

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**IVONA MUSTAPIĆ**

**UTJECAJ TERAPIJE SGLT2-INHIBITORIMA NA SRČANU  
FUNKCIJU U BOLESNIKA SA ZATAJIVANJEM SRCA SA  
SNIŽENOM ISTISNOM FRAKCIJOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**SPLIT, 2023.**

Doktorska disertacija izrađena je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split.

Mentorica: prof. dr. sc. Darija Baković Kramarić

## ZAHVALA

*Za početak želim se zahvaliti svim pacijentima koji su iskazali povjerenje i pristanak za sudjelovanjem u istraživanju.*

*Hvala cijenjenoj mentorici, prof.dr.sc. Dariji Baković Kramarić, na prenošenju znanja i savjetima uz koje sam rasla u znanstvenom i kliničkom smislu.*

*Hvala dr.sc. Josipu Anđelu Borovcu na nesebičnoj podršci tijekom izrade znanstvenih radova.*

*Hvala mojim kolegama i medicinskim sestrama s Klinike koji su nesebično pomagali tijekom istraživanja. Također, hvala prof.dr.sc. Ivani Kolčić za preporuke tijekom poslijediplomske nastave.*

*Od srca hvala mojim roditeljima i sestri na pruženoj ljubavi i podršci tijekom odrastanja i školovanja!*

*Na kraju moje najveće hvala mom suprugu Krešimiru! Ti si moj vjetar u jedra da idem naprijed u životu u punoj brzini, ali i mirna luka u oluji! Hvala ti za ljubav i podršku!*

*Ovu disertaciju posvećujem svojim kćerima Emi i Lili!*

*Doktorsku školu sam započela s Emom, a završavam s Lili u naručju.*

*Vi ste moj najveći ponos i moja životna disertacija!*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	1
1.1. Definicija i podjela zatajivanja srca	2
1.2. Epidemiologija i etiologija zatajivanja srca	6
1.3. Fiziologija srčanog rada i patofiziologija zatajivanja srca	9
1.4. Dijagnoza zatajivanja srca	21
1.5. Liječenje zatajivanja srca	34
<b>2. CILJ RADA I HIPOTEZE</b>	46
2.1. Ciljevi i hipoteze istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	47
2.2. Ciljevi i hipoteze istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	48
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b>	49
3.1. Ispitanici i postupci istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	50
3.2. Ispitanici i postupci u istraživanju „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	55
<b>4. REZULTATI</b>	61
4.1. Rezultati istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	62
4.2. Rezultati istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	73
<b>5. RASPRAVA</b>	81
5.1. Rasprava istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	82
5.2. Rasprava istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	85
<b>6. ZAKLJUČCI</b>	89

6.1. Zaključak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	90
6.2. Zaključak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	90
<b>7. SAŽETAK</b>	91
7.1. Sažetak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	92
7.2. Sažetak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“	92
<b>8. SUMMARY</b>	94
8.1. Summary of „Left Ventricular Systolic Function after 3 Months of SGLT2 Inhibitor Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction”	95
8.2. Summary of „Impact of SGLT2 inhibitor therapy on right ventricular function in patients with heart failure and reduced ejection fraction“	95
<b>9. LITERATURA</b>	97
<b>10. ŽIVOTOPIS</b>	117
<b>11. PRILOG</b>	122
11.1. Bland-Altmanova analiza korelacije i postotaka podudaranja rezultata između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa	123

## POPIS KRATICA

**3D LVEF-** (engl. *Three Dimensional Left Ventricular Ejection Fraction*)- trodimenzionalno mjerena istisna frakcija lijeve klijetke

**3D RVEF-** (engl. *Three Dimensional Right Ventricular Ejection Fraction*) - 3D istisna frakcija desne klijetke.

**ACE-** (engl. *Angiotensin-Converting Enzyme*)- angiotenzin konvertirajući enzim

**ACEI-** (engl. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*)- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

**ARB-** (engl. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*)- antagonist angiotenzinskog receptora

**ARNI-** (engl. *Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor*) – inhibitor angiotenzinskog receptora /inhibitor neprilizina

**AV V<sub>max</sub>-** (engl. *Aortic Valve Peak Velocity*)- maksimalna brzina anterogradnog protoka nad aortnom valvulom

**BB-** beta blokator

**CABG-** (engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*) – koronarna arterijska prenosnica

**cGMP-** (engl. *cyclic Guanosine Monophosphate*)- ciklički gvanozin monofosfat

**CMR-** (engl. *Cardiac Magnetic Resonance*)- magnetska rezonanca srca

**CRT-** (engl. *Cardiac Resynchronization Therapy*)- srčana resinkronizacijska terapija

**Ea-** maksimalna arterijska elastičnost

**ECM-** (engl. *Extracellular Matrix*)- izvanstanični matriks

**ECMO-** (engl. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*)- izvantjelesna membranska oksigenacija

**EDA-** (engl. *End Diastolic Area*)- krajnja dijastolička površina

**EDPVR-** (engl. *End Diastolic Pressure-Volume Relationship*)- maksimalni elasticitet klijetki u dijastoli

**Ees-** maksimalna elastičnost klijetki

**EF-** (engl. *Ejection fraction*)- istisna frakcija

**eGFR-** (engl. *Estimated Glomerular Filtration Rate*)- procjenjena glomerulna filtracija

**ESA-** (engl. *End Systolic Area*)- krajnja sistolička površina

**ESC-** (engl. *European Society of Cardiology*)- Europsko kardiološko društvo

**ESC HF-LT-** (engl. *ESC Long Term Registry*)- opservacijski registar Europskog kardiološkog društva

**ESPVR-** (engl. *End Systolic Pressure-Volume Relationship*)- maksimalni elasticitet klijetki u sistoli

**FAC-** (engl. *Fractional Area Change*)- frakcijska promjena površine

**FPS-** (engl. *Frames Per Second*)- sličica u sekundi

**GCW-** (engl. *Global Constructive Work*)- globalni konstriktivni rad

**GLP-1RA** - (engl. *Glucagon-like Peptide Receptor 1 Agonist*)- agonist receptora glukagonu sličnog peptida-1

**GWE-** (engl. *Global Work Efficiency*)- globalna srčana učinkovitost

**GWI-** (engl. *Global Work Index*)- globalni indeks srčanog rada

**GWW-**(engl. *Global Wasted Work*)- globalni izgubljeni rad

**HF-** (engl. *Heart Failure*)- srčano zatajivanje

**HFimpEF-** (engl. *Heart Failure with Improved Ejection Fraction*)- zatajivanje srca oporavljene istisne frakcije

**HFmrEF-** (engl. *Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction*)- zatajivanje srca blago snižene istisne frakcije

**HFpEF-** (engl. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*)- zatajivanje srca očuvane istisne frakcije

**HFrfEF-** (engl. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*)- zatajivanje srca sa sniženom istisnom frakcijom

**ICD-** (engl. *Implantable Cardioverter Defibrillator*)- implantabilni kardioverter defibrilator

**IHD** - (engl. *Ischemic Heart Disease*)- ishemijska bolest srca

**LV GLS-** (engl. *Left Ventricular Global Longitudinal Strain*)- globalna uzdužna deformacija lijeve klijetke

**LVAD-** (engl. *Left Ventricular Assist Device*)- mehanička cirkulacijska potpora rada lijeve klijetke

**LVEDV-** (engl. *Left Ventricular End Diastolic Volume*)- krajnji dijastolički volumen lijeve klijetke

**LVEF-** (engl. *Left Ventricular Ejection Fraction*)- istisna frakcija lijeve klijetke

**LVESV-** (engl. *Left Ventricular End Systolic Volume*)- krajnji sistolički volumen lijeve klijetke

**MCS-** (engl. *Mechanical Circulatory Support*)- mehanička cirkulacijska potpora

**MRA-** (engl. *Mineralocorticoid Receptor antagonist*)- antagonist mineralokortikoidnih receptora

**MV E/A** - (engl. *peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity blood flow in late diastole ratio*)- omjer maksimalne brzine protoka u ranoj dijastoli s maksimalnom brzoj protoka u kasnoj dijastoli nad mitralnom valvulom

**MV E/E'**- (engl. *early mitral inflow velocity to mitral annular early diastolic velocity ratio*) – omjer maksimalne brzine protoka kroz mitralnu valvulu u ranoj dijastoli u odnosu na maksimalnu brzinu protoka u ranoj dijastoli mitralnog prstena

**MV TEER-** (engl. *Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair*)- transkateterski popravak mitralne valvule

**MW-** (engl. *Myocardial Work*) – srčani rad

**NHE1-** (engl. *Sodium/Hydrogen Exchanger 1*)- natrij-vodikov izmjenjivač 1

**NO-** (engl. *Nitric Oxide*)- dušični oksid

**NOS-** (engl. *Nitric Oxide Synthase*)- dušik-oksida sintaza

**NT-proBNP-**(engl. *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*)- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

**NYHA-** *New York Heart Association*

**PCI-** (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*)- perkutana koronarna intervencija

**PSL-** (engl. „*pressure-strain loop*“)- krivulja tlaka-deformacije

**PVAT-**(engl. *Pulmonary Velocity Acceleration Time*)- akceleracijsko vrijeme plućne arterije

**PVI-** (engl. *Pulmonary Vein Isolation*)- izolacija plućnih vena

**PVL-** (engl. „*pressure-volume loop*“)- krivulja „tlaka-volumena“

**RNA-** (engl. *Ribonucleic Acid*)- ribonukleinska kiselina

**ROS-** (engl. *Reactive Oxygen Species*)- reaktivni kisikovi spojevi

**RV FWS-** (engl. *Right Ventricular Free Wall Strain*) - uzdužna deformacija slobodne stijenke desne klijetke;

**RV-** (engl. *Right Ventricle*)- desna klijetka

**s'-val-** (engl. *Tricuspid Lateral Annular Systolic Velocity*)- maksimalna sistolička brzina kretanja trikuspidnog prstena mjerena tkivnim doplerom

**SAVR-** (engl. *Surgical Aortic Valve Replacement*)- kirurška zamjena aortnog zaliska

**SCD-** (engl. *Sudden Cardiac Death*)- iznenadna srčana smrt

**SGLT2i-** (engl. *Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors*)- inhibitori natrij-glukoznog kontransportera 2

**SNS-** (engl. *Sympathetic Nervous System*)- simpatički živčani sustav

**SW-** (engl. *Stroke Work*)- vanjski mehanički rad srca

**T2DM-** (engl. *Diabetes mellitus typus II*)- šećerna bolest tip II

**TAPSE-** (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) - sistolički pomak lateralnog trikuspidnog prstena

**TAPSE/SPAP-** (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/ Systolic Pulmonary Artery Pressure*)- omjer sistoličkog pomaka trikuspidnog prstena sa sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji

**TAVI-** (engl. *Transcatheter Aortic Valve Implantation*)- transkateterska implantacija aortnog zaliska;

**TR maxPG-** (engl. *Tricuspid Regurgitant Maximum Pressure Gradient*)- maksimalni transvalvularni gradijent tlaka trikuspidne regurgitacije

**TR V<sub>max</sub>-** (engl. *Tricuspid Regurgitation Maximum Jet Velocity*)- maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije

**VAC-** (engl. „*Ventriculo-Arterial Coupling*“)- ventrikularno-arterijska sprega



## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija i podjela zatajivanja srca

Srčano zatajivanje (engl. *Heart Failure*, HF) predstavlja veliki javnozdravstveni problem i izazov, stoga ne čudi rastući broj istraživanja kako bi se što bolje razjasnila patofiziologija, te poboljšala dijagnostika i liječenje. Tijekom godina definicija bolesti mijenjala se sukladno novim spoznajama, te je ovisno o kardiološkim društvima i pristupu bolesti, uključivala dijagnostičke kriterije ili pak hemodinamske i patofiziološke aspekte bolesti. Iako nijedan od takvih pristupa nije pogrešan, nametnula se potreba za univerzalnom definicijom kako bi se olakšalo dijagnosticiranje srčanog zatajivanja te pravodobno pristupilo prevenciji razvoja istog. Krovne kardiološke institucije, poput ogranka za zatajivanje srca (engl. *Heart Failure Association*, HFA) pri Europskom kardiološkom društvu (engl. *European Society of Cardiology*, ESC), Američko udruženje za zatajivanje srca te Japansko udruženje za zatajivanje srca uz potporu kanadskih, indijskih, australskih i kineskih kolega, 2021. godine postavljaju univerzalnu definiciju zatajivanja srca koja ga definira kao klinički sindrom sa simptomima i znakovima, uzrokovan strukturnom i/ili funkcionalnom abnormalnošću srca, potkrijepljen povišenim razinama natriuretskog peptida i/ili objektivnim dokazom plućne ili sistemske kongestije (1).

