje glomerularne filtracije i porast kreatinina posljedica hemodinamskih i vaskularnih promjena (smanjen minutni volumen, povećan venski tlak, vazokonstrikcija uzrokovana neurohormonalnim utjecajima), porast ureje izraz je i hemodinamskih i vaskularnih, ali i tubularnih učinaka neurohormonalne aktivacije. U ovom radu ureja je bila čimbenik s najvećim diskriminacijskim kapacitetom, koji je bio 0,66.

Hiponatriemija je najčešći elektrolitski poremećaj u ZS (23,265,270-273) i, definirana kao razina natrija <135 mmol/L, nalazi se u oko 25% ovih bolesnika (136). Učestalost teške hiponatriemije s vrijednostima natrija ≤ 130 mmol/L je puno manja i kreće se između 1% i 4% (367). Uzrokovana je vazopresinskom aktivacijom receptora V_2 i povećanom reapsorpcijom vode u sabirnim kanalima (81,85,91). Bolesnici s hiponatriemijom imaju veću razinu natriuretskih peptida, duži hospitalni boravak i veću smrtnost pa je vrijednost natrija bila uključena u više prognostičkih modela (265,270-273,284,368). U studiji OPTIMIZE-HF sniženje koncentracije natrija kod prijama za svakih 3 mmol/L ispod razine od 140 mmol/L bilo je povezano s dužim boravkom u bolnici i povećanjem rizika

hospitalne smrti za 19,5%. Pod istim uvjetima je posthospitalna smrtnost u razdoblju od 60-90 dana rasla za 10%, ali se učestalost rehospitalizacija nije mijenjala (300). Bolesnici s koncentracijom natrija od 132-135 mmol/L imali su duži boravak, 2,6 puta veću hospitalnu i 2,3 puta veću posthospitalnu smrtnost kroz 60 dana u odnosu na one s razinom od 141-144 mmol/L. Smanjenje koncentracije natrija za 3 mmol/L upućivalo je na 18% veći relativni rizik smrti u posthospitalnom praćenju od 60 dana. Za kombinirani ishod sastavljen od smrti i rehospitalizacije razlika nije bila značajna (299). Međutim, u studiji ESCAPE bolesnici s perzistirajućom hiponatriemijom (≤ 134 mmol/L) imali su i veću smrtnost i češće rehospitalizacije u praćenju od 6 mjeseci u odnosu na one s većom vrijednosti natrija, premda je kliničko i hemodinamski poboljšanje bilo slično u obje skupine (369). Hiponatriemija je bila dobar prediktor hospitalne smrti i u bolesnika sa ZS i smanjenom EF lijeve klijetke i u onih sa ZS i očuvanom EF (49). I u izvanbolničkim uvjetima hiponatriemija je imala slično značenje. Učestalost hospitalizacija i rizik smrti bili su značajno veći u onih s nižim vrijednostima natrija (370). Iako je s teoretskog motrišta bilo opravdano očekivanje povoljnog učinka blokade receptora V_2 na ishod ZS, nade su se izjalovile. Terapija, doduše, ublažava simptome i znake ZS, ali ne mijenja prirodni tijek bolesti (92). Vjerojatan razlog tomu je reaktivni porast razine vazopresina s pojačanom stimulacijom neblokiranih receptora V_1 i posljedičnim porastom serumske koncentracije aldosterona (218). U ovom radu diskriminacijski kapacitet za natrij bio je 0,608.

Premda je u više radova mokraćna kiselina bila udružena s povećanim rizikom smrti u ZS (116,301,302), rijetko je korištena u prognostičkim modelima (267). Porast razine mokraćne kiseline u ZS je posljedica njezinoga povećanog stvaranja i smanjene ekskrecije (112). Razina mokraćne kiseline bila je nezavisni prediktor rizika hospitalne smrti (301), pokazivala je dobru korelaciju s razredom NYHA, a preživljenje kroz 18 mjeseci bilo je značajno manje u onih s koncentracijom >390 $\mu\text{mol/L}$ (302). Povišena koncentracija mokraćne kiseline kod otpusta upućivala je na dvostruko veći rizik smrti u posthospitalnom praćenju kroz 2 godine i značajno veću učestalost ponovnih hospitalizacija zbog ZS (371). U razdoblju od 1 godine bolesnici s razinom mokraćne kiseline >565 $\mu\text{mol/L}$ imali su 8,5 puta veću smrtnost u odnosu na one s razinom ispod navedene vrijednosti, a nakon 5 godina odnos je bio 3,8 (116). I u dugoročnom praćenju (kroz prosječno 16,4 godina) mokraćna kiselina je bila značajno

udružena s rizikom kardiovaskularne smrtnosti (372). U meta-analizi na 1456 bolesnika veće vrijednosti mokraćne kiseline upućivale su na veći rizik smrti i u akutnom i u kroničnom ZS. Za vrijednosti $>416,4 \mu\text{mol/L}$ relativni rizik bio je 2,4 u akutnom i 2,1 u kroničnom ZS (373). Mokraćna kiselina je u ovom radu imala diskriminacijski kapacitet od 0,647.

Promjene opisanih parametara ovisne su o hemodinamskim uvjetima i neurohormonalnoj aktivnosti pa tako posredno upućuju na porast razine hormona involviranih u pokušaju poboljšanja perfuzije tkiva. Razine oslobođenih hormona koreliraju s težinom i ishodom ZS (67,71,72,74). Zbog kratke prisutnosti u cirkulaciji, cijene testova i zahtjevnosti pretraga ne koriste se za prognostičke svrhe u rutinskom radu. Umjesto izravnog određivanja razine hormona može se rizik procjenjivati posredno određivanjem jednostavnih biokemijskih parametara čija se vrijednost mijenja u ovisnosti o neurohormonalnoj aktivnosti. Tom cilju bilo je posvećeno nekoliko radova koji su potvrdili utemeljenost ideje i doveli do konstrukcije nekoliko prognostičkih modela (21,271-273).

Većina parametara uključenih u formulu ovoga rada povezana je s aktivnošću neurohormonalnog sustava. Porast frekvencije srčanoga rada izraz je aktivnosti simpatičkoga sustava (67,70-72,74,79). Razina serumskoga noradrenalina pokazuje dobru korelaciju sa smrtnošću u ZS (71,177) pa zato i viša srčana frekvencija upućuje na povećan rizik smrti (270-273). Sniženje frekvencije β -blokatorima poboljšava prognozu u ZS (225,374), premda je teško odvojeno analizirati njihov učinak kao posljedicu usporenja srčane akcije od povoljnih učinaka koji nastaju drugim mehanizmima (sniženje renina i sl.). Smanjenje frekvencije za 5 otkucaja u minuti dovodi do smanjenja rizika smrti za 18% (374). I u već spomenutoj studiji s ivabradinom jasno je pokazan povoljan učinak smanjenja srčane frekvencije na prognozu u ovih bolesnika (257).

Poremećaji bubrežne funkcije u ZS složene su naravi i u njihovom nastanku sudjeluje nekoliko mehanizama. Osnovni pokretač je smanjen minutni volumen koji redukcijom perfuzije izravno utječe na funkciju bubrega, a uz to potiče oslobađanje hormona koji modificiraju protok krvi kroz bubrege i izlučivanje metabolita (136,289-295). Mehanizmi su, dakle, hemodinamski i neurohormonalni, a ovi posljednji mogu biti vaskularni i tubularni.

Hemodinamski poremećaji u ZS uzrokuju smanjenje perfuzije bubrega na dva načina. Jedan je smanjenje arterijskoga tlaka zbog pada minutnoga volumena, a drugi je porast venskoga tlaka.