Prema trenutno važećim smjernicama za dijagnostiku i liječenje zatajivanja srca ESC-a iz 2021. godine, HF se definira kao klinički sindrom koji se sastoji od simptoma (npr. zapaš, umor, slabost, intolerancija napora) i/ili znakova (npr. oticanje gležnjeva, auskultacijski hropci nad plućima, galopni ritam srca, povećani jugularni venski tlak) uslijed strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca koja rezultira povišenim intrakardijalnim tlakom i/ili neadekvatnim srčanim minutnim volumenom u mirovanju ili tijekom vježbanja (2). Iako se ovakva definicija preklapa s univerzalnom, u svojoj srži ne sadrži nalaz biomarkera. Jedan od nedostataka navedene definicije je nespecifičnost simptoma koji su uvelike subjektivni doživljaj pacijenta pa se izraženost istih mora individualno ocijeniti. Razina natriuretskih peptida, N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) i moždanog natriuretskog peptida (BNP), zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti imaju najvišu klasu preporuke za isključenje dijagnoze HF (2). Iako je potrebno uzeti u obzir spol, dob i etničku pripadnost pri određivanju serumske razine, kao i različitu graničnu vrijednost u pacijenata s fibrilacijom atriya i pretilih osoba, natriuretski peptidi predstavljaju važan biomarker srčanog popuštanja (1, 2).

Ovisno o brzini razvoja simptoma, srčano zatajivanje može biti akutno, tj. „*de novo*“ s promptnim nastupom kliničkih simptoma i/ili znakova, i kao takav, sindrom se prvi put očituje. Daljnji tijek bolesti nazivamo kronično zatajivanje srca kada patofiziološki mehanizmi koji dovode do srčanog popuštanja i dalje vode u progresiju bolesti, no uz poboljšanje kliničke prezentacije.

Akutizacija kroničnog srčanog popuštanja nastupa kada pacijent ponovno razvija simptome i/ili znakove srčanog zatajivanja te zahtjeva prilagodbu optimalne medikamentozne terapije (OMT) prema smjernicama. Uznapredovalo zatajivanje srca karakterizira progresivno pogoršavanje simptoma koji onemogućavaju svakodnevni život uz refrakternost na OMT, te ovisi o naprednim mjerama liječenja poput mehaničke cirkulacijske potpore (engl. *Mechanical Circulatory Support*, MCS), transplatacije srca ili je pak takvim pacijentima potrebna palijativna skrb (1).

Klasifikacija HF-a koja se i dalje često koristi u kliničkoj praksi je podjela na sistoličko i dijastoličko zatajivanje srca, no ista se napustila još 1990. godine kad se kao mjera kvantifikacije između ovih dviju entiteta uvelo ehokardiografsko mjerenje istisne frakcije (engl. *Ejection fraction*, EF) kao temeljnog pokazatelja sistoličke funkcije lijeve klijetke (3, 4). Tada se za dijastoličko zatajivanje, pod koje se podrazumijeva lezija relaksacije i punjenja klijetki, uveo pojam zatajivanje srca očuvane sistoličke funkcije, a za sistoličko zatajivanje, kao lezije kontraktilnosti miokarda uveo pojam zatajivanja srca sa smanjenom EF ispod vrijednosti 35 %. Istisna frakcija predstavlja postotak volumena krvi koji se izbacuje iz srca u sistemska cirkulaciju u sistoli, te se računa kao postotni omjer udarnog volumena i volumena krvi u klijetki na kraju dijastole. Udarni volumen čini razliku između volumena krvi na kraju dijastole i volumena krvi na kraju sistole. Klinički gledano, istisna frakcija ne daje direktan uvid u srčani minutni volumen (3). Zbog kompenzacijskih mehanizama klijetki koji vode u remodeliranje (hipertrofija stijenki ili dilatacija srčanih šupljina), istisna frakcija može se duže vremena održati uredna uz reducirani udarni volumen. No, unatoč ograničenjima mjerenja istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *Left ventricular ejection fraction*, LVEF) i danas se uzima kao odraz funkcije srčane pumpe i posredno sistoličke funkcije lijeve klijetke (LK). Prema zadnjim smjernicama ESC-a iz 2021. godine pacijente sa zatajivanjem srca dijeli se u 3 skupine: pacijenti sa zatajivanjem srca snižene istisne frakcije ukoliko je  $LVEF \leq 40\%$  (engl. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*, HFrEF), pacijenti sa zatajivanjem srca očuvane istisne frakcije ukoliko je  $LVEF \geq 50\%$  (engl. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, HFpEF), te pacijenti sa zatajivanjem srca blago snižene istisne frakcije ukoliko je  $LVEF 41 - 49\%$  (engl. *Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction*, HFmrEF). Zasebnu skupinu pacijenata čine pacijenti kojima je tijekom liječenja došlo do oporavka istisne frakcije (engl. *Heart Failure with Improved Ejection Fraction*, HFimpEF), s inicijalnom  $LVEF < 40\%$ , no nakon praćenja dolazi do porasta EF za 10 % od početne vrijednosti.

Kvantifikacija sistoličke funkcije lijeve klijetke temeljene prema vrijednosti EF-a danas izaziva brojne debate. Povijesno gledano, nakon uvođenja EF kao mjere sistoličke funkcije brojna klinička istraživanja učinkovitosti novih lijekova u liječenju zatajivanja srca uključivala su samo HFrEF pacijente. Prvi među njima bio je SOLVD istraživanje koji je prvi kao ključni kriterij koristio mjeru smanjene istisne frakcije s  $LVEF \leq 35\%$  (5). Tijekom godina bolje razumijevanje

patofizioloških mehanizama koji uzrokuju zatajivanje srca doveli su do brojnih kliničkih ispitivanja lijekova s mehanizmima neurohumoralne blokade, no isti nisu pokazali benefite kod pacijenata s očuvanom istisnom frakcijom već samo u HFrEF pacijenata (6). Promjena paradigme kvantifikacije pacijenata prema EF nastaje temeljem rezultata najnovijih velikih kliničkih randomiziranih istraživanja učinkovitosti inhibitora natrij-glukoznog kontrasportera 2 (engl. *Sodium Glucose Cotransporter-2*, SGLT2-inhibitora) gdje je učinkovitost dokazana u cijelom spektru istisne frakcije (7, 8). Ipak, važnost istisne frakcije ističe se u prediktivnoj vrijednosti. Dokazano je da LVEF služi kao snažan prediktor kardiovaskularnih ishoda pri čemu je granična vrijednost lošijih ishoda LVEF < 45 % (9). Pri tome redukcija LVEF za svakih 10 % donosi povećanje rizika za smrtnost od svih uzroka za 39 % (9, 10). Također LVEF ≤ 35% i dalje predstavlja graničnu vrijednost preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti i implantacije kardioverter defibrilatora (engl. *Implantable Cardioverter Defibrillator*, ICD) (2, 10). Jasno je stoga, da je potrebna klasifikacija koja će omogućiti podjelu pacijenata prema prognostičkoj diskriminaciji ali i omogućiti ciljnu terapiju za svaki fenotip (4). Buduća klasifikacija pacijenata sa zatajivanjem srca uz naglasak na fenotipizaciji prema sistoličkoj funkciji vjerovatno će koristiti dodatne parametre za uključivanje u istraživanja poput stupnja uzdužne deformacije ili pak poremećaja srčanog rada.

Definiranje HFrEF pacijenata temelji se na univerzalnoj definiciji zatajivanja srca uz LVEF < 40 %, te je upravo ta populacija od interesa u naslovnom istraživanju. Mnogo veći izazov predstavlja točno definiranje populacije s HFpEF-om. Danas su predloženi brojni modeli i algoritmi za lakšu definiciju takve populacije koja se ne odnosi na jednoznačno mjerenje vrijednosti LVEF > 50 %, već integrira i vrijednosti NT-proBNP-a u ovisnosti o sinus ritmu ili fibrilaciji atriya, te ehokardiografske parametre poput indeksiranog volumena lijevog atriya, indeksirane mase lijeve klijetke, te parametara dijastoličke funkcije poput doplerom mjerene brzine kretanja mitralnog prstena (11, 12).

Nerijetko se u kliničkoj praksi koristi i podjela temeljena na anatomskoj disfunkciji srca na lijevostrano, desnostrano ili globalno zatajivanje srca. Distinkcija između ovih entiteta je u kliničkoj prezentaciji. Lijevostrano zatajivanje očituje se dominantno plućnom kongestijom, dok se desnostrano zatajivanje očituje dominantno sistemskom kongestijom (periferni edemi, hepatomegalija, hepatojugularni refluks) uz očuvanu funkciju lijeve klijetke bez znakova plućne kongestije. Kombinacija ovih dviju kliničkih prezentacija očituje se kao globalno zatajivanje srca (1).

Prema kreatorima univerzalne definicije, zatajivanje srca dijeli se u četiri stadija. Stadij A obuhvaća pacijente s rizikom razvoja HF-a ali bez trenutnih ili prethodnih simptoma i/ili znakova HF-a, te bez strukturnog oštećenja srca i/ili bez porasta razine natriuretskih peptida. Stadij B, tj.

predzatajivanje srca, odnosi se na pacijente bez trenutnih ili prethodnih simptoma i/ili znakova HF-a, ali uz dokaz postojanja strukturnog ili funkcionalnog oštećenja srca i/ili uz porast razine natriuretskih peptida. Stadij C obuhvaća pacijente s trenutnim ili prethodnim simptomima i/ili znakovima HF uzrokovanih strukturnim i/ili funkcionalnim oštećenjem srca. Uznapredovalo srčano zatajivanje tj. stadij D, obuhvaća pacijente s teškim simptomima i/ili znakovima srčanog zatajivanja u mirovanju, ponavljajućim hospitalizacijama usprkos liječenju i terapiji usmjerenoj prema smjernicama, te zahtijevaju napredne mjere liječenja kao što je transplantacija srca, MCS ili pak palijativnu skrb (1). Važnost ovakve podjele je u ranom prepoznavanju rizičnih čimbenika i što boljoj prevenciji istih u stadiju A i B, što potiče primarnu zdravstvenu zaštitu za boljim praćenjem pacijenata i preventivnim pregledima. Također se stavlja naglasak na prethodnim simptomima u stadiju C srčanog zatajivanja koji naglašavaju da iako pacijenti razviju simptomatsko poboljšanje i dalje imaju strukturne, stanične i molekularne abnormalnosti koje su progresivnog tijeka. Pacijent tada u suradnji s liječnicima mora ustrajati na preporučenoj terapiji unatoč asimptomatskoj fazi (1).

Procjena funkcionalne sposobnosti temelji se na subjektivnoj procjeni pacijenta. Do danas je uvriježena klasifikacija HF-a u četiri razreda funkcionalne sposobnosti prema „*New York Heart Association*“ (NYHA) klasifikaciji. Pacijenti koji s postavljenom dijagnozom HF-a mogu obavljati svakodnevne aktivnosti bez ograničenja fizičke aktivnosti spadaju u NYHA I funkcionalni status; pacijenti s blagim ograničenjem fizičke aktivnosti zbog simptoma HF-a u NYHA II funkcionalni status; pacijenti sa značajnim ograničenjem svakodnevne aktivnosti, no bez simptoma HF-a u mirovanju čine NYHA III funkcionalni status, te pacijenti sa simptomima zatajivanja srca i u mirovanju uz onemogućenu fizičku aktivnost čine NYHA IV funkcionalni status (2). Upravo pacijenti NYHA funkcionalnog statusa II i III bili su od interesa u naslovnom istraživanju.

## 1.2. Epidemiologija i etiologija zatajivanja srca

Moderni način života i unaprijeđenje zdravstvene zaštite doveli su do produženja životne dobi. Ne čudi stoga, da povećanjem dobi dolazi do porasta incidencije i prevalencije zatajivanja srca. Danas je dijagnoza HF poprimila pandemijske razmjere, te se smatra da trenutno preko 64 milijuna ljudi u svijetu boluje od navedenog sindroma. Brojka je zasigurno i veća ukoliko se uračunaju i pacijenti s prepoznatim rizičnim čimbenicima razvoja HF-a, a koji još nemaju simptome zatajivanja srca (13). Prevalencija HF-a podrazumijeva postotak opće populacije koja ima dijagnosticirano zatajivanje srca. U razvijenim zemljama poput SAD-a i Europe u općoj populaciji prevalencija simptomatskog zatajivanja srca trenutno iznosi 0.5 - 2 % te raste s povećanjem dobi. U starijih od 65 godina, prevalencija HF-a čini 4 - 8 % opće populacije, dok u starijih od 70 godina raste i preko 10 % opće populacije (14, 15). Statističke projekcije ukazuju da će prevalencija porasti i za 30 % u 2035. godini naspram 2011. godine (14, 15). Prema fenotipu ovisno o vrijednosti EF-a, prevalencija ukazuje na porast dijagnosticiranih HFpEF pacijenata dok je prevalencija HFrEF pacijenata stabilna ili pak u laganom padu tijekom zadnjih godina. Prema ESC opservacijskom registru (engl. *ESC Long Term Registry*, ESC HF-LT) u ambulantnih pacijenata s kroničnim HF, prevalencija HFrEF čini 60 %, HFmrEF 24 % a HFpEF 16 % pacijenata (14). Incidencija podrazumijeva broj novodijagnosticiranih pacijenata s HF-om u određenom vremenskom periodu, te u Europi iznosi 3 oboljele osobe na 1000 stanovnika u godinu dana, za sve dobne skupine (15). Porastom dobi incidencija raste. Također je značajno da se smanjuje incidencija pacijenata s HFrEF-om, a raste broj novodijagnosticiranih HFpEF pacijenata (2, 14).

Brojna istraživanja i razvoj novih terapijskih opcija za cilj ima poboljšanje kvalitete života, i što je najvažnije, smanjenje stope hospitalizacija i smrtnosti. Unatoč poboljšanju statističkih brojeva, mortalitet i dalje ostaje visok. Brojne opservacijske studije ukazuju na veću stopu mortaliteta nego li je prijavljena u kliničkim istraživanjima. U zadnjem desetljeću, stopa smrtnosti zbog zatajenja srca unutar godine dana čini 15 - 30 %, dok unutar 5 godina raste i do 75 % (14). Tako prema kohorti Olmsted County-a, u periodu 2000. - 2010. godine, za sve fenotipove zatajivanja srca stopa smrtnosti od postavljene dijagnoze iznosila je 20 % u prvoj godini i 53 % unutar pet godina od dijagnoze HF-a. Preživljenje pacijenata s akutnim zatajenjem srca bolje je u žena nego u muškaraca (16). Bolju prognozu imaju pacijenti s HFmrEF i HFpEF od HFrEF pacijenata (2).

Prosječna stopa hospitalizacija nakon inicijalne dijagnoze HF je jedan put godišnje, iako većina hospitalizacija, njih 63 %, nije vezano za kardiovaskularne uzroke (2). U zapadnim zemljama, 1 - 2 % svih hospitalizacija je zbog zatajivanja srca, pri čemu je HF najčešći razlog hospitalizacije među starijima od 65 godina (14). Zbog starenja opće populacije i porasta prevalencije komorbiditeta

pretpostavlja se porast apsolutnog broja hospitalizacija i za 50 % u sljedećih 25 godina. Tako se u 20-godišnjem praćenju stope prvih hospitalizacija u Velikoj Britaniji, bilježi porast od 28 % za sve uzroke i HF, te porast 42 % za hospitalizacije nevezane za kardiovaskularne uzroke. Stopa je izraženijeg porasta u žena (2, 17). Upravo i komorbiditeti povećavaju stopu hospitalizacija ali i smrtnosti nevezano za vrijednost LVEF-a. Prisutnost šećerne bolesti povećava smrtnost i rizik razvoja HF-a. Dokazano je da pacijenti sa šećernom bolesti i LVEF 40 % imaju jednak rizik smrtnosti kao pacijenti bez šećerne bolesti s LVEF 25% (10). Prema rezultatima ESC HF-LT registra, pacijenti s HFmrEF-om imaju karakteristike slične pacijentima s HFpEF-om u vidu dobi, predominacije ženskog spola i arterijske hipertenzije, dok je stopa koronarne arterijske bolesti nalik prevalenciji u HFrEF populaciji (18). Pridruženi komorbiditeti poput atrijske fibrilacije (AF), šećerne bolesti, kroničnog bubrežnog zatajivanja (KBZ), kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) ili anemije povećavaju rizik hospitalizacija zbog zatajivanja srca i za 150 % (2, 14).

Etiološki čimbenici koji dovode do razvoja zatajivanja srca variraju ovisno o zemljopisnoj regiji. U razvijenim zemljama najčešća etiologija je ishemijska bolest srca (engl. *Ischemic Heart Disease*, IHD). Globalno gledano rizik razvoja zatajivanja srca uslijed IHD iznosi 65 % za muškarce i 48 % za žene (14). Prema ESC-HF-LT registru, IHD je činio primarnu etiologiju 49 % HFrEF pacijenata, 42 % HFmrEF pacijenata i 24 % HFpEF pacijenata. U zemljama u razvoju, 75,5 % pacijenata s HF-om bilo je dominantno neishemijske etiologije (14). Važnost u prepoznavanju etiologije pokazali su rezultati meta-analize velikih kliničkih ispitivanja pacijenata s ugrađenim ICD-om, gdje su pacijenti ishemijske etiologije imali veći rizik smrtnosti od svih uzroka i iznenadne srčane smrti (engl. *Sudden Cardiac Death*, SCD) naspram pacijenata s neishemijskom etiologijom (19). Arterijska hipertenzija uzrokuje zatajivanje srca u 15 % HF-a, a prevalencija varira ovisno o fenotipu pacijenata od 17 % u HFrEF pacijenata, 22 % u HFmrEF i 31 % u HFpEF pacijenata (14, 18). Valvularna bolest čini 8% etiologije HF-a. Najčešći uzrok valvularne bolesti je reumatska bolest srca, čija prevalencija, napretkom ranog prepoznavanja i antibiotskog liječenja, u razvijenim zemljama godinama opada. Ipak u subsaharskim zemljama reumatska bolest srca uzrokuje i do 40% zatajivanja srca. U Južnoj Americi, Chagasova bolest čini najčešći uzrok neishemijske etiologije HF-a, a posljednjih godina uslijed globalnih migracija bilježi se porast oboljevanja od Chagasove bolesti i u razvijenim zemljama. Prema ESC-HF-LT registru, u 30% zatajivanja srca nije poznata točna etiologija, te se klasificiraju kao idiopatske dilatacijske kardiomiopatije (18). Pri tome je važno dijagnostički isključiti infektivne uzroke (Chagasova bolest, virusni miokarditisi, HIV), toksične uzroke (abuzus alkohola ili opioidnih sredstava), kao i infiltrativne bolesti (amiloidoza, Fabryjeva bolest, sarkoidoza, hemokromatoza). Genski nasljedne kardiomiopatije također mogu biti jedan od etioloških čimbenika,

a sve veća dostupnost testiranja omogućava detekciju preko 50 mutiranih gena odgovornih za razvoj hipertrofične, dilatacijske ili aritmogene kardiomiopatije (15). Razvoj kirurških tehnika s primjenom u što ranijoj životnoj dobi u osoba s kongenitalnim srčanim greškama, rezultirao je porastom preživljenja, a time i rizika razvoja zatajivanja srca koje se razvija u 25 % pacijenata u odrasloj dobi (14). Napredak u onkološkoj terapiji također je doveo do produljenja života oboljelih od karcinoma, no utjecaj radioterapije i kemoterapeutika poput antraciklina, taksana, monoklonalnih protutijela protiv epidermalnog ili vaskularnog čimbenika rasta, doveo je do povećanog broja pacijenata sa zatajivanjem srca. Tako 64 % pacijenta s provedenom radioterapijom prsnog koša zbog karcinoma dojke razvije HFpEF (20). Zatajivanje srca može biti posljedica i nekardiogenih uzroka poput neuromuskularnih bolesti, endokrinih poremećaja (tireotoksikoza, feokromocitom, karcinoid) ili autoimunih bolesti (2).

Poznavanje etioloških čimbenika razvoja zatajivanja srca važno je zbog dijagnostičkog i terapijskog pristupa ali i prognoze pacijenata s HF-om. Primjerice, etiologija 13 - 15 % HFpEF-a je transtiretinska amiloidoza (15, 21). Danas dostupnim slikovnim tehnikama (ehokardiografija, magnetska rezonanca srca (engl. *Cardiac Magnetic Resonance, CMR*), radionuklidna scintigrafija s pirofosfatom) moguće je rano postavljanje dijagnoze transtiretinske amiloidoze, zajedno s genskim testiranjem na mutirani TTR-gen. Pacijenti s potvrđenom transtiretinskom amiloidozom, uz optimalnu medikamentoznu terapiju prema ESC smjernicama, primaju i etiološki usmjereno liječenje tafamidisom (klasa preporuke IA) što usporava progresiju bolesti i poboljšava ishode (2, 15).



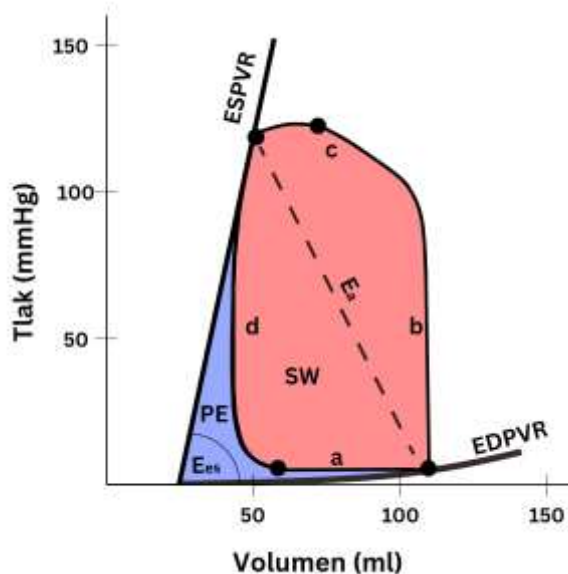
## 1.3. Fiziologija srčanog rada i patofiziologija zatajivanja srca

### 1.3.1. Fiziologija srčanog rada

Tradicionalno se o zatajivanju srca govori o srčanoj pumpi koja uslijed strukturnih ili funkcionalnih poremećaja ne može isporučiti dovoljno krvi kako bi zadovoljila metaboličke potrebe perifernih organa. Upravo je funkcija pumpe kreiranje dostatnog srčanog minutnog volumena (SMV) koji ovisi o količini udarnog volumena i srčanoj frekvenciji u minuti. Količina udarnog volumena ovisna je o kontraktilnosti miokarda, količini volumnog opterećenja odnosno venskog priljeva (engl. *Preload*) i tlačnog opterećenja odnosno sistemske i plućne vaskularne rezistencije (engl. *Afterload*). U fiziološkim uvjetima venski priljev koji preko lijeve pretklijetke utječe u lijevu klijetku biva izbačen u sistemsku cirkulaciju zahvaljujući fiziološkoj prilagodbi miokarda putem *Frank-Starlingovog mehanizma*. Pri tome se uslijed povećanog volumena u klijetkama, stijenke više istežu čime se postiže jača kontrakcija i time se višak krvi izbacuje iz srca. SMV ovisi o frekvenciji te uslijed povećanog volumena u desnom atriju i istežanja stijenki započinje živčani refleks (*Bainbridgeov refleks*). Živčani impulsi odlaze u vazomotoričke centre mozga i ponovno se vraćaju u srce preko simpatičkih živaca i povećavaju srčanu frekvenciju, a time i SMV. Ovakva prilagodba nije neograničena, te se smatra da zdravo srce može povećati djelotvornost za 2,5 puta djelovanjem živčane podražljivosti koja utječe na kontraktilnost i frekvenciju te srčanom hipertrofijom.

Najbolju mjeru procjene srčane funkcije predstavlja krivulja „tlaka-volumena“ (engl. *“pressure-volume loop“*, PVL) koja reflektira srčani rad i daje uvid u srčani metabolizam tj. srčanu potrošnju kisika. Upravo preko PVL, davne 1895. godine Otto Frank je prvi puta opisao srčani ciklus (22). Razlikuje se tzv. „vanjski rad“ i „unutarnji rad“ (**Slika 1**). Vanjski rad (engl. *Stroke Work*, SW) vrši miokard uslijed promjene količine volumena (prelada) u ovisnosti o arterijskom tlaku (tlačnom opterećenju, afterloadu) i odgovoran je za 40 % potrošnje kisika. Izračunava se iz površine pravokutne ili trapezoidne PVL krivulje lijeve klijetke koja prikazuje četiri faze srčanog ciklusa. Svaki srčani ciklus započinje dijastolom pri krajnjem sistoličkom volumenu, trenutkom otvaranja mitralne valvule, kada se LK puni krvlju i dolazi do porasta intraventrikulskog tlaka i volumena. Kada tlak u LK nadvlada onaj u lijevom atriju (LA) dolazi do zatvaranja mitralne valvule i kraja dijastole s krajnjim dijastoličkim volumenom (**Slika 1, krivulja na x-osi, a**). Zatim, nastupa izovolumna kontrakcija koji povisuje tlakove unutar LK do razine otvaranja aortne valvule i početka ejekcijske (izbačajne) faze sistole (**Slika 1, krivulja na y-osi, b**). U sistoli se krv iz LK izbacuje u sistemsku cirkulaciju uz dodatni blagi porast tlaka i redukciju volumena do trenutka zatvaranja aortne valvule i kraja sistole (**Slika 1, krivulja na x-osi, c**). U tom trenutku krivulja je ponovno na razini krajnjeg

sistoličkog volumena, no procesom izovolumne relaksacije dolazi do pada tlaka u LK (**Slika 1, krivulja na y-osi, d**).



**Slika 1.** Krivulja tlaka-volumena lijeve klijetke. Površina crvene boje označava vanjski rad (engl. *Stroke Work*, SW). Površina plave boje označava potencijalnu energiju (PE). Petlja se sastoji od 4 faze srčanog ciklusa: a- dijastola, b- izovolumna kontrakcija, c- sistola, faza ejectives krvi; d- izovolumna relaksacija. ESPVR - (engl. *End Systolic Pressure-Volume Relationship*) - maksimalni elasticitet klijetke u sistoli; EDPVR - (engl. *End Diastolic Pressure-Volume Relationship*) - maksimalni elasticitet klijetke u dijastoli; Ea- maksimalna arterijska elasticnost; Ees- maksimalna elasticnost klijetke. Autorska slika prilagođena prema Bastos MB, Burkhoff D, Maly J i sur. Invasive left ventricle pressure-volume analysis: overview and practical clinical implications. *Eur Heart J.* 2020;41(12):1286-1297 (22).