Perfuzija ovisi o međusobnom odnosu srednjega arterijskog tlaka i venskoga tlaka, pri čemu veću ulogu igra povećanje venskoga tlaka (128,129) pa je tako venska kongestija najvažniji hemodinamski uzrok pogoršanju bubrežne funkcije u ZS (129). Zato je glavna poveznica između ZS i oštećene bubrežne funkcije disfunkcija desne klijetke (375). Sistolički krvni tlak <110 mm Hg i centralni venski tlak >15 cm H₂O bili su udruženi sa značajnim smanjenjem glomerularne filtracije (128), posljedica čega je povećana retencija natrija i vode (130). Do smanjenja glomerularne filtracije ne dolazi samo zbog nepovoljnog odnosa arterijskoga i venskog tlaka, nego i zbog porasta hidrostatskog tlaka u Bowmanovoj čahuri u svezi s povećanim centralnim venskim tlakom, što uzrokuje kompresiju glomerularnih kapilara. Sukladno tome ustanovljena je dobra povezanost između simptoma i znakova kongestije na jednoj i glomerularne filtracije na drugoj strani. Izraženija kongestija bila je udružena s manjom glomerularnom filtracijom (376).

Drugi uzrok smanjenju renalne perfuzije i padu glomerularne filtracije je porast aktivnosti RAAS-a i adrenergičkog sustava. Pritom postoje razlike ovisne o težini ZS, tj., između bolesnika s kompenziranim i onih s dekompenziranim ZS. U kompenziranom ZS angiotenzin II dovodi do predominantne konstrikcije eferentne arteriole i povećanja postglomerularnog otpora. Rezultat toga je porast hidrostatskoga intrakapilarnog tlaka zahvaljujući čemu se održava glomerularna filtracija unatoč smanjenoj perfuziji bubrega. U dekompenziranom ZS noradrenalin i angiotenzin II uzrokuju jaku konstrikciju aferentne arteriole i porast preglomerularnog otpora. Tako dolazi do centralizacije krvotoka na jednoj strani, a na drugoj do smanjenja glomerularnoga protoka, pada hidrostatskoga tlaka u kapilarama glomerula i smanjenja glomerularne filtracije. Međutim, angiotenzin II uzrokuje i porast postglomerularnog otpora konstrikcijom eferentne arteriole, što povećava intraglomerularni hidrostatski kapilarni tlak. Zato je smanjenje glomerularne filtracije proporcionalno manje u odnosu na smanjenje renalne perfuzije, jer glomerularna filtracija više ovisi o tlaku nego o protoku (73).

Pored vaskularnih povećana neurohormonalna aktivnost ima i tubularne učinke. Dio njih nastaje posredno, a drugi je dio rezultat izravnoga hormonalnog učinka na tubule. Pri smanjenoj glomerularnoj filtraciji manje natrija dolazi do makula-e densa-e pa se poveća oslobađanje renina. Porast adrenergičke aktivnosti i razine angiotenzina II dodatno povećava reapsorpciju natrija i vode u proksimalnim tubulima, a u sabirnim kanalima reapsorpciju vode povećava vazopresin. Porast

serumske koncentracije metabolita nije uzrokovan samo smanjenjem glomerularne filtracije, već na njega utječe i povećana neurohormonalna aktivnost. Pritom postoje razlike u mehanizmu njihovog izlučivanja pa je veća retencija onih koji su pod većim utjecajem te aktivnosti.

Porast ureje u plazmi nije uzrokovan samo smanjenjem glomerularne filtracije, već na njega utječe i povećana neurohormonalna aktivnost, što ureji daje prednost u procjeni težine i prognoze ishoda u ZS. Postoje, naime, značajne razlike u mehanizmu ekskrecije između ureje i kreatinina. Dok neurohormonalna aktivacija u ZS modificira lučenje ureje, nema utjecaja na lučenje kreatinina.

Serumski kreatinin je metabolički produkt kreatina i fosfokreatina mišićnog tkiva (377). Nakon glomerularne filtracije nešto kreatinina se secernira u proksimalnim tubulima pa je u zdravih osoba njegov klirens 10-14% veći od klirensa inulina (što je zlatni standard u određivanju glomerularne filtracije). Zato klirens kreatinina precjenjuje glomerularnu filtraciju (378). Pri teže oštećenoj bubrežnoj funkciji i smanjenoj glomerularnoj filtraciji udio kreatinina izlučenog tubularnom sekrecijom može se značajno povećati. Uz to se značajno povećava i izvanbubrežna eliminacija kreatinina (uglavnom preko probavnog sustava), čija je veličina u ljudi s normalnom funkcijom bubrega zanemariva (379). U zdravih ljudi kreatinin se ne reapsorbira. Međutim, u stanjima vrlo maloga protoka urina (primjerice, u bolesnika sa ZS) pasivna povratna difuzija kreatinina iz lumena u krv („pasivna tubularna reapsorpcija“) može uzrokovati porast koncentracije serumskog kreatinina pa će mu izračunati klirens biti za 5-10% manji (378). U uvjetima hipoperfuzije bubrega smanjuje se sekrecija kreatinina, jer se radi o aktivnom procesu ovisnom o kisiku i energiji, pa raste njegova koncentracija u serumu. Budući da su i sekrecija i reapsorpcija kreatinina varijabilne i nepredvidive, kreatinin služi samo za grubu procjenu renalne funkcije (378).

Porast ureje u plazmi nije uzrokovan samo smanjenjem glomerularne filtracije, već na njega značajno utječe povećana neurohormonalna aktivnost. Za razliku od kreatinina, ureja se nakon glomerularne filtracije ne secernira, ali se u tubulima reapsorbira (130). Dva su mehanizma reapsorpcije ureje. Reapsorpcija u proksimalnim tubulima je ovisna o koncentraciji, a reapsorpcija u sabirnim kanalima ovisi o protoku (130,292). U proksimalnim tubulima reapsorbira se oko 40-50% filtrirane ureje. Svaki porast koncentracije ureje u primarnom urinu povećava njezinu pasivnu reapsorpciju u skladu s koncentracijskim gradijentom. RAAS i adrenergički sustav potiču reapsorpciju vode i natrija u

proksimalnim tubulima, povećavajući tako koncentraciju i reapsorpciju ureje (79,380). Drugi se mehanizam odvija u sabirnim kanalima i ovisan je o protoku. Što manje tekućine dolazi u distalni nefron, to je tubularni protok sporiji, a resorpcija ureje veća (130,292). Terminalni dio sabirnih kanala je dobro permeabilan za ureju, a permeabilnost se izrazito povećava pod utjecajem vazopresina na transportere ureje. Uz to, vazopresin regulira i količinu tih transportera (381). Tako je porast serumske ureje vezan uz učinke adrenergičkog sustava, RAAS i vazopresina pa predstavlja surogatni pokazatelj neurohormonalne aktivnosti i neovisno o promjenama glomerularne filtracije (130). Noviji radovi s određivanjem glomerularne filtracije pomoću obilježenog iotalamata pokazali su njezinu slabu povezanost s neurohormonalnom aktivacijom u ZS (382). Budući da je porast kreatinina uglavnom vezan uz promjene glomerularne filtracije te modificiran aktivnom sekrecijom i „pasivnom tubularnom reapsorpcijom“, kreatinin pretežno oslikava funkciju bubrega i vaskularne učinke ZS, dok je porast ureje odraz i vaskularnih i tubularnih učinaka neurohormonalne aktivnosti. Zato porast ureje ne ovisi samo o promjenama glomerularne filtracije i ureja se pokazala boljim prediktorom ishoda u ZS nego glomerularna filtracija (134). Kako su povećane razine noradrenalina (71) i renina (383) bile udružene s većim rizikom smrti, to i porast ureje govori u istom smislu. I u ovom radu ureja je bila najbolji pojedinačni prediktor smrtnosti. Procentualna promjena razine ureje u bolesnika sa ZS bila je značajno veća nego promjena kreatinina. Kreatinin je u derivacijskoj skupini pokazivao dobru inverznu korelaciju s promjenama glomerularne filtracije ($r=-0,574$), dok je korelacija između ureje i glomerularne filtracije bila značajno slabija ($r=-0,478$). Dakle, razina ureje bila je neprimjerena stupnju renalne disfunkcije zbog razlika u utjecaju neurohormonalne aktivnosti na njezino izlučivanje i na izlučivanje kreatinina. Dok razina kreatinina više oslikava poremećaj bubrežne funkcije, što se ogleda u njegovoj boljoj korelaciji s glomerularnom filtracijom, dotle ureja pokazuje veći porast zbog dodatnoga neurohormonalnog učinka, što za posljedicu ima njezinu slabiju korelaciju s glomerularnom filtracijom. Zato je ureja bolji prognostički pokazatelj u ZS nego što je to kreatinin.