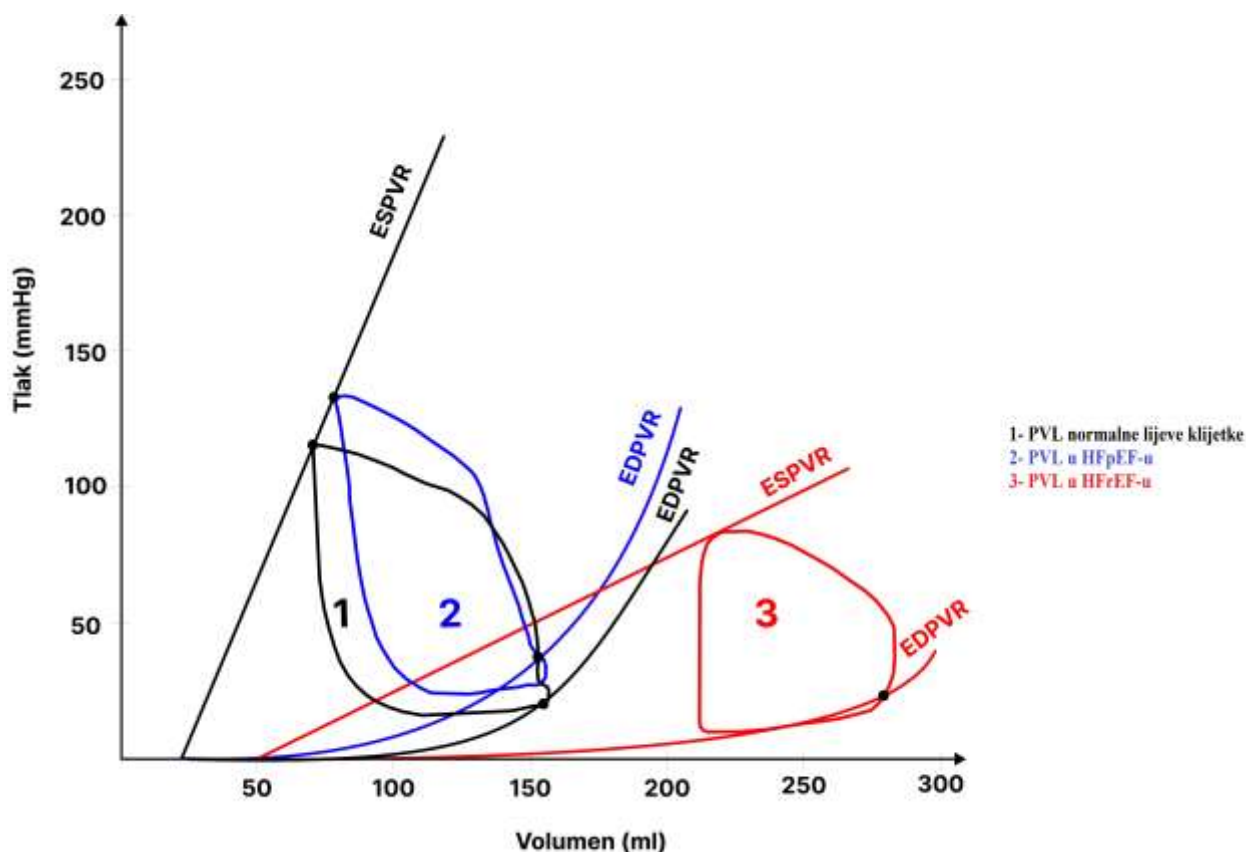
Linearna linija koja povezuje krajnje sistoličke točke pojedinačnih srčanih ciklusa u PVL označava maksimalni elasticitet klijetke (engl. *End Systolic Pressure-Volume Relationship*, ESPVR) i definira kontraktilno stanje miokarda koje je neovisno o opterećenju. Eksponencijalna linija koja povezuje krajnje dijastoličke točke (engl. *End Diastolic Pressure-Volume Relationship*, EDPVR) pojedinačnih srčanih ciklusa u PVL odražava pasivni elasticitet klijetke u dijastoli (23). Nagib linije ESPVR predstavlja maksimalnu elasticnost klijetke ( $E_{es}$ ) i odražava najveći broj uspostavljenih aktin-miozinskih veza. Elasticnost klijetke raste djelovanjem simpatičnog sustava i pozitivnih inotropna (npr. dobutaminom ili levosimendanom), a smanjuje se djelovanjem negativnih inotropna (npr. beta-blokatorima, ishemijom ili disinkronijom) (**Slika 1**) (22). Iz PVL moguće je izračunati i maksimalnu arterijsku elasticnost ( $E_a$ ) kao omjer između maksimalnog sistoličkog tlaka i udarnog volumena, a ovisi o ukupnom perifernom otporu i srčanoj frekvenciji. Omjer između  $E_a$  i  $E_{es}$  predstavlja mjeru ventrikulsko-arterijske sprege (engl. „*Ventriculo-Arterial Coupling*“, VAC). U normalnim uvjetima vrijednost VAC varira oko vrijednosti 0,6 pri čemu se postiže podudaranje ventrikularnih i

vaskularnih svojstava te su vrijednosti vanjskog rada i ukupne metaboličke učinkovitosti blizu optimalnih vrijednosti (22).

„Unutarnji rad“ predstavlja potencijalnu energiju (PE) pohranjenu u klijetki tijekom izovolumne relaksacije, a odgovara triangularnoj površini krajnje sistoličke i dijastoličke točke PVL i izovolumne relaksacije. Upravo zbroj vanjskog mehaničkog rada i potencijalne energije čini ukupni srčani rad (**Slika 1**) koji linearno korelira sa srčanom potrošnjom kisika (22). Srčana učinkovitost (engl. *Work efficiency*) je omjer mehaničkog vanjskog rada i ukupnog rada. U fiziološkim uvjetima u mirovanju srčana funkcija i arterijsko opterećenje se usklađuju kako bi se maksimizirala učinkovitost srca, a klijetke djelovale uz minimizaciju potrošnje kisika.

Ventrikulsko-arterijska sprega stavlja funkciju srčane pumpe u kontekst rada pri tlačnom opterećenju arterijskog sustava. Time srce i arterijski (periferni) sustav čine neodjeljive funkcionalne komponente. Starenjem dolazi do povećane vaskularne rezistencije zbog krutosti krvnih žila, na što srce odgovara fiziološkom prilagodbom strukture te održava spregu normalnom u mirovanju (24). Ukoliko tlačno opterećenje raste (primjerice zbog starenja ili komorbiditeta poput arterijske hipertenzije), srčani rad se povećava kako bi održao VAC, na račun smanjenje učinkovitosti u naporu (25). U situacijama povećane srčane frekvencije, povećanog tlačnog ili volumnog opterećenja, u miokardu se povećavaju metabolički zahtjevi povećavajući vanjski rad što pri zatajivanju funkcije rezultira smanjenom srčanom učinkovitošću (26). Procjena VAC LK važna je u prognozi pacijenata sa zatajivanjem srca (27).

Analiza PVL lijeve klijetke pomaže u dijagnostici i definiranju temeljne patologije u zatajivanju srca. Promjene petlje razlikuju se između HF<sub>r</sub>EF i HF<sub>p</sub>EF pacijenata. Starija životna dob i hipertenzija povećavaju  $E_a$  i  $E_{es}$  što rezultira normalnim ili blago povišenim  $E_a/E_{es}$  (VAC) (25). Navedeni parametri predstavljaju najznačajnije čimbenike razvoja HF<sub>p</sub>EF-a. Tako u HF<sub>p</sub>EF pacijenata tijekom napora, uslijed tahikardije, dolazi do nepotpune relaksacije lijeve klijetke, koja se puni pri većim dijastoličkim tlakovima što uzrokuje pomak PVL prema gore (**Slika 2**), no  $E_a$  i  $E_{es}$  proporcionalno rastu uz održan VAC (22, 25). Također uslijed brzog porasta središnjeg venskog i plućnog kapilarnog tlaka tijekom napora, u HF<sub>p</sub>EF pacijenata nastaju jednaki učinci na desnu i lijevu klijetku (22). U HF<sub>r</sub>EF pacijenata lijeva klijetka je dilatirana sa smanjenom istisnom frakcijom i kontraktilnošću. To dovodi do pomaka krivlje tlaka-volumena LK u desno i dolje (**Slika 2**) (25). Pri tome dolazi do povećanja  $E_a$  uz smanjenje  $E_{es}$  što uzrokuje značajno povećanje omjera  $E_a/E_{es}$  ( $>1,2$ ) i ventrikulsko-arterijske neusklađenosti (22).



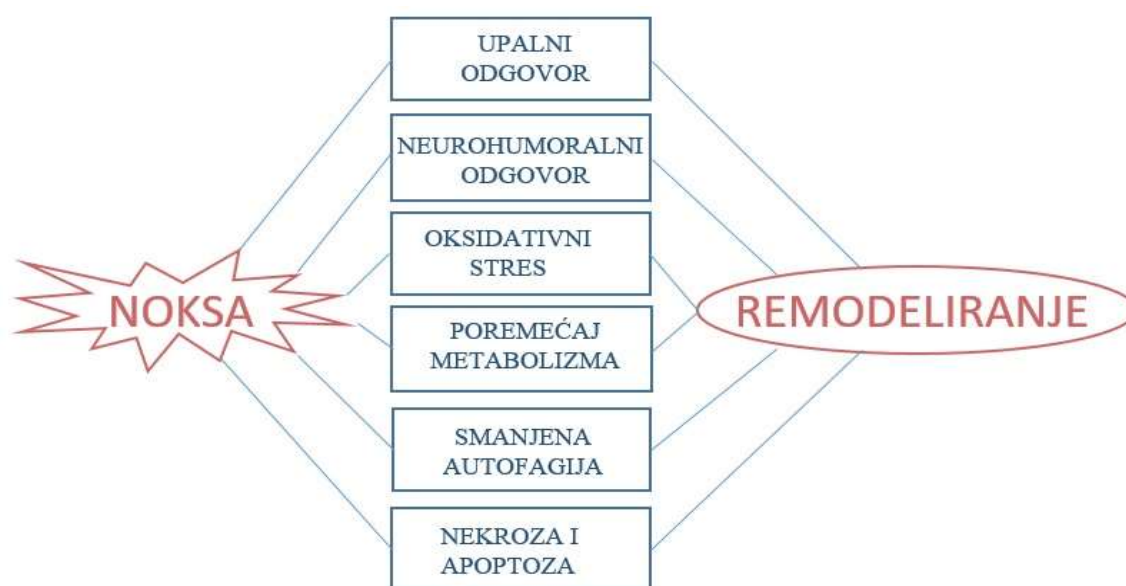
**Slika 2.** Krivulje tlaka-volumena lijeve klijetke. 1- PVL normalne lijeve klijetke; 2- plava boja- PVL u HFpEF-u: nepotpuna relaksacija uzrokuje više krajnje dijasboličke tlakove punjenja uz pomak petlje prema gore uz jednaki porast  $E_a$  i  $E_{es}$  te održani VAC; 3- crvena boja- PVL u HFrEF-u: pomak PVL prema desno uslijed povećanih krajnjih dijasboličkih volumena i pada elastičnosti klijetki (smanjen  $E_{es}$ ) uz povećan  $E_a$  te poremećaj VAC-a. Autorska slika prilagođena prema Bastos MB, Burkhoff D, Maly J i sur. Invasive left ventricle pressure-volume analysis: overview and practical clinical implications. *Eur Heart J.* 2020;41(12):1286-1297 (22).

### 1.3.2. Patofiziologija zatajivanja srca

Patofiziološki mehanizmi zatajivanja srca razlikuju se između pacijenata s HFpEF i HFrEF. Od 2013. godine prihvaćena je paradigma razvoja HFpEF gdje inicijalni događaj predstavlja proupalna indukcija. Komorbiditeti poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, pretilosti, KOPB-a aktiviraju sistemski proupalni odgovor koji uzrokuje upalu endotela koronarne mikrocirkulacije uslijed koje dolazi do smanjenje raspoloživosti dušičnog oksida te posredno time smanjenje razine cikličkog gvanozin monofosfata (engl. *cyclic Guanosine Monophosphate*, cGMP) i aktivnosti protein kinaze G (PKG). Navedeno dovodi do hipofosforilacije titina i posljedično smanjenje relaksacije miokarda uz razvoj hipertrofije i intersticijske fibroze (28).

Zatajivanje srca snižene istisne frakcije (HFrEF) koje je od interesa u naslovnom istraživanju nastaje kao posljedica djelovanja nokse koja uzrokuje ozljedu miokarda čiji će mehanizmi u narednim odjeljcima biti detaljnije opisani. Ozljeda miokarda može biti posljedica izoliranog naglog događaja

poput okluzije koronarne arterije s razvojem regionalne ili globalne ishemije, ili progresivan proces uslijed prilagodbe miokarda povećanom volumnom ili tlačnom opterećenju ili pak biti posljedica nasljednih genskih kardiomiopatija (15, 29, 30). U svakom slučaju dolazi do pada kontraktilnosti miokarda što uvjetuje pad SMV-a i smanjenje perfuzije perifernih organa. Navedene promjene detektiraju tlačni i metabolički periferni receptori i aktiviraju niz kompenzacijskih mehanizama koji vode u srčano remodeliranje (**Slika 3**). Ukoliko etiološka noksa biva uklonjena kao u slučaju toksične kardiomiopatije, aritmijom inducirane kardiomiopatije ili uspješne revaskularizacije okludirane koronarne arterije, oporavak srčane funkcije moguć je u potpunosti. U situacijama kada se srčana funkcija održava uz pomoć kompenzacijskih mehanizama započinje začarani krug koji u konačnici pogoršava zatajivanje srca i uzrokuje progresiju iz asimptomatskog u simptomatsko zatajivanje. Kompenzacijske mehanizme čini aktivacija neurohumoralnih mehanizama. Danas se zna, da se noradrenalin i angiotenzin II luče i iz samog miokarda, pa čine i dio autokrinog kompenzacijskog odgovora (15). Aktivacija simpatičkog živčanog sustava (engl. *Sympathetic Nervous System, SNS*), renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) i arginin-vazopresin sustava uzrokuje retenciju vode i soli, perifernu vazokonstrikciju te pojačavaju srčanu kontraktilnost. Paralelno se suprimira aktivnost parasimpatičkog sustava te aktiviraju antagonizirajući sustavi natriuretskih peptida i dušičnog oksida (engl. *Nitric Oxide, NO*) (15, 29, 31).



**Slika 3.** Patofiziološki mehanizmi koji uzrokuju srčano remodeliranje. Autorska slika prilagođena prema Salah HM, Verma S, Santos-Gallego CG i sur. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Cardiac Remodeling. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022;15(5):944-56 (32).

### 1.3.2.1. Neurohumoralna aktivacija

SNS se aktivira u ranoj fazi HF-a, uz istovremeno smanjenu aktivnost parasimpatičkog sustava. Aktivnost SNS-a posredovana je djelovanjem noradrenalina (NA) koji se pojačano otpušta u adrenergičkim živčanim završecima uz smanjenu pohranu što dovodi i do tri puta većih koncentracija NA u plazmi pacijenata s HF-om naspram zdravih osoba (15). Djelovanjem na  $\beta$ 1-receptore u miokardu NA uzrokuje povećanje srčane frekvencije, povećanje kontraktilnosti i relaksacije miokarda s porastom SMV. U bubrezima, NA uzrokuje oslobađanje renina iz jukstaglomerularnog aparata (JGA) i aktivaciju RAAS-a s retencijom soli i tekućine uz usporedno djelovanje na  $\alpha$ -receptore u krvožilju što uzrokuje perifernu vazokonstrikciju s centralizacijom krvotoka u miokard i povećanje prethodnog opterećenja. Kako HF napreduje koncentracije noradrenalina u miokardu se smanjuju te uslijed pojačane stimulacije  $\beta$ 1-receptora dolazi do njihove desenzitizacije i internalizacije djelovanjem beta-adrenergičke receptor kinaze 1 (BARK1) dok broj  $\beta$ 2- receptora ostaje isti (15, 29). Iz navedenog jasno je da se prolongiranom aktivacijom SNS-a u miokardu povećavaju metabolički zahtjevi koji dugoročno vode u staničnu proliferaciju i apoptozu.

RAAS se aktivira u kasnijim fazama HF-a uslijed pojačane aktivnosti SNS-a i vazokonstrikcije aferentne bubrežne arterije te smanjene količine filtriranog natrija ( $\text{Na}^+$ ) u distalnom tubulu (15). Oslobađanje renina iz JGA pokreće kaskadu aktivacije angiotenzinogena, sintetiziranog u jetri, u angiotenzin I koji djelovanjem angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin-Converting Enzyme*, ACE) prelazi u angiotenzin II (AT-II). No stvaranje AT-II može nastati i neovisno o reninu, djelovanjem kalikreina, katepsina i kimaza te se luči i u tkivima poput srca, mozga, krvnih žila (33, 34). Djelovanjem na angiotenzinske receptore tip-1 (ATR1), angiotenzin II u krvožilju uzrokuje vazokonstrikciju, potiče oslobađanje NA i sekreciju aldosterona dok vezanjem za angiotenzinske receptore tip-2 (ATR2) uzrokuje perifernu vazodilataciju, oslobađanje bradikina i natriurezu. Aldosteron se oslobađa iz zone glomeruloze nadbubrežne žlijezde te povećava resorpciju natrija u distalnom tubulu. Djelovanjem angiotenzina III (aktivnog metabolita angiotenzina II) te uslijed hiperosmolarnosti seruma, iz neurohipofize se oslobađa arginin-vazopresin (antidiuretski hormon, ADH) s posljedičnom pojačanom retencijom vode u bubregu te vazokonstrikcijom (15).

Kao odgovor na djelovanje navedenih vazokonstriktora pojačano se oslobađaju natriuretski peptidi (NP). Razlikujemo ukupno pet NP-a: atrijski natriuretski peptid (ANP), moždani natriuretski peptid (engl. *Brain natriuretic peptide*, BNP), C- i D- tip natriuretski peptidi (CNP i DNP) te urodilantin. ANP se oslobađa uslijed akutnih promjena s pojačanim istežanjem atrijske stijenke, dok se BNP oslobađa kao odgovor na kronično povišene tlakove dominantno u ventrikulima. Vezanjem ANP-a i BNP-a za natriuretski peptidni receptor tip-A (NRP-A) aktiviraju se signalizacijski putevi ovisni o

cGMP-u. NRP-A je široko distribuiran, tako ANP i BNP ostvaruju učinke u srcu, plućima, nadbubrežnoj žlijezdi, krvožilju, mozgu, masnom tkivu i jetri. Natriuretski peptidni receptor tip-B (NRP-B) ima najveći afinitet za vezanjem CNP-a te se eksprimira uglavnom u kostima i na membrani fibroblasta (35). Upravo široka distribucija receptora dovodi do brojnih učinaka djelovanja natriuretstkih peptida. Sistemski uzrokuju vazodilataciju, natriurezu, inhibiciju RAAS-a, poboljšavaju inzulinsku osjetljivost, uzrokuju mobilizaciju i oksidaciju lipida i konverziju u smeđe masno tkivo, dok u srcu autokrino sprječavaju fibrozu, hipertrofiju i smanjuju aritmogenezu (15, 35-37). Proces degradacije ANP-a i BNP-a vrši se preko 2 puta: vezanjem za C-tip natriuretski peptidni receptor (NRP-C) aktivira se proces internalizacije s lizosomskom degradacijom ili enzimatskom degradacijom djelovanjem neprilizina, neutralne endopeptidaze. Neprilizin je metaloproteinaza vezana za staničnu membranu te je široko distribuirana u tkivu poput glatkih mišića, miocita, fibroblasta, vaskularnom endotelu, bubrežnim tubulima i neuronima (35). Osim što degradira natriuretske peptide, neprilizin djeluje i na angiotenzin -I i -II, endotelin, bradikinin, adrenomedulin, amiloid- $\beta$  peptid. Kako zatajivanje srca napreduje, aktivnost natriuretskih peptida se smanjuje unatoč normalnoj proizvodnji, uslijed tzv. „*rezistencije natriuretskih peptida*“ koja je posljedica pojačanog vezanja i internalizacije NP-a putem NRP-C (35).

Među vazodilatacijske mehanizme svakako je važno spomenuti i dušični oksid koji se sintetizira djelovanjem tri izoforme dušik-oksidge sintaze (engl. *Nitric Oxide Synthase*, NOS). NOS1 (tzv. neuralna NOS) nalazi se u intrakardijalnim neuronima, srčanom vezivnom tkivu te u sarkoplazmatskom retikulumu (SR) miocita. NOS2 (tzv. inducibilna NOS) prisutna je u svim srčanim stanicama kao odgovor na upalno oštećenje, dok se u normalnom miokardu ne eksprimira. NOS3 (tzv. endotelna NOS) nalazi se u endotelu koronarne cirkulacije, sarkolemi i T-tubulima miocita (38, 39). U normalnim uvjetima NO aktivacijom kaskade cGMP i PKG uzrokuje vazodilataciju kojom antagonizira vazokonstriktorne kompenzacijske mehanizme, no kod HF-a ekspresija i aktivacija NOS3 je reducirana te time i periferna dilatacija. Također NO djeluje na srčanu kontraktilnost putem kalcijevih ( $Ca^{2+}$ ) kanala. NOS1 se eksprimira uz ryanodinske receptore i u sarkoplazmatskom retikulumu djelovanjem na  $Ca^{2+}$ -adenozin trifosfatazu (engl. *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase 2a*, SERCA2a), dok je NOS3 u sarkolemi vezana uz L-tip  $Ca^{2+}$ -kanale čime sprječava utok  $Ca^{2+}$  u stanicu i time smanjuje aritmogenezu i hipertrofiju miokarda (38). Kako zatajivanje srca napreduje dolazi do tzv. „*nitro-redoks disbalansa*“ uslijed smanjene produkcije NO-a, a povećanog oksidativnog stresa i porasta reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *Reactive Oxygen Species*, ROS) (15).

### 1.3.2.2. Srčano remodeliranje

Srčano remodeliranje definira se kao molekularna, stanična i intersticijska promjena koja se klinički manifestira kao promjena mase, geometrije, veličine i funkcije srca (32). Izlaganje srca bilo kakvoj noksi aktivira niz prilagodbenih mehanizama na molekularnoj (aktivacija proupalnih i prohipertrofičnih signalizacijskih puteva), metaboličkoj (izmjena energetskeg substrata za proizvodnju energije) te neurohumoralnoj razini (aktivacija SNS i RAAS) koje u konačnici dovode do anatomskog i histološkog remodeliranja (**Slika 3**). Anatomsko remodeliranje (dilatacija šupljina, hipertrofija stijenki, izmjena geometrije lijeve klijetke iz eliptične u sferoidnu) te histološko remodeliranje (hipertrofija miocita, intersticijska fibroza, manjak kapilarne mreže) mogu se neinvazivno kvantificirati koristeći slikovne tehnike poput ehokardiografije i CMR-a. (32).

Djelovanjem nokse na miokard dolazi do pojačane ekspresije nekodirajuće ribonukleinske kiseline (engl. *Ribonucleic Acid*, RNA) koja uzrokuje neurohumoralnu aktivaciju te modulira proces remodeliranja miocita i izvanstaničnog matriksa (engl. *Extracellular Matrix*, ECM). Nekodirajuće RNA djeluju kao regulatori ekspresije gena na posttranslacijskoj razini te sudjeluju u regulaciji metaboličkih puteva i održavanju energetske homeostaze u normalnom srcu i u patogenezi zatajivanja srca (40). Ovisno o veličini nukleotida dijelimo ih na male i mikroRNA koje sadrže manje od 200 nukleotida (miRNA) i duge RNA (lcnRNA) koje sadrže preko 200 nukleotida. Danas miRNA i lcnRNA predstavljaju važan biomarker u HF-u kao i potencijalni terapijski cilj (41, 42).

Uslijed oštećenja miocita, oslobađaju se endogene molekule iz nekrotičnih stanica (engl. *Damage-Associated Molecular Patterns*, DAMPs) koji se vezuju za specifične transmembranske i citosolne receptore (engl. *Pattern Recognition Receptors*, PRRs) poput NOD-nalik receptora (NLRs), NLRP3 inflamosome, Toll-nalik receptora (TLRs) što aktivira signalizacijski put i ekspresiju gena za sintezu proupalnih citokina poput tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF), interleukina (IL) -1 $\beta$  i IL-6 koji dalje aktiviraju mehanizme stanične i humoralne imunosti te povećavaju oksidativni stres u miokardu (15, 43). Upravo razina proupalnih citokina korelira s nepovoljnim ishodom kod pacijenata s HF (44). Neurohumoralnom stimulacijom (NA, AT-II, endotelin-I) te upalnim citokinima (TNF, IL-1) povećava se stvaranje ROS-a uz smanjeni antioksidativni kapacitet. Stvaranje ROS-a u miocitima posljedica je djelovanja ksantin-oksidge, nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat oksidge (NADPH) te metabolizma u mitohondrijima. U HF-u djelovanjem ROS-a stimulira se reekspresija fetalnih gena (smanjena ekspresija gena za teške alfa-miozinske lance, a povećava ekspresija gena teških beta-miozinskih lanaca), hipertrofija miocita, proliferacija fibroblasta te aktivacija matriks metaloproteinaze (MMP) što uzrokuje staničnu disfunkciju, DNA mutagenezu i lipidnu peroksidaciju te posljedično staničnu smrt (45, 46). Upravo promjene u mitohondrijskom oksidativnom kapacitetu



uzrok su promjena srčanog energetskog metabolizma. Dominantni supstrat za srčani metabolizam u normalnom miokardu čini oksidacija masnih kiselina (MK) i glukoze. Uslijed zatajivanja srca, dolazi do smanjene ekspresije transkripcijskih gena za metabolizam MK s konverzijom metabolizma na glikolitički. Pri tome ketonska tijela (KT) ili razgranate aminokiseline predstavljaju alternativni put stvaranja energije. Ketonska tijela generiraju više slobodne energije po molu kisika za produkciju ATP-a i proizvode manje ROS-a od glukoze i masnih kiselina (47, 48).