Noradrenalin, angiotenzin II i vazopresin izazivaju vazokonstrikciju i povećavaju cirkulirajući volumen povećanjem reapsorpcije natrija i vode (79). Neosmotsko oslobađanje vazopresina (koje se odvija preko arterijskih baroreceptora) dovodi do vazokonstrikcije stimulacijom receptora V_{1A} (81-83), a stimulacija receptora V_2 rezultira povećanjem permeabilnosti sabirnih kanala za ureju i porastom

serumske koncentracije ureje (130,381). Uz to, stimulacija receptora V_2 uzrokuje translokaciju (egzocitozu) kanala za vodu akvaporina-2 iz vezikula u citoplazmi na površinu sabirnih kanala i njihovu inkorporaciju u luminalnu membranu, što omogućava reapsorpciju vode kroz lipidnu staničnu membranu u skladu s koncentracijskim gradijentom, jer je bubrežna medula hiperosmolarna u odnosu na tubule (79,384-386). Rezultirajuća hiponatriemija nije uzrokovana samo povećanim stvaranjem vazopresina i reapsorpcijom vode, nego i povećanim uzimanjem vode. Žeđ je u bolesnika sa ZS obično pojačana unatoč smanjenom osmolaritetu seruma, što je posljedica stimulirajućeg učinka angiotenzina II na centar za žeđ (387). Vazopresin povećava sintezu akvaporina-2 (79,388). Koncentracija vazopresina i količina akvaporina-2 progresivno se povećavaju s pogoršanjem ZS (79,389). Uz to, za razliku od zdravih osoba, u bolesnika sa ZS perzistira povišena koncentracija vazopresina unatoč hiponatriemiji i hipoosmolarnosti plazme (79,390). Povećana razina vazopresina upućuje na loš ishod u ZS (84,90). Zato i posljedična hipervolemijska dilucijska hiponatriemija govori u istom smislu (265,266,299,300).

Iako se o značenju mokraćne kiseline u kardiovaskularnim bolestima raspravlja više od 50 godina, do danas je njezino značenje ostalo prilično kontroverzno. Mokraćna kiselina nastaje kao krajnji produkt metabolizma purina. U završnoj fazi njihovog metabolizma ksantin-oksidaza katalizira pretvorbu hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu, pri čemu se u obje faze stvaraju i slobodni radikali (112-114). Uglavnom je prisutna u ioniziranom obliku, to jest u obliku urata. Oko 70% urata se eliminira bubrežima, a 30% crijevom. Četiri su renalne komponente njihovog lučenja: glomerularna filtracija, tubularna reapsorpcija, tubularna sekrecija i postsekretorna reapsorpcija (391). Nakon glomerularne filtracije 98-100% urata se reapsorbira u proksimalnim tubulima. Od toga se oko 50% natrag secernira u lumen tubula, a onda se oko 40% opet reapsorbira. Tako se na kraju urinom izluči samo oko 8-12% količine urata filtriranih u glomerulima. Budući da se skoro sva filtrirana mokraćna kiselina reapsorbira u proksimalnim tubulima, glavni mehanizam ekskrecije urata je tubularna sekrecija (391). Do povećanja koncentracije mokraćne kiseline dolazi zbog porasta njezine produkcije ili smanjenja eliminacije, a u bolesnika sa ZS prisutna su oba mehanizma. U ZS tkivna hipoksija i apoptoza dovode do porasta katabolizma purina, što povećava aktivnost ksantin-oksidaze (tzv. „podizanje regulacije“) i produkciju mokraćne kiseline. U miokardu eksplantiranih insuficijentnih srca

nađena je povećana količina ksantin-oksidge (392). Serumska razina mokraćne kiseline ovisi i o funkciji bubrega. Pad glomerularne filtracije u ZS rezultira retencijom mokraćne kiseline, kao što je to slučaj i s drugim otpadnim produktima (ureja, kreatinin). Međutim, do porasta koncentracije mokraćne kiseline dolazi i drugim mehanizmima. Budući da je tubularna sekrecija glavni mehanizam eliminacije urata, smanjenje sekrecije dovest će do porasta njihove serumske razine. Sekrecija je aktivan i o energiji ovisan proces pa će u uvjetima hipoperfuzije bubrega i smanjene opskrbe kisikom taj proces biti oštećen (393). U bolesnika sa ZS i povećanom razinom serumske mokraćne kiseline sekrecija joj je smanjena (iako bi se, zbog povećane koncentracije, očekivalo suprotno) i izostaje porast njezine ekskrecija urinom (394). Uz to, u uvjetima tkivne acidoze uzrokovane hipoperfuzijom sekrecija mokraćne kiseline je smanjena i zbog kompeticije s laktatima (391). I lijekovi mogu utjecati na reapsorpciju i sekreciju mokraćne kiseline, od kojih su, u uvjetima ZS, posebno važni diuretici. Diuretici povećavaju serumsku razinu mokraćne kiseline, što se može smatrati nedostatkom pri korištenju mokraćne kiseline u prognostičke svrhe. Moguće je, naravno, to pitanje sagledati i u drugačijem svjetlu. Diuretici petlje ne djeluju samo na razinu mokraćne kiseline, već i na promjene ureje, kreatinina i glomerularne filtracije. Veće doze diuretika izravno koreliraju sa smrtnošću bolesnika, pogotovo doza furosemida (ili ekvivalentna doza drugog diuretika petlje) >80 mg/dan (267,311). Vjerojatno to nije njihov izravni učinak, već do njega dolazi posredno izazivanjem hipovolemije i pada minutnog volumena, što dodatno kompromitira bubrežni protok i potiče aktivnost neurohormonalnih sustava te tako pojačava njihove nepovoljne učinke na preživljenje. Diuretici smanjuju reapsorpciju natrija, na što macula densa reagira alarmiranjem jukstaglomerularnog aparata s posljedičnim porastom oslobađanja renina (395). Dio povećane smrtnosti pri većoj diuretskoj dozi može se pripisati i činjenici da su u težem ZS potrebne veće doze diuretika, a ishod je određen težinom bolesti, a ne dozom diuretika (308-310). Dakle, veći porast mokraćne kiseline izazvan diureticima može upućivati na teže ZS koje zahtijeva i intenzivniju diuretsku terapiju. Možda bi se porast mokraćne kiseline u odnosu na pad glomerularne filtracije mogao dodatno iskoristiti u prognostičke svrhe. Ako je taj porast neprimjeren smanjenju glomerularne filtracije, to bi moglo pojačati prediktivnu vrijednost mokraćne kiseline. Ne smije se zaboraviti ni na činjenicu da je mokraćna kiselina posredni pokazatelj aktivnosti ksantin-oksidge i oksidativnog stresa, koji nepovoljno utječe

na progresiju ZS (62,63,111,118). Nekoliko je, dakle, mehanizama koji uzrokuju porast koncentracije mokraćne kiseline u ZS. Stvaranje je povećano zbog tkivne hipoksije i smrti stanica, a eliminacija smanjena zbog pada glomerularne filtracije, smanjene sekrecije, tkivne acidoze i utjecaja terapije. Izgleda da je nepovoljan ishod u ZS udružen s povećanim stvaranjem mokraćne kiseline (kao pokazateljem povećane aktivnosti ksantin-oksidade), a da hiperurikemija uzrokovana bolešću bubrega nema takvo prognostičko značenje (396). Urikozurična terapija dovela je do smanjenja razine mokraćne kiseline, ali nije utjecala na hemodinamske karakteristike u ZS (397). Za razliku od toga, intrakoronarna primjena alopurinola u bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom smanjila je disbalans između mehaničke učinkovitosti lijeve klijetke i potrošnje energije, za koji (disbalans) se drži da je uzrokovan oksidativnim stresom (392). Zato je vjerojatno da mokraćna kiselina nema aktivnu ulogu u ZS, već predstavlja izraz povećane aktivnosti ksantin-oksidade s posljedičnim oksidativnim stresom, upalom i oštećenjem vaskularne funkcije (398-400).

Promjene većine parametara uključenih u izvedenu formulu uzrokovane su porastom aktivnosti simpatičkoga sustava, RAAS-a i vazopresina. Porast neurohormonalne aktivnosti korelira s težinom ZS pa se te promjene mogu iskoristiti u prognostičke svrhe (67,71,72,74,84,90,94,95), ali određivanje razine hormona nije prikladno za rutinski posao. Budući da promjene opisanih biokemijskih parametara nastaju pod utjecajem povećane aktivnosti neurohormonalnih sustava, predstavljaju posredan, surogatni pokazatelj težine ZS i prikladne su za procjenu rizika u ovih bolesnika (4,117). Pritom je važno da se izvedeni model temelji na jednostavnim, jeftinim i svima dostupnim parametrima, do kojih se može doći u kratkome vremenskom razdoblju. Također je važno i da primjena modela bude jednostavna i brza te da ne zahtijeva nikakve dodatne vještine ni znanja.

U dobivenom modelu je 6 parametara koji su dio fizikalnog pregleda i rutinske laboratorijske obrade svakog bolesnika sa ZS. Radi se o parametrima koji su korišteni i u ranijim modelima (21,271-273), uz dodatak mokraćne kiseline koja je do sada (i to rijetko) bila uključena samo u modele za procjenu izvanbolničkog rizika (267). Svi se parametri mogu dobiti u kratkom vremenu i u svakoj ustanovi, a cijena određivanja rizika ovom metodom jednaka je ničici, jer ne zahtijeva nikakav dodatni pokazatelj pored onih koji se i inače određuju u svakoga bolesnika sa ZS. Formula je jednostavna i može se lako pamtit. Vrijeme potrebno za izračunavanje je vrlo kratko i iznosi 30-45 sekundi (korištenjem džepnog

računala). Dakle, prednosti ove metode su jednostavnost i brzina, što omogućava njezinu primjenu u svakodnevnoj praksi. Relativna složenost primjene ranije predloženih modela je vjerojatan razlog da oni nisu stekli kliničku popularnost. Nova formula se temelji na ranijim spoznajama o vrijednosti surogatnih pokazatelja rizika u ZS. Kao što je već rečeno, model je dobar koliko su dobre uključene varijable (354). Ipak, njihovo drugačije korištenje može rezultirati makar i manjim poboljšanjima. I dobra nogometna momčad je sastavljena od dobrih pojedinaca, ali postiže najbolje rezultate tek kada je svaki od njih na mjestu na kojemu najviše pruža. Jednostavnost nove formule nije utjecala na njezinu točnost. Diskriminacijski kapacitet bio je 0,741 i u derivacijskoj i u validacijskoj skupini, što je bilo slično onome u studiji Rohde-a i sur. te studijama OPTIMIZE-HF i GWTG-HF u kojima je ta vrijednost bila 0,76, zatim 0,753 te 0,75 (istim redom) (271-273), a bolje u odnosu na studiju ADHERE u kojoj je diskriminacijski kapacitet bio 0,687 u derivacijskoj i 0,668 u validacijskoj skupini (21). Studija EFFECT imala je bolji diskriminacijski kapacitet (0,82), ali se taj podatak nije odnosio samo na razdoblje hospitalnog boravka, nego i na još 30 dana nakon otpusta (265). I ranije spomenuta kanadska studija imala je bolji diskriminacijski kapacitet (0,805 u derivacijskoj i 0,826 u validacijskoj skupini), ali je bila ograničena na razdoblje od 7 dana po pregledu u jedinici hitne službe (333). U ovom radu formula je u validacijskoj skupini točno predviđala ishod u 2 od 3 bolesnika među umrlima i u 3 od 4 bolesnika među preživjelim. Pri rezultatu formule ≤ 53 smrtnost je bila niska do umjerena (3,3-7,0%), a visoka ($\geq 18,9\%$) u skupini s rezultatom > 53 . Premda je pozitivna prediktivna vrijednost formule skromna (34,4%), visoka negativna prediktivna vrijednost (94,8%) može biti korisna u prepoznavanju bolesnika s malim rizikom hospitalne smrti. Bolesnici s niskim rizikom mogli bi se primiti na odjel, dapače, u onih s rizikom od 3,3% ili manjim i dobrim odgovorom na terapiju moglo bi se planirati kraći boravak i ambulantni nastavak liječenja i obrade. U onih s visokim rizikom valjalo bi biti oprezniji i primiti ih u jedinicu intenzivne skrbi te planirati opširniju obradu i definitivno zbrinjavanje (resinkronizacijsko liječenje, revaskularizacijske intervencije, kirurško liječenje). U tom smislu formula bi mogla biti korisna u kliničkoj prosudbi i odlučivanju.

Predložena formula nije biomarker, ali ima značajke koje se traže od dobrog biomarkera. Kako je već spomenuto, klinički primjenjiv biomarker mora biti brzo dostupan i prihvatljive cijene, mora pružiti

informacije koje nisu dostupne kliničkim pregledom i rezultat mora predstavljati pomoć u kliničkom odlučivanju (166). Formula zadovoljava sva tri tražena kriterija.

Hospitalna smrtnost je u naših bolesnika (validacijska skupina) bila relativno visoka (10,8%), značajno veća u odnosu na studije ADHERE (21), OPTIMIZE-HF (272) i GWTG-HF (273) te na izvješće Udruge za zatajivanje srca Europskoga kardiološkog društva (57), u kojima je bila 4,0%, 3,8%, 2,86% i 3,8% (istim redom). Međutim, bila je slična smrtnosti u studiji EFFECT (8,9%) i Rohde-ovoj studiji (10%) (265,271). Za to je nekoliko mogućih razloga. U ovom radu su bolesnici bili stariji (prosječna dob 75 godina) u odnosu na navedene radove, a jednake dobi kao u studiji EFFECT. Imali su višu srčanu frekvenciju (97/min) u odnosu na sve spomenute studije te niži sistolički krvni tlak (130 mmHg) u odnosu na studije ADHERE, EFFECT i OPTIMIZE-HF. Također su imali nižu razinu natrija (136 mmol/L) u odnosu na bolesnike svih studija (u izvješću Udruge za zatajivanje srca Europskoga kardiološkog društva nema podatka o natriju) i višu ureju (11,8 mmol/L) u odnosu na studije ADHERE, GWTG-HF i EFFECT (nema podatka u studiji OPTIMIZE-HF ni u izvješću Udruge za zatajivanje srca Europskoga kardiološkog društva). Ovi pokazatelji upućuju na teže ZS u bolesnika uključenih u ovaj rad pa zato i lošiji ishod.

Postoji još jedan razlog, koji barem djelomično može objasniti veću smrtnost u bolesnika ovoga rada. Prosječno trajanje hospitalizacije u ovom radu bilo je 10 dana (u skupini živih 11 dana, u skupini umrlih 7 dana), dok je to u Europi oko 8 (57), a u SAD oko 6 dana (136). S obzirom na spomenutu visoku smrtnost u ranoj posthospitalnoj fazi (136), vjerojatno je u validacijskoj skupini zbog dužeg boravka u bolnici umro dio bolesnika koji bi pri kraćem boravku umrli kod kuće. Uvodno je spomenuto da se u razvijenim zemljama teži što kraćem hospitalnom boravku pa se brojni bolesnici otpuštaju u nedovoljno oporavljenom stanju (57,260). Zato je opravdano zapitati se bi li bilo racionalnije nešto produžiti boravak, što bi svakako povećalo cijenu liječenja, a vjerojatno i broj umrlih u bolnici. Međutim, isto je tako vjerojatno da bi rana posthospitalna smrtnost bila manja, a također i broj ponovnih hospitalizacija zbog ZS. U ustanovi gdje je ovaj rad izveden općenit je stav da se bolesnici ne otpuštaju u nedovoljno oporavljenom stanju, što rezultira dužim boravkom. Nije poznato dovodi li to do smanjenja rane posthospitalne smrtnosti i učestalosti rehospitalizacija.

Ovaj rad ima nekoliko ograničenja. U njega su bili uključeni bolesnici samo iz jednog centra, s relativno malim brojem pacijenata [(premda radovi sa sličnim obilježjima nisu rijetkost (271,284)]. Rad je bio ograničen na bolesnike s ADZS, te se dobiveni rezultati (za sada) ne mogu primijeniti na druge oblike akutnoga ZS. Uz to, radi se o retrospektivnoj studiji. Zato su nužne prospektivne studije i provjera rezultata na većoj populaciji bolesnika s ADZS. Ukoliko one potvrde vrijednost predložene formule, bio bi to značajan doprinos pojednostavljenju procjene rizika smrti u bolesnika s ADZS, što bi omogućilo da procjena rizika postane dio rutinskog postupka u obradi ovih bolesnika.