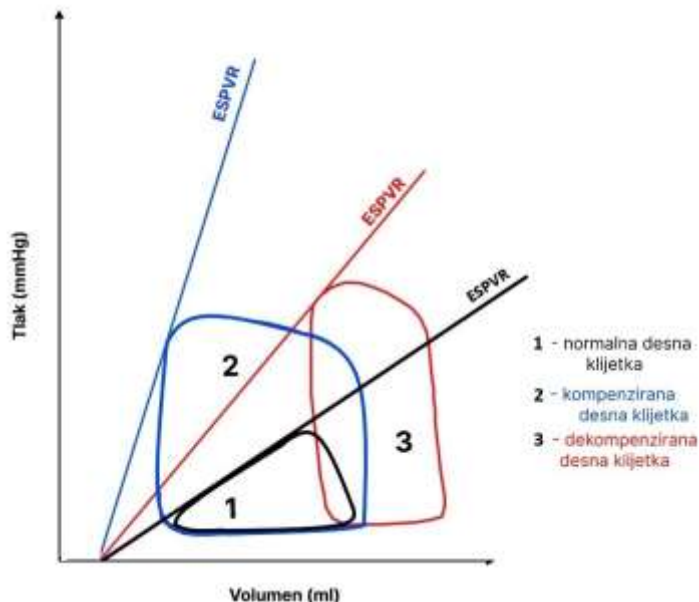
U procesu zatajivanja srca važnu ulogu čini i elektrolitni disbalans koji pridonosi poremećaju kontraktilnosti i relaksacije. U ranim fazama srčanog zatajivanja unutarstanična koncentracija natrija ( $\text{Na}^+$ ) se povećava uslijed pojačanog dijastoličkog utoka u stanicu aktivacijom kasnih natrijskih kanala (engl. *late- $I_{\text{Na}}$* ) i aktivacijom natrij-vodikovog izmjenjivača 1 (engl. *Sodium/Hydrogen Exchanger 1*, NHE1). U ranoj fazi zatajivanja srca aktivnost  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaze je još nepromijenjena, dok je u kasnijoj fazi HF-a poremećena. NHE1 izmjenjuje izvanstanični  $\text{Na}^+$  s unutarstaničnim vodikom i važan je u održavanju acidobazne ravnoteže stanica. Aktivnost NHE1 u zatajivanju srca je pojačana. Uslijed povećane koncentracije  $\text{Na}^+$  u stanici dolazi do metaboličkog remodeliranja te sistoličke disfunkcije uz veću sklonost aritmogenezi te oksidativnom stresu. Uslijed pojačanog utoka  $\text{Na}^+$  u stanicu poremećen je i utok kalcija u sarkoplazmatski retikulum što dovodi do povećanja koncentracija kalcija u citoplazmi i blokade mitohondrijskih  $\text{Ca}^{2+}$  transportera što uzrokuje poremećaje i relaksacije (32, 47). Inhibicijom NHE poboljšava se postishemijski oporavak s reduciranjem razine  $\text{Ca}^{2+}$  uslijed prolongirane postishemijske acidoze.

Remodeliranje se ne odvija samo u miocitima (koji čine manjinu stanica u miokardu), već i u tzv. nemiocitnim stanicama, od kojih 90% čine fibroblasti, potom glatkomišićne, masne i endotelne stanice. Sve stanice međusobno povezuje trodimenzionalna mreža izvanstaničnog matriksa kojeg čine proteoglikani, glukozaminoglikani, proteaze (aktivator plazminogena), kolagenska mreža (dominantno kolagen tip I i III) i kolagenoze (poput matriks metaloproteinaze, MMP) (49). Uslijed neurohumoralne i upalne aktivnosti fibroblasti se konvertiraju u miofibroblaste koji djeluju parakrino te potiču pojačanu sintezu kolagena i razvoj srčane fibroze. No, porast broja miofibroblasta nije posljedica samo konverzije iz fibroblasta već i tkivne migracije cirkulirajućih fibrocita iz koštane srži te tzv. „*endotelno-mezenhimalne tranzicije*“ (EndoMT) koja uzrokuje konverziju endotelih stanica u miofibroblate (50, 51). Upravo EndoMT predstavlja centralnu ulogu u patogenezi ateroskleroze, plućne hipertenzije, valvularne bolesti i fibroelastoze (51). Središnju ulogu u indukciji EndoMT ima transformirajući faktor rasta (TGF- $\beta$ ) (50, 52), no sve veći broj dokaza ukazuje više puteva aktivacije konverzije djelovanjem citokina poput interferona- $\gamma$ , faktora rasta fibroblasta (FGF), nekodirajućih RNA (miRNA i lcnRNA) te signalizacijskim putevima koji uključuju Wnt i PI3K/Akt (53, 54). Progresijom zatajivanja srčane funkcije, djelovanjem TNF- $\alpha$ , eksprimira se aktivnost kolagenoza, matriks

metaloproteinaza, koje dovode do razgradnje kolagenske mreže ECM-a što posljedično vodi u redukciju debljine stijenke i dilataciju šupljina klijetke.

### 1.3.3. Razlike patofizioloških mehanizama zatajivanja lijeve i desne klijetke

Patofiziološki mehanizmi zatajivanja funkcije lijeve i desne klijetke se uvelike preklapaju, no postoje određene razlike koje su posljedica razlika u embrionalnom podrijetlu, strukturi i funkciji dviju klijetki (55). Uvidom u PVL, jasne su razlike u funkciji desne i lijeve klijetke (**Slika 4**). Tlakovi unutar desne klijetke su niži nego u LK, a sistoličko pražnjenje DK nastaje vrlo brzo zbog niske vaskularne rezistencije u plućnoj cirkulaciji naspram sistemske cirkulacije, pri čemu je SMV desne klijetke jednak SVM lijeve klijetke ali uz potrošnju tek petine energije naspram LK (55). PVL DK više je triangularna i pomaknuta ulijevo nego PVL LK. Uz to triangularni oblik PVL DK odražava odsutnost ili tek mali postotak izovolumne kontrakcije i relaksacije naspram PVL LK (55). Ventrikulsko-arterijska sprega desne klijetke (VAC DK) predstavlja adaptaciju kontraktilnosti DK na naknadno opterećenje (tlak u plućnoj arteriji) te je snažni prediktor preživljenja u HFREF pacijenata s plućnom hipertenzijom (56-58).



**Slika 4.** Krivulje tlaka-volumena desne klijetke. 1- crne boje triangularna PVL normalne desne klijetke; 2-plave boje PVL u kompenziranoj desnoj klijetki (npr. pri kroničnoj plućnoj hipertenziji)- nalik je PVL lijeve klijetke; 3- crvene boje PVL u dekompenziranoj desnoj klijetki. Autorska slika prilagođena prema Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation*. 2014;129(9):1033-44 (55).

Zatajivanje lijeve klijetke etiološki je najčešće zbog ishemijske bolesti srca s regionalnim ili globalnim poremećajem kontraktilnosti. Zatajivanje funkcije desne klijetke više je uvjetovano promjenama u opterećenju, ponajprije naknadnom opterećenju u plućnoj cirkulaciji pa i male promjene u plućnoj vaskularnoj rezistenciji značajno utječu na udarni volumen desne klijetke. Primjerice, akutni porast plućne vaskularne rezistencije (PVR), npr. u emboliji pluća, uzrokovat će vrlo brzo zatajivanje funkcije DK, dok puno veće povećanje sistemske vaskularne rezistencije lijeva klijetka može duže vremena kompenzirati (55, 59). Kronična plućna hipertenzija uzrokuje hipertrofiju stijenki DK uz povećanje kontraktilnosti DK pri čemu PVL DK prelazi iz triagonalnog u pravokutni oblik s definiranim periodima izovolumne kontrakcije i relaksacije nalik PVL lijeve klijetke (**Slika 4**). Kako bi se održala ventrikulsko-arterijska sprega, ESPVR povećava nagib pri čemu se povećava  $E_{es}$  desne klijetke. Kako u konačnici dilatirana DK ne može kompenzirati progresivni porast tlaka u plućnoj cirkulaciji s daljnim rastom  $E_a$  dolazi do pada  $E_{es}$  i pomaka PVL udesno i pada udarnog volumena desne klijetke (**Slika 4**) (55).

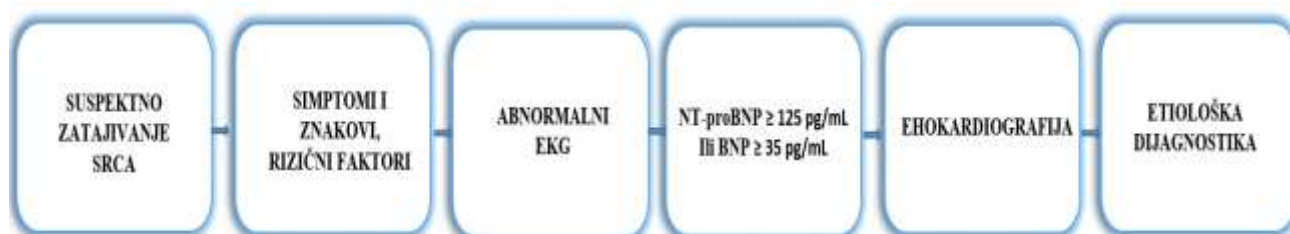
Anatomski građu srca možemo analizirati i kao sustav povezanih posuda pri čemu disfunkcija lijeve klijetke dovodi do porasta tlaka u LA koji se potom retrogradno prenosi na plućnu cirkulaciju i u konačnici uzrokuje disfunkciju desne klijetke i atrijske. Funkcija lijeve i desne klijetke neodjeljiva je jedna od druge. Obje klijetke dijele slične mehanizme oštećenja kao i anatomski zajednička mišićna i provodna vlakna (55). Interventrikulski septum (IVS) predstavlja važnu ulogu u interventrikulskoj međuovisnosti. Prema istraživanjima do 40 % mehaničke aktivnosti desna klijetka ostvaruje kontrakcijom lijeve klijetke, ne samo IVS-a već i kontrakcijom lateralne stijenke lijeve klijetke (60). Tijekom izovolumne kontrakcije LK dolazi do porasta tlaka u desnoj klijetki za isti volumen. Isto tako i funkcija desne utječe na kontraktilnost lijeve klijetke. U akutnoj ishemiji desne klijetke dolazi do disfunkcije lijeve klijetke mjereno s  $E_{es}$  (61). Tijekom prilagodbe na tlačno opterećenje u DK se aktivira Wnt-signalizacijski put mnogo ranije i jače nego u LK. Wnt-signalizacijski put regulira aktivnost glikogen sintaza kinaza-3b koja sudjeluje u unutarstaničnoj signalizaciji proliferacije, migracije, regulacije glukoze i apoptoze stanica. Time dolazi do hiperpolarizacije mitohondrijske membrane i povećane proizvodnje laktata u ranijoj fazi nego u LK, što dijelom objašnjava brži razvoj zatajenja funkcije DK na povećano tlačno opterećenje naspram LK (55, 62).

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do zatajivanja lijeve i desne klijetke razlikuju se u odgovoru na adrenergičku stimulaciju, inhibiciju fosfodiesteraza tip-5 (PDE5), te u djelovanju natriuretskih peptida. Noradrenalin ( $\alpha$ 1-adrenergički agonist) uzrokuje povećanje kontraktilnosti LK dok istu smanjuje u DK (63). Rekombinantni moždani natriuretski peptid (nesiritide) poboljšava simptome i udarni volumen LK, no ne djeluje u izoliranom zatajivanju DK uslijed primarne plućne hipertenzije (55, 64). Ipak serumske razine BNP-a koreliraju sa težinom zatajivanja i lijeve i desne

klijetke. PDE5 se ne eksprimira u normalnoj već samo u remodeliranoj DK, pa inhibicija (npr. sildenafilom) povećava kontraktilnost hipertrofične i remodelirane desne klijetke, no ne djeluje u normalnoj DK (65). Na povećano naknadno opterećenje desna klijetka se vraća na fetalni genski obrazac kakav eksprimira i LK, koji uključuje promjenu iz  $\alpha$ - u  $\beta$ - miozinske teške lance (55, 65). Uslijed povećanog volumnog opterećenja desna klijetka sklonija je razvoju fibroze naspram lijeve. Razlog tomu objašnjava različito embrionalno podrijetlo dviju klijetki s različitim miRNA vezanih za staničnu proliferaciju i metabolizam, promjene ECM-a te poremećene proteosomske funkcije (miRNA 28, miRNA 148a i miRNA 9 povećane su aktivnosti u hipertrofiji i pri zatajivanju DK, a snižene aktivnosti u lijevoj klijetki) (55, 66). Obje klijetke sklone su taloženju kolagena, remodeliranju izvanstaničnog matriksa te ekspimiraju pojačanu aktivnost TGF- $\beta$ 1 signalizacijskog puta koji inducira fibrozu (55).