Kako je spomenuto, rad se odnosio na procjenu rizika hospitalne smrti u bolesnika s ADZS. Vjerojatno se isti parametri mogu upotrijebiti i za procjenu posthospitalnog rizika smrti ili rane rehospitalizacije. Ako je tako, to bi omogućilo prepoznavanje bolesnika koji zahtijevaju intenzivniji nadzor i češće provjere stanja. Isti bi se parametri vjerojatno mogli koristiti i u ambulantnih bolesnika sa ZS. Međutim, mogućnost primjene dobivene formule u tim stanjima, ali i u drugim oblicima AZS, valja dodatno provjeriti u prospektivnim radovima.

S obzirom na već postojeće modele za procjenu rizika smrti u ZS bilo bi korisno usporediti rezultate dobivene primjenom opisane formule s rezultatima dobivenim korištenjem tih modela. Ukoliko se dobiju barem jednaki rezultati, već to bi bio argument u korist kliničke uporabe ove formule, jer joj jednostavnost daje prednost u odnosu na druge metode. Neizvjestnost u iščekivanju draž je kliničkoga istraživanja, a radoznalih ljudi ne nedostaje. Zato je vjerojatno da će barem neke od ovih ideja u budućnosti biti realizirane.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata ovoga rada moguće je izvesti sljedeće zaključke:

1. Akutna dekompenzacija zatajivanja srca je sindrom s visokom hospitalnom smrtnošću, koja je u ovom radu iznosila 10,8%. Zato su opravdani napori za poboljšanjem procjene rizika smrti pri hospitalizaciji bolesnika sa zatajivanjem srca.
2. Temeljem odabranih prognostičkih pokazatelja moguće je procijeniti rizik hospitalne smrtnosti već kod prijama bolesnika.
3. Kao prognostički čimbenici u akutnoj dekompenzaciji zatajivanja srca identificirani su dob bolesnika, frekvencija srčane aktivnosti, sistolički krvni tlak, serumska razina ureje, natrija i mokraćne kiseline.
4. Serumska razina ureje bila je najbolji pojedinačni parametar u predviđanju rizika smrti.
5. Porast ureje u zatajivanju srca bio je značajno veći od porasta kreatinina, što upućuje na veću ovisnost ureje o neurohormonalnoj aktivnosti u zatajivanju srca.
6. Kombiniranjem pokazatelja u formulu poboljšana je prognostička pouzdanost procjene rizika.
7. Izvedena formula za izračunavanje rizika ima dobru diskriminacijsku snagu i prognostičku točnost.
8. Metoda omogućava svrstavanje bolesnika u 4 grupe rizika. Bolesnici s rezultatom formule <34 imaju nizak rizik hospitalne smrti (3,3%), a oni s rezultatom 34-53 pripadaju skupini umjerenoga rizika (7,0%). Pri rezultatu 54-74 rizik je visok (18,9%), a kod vrijednosti >74 vrlo visok (29,6%).
9. Premda je pozitivna prediktivna vrijednost metode prilično skromna, njezina visoka negativna prediktivna vrijednost omogućava racionalniji postupak s bolesnikom.
10. Dobivena formula se lako pamti, a izračunavanje rizika je jednostavno i brzo. Stoga je metoda prikladna za rutinsku primjenu.
11. Parametri uključeni u formulu predstavljaju dio rutinske obrade bolesnika pa ovakav način procjene rizika ne predstavlja nikakvo dodatno financijsko opterećenje.
12. Dobiveni rezultati upućuju na prognostičku korist metode u akutnoj dekompenzaciji zatajivanja srca. Iako se korist u drugim oblicima akutnoga zatajivanja srca može smatrati vjerojatnom, treba je novim radovima prethodno dokazati.

7. LITERATURA

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011.
2. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2012 godini. Zagreb: Državni zavod za statistiku : Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013.
3. Murphy A, McMurray JJ. Heart failure: are we neglecting the silent majority? *Eur Heart J* 2007;28:1047–48.
4. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, i sur. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
5. Rosamond W, Flegal K, Furie K, i sur. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:25–146.
6. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1-82.
7. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol* 2001;80:213-9.
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, i sur. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
10. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 320–32.

11. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, i sur. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure. A prospective cohort study. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1236-45.
12. Neumann T, Biermann J, Erbel R, i sur. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:269–75.
13. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, i sur. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606–19.
14. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:S107-S112.
15. Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for congestive heart failure: United States, 2000–2010. *NCHS Data Brief* 2012:1–8.
16. Aranda JM, Jr, Johnson JW, Conti JB. Current trends in heart failure readmission rates: analysis of Medicare data. *Clin Cardiol* 2009;32:47–52.
17. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, i sur. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* 2013;309:355–63.
18. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979-2004. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:428-34.
19. Jhund PS, Macintyre K, Simpson O, i sur. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-23.
20. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573-80.

21. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.
22. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, i sur. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958-68.
23. Fonarow G. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008;155:200-7.
24. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, i sur. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
25. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
26. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, i sur. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail* 2012;14:234-9.
27. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, i sur. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-1131.
28. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, i sur. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-1402.
29. Komajda M. Improving outcomes in chronic heart failure. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42(Suppl. C):29-36.
30. Shafazabd M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J* 2009;30:671-8.
31. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, i sur. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-42.
32. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228-236.

33. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, i sur. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168:847-54.
34. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, i sur., ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
35. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, i sur., Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
36. Fonarow GC, Stouhg WG, Abraham WT, i sur., OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
37. Dunlay SM, Eveleth JM, Shah ND, McNallan SM, Roger VL. Medication adherence among community-dwelling patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2011;86:273-81;
38. Setoguchi S, Choudhry NK, Levin R, Shrank WH, Winkelmayer WC. Temporal trends in adherence to cardiovascular medications in elderly patients after hospitalization for heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:548-54.
39. Kollipara UK, Jaffer O, Amin A, i sur. Relation of lack of knowledge about dietary sodium to hospital readmission in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:1212-5.
40. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, i sur., Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) Investigators. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite “optimal” treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol* 2001;88:382-7.

41. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from 'diastolic heart failure' or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215–218.
42. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, i sur. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
43. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:153–156.
44. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240–248.
45. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:275–283.
46. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, i sur. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
47. Aurigemma GP. Diastolic heart failure-a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med* 2006;355:308-10.
48. Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ, i sur. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* 2006;166:112-8.
49. Parissis JT, Ikonomidis I, Rafouli-Stergiou P, i sur. Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in acute heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011;107:79-84.
50. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:855-62.
51. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750-7.

52. Koifman E, Kopel E, Medvedovsky D, i sur. Age-dependent effect of left ventricular ejection fraction on long-term mortality in patients with heart failure (from the Heart Failure Survey in Israel). *Am J Cardiol* 2013;112:1901-6.
53. Zannad F. Acute heart failure syndromes: the „Cinderella“ of heart failure research. *Eur Heart J* 2005;7(suppl):B8-B12.
54. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, i sur. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment *Eur J Heart Fail* 2002;4:227-34.
55. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2013;128:e240-e327.
56. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, i sur. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004;148:43-51.
57. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, i sur. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076-84.
58. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, i sur. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725–2736.
59. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:11G-17G.
60. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-38.
61. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704-12.
62. McMurray J, Petrie M, Swedberg K, Komajda M, Anker S, Gardner R. Heart failure: str. 835-892. U: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford University Press, 2009.

63. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. U: Branuwald E, ur. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012; str. 487-504.
64. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:26G-31G
65. Gheorghiade M, Stough WG, Adams FH, Jr, Jaffe AS, Hasselblad V, O'Connor CM. The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure (PRESERVED-HF). *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:18G-25G.
66. Cleland JGF, Pennell DJ, Ray SG, i sur. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:14-21.
67. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, i sur. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
68. Francis GS. Neurohormonal control of heart failure. *CCJM* 2011;78:S75-S79.
69. Braunwald E, Harrison DC, Chidsey CA. The heart as an endocrine organ. *Am J Med* 1964;36:1-4.
70. Francis GS, Cohn JN. The autonomic nervous system in congestive herart failure. *Annu Rev Med* 1986;37:235-47.
71. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, i sur. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
72. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747-62.
73. Ruggenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J* 2011;32:2476-8.
74. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-6.

75. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* 2005;95(suppl):8B-13B
76. Packer M. Adaptive and maladaptive actions of angiotensin II in patients with severe congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 1987;10 (1 Suppl 1):66-73.
77. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997;336:1131-41.
78. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991;69:1185-95.
79. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
80. Struthers AD. Aldosterone blockade in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5 (Suppl 1):S23-S27.
81. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;236:F321-F332.
82. Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V₁- and V₂-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol* 1988;255:H261-H265.
83. Goldsmith SR. Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure? *J Card Fail* 1999;5:347-56.
84. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1385-90.
85. Lee CR, Watkins ML, Patterson HL, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003;146:9-18.
86. Russel SD, DeWald T. Vasopressin receptor antagonists: therapeutic potential in the management of acute and chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:13-20.
87. De Luca L, Orlandi C, Udelson JE, Fedele F, Gheorghiu M. Overview of vasopressin receptor antagonists in heart failure resulting in hospitalization. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:24L-33L.
88. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471-503.

89. Izumi Y, Hori K, Nakayama Y, i sur. Aldosterone requires vasopressin v1a receptors on intercalated cells to mediate acid-base homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:673-80.
90. Rouleau JL, Packer M, Moye L, i sur. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:583-91.
91. Kumar SK, Mather PJ. AVP receptor antagonists in patients with CHF. *Heart Fail Rev* 2009;14:83-86.
92. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, i sur. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
93. Teerlink JR. Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:191-7.
94. Parker JD, Thiessen JJ. Increased endothelin-1 production in patients with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1141-H1145.
95. Hülsmann M, Stanek B, Frey B, i sur. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1695-700.
96. Mungala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69.
97. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
98. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, i sur. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116(5):e99-e109.
99. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-Type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006;152:1071-6.
100. Kato J, Kobayashi K, Etoh T, i sur. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:180-3.

101. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and vantricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:286-9.
102. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, i sur. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000;101:498-503.
103. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012;33:829-37.
104. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutrition & Matabolism* 2004;1:1-15.
105. Nordhaug D, Steensrud T, Aghajani E, Korvald C, Myrmel T. Nitric oxyde synthase inhibition impairs myocardial efficiency and ventriculo-arterial matching in acute ischemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:705-13.
106. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GYH. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:873-81.
107. Hambrecht R, Adams V, Gielen S, i sur. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression on inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:174-9.
108. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocystinemia in humans. *Circulation* 1999;100:1161-8.
109. Ungvári Z, Gupte SA, Recchia FA, Bátkai S, Pacher P. Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3:221-9.
110. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, Smith WE, Dargie HJ. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. *Eur Heart J* 1993;14:1493-8.
111. Grieve DJ, Shah AM. Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J* 2003;24:2161-3.

112. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003;107:1951-3.
113. Zimmet JM, Hare JM. Nitroso-redox interaction in the cardiovascular system. *Circulation* 2006;114:1531-44.
114. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanism and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555:589-606.
115. Kittleson MM, St. John ME, Bead V, i sur. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart* 2007;93:365-7.
116. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, i sur. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic function, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
117. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
118. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, i sur. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106:3073-8.
119. Banfi C, Brioschi M, Barcella S, i sur. Oxidized proteins in plasma of patients with heart failure: role in endothelial damage. *Eur J Heart Fail* 2008;10:244-51.
120. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-3.
121. Anker DS, Egerer KR, Volk H-D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1426-30.
122. Wrigley BJ, Lip GYH, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1161-71.
123. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;2:243-9.

124. Venugopal, SK, Deveraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:33-7.
125. Gheorghiade M, De Luca L, Bonow RO. Neurohormonal inhibition in heart failure: insights from recent clinical trials. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:3L-9L.
126. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Am J Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
127. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, i sur. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
128. Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, i sur. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:432-9.
129. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, i sur. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96.
130. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circulation: Heart Fail* 2008;1:2-5.
131. Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1031-41.
132. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103:1-6.
133. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, i sur. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-74.
134. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, i sur. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 2008;1:25-33.
135. Blair JE, Burnett J, Konstam MA, i sur. Prognostic value and changes in renal function in patients admitted with acute heart failure-results from the EVEREST program (abstr). *Eur J Heart Fail* 2008;7:204.

136. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:557-73.
137. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, van Veldhuisen DJ on behalf of the COACH investigators. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail* 2009;11:847-54.
138. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010;121:2592-600.
139. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, i sur. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27.
140. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, i sur. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:625-8.
141. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.
142. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, i sur. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986-94.
143. Silva RP, Barbosa PH, Kimura OS, i sur. Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *Int J Cardiol* 2007;120:232-6.
144. Lu KJ, Kearney LG, Hare DL, i sur. Cardiorenal anemia syndrome as a prognosticator for death in heart failure. *Am J Cardiol* 2013;111:1187-91.
145. Kazory A, Ross EA. Anemia: The point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:639-47.
146. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure: A short review. *Eur J Heart Fail* 2008;10:819-23.
147. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart disease and anemia. *Semin Nephrol* 2006;26:296-306.

148. Lindenfeld JA. Prevalence of anemia and the effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005;149:391–401.
149. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008;13:387–92.
150. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004;10:467–72.
151. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 2011;13:61-7.
152. Kao DP, Kreso E, Fonarow GC, Krantz MJ. Characteristics and outcomes among heart failure patients with anemia and renal insufficiency with and without blood transfusions (Public discharge data from California 2000-2006). *Am J Cardiol* 2011;107:69-73.
153. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco ALM, i sur. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14:882-6.
154. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
155. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:968-74.
156. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:32G-40G.
157. Schmidt DE, Shah PK. Accurate detection of elevated left ventricular filling pressure by a simplified bedside application of the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1993;71:462-5.
158. Felker GM, Cuculich PS, Gheorghide M. The Valsalva maneuver: a bedside „biomarker“ for heart failure. *Am J Med* 2006;119:117-22.
159. Chakko S, Woska D, Martinez H, i sur. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-9.

160. Ewy GA. The abdominojugular test: technique and hemodynamic correlates. *Ann Intern Med* 1988;109:456-60.
161. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, i sur. Hemodynamic profiles of advanced heart failure: association with clinical characteristics and long-term outcomes. *J Card Fail* 2001;7:105-13.
162. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, i sur. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-804.
163. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, i sur. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004;109:2432-9.
164. Meta-analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) Heart Failure Collaborators. Independence of restrictive filling pattern and LV ejection fraction with mortality in heart failure: an individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2008;10:786-92.
165. Szwejkowski BR, Elder DEJ, Shearer F, i sur. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:162-7.
166. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.
167. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, i sur. For the BNP Consensus Panel 2004. A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004;10:1-30.
168. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, i sur. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-7.
169. Bruch C, Fischer C, Sindermann J, Stypmann J, Breithardt G, Gradaus R. Comparison of the prognostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102:469-74.

170. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, i sur. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999-1005.
171. Slavin L, Daniels LB, Maisel AS. Use of biomarkers in evaluation of patients with heart failure. *Contrib Nephrol* 2010;164:88-117.
172. Rocchiccioli JP, McMurray JJ, Dominiczak AF. Biomarkers in heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev* 2010;15:251-73.
173. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail* 2005;11:504-9.
174. Vickery S, Price CP, John RI, i sur. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.
175. Masson S, Latini R, Anand IS, i sur. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal pro-BNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-38.
176. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, i sur. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-14.
177. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, i sur. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
178. Masson S, Latini R, Anand IS, i sur. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006;12:375-80.
179. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, i sur. Pre-discharge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41.