## 1.4. Dijagnoza zatajivanja srca

Poznavanje definicije zatajivanja srca uvelike olakšava dijagnostički put (**Slika 5**). Prije svega potrebno je adekvatno razumijevanje simptomatologije i kliničke prezentacije zatajivanja srca. Pristup pacijentu definira točno i precizno uzimanje anamnestičkih podataka. Pozitivna obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti i SCD-a, kao i podatak o preboljenom infarktu miokarda, prisutnosti komorbiditeta poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, kroničnog bubrežnog popuštanja, ili izlaganje toksičnim agensima poput pušenja, konzumaciji alkoholnih pića ili citotoksičnim lijekovima, uvelike može pobuditi sumnju na razvoj zatajivanja srca. Simptomi kliničke prezentacije mogu biti tipično kardiogene etiologije poput dispneje, ortopneje, paroksizmalne noćne dispneje, intolerancije napora, umora; ili pak manje tipični poput noćnog kašlja, zvižduka pri izdisaju, gubitka apetita, vrtoglavice, palpitacija, sinkope, bendopneje. Klinička prezentacija se također može prezentirati s većom specifičnošću za kardijalnu etiologiju poput povećanog jugularnog venskog tlaka, hepatojugularnog refluksa, trećeg srčanog tona (galopni ritam); ili pak s manje specifičnim kao oticanjem gležnjeva, ascitesom, hepatomegalijom, oligurijom, promjenama u tjelesnoj težini (nagli rast težine > 2 kg u tjedan dana ili u uznapređovalom zatajivanju gubitak tjelesne mase i kaheksija), pleuralnom efuzijom, plućnim krepitacijama, tahipnejom, Cheyne-Stokes disanjem, tahikardijom, filiformnim pulsom.



**Slika 5.** Dijagnostički algoritam. Autorska slika prilagođena prema McDonagh TA, Metra M, Adamo M i sur. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726 (2)

U dijagnostičkom algoritmu važan je i elektrokardiogram (EKG) (**Slika 5**). Ukoliko je EKG uredan, sama dijagnoza HF-a postaje manje vjerojatna (2). Razna patološka stanja mogu se dijagnosticirati pravilnim očitanjem EKG-a te olakšati etiološku dijagnozu zatajivanja srca: poremećaji ritma (tahiaritmije: supraventrikulske tahikardije, među kojima je najčešća fibrilacija atriya, te ventrikulska tahikardija; bradiaritmije: poremećaji provođenja od atrioventrikulskog bloka do blokova grana), znakovi akutnog koronarnog sindroma i prisutnost Q- zubaca, znakovi hipertrofije klijetki ili atriya, prolongirani QT-interval. U standardnoj laboratorijskoj obradi potrebno je analizirati kompletnu krvnu sliku, glukozu u krvi, HbA1c, lipidogram, transaminaze, razinu dušičnih spojeva, mokraćne kiseline, elektrolite (natrij, kalij, kalcij, klor, fosfati, magnezij), razine serumskog željeza s

feritinom i saturacijom transferina, vrijednosti tireotropnog hormona. Abnormalnosti navedenih nalaza upućuju na moguću etiologiju HF ali i terapijski pristup.

#### 1.4.1. Biomarkeri u dijagnostici zatajivanja srca

Već spomenuti u definiciji, natriuretski peptidi čine važnu kariku u dijagnostici zatajivanja srca. Zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti ukoliko su vrijednosti BNP-a  $< 35$  pg/mL i NT-proBNP-a  $< 125$  pg/mL dijagnoza HF je malo vjerojatna (**Slika 5**) (67). No niska specifičnost natriuretskih peptida ne olakšava jednoznačno dijagnozu zatajivanja srca. Razlozi povišenih serumskih vrijednosti mogu biti posljedica različitih srčanih patologija poput akutnog koronarnog sindroma, embolije pluća, plućne hipertenzije, restriktivskih kardiomiopatija, valvularne bolesti srca, tahiaritmija, elektrokardioverzije, srčane kontuzije ili postoperativne ozljede srca (2). Također brojna izvansrčana stanja uzrokuju porast vrijednosti NT-proBNP-a poput bubrežne insuficijencije zbog smanjenog klirensa, ishemijski moždani udar, paraneoplastični sindrom, KOPB, sepsa i teške sistemske infekcije, anemija kao i metabolički i hormonalni poremećaji kao tireotoksikoza i dijabetična ketoacidoza (2). Dijagnostički algoritmi HF-a, posebice za dijagnozu HFpEF prepoznaju fibrilaciju atrija kao kliničko stanje s višim vrijednostima NT-proBNP-a. U pacijenata s FA, referentna je vrijednost NT-proBNP-a  $< 325$  pg/mL (11, 12, 68). Treba znati da navedene referentne vrijednosti variraju i prema dobi, pa stariji pacijenti imaju više vrijednosti, dok pretili pacijenti imaju lažno niže vrijednosti (69). NT-proBNP ne predstavlja samo važni dijagnostički parametar već je dokazano i snažni prognostički faktor. Pruža nam važnu prognostičku informaciju u pacijenata s HFpEF-om i HFrEF-om, iako su bazalne vrijednosti u HFpEF pacijenta nešto niže (70). Također, ukoliko se u HFpEF pacijenata bilježi rast vrijednosti NTpro-BNP-a indikativna je lošija prognoza (71). U hospitaliziranih HFrEF pacijenata preporučeno je praćenje vrijednosti pri prijemu te prilikom otpusta s liječenja. Redukcija inicijalno mjerenih vrijednosti za  $> 30$  % pri otpustu rezultira dva puta manjom stopom mortaliteta u 180 dana od otpusta naspram hospitaliziranih HFrEF pacijenata čije vrijednosti liječenjem nisu reducirane pri otpustu (72, 73). Nadalje, upravo inicijalno mjerena vrijednost NTpro-BNP  $\geq 5000$  pg/mL prilikom hospitalizacije HFrEF pacijenata snažan je prediktor smrtnog ishoda, pri čemu više vrijednosti koreliraju s lošijim ishodima (72, 74). U pacijenata s kroničnim stabilnim HFrEF-om, koji su od interesa u naslovnom istraživanju, važne su bazalne vrijednosti NT-proBNP-a u praćenju terapijskog odgovora kao i prognozi nepovoljnih ishoda. Ukoliko je vrijednost NTpro-BNP  $\geq 1000$  pg/mL, HFrEF pacijenti imaju veći rizik hospitalizacije zbog HF-a i smrtnosti. Također ukoliko vrijednosti perzistiraju iznad 1000 pg/mL potrebno je intenzivirati terapiju (72, 75).

Iako NTpro-BNP ostaje zlatni standard u dijagnostici i praćenju pacijenata sa zatajivanjem srca, brojna istraživanja istaknula su nove biomarkere koji također koreliraju s težinom bolesti i prognostičkim ishodom, a oslobađaju se kao posljedica oštećenja miocita, upale ili remodelacijskog odgovora (76). Neki od njih već su uvršteni u nove ESC smjernice poput mid-regionalnog proatrijskog natriuretskog peptida (MR-proANP), mid-regionalnog proadrenomedulina (MR-proADM) i visoko osjetljivih troponina (2). Povišene vrijednosti MR-proANP kod pacijenata s dispnejom na hitnim prijemima usmjerava dijagnozu prema akutnom HF. Zajedno s NTpro-BNP-om i MR-proANP i MR-proADM predstavljaju snažni prognostički faktor ishoda (77). Rastući broj istraživanja i novih dokaza otkriva nove biomarkere, čija će se uloga u budućnosti praćenja pacijenata sa zatajivanjem srca tek definirati poput karbohidrantskog antigena 125 (CA 125), solubilnog supresora tumorigeneze 2 (sST2), diferencijacijskog faktora rasta 15 (GDF-15), katestatina, adropina, galektina-3 i mikroRNA (76, 78, 79). CA-125 dobro je etablirani marker praćenja karcinoma jajnika, no ovaj glikoprotein, proizvod mezotelnih stanica, pokazao se i kao odličan pokazatelj kongestije i upalnog statusa kod pacijenata s akutnim HF-om te dobar prognostički parametar i marker praćenja terapijskog odgovora diureticima (80-82). Također CA-125 kod akutnog HF-a snažno korelira sa stupnjem desnostranog zatajenja srca te je bolji prediktor nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda od standardno korištenih natriuretskih peptida (83). sST2 se oslobađa u cirkulaciju kao odgovor na kongestiju te djeluje protuupalno i antifibrotički, te također predstavlja snažni prediktivni čimbenik smrtnosti u akutnom i kroničnom HF-u (84, 85). Mjerenje samo jednom povišene vrijednosti sST2 > 35 ng/mL tijekom hospitalizacije zbog HF-a, upozorava na visoki rizik smrtnosti te se savjetuje intenziviranje liječenja (86). Prednost sST2 naspram natriuretskih peptida leži u neovisnosti o dobi i komorbiditetima poput bubrežne insuficijencije, a pokazao se i kao potentni prognostički marker u kombinaciji s NTproBNP-om kod pacijenata s HFpEF (87, 88). Katestatin, supresor adrenergične aktivnosti, kao i sST2, predstavlja snažni prognostički faktor težine te ishoda kod akutizacije kroničnog HF (89, 90). Adropin, peptidni hormon proizveden primarno u jetri, važan je regulator vaskularnog endotela posredovano endotelnom NOS te predstavlja važnu protektivnu ulogu u srčanom remodeliranju preko supresije upale te potpore energetske metabolizmu (91, 92). Recentna studija pokazala je više razine adropina u dijabetičara s kroničnim HF liječenih dapagliflozinom, te predstavila adropin kao prediktivni faktor hemodinamskog učinka SGLT2-inhibitora, neovisan o NT-proBNP-u (92).

#### **1.4.2. Ehokardiografija u dijagnostici zatajivanja srca**

Ehokardiografija predstavlja ključnu pretragu u postavljanju dijagnoze zatajivanja srca. Koristi se u fenotipizaciji pacijenata s zatajivanjem srca u ovisnosti o EF, te diferencijaciji etiologije

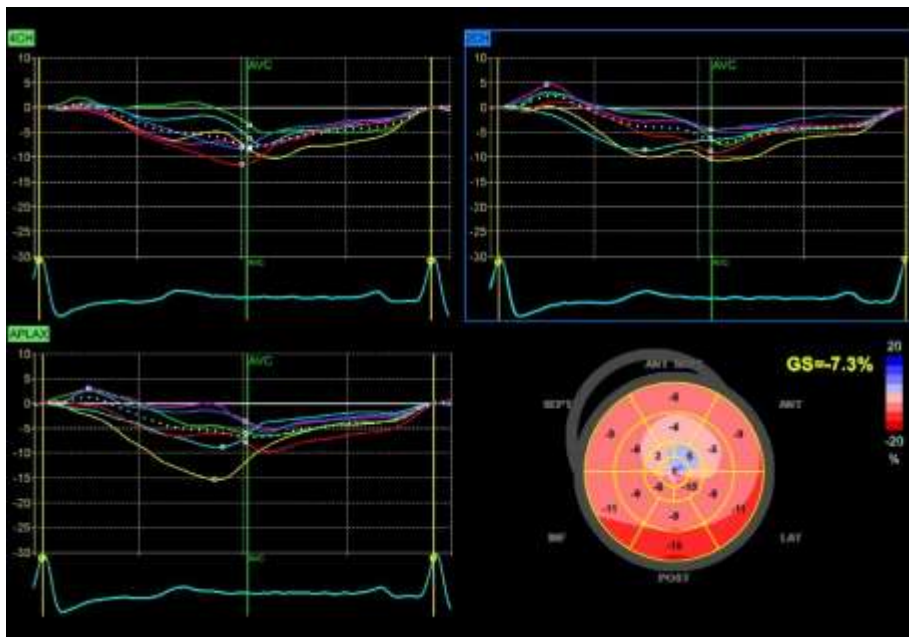
zatajivanja srca (**Slika 5**). Ehokardiografskom evaluacijom dobivamo uvid u srčanu geometriju mjerenjem dimenzija stijenki, dijametara srčanih šupljina, volumena na kraju dijastole i sistole, kako klijetki tako i atrijsa. Također daje nam uvid u valvularnu morfologiju i funkciju, neinvazivno i neposredno mjeri tlakove punjenja klijetki, atrijsa te tlaka u plućnoj arteriji. Ehokardiografija nam daje važnu informaciju o sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji miokarda. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, ekvivalent sistoličke funkcije lijeve klijetke predstavlja istisna frakcija koja se mjeri neinvazivno, putem dvodimenzionalne metode diskova (eng. *Simpson-biplane*) (93). Tehnika se temelji na ocrtavanju endokardijalnih rubova s isključenjem papilarnih mišića, pri čemu se automatski mjeri 20 ravnina volumena (diskova) uz uzdužnu os lijeve klijetke. Softver tada automatski izračunava istisnu frakciju s krajnjim sistoličkim i dijastoličkim volumenom iz dvije projekcije (apikalne četiri šupljne i apikalne dvije šupljine, koje su međusobno okomitih ravnina snimanja). Iako je ovakvo mjerenje istisne frakcije općeprihvaćeno zbog široke primjenjivosti i dostupnosti, te je neovisno o tjelesnoj masi ili rasi pacijenta, ipak ima brojne nedostatke (3). Mjerenje je neprecizno zbog ovisnosti o volumnu i tlačnom opterećenju te srčanoj frekvenciji. Također je ovisno o kutu snimanja projekcija iz kojih se izračunava, pri čemu rotacijom sonde iz jedne u drugu ravninu dolazi i do minimalne promjene uzdužne osi koja je važna u automatskom izračunavanju volumena (engl. *Forshortening*). Potrebno je uzeti u obzir da je i samo snimanje projekcija za mjerenje istisne frakcije ponekad izazovno zbog konstitucije pacijenta. Nadalje, ima visoku interopservacijsku i intraopservacijsku varijabilnosti pa ponavljanja mjerenja mogu varirati 5-8% što u klasičnoj podjeli fenotipova pacijenata s HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF i HF<sub>p</sub>EF može igrati važnu ulogu u daljnjem praćenju i prognozi (3, 10). Također, normalne vrijednosti istisne frakcije više su u žena nego u muškaraca (3). Kako je i ranije spomenuto istisna frakcija odražava volumetrijsku funkciju miokarda, a ne reflektira stupanj mioцитnog skraćivanja tijekom sistole, te ne daje direktni uvid u kontraktilnu funkciju miokarda (10). Uzevši u obzir sve nabrojene nedostatke, razvile su se nove ehokardiografske tehnike kako bi se sistolička funkcija lijeve klijetke točnije kvantificirala.

Za potpuno razumijevanje kontraktilne funkcije potrebno je poznavati histološku građu kontraktilnih vlakana klijetki. Lijeva klijetka (LK) sastavljena je od endokardijalnih i epikardijalnih uzdužnih vlakana i srednjeg sloja cirkumferentnih vlakana. U sistoli skraćivanjem uzdužnih vlakana, skraćuje se ravnina lijeve klijetke bazalno prema srčanom vrhu, dok skraćivanje cirkumferentnih vlakana uzrokuje kontrakciju prema šupljini i radijalno zadebljanje stijenki. Istisna frakcija LK reflektira volumetrijsku funkciju, no u situacijama poput ishemijskog oštećenja ili povećanog tlačnog opterećenja nastupa prvo oštećenje subendokardijalne uzdužne funkcije. U početku cirkumferentna vlakna preuzimaju kompenzacijsku ulogu i održavaju EF i dalje urednom, iako dio sistoličkog kontraktilnog aparata nije u funkciji. Zadnjih desetak godina, „*speckle tracking*“ ehokardiografska



(STE) tehnika omogućila je kvantifikaciju funkcije svakog od miokardnih slojeva te omogućuje procjenu miofibrilne deformacije u sve tri prostorne ravnine. Uzdužna deformacija podrazumijeva skraćivanje LK u dugoj osi te se za procjenu koriste ehokardiografske snimke iz 3 ravnine (apikalni prikaz četiri-, dvije- i tri-šupljine). Cirkumferentna deformacija podrazumijeva redukciju šupljine tijekom srčanog ciklusa, dok radijalna deformacija podrazumijeva zadebljanje stijenke LK duž radiusa. I cirkumferentna i radijalna defromacija mjere se iz kratke parasternalne osi. Važno je napomenuti da uz opisanu kontrakciju u tri ravnine, zbog miofibrila postavljenih poput zavojnice kontrakcija se vrši i uz rotaciju u uzdužnoj osi gdje se srčani vrh rotira u smjeru suprotnom od kazaljke na satu, a baze LK u smjeru kazaljke na satu. Tijekom dijastole, rotacija u suprotnom smjeru dovodi do stvaranja sukcijskih tlakova odgovornih za rano punjenje lijeve klijetke (94).

STE je ehokardiografska tehnika, neovisna o kutu snimanja, temeljena na 2D-prikazu sive skale deformacije miokarda gdje pojedinačni „speckles“ predstavljaju svijetle markere rasapa ultrazvučnog signala od tkivo miokarda. STE-softver automatski prati zabilježene markere tijekom srčanog ciklusa i prati njihove akustične pokrete (engl. *Frame-by-Frame*). Deformacija (engl. *Strain*) predstavlja postotak promjene duljine miokarda (skraćenje/izduživanje) tijekom vremenskog perioda, dok brzina deformacije (engl. *Strain Rate*) je brzina deformacije kroz vrijeme (94). U konačnici izračunava se prosječna vrijednost deformacije cijele klijetke zajedno s pojedinačnim segmentalnim deformacijama koje se iskazuju pomoću krivulja te sumirano u obliku mete (engl. „bull's eye“) s prikazom 17 segmenata stijenke LK (Slika 6) (94).



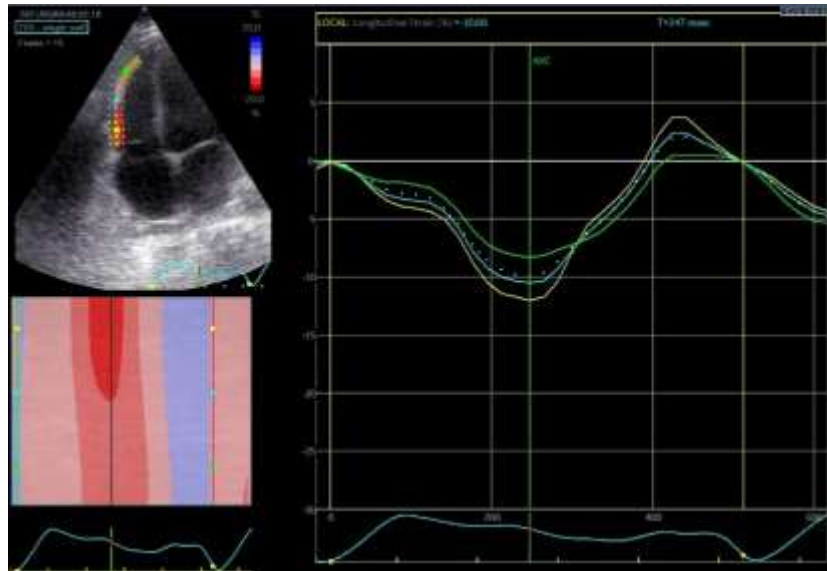
**Slika 6.** Autorska slika. Krivulje segmentalnih deformacija mjenjenih u prikazu četiri šupljine (4CH); prikazu dvije šupljine (2CH); prikazu tri šupljine (APLAX), prikaz mete 17- pojedinačnih vrijednosti uzdužne deformacije lijeve klijetke s prosječnom vrijednosti globalne deformacije – žutom bojom.

Kako je procjena sistoličke funkcije lijeve i desne klijetke od interesa u naslovnom istraživanju detaljni prikaz metodologije snimanja i izračunavanje varijabli od interesa prikazana je u odjeljku Metodologija. Do sada se STE tehnika najčešće koristila u mjerenju globalne uzdužne deformacije lijeve klijetke (engl. *Left Ventricular Global Logitudinal Strain*, LV GLS). Normalne vrijednosti teže je definirati obzirom da različiti softverski programi variraju u mjerenjima, no za uredne vrijednosti LV GLS- a uzima se vrijednost -19 % i dalje negativnije vrijednosti od apsolutne nule (95). Važnost LV GLS jest u preciznijoj procjeni nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda od istisne frakcije, te detekciji ranih abnormalnosti kontraktiliteta kao pretkazatelja sistoličke disfunkcije (95). Danas LV GLS igra važnu ulogu u kardioonkologiji gdje redovito praćenje pacijenata koji primaju kemoterapiju može ukazati na razvoj kardiotoksičnosti kemoterapeutika unatoč očuvanoj EF (96). Također LV GLS se koristi u procjeni oštećenja miokarda kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom i mitralnom insuficijencijom (97). Brojne su kliničke primjene LV GLS-a poput predikcije ishoda nakon infarkta, uspjeha revaskularizacije, procjene srčane vijabilnosti i ishemije, gdje posebno dobru točnost iskazuje u distribucijskom području lijeve silazne koronarne arterije, ali i u otkrivanju bolesti nakupljanja poput Fabyjeve bolesti i amiloidoze ili pak diferencijaciji između hipertrofične kardiomiopatije od hipertenzivne bolesti srca (94). Odličnu prognostičku ulogu LV GLS pokazao je i u praćenju terapijskog odgovora kod resinkronizacijske terapije ali i temeljne terapije za zatajivanje srca.

Ehokardiografska procjena sistoličke funkcije desne klijetke dodatni je izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi zbog otežanih projekcija snimanja i kompleksne anatomije (98, 99). Za razliku od stijenke LK koja je izložena većem tlačnom opterećenju, stijenka DK je hipertrabekulirana i upola tanja (normalna debljina < 5mm). Histološki, slobodna stijenka DK sastoji se od površinskog (subepikardijskog) cirkumferentnog sloja miofibrila koji formiraju zajednički mišićni put s lijevom klijetkom. Na srčanom vrhu taj mišićni sloj prelazi spiralno u duboki (subendokardijalni) sloj uzdužnih miofibrilnih vlakana usmjerenih od baze prema srčanom vršku i odgovoran je za do 80% kontrakcije DK. Kombinacija mišićnih vlakana rezultira u kontrakciji desne klijetke u tri ravnine: uzdužna kontrakcija trikuspidnog prstena prema srčanom vrhu, radijalna kontrakcija slobodne stijenke DK te anteroposteriorno skraćivanje uslijed izbočenja interventrikulskog septuma u DK tijekom kontrakcije lijeve klijetke (100, 101). Kontrakcija LK uzrokuje do 40 % kontrakcije DK uslijed anteroposteriornog skraćivanja kontrakcijom interventrikulskog septuma. Upravo interventrikularna međuovisnost smatra se jednim od mehanizama disfunkcije DK uslijed disfunkcije lijeve klijetke, zajedno s razvojem plućne hipertenzije i porasta tlačnog opterećenja na DK u sklopu lijevostranog popuštanja (102).

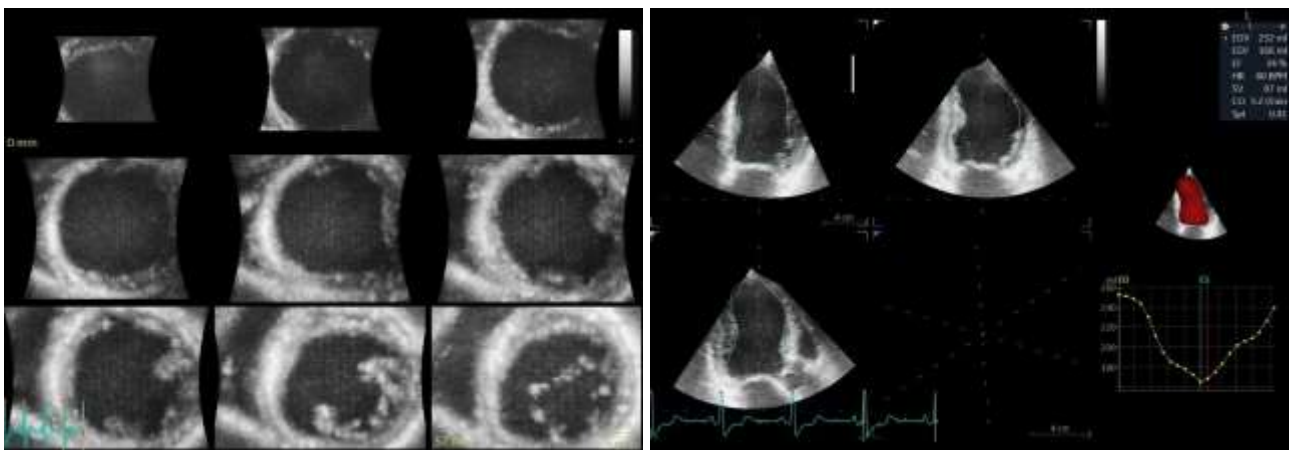
Važnost točne procjene sistoličke funkcije DK jest u dokazanoj prognostičkoj ulozi u pacijenata sa zatajivanjem srca, kao i u pacijenata s ishemijskom bolesti srca, plućnom hipertenzijom ili nakon kardiokirurških operacija (103-105). Konvencionalno, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, procjena sistoličke funkcije DK vrši se preko procjene uzdužne kontrakcije desne klijetke pomoću sistoličkog pomaka lateralnog trikuspidnog prstena (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, TAPSE) mjeren jednodimenzionalno (M-mode) te maksimalne sistoličke brzine kretanja trikuspidnog prstena (eng. *Tricuspid Lateral Annular Systolic Velocity*, s' - val) mjerene pomoću tkivnog Doplera. Nedostatak ovakve procjene sistoličke funkcije DK je što su mjerenja bazirana na deformaciji bazalnog dijela slobodne (lateralne) stijenke DK, a ne cijele duljine stijenke. Uvid u radijalnu kontrakciju DK mjerimo preko frakcijske promjene površine (engl. *Fractional Area Change*, FAC) desne klijetke. Iako najčešće korišteni u svakodnevnoj kliničkoj praksi navedeni parametri procjene sistoličke funkcije DK jako su ovisni o volumnom i tlačnom opterećenju te kutu snimanja. Normalne vrijednosti TAPSE-a su sistolički pomak trikuspidnog prstena > 17 mm, brzina s'-vala > 10 cm/s dok se urednim FAC smatra promjena površine u sistoli > 35 % (98, 100).

STE procjena uzdužne deformacije slobodne stijenke DK predstavlja bolju procjenu sistoličke funkcije DK uz snažniju prognostičku ulogu naspram spomenutih konvencionalnih parametara (100, 102). Razlikuje se mjerenje globalne uzdužne defomacije desne klijetke (RV GLS) koja u izračun uzima i deformaciju interventrikulskog septuma, te uzdužna deformacija slobodne stijenke DK (engl. *Right Ventricular Free Wall Strain*, RV FWS) (**Slika 7**). U HFrEF pacijenata veću prediktivnu vrijednost nepovoljnih ishoda ima RV FWS nego li RV GLS (106). Nadalje, u HFrEF pacijenata samo je RV FWS