180. Kubánek M, Goode KM, Lánská V, Clark AL, Cleland JGF. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:367-77.
181. Peacock WF IV, De Marco T, Fonarow GC, i sur., for the ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26.
182. Metra M, Nodari S, Parrinello G, i sur. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur Heart J Fail* 2007;9:776-86.
183. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, i sur. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:644-52.
184. Latini R, Masson S, Anand IS, i sur. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
185. Lassus J, Harjola VP, Sund R, i sur. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J* 2007;28:1841-7.
186. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, i sur. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:268-71.
187. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, i sur. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1525-32.
188. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, i sur. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:484-91.
189. Mishra J, Ma Q, Prada A, i sur. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
190. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, Giazitzoglou E, Vouridis E, Katritsis D. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:917-20.

191. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults. The Rancho Bernardo Study *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1101-9.
192. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:997-1000.
193. Kapur NK, Heffernan KS, Yunis aa, i sur. Usefulness of soluble endoglin as a noninvasive measure of left ventricular filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:1770-6.
194. Querejeta R, Varo N, Lopez B, i sur. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;101:1729-35.
195. Cicoria M, Rossi A, Bonapace S, i sur. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004;10:403-11.
196. Tang HWH, Shrestha K, Van Lente F, i sur. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular diastolic performance for prognosis in patients with left ventricular systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:370-3.
197. Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:201-10.
198. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009;11:811-17.
199. de Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, i sur. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60-68.
200. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:331-5.
201. Fitzgibbons TP, Paolino J, Dagorn JC, Meyer TE. Usefulness of pancreatitis-associated protein, a novel biomarker, to predict severity of disease in ambulatory patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:123-6.

202. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533-8.
203. Shah SJ, Gheorghiade M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008;300:431-3.
204. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527-34.
205. Ahmed A, Husain A, Love TE. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431-9.
206. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-83.
207. Bradley BA. Should ultrafiltration be used preferentially instead of diuretics for initial treatment of ADHF patients? *Circ Heart Fail* 2009;2:499-504.
208. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DiureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:337-46.
209. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982;306:1129-35.
210. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900-5.
211. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-91.
212. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:47G-58G.

213. Beohar N, Erdogan AK, Lee DC, i sur. Acute heart failure syndromes and coronary perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:13-16.
214. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure: A meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515-29.
215. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, i sur. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. a randomized controlled trial *JAMA* 2004;291:1963-71.
216. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, i sur. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA* 2007;297:1332-43.
217. Finley JJ 4th, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation* 2008;118:410-21.
218. Pitt B, Gheorghiade M. Vasopressin V₁ receptor-mediated aldosterone production as a result of selective V₂ receptor antagonism: a potential explanation for the failure of tolvaptan to reduce cardiovascular outcomes in the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1261-3.
219. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
220. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, i sur. β -adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;160:621-7.
221. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
222. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
223. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, i sur., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. 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;106:2194-9.
224. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al., for the SENIORS Investigators. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
225. Huang RL, Listerman J, Goring J, Giesberg C, Nading MA, Butler J. Beta-blocker therapy for heart failure: should the therapeutic target be dose or heart rate reduction? *Congest Heart Fail* 2006;12:206–10.
226. Cullington D, Goode KM, Clark AL, Cleland JGF. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Fail* 2012;14:737-47.
227. Hart SM. Influence of beta-blockers on mortality in chronic heart failure. *Ann Pharmacother* 2000;34:1440-51.
228. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:351-7.
229. Guyatt GH, Devereaux PJ. A review of heart failure treatment. *Mt Sinai J Med* 2004;71:47-54.
230. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Babuty D. Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1136-9.
231. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* 2013;111:765-9.
232. Gomes MER, Mulder A, Bellersen L, Verheugt FWA, Smits P, Tack CJ. Alpha-receptor blockade improves muscle perfusion and glucose uptake in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1061-6.
233. Thomas S, Geltman E. What is the optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose in heart failure? *Congest Heart Fail* 2006;12:213-8.
234. Zannad F, Agrinier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace* 2009;11:v1-v9.

235. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, i sur. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II–renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1982;4:966–972.
236. Granger CB, McMurray JJV, 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. *The Lancet* 2003; 362:772-6.
237. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:693-704.
238. 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;362:767-71.
239. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
240. Mehta PA, McDonagh S, Phillips J, Grocott-Mason R, Dubrey SW. Angiotensin receptor blocker therapy for heart failure patients: is combination treatment a feasible prospect? *Clin Cardiol* 2009;32:513-8.
241. Ram CVS, Deedwania PC. Angiotensin receptor blockers and cardiovascular protection: are we ontarget? *Am J Cardiol* 2008;102:1282-3.
242. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, i sur. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
243. Pitt B. Aldosterone blockade in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2009;30:387-8.
244. Li X, Qi Y, Li Y, i sur. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and and function of left ventricular dysfunction. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail* 2013;6:156-65.

245. Ezekowitz JA, Finlay A, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009;30:469-77.
246. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
247. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
248. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2010;12:617-22.
249. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1099-105.
250. McMurray JJV. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:929-36.
251. Gheorghiade M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959-64.
252. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006;113:2556-64.
253. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289:871-878.
254. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27:178-86.
255. Dhaliwal AD, Bredikis A, Habib G, Carabello BA, Ramasubbu K, Bozkurt B. Digoxin and Clinical Outcomes in Systolic Heart Failure Patients on Contemporary Background Heart Failure Therapy. *Am J Cardiol* 2008;102:1356-60.

256. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, i sur. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
257. Böhm M, Borer J, Ford I, i sur. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11-22.
258. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, i sur. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.
259. Ghio S, Scelsi L, Latini R, i sur. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular systolic function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1345-53.
260. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;7:S21-S30.
261. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, i sur. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* 2010;303:1716-22.
262. Levine SK, Sachs GA, Kin L, i sur. A prognostic model for one-year mortality in older adults after hospital discharge. *Am J Med* 2007;120:455-60.
263. de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro ALP. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1007-14.
264. Mehta PA, Dubrey SW, McIntyre HF, i sur. Mode of death in patients with newly diagnosed heart failure in the general population. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1108-16.
265. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581-7.

266. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, i sur. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:460-6.
267. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, i sur. The Seattle Heart Failure Model. Prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33.
268. Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1994;10:543-7.
269. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, i sur. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:334-342.
270. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes in patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84.
271. Rohde LE, Goldraich L, Polanczyk CA, i sur. A simple clinically based predictive rule for heart failure in-hospital mortality. *J Card Fail* 2006;12:587-93.
272. Abraham TW, Fonarow GC, Albert NM, i sur. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347-56.
273. 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;3:25-32.
274. Grove WM, Zald DH, Lebow BS, Snitz BE, Nelson C. Clinical versus mechanical prediction: a meta-analysis. *Psychol Assess* 2000;12:19-30.
275. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, i sur. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65-75.
276. Hsieh EM, Piña IL. Heart Failure in Women. A need for prospective data. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:491-8.

277. Adams KH Jr, Dunlap SH, Sueta CA, i sur. Relation between gender, etiology, and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781-8.
278. Senni M, Santilli G, Parrelle P, i sur. A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and co- morbidities on one-year outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:1076-82.
279. Harinstein ME, Filippatos GS, Gheorghiade M. Acute heart failure syndromes: epidemiology, risk stratification and prognostic factors. *Acute Cardiac Care* 2009;11:77-82.
280. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, i sur. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
281. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, i sur., for the OPTIMIZE-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIMIZE-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
282. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, i sur. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: A report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2008;10:1215-23.
283. Flaherty JD, Bax JJ, DeLuca L, i sur. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease: early assessment and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:254-63.
284. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, i sur. A simple risk score to predict in-hospital death of elderly patients with acute decompensated heart failure-hypoalbuminemia as an additional prognostic factor. *Circ J* 2009;73:2276-82.
285. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, i sur. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *J Card Fail* 2008;14:211-8.
286. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217-26.

287. Núñez J, Núñez E, Fonarow GC, i sur. Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according left-ventricular function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:38-44.
288. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, i sur. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:e1-2.
289. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:2013-26.
290. Aronson D, Mittleman MA, Burger J. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004;116:466-73.
291. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, i sur. Incremental value of renal function in risk prediction with the Seattle Heart Failure Model. *Am Heart J* 2009;157:299-305.
292. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:694-700.
293. Cauthen CA, Lipinski MJ, Abbate A, i sur. Relation of blood urea nitrogen to long-term mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:1643-7.
294. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, i sur. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41.
295. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, i sur. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13-25.
296. Breidthardt T, Socrates T, Noveanu M, i sur. Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:730-3.
297. Lanfear DE, Peterson EL, Campbell J, i sur. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to long-term outcomes and rehospitalization. *Am J Cardiol* 2011;107:74-8.
298. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685-91.

299. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005;111:2454-60.
300. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28:980-8.
301. Cengel A, Turkoglu S, Turfan M, Boyaci B. Serum uric acid levels as a predictor of in-hospital death in patients hospitalized for decompensated heart failure. *Acta Cardiol* 2005;60:489-92.
302. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007;115:151-5.
303. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155:883-9.
304. Liu M, Chan C-P, Yan BP, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012;14:39-44.
305. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, et al. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST trial). *Am J Cardiol* 2013;111:574-81.
306. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure. Findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:184-92.
307. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:77-84.
308. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705-8.

309. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, i sur. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1064-9.
310. Metra M, Nodari S, Parrinello G, i sur. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188-95.
311. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-64.
312. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:375-82.
313. Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, i sur. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1244-52.
314. Larned JM, Laskar SR. Atrial fibrillation and heart failure. *Congest Heart Fail* 2009;15:24-30.
315. Zareba KM, Shenkman HJ, Bisognano JD. Predictive value of admission electrocardiography in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2008;14:173-9.
316. Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta analysis. *Intern Med J* 2010;40:347-56.
317. Mammias AM, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:676-83.
318. Smit DM, Moes ML, Maass AH, i sur. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1030-40.
319. McManus DD, Saczynski JS, Lessard D, i sur. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study). *Am J Cardiol* 2013;111:1460-5.

320. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, i sur., Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.
321. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:2449-55.
322. Huvelle E, Fay R, Alla F, Solal AC, Mebazaa A, Zannad F. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2010;12:156-63.
323. Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ, i sur. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-10.
324. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta JF, Fries F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-74.
325. Michalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, i sur. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:1191-5.
326. Di Somma S, Magrini L, Pittoni V, i sur. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Crit Care* 2020;14:R116.
327. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, i sur. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
328. Fuster JE, Cleland JGF, Clark AL. Body mass indices and outcome in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:207-13.
329. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, i sur. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.

330. Manzano-Fernández S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, i sur. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1753-9.
331. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, i sur. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008;101:231-7.
332. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, i sur. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1208-17.
333. Lee DS, Stitt A, Austin PC, i sur. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:767-75.
334. Tomcikova D, Felsoci M, Spinar J, i sur. Risk of in-hospital mortality identified according to the typology of patients with acute heart failure: classification tree analysis on data from the Acute Heart Failure Database–Main registry. *J Crit Care* 2013;28:250-8.
335. May HT, Horne BD, Levy WC, i sur. Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2007;100:697-700.
336. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95:2660-7.
337. Sachdeva A, Horvich TB, Fonarow GC. Comparison of usefulness of each of five predictors of mortality and urgent transplantation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:830-5.
338. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, i sur. Triage after hospitalization with advanced heart failure. The ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:872-8.

339. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, i sur. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1088-96.
340. Senni M, Parrella P, De Maria R, i sur. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: The 3C-HF score. *Int J Cardiol* 2013;163:206-11.
341. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med* 2004;116:300-4.
342. Feola M, Aspromonte N, Canali C, i sur. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide, urea nitrogen, and creatinine in outpatients >70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:705-9.
343. Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:3011-17.
344. Senni M, Santilli G, Parrella P, i sur. A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and co-morbidities on one-year outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:1076-82.
345. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997;95:1686-744.
346. Lang MR, Bierig M, Devereux RB, i sur. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
347. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, i sur. A smoker's paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J* 2008;29:1983-91.

348. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, i sur. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001;358:1571-5.
349. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, i sur. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction -3 and -4. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:783-789.
350. Troung QA, Cannon CP, Zakai NA, i sur. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk index predicts long-term mortality and heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction in TIMI2 clinical trial. *Am Heart J* 2009;157:673-679.
351. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000;15:97-103.
352. van derWal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail* 2005;7:5-17.
353. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, i sur. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697-705.
354. Ketchum ES, Levy WC. Multivariate risk scores and patient outcomes in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:205-12.
355. Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, i sur. Predictors of long-term (4-year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:833-40.
356. Reil JC, Custodis F, Swedberg K, i sur. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. *Clin Res Cardiol* 2011;100:11-9.
357. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, i sur. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011;32:2507-15.
358. Ekman I, Chassany O, Komajda M, i sur. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart H* 2011;32:2395-404.

359. Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, i sur. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:935-41.
360. Forman DE, Butler J, Wang Y, i sur. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
361. Krumholz HM, Chen Y-T, Vaccarino V, i sur. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients >65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:1110-13.
362. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B, on behalf of the POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006;27:1216-22.
363. Metra M, Davison B, Bettari L, i sur. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62.
364. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones D, i sur. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) Study. *J Card Fail* 2007;13:360-4.
365. Shenkman HJ, Zareba W, Bisognano JD. Comparison of prognostic significance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide versus blood urea nitrogen for predicting events in patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1143-5.
366. Blair JEA, Pang PS, Schrier RW, i sur. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2011;32:2563-72.
367. De Luca L, Klein L, Udelson JE, i sur. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:19L-23L

368. Sato N, Gheorghiade M, Kajimoto K, i sur. Hyponatremia and in-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND Registry). *Am J Cardiol* 2013;111:1011-25.
369. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, i sur. Characterization and Prognostic Value of Persistent Hyponatremia in Patients With Severe Heart Failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1998-2005.
370. Balling L, Schou M, Videbaek L, Hildebrandt P, Wiggers H, Gustafsson F. Prevalence and prognostic significance of hyponatraemia in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:968-73.
371. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruiperez JA, Valdes M. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:518-24.
372. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-10.
373. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Joshua Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2011;17:25–30.
374. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-794.
375. Dini FL, Demmer RT, Simioniuc A, i sur. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:287-94.
376. Damman K, Voors AA, Hillege HL, i sur. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;12:974-82.
377. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Eng J Med* 2006;354:2473-83.
378. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.

379. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024-31.
380. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1-8.
381. Sands JM. Mammalian urea transporters. *Annu Rev Physiol* 2003;65:543-66.
382. Smilde TD, Damman K, van der Harst P, i sur. Differential associations between renal function and „modifiable“ risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009;98:121-9.
383. Hirsch ATA, Pinto YM, Schunkert H, Dzau VJ. Potential role of tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:22D-30D.
384. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1013-7.
385. Nielsen S, DiGiovanni SR, Christensen EI, Knepper MA, Harris HW. Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channel in rat kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11663-7.
386. Wade JB, Nielsen S, Coleman RA, Knepper MA. Long-term regulation of collecting duct water permeability: freeze-fracture analysis of isolated perfused tubules. *Am J Physiol* 1994;266:F723-F230.
387. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JGG, Morton JJ, Forsling ML. Angiotensin II-induced thirst and vasopressin release in man. *Clin Sci* 1985;68:669-74.
388. Xu DL, Martin PY, Ohara M, i sur. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1997;99:1500-5.
389. Funayama H, Nalamura T, Saito T, i sur. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney Int* 2004;66:1387-92.

390. Szalatowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, Berl T, Schrier RW. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1981;305:263-6.
391. Mount DB. Molecular physiology and the four-component model of renal urate transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:460-3.
392. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, i sur. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2407-2411.
393. Culleton BC. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001, 10:371-5.
394. Ochiai ME, Barretto ACP, Oliveira MT Jr., Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JAF. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:468-74.
395. He X-R, Greenberg J, Briggs J, Schnermann J. Effects of furosemide and verapamil on the NaCl dependency of macula densa-mediated secretion. *Hypertension* 1995;26:137-42.
396. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, i sur. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011;32:712-20.
397. Ogino K, Kato M, Furuse Y, i sur. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure. A double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3:78-81.
398. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008;392:1-7.
399. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, i sur. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998;19:1814-22.
400. Gullu H, Erdogan G, Caliskan M, i sur. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007;9:466-8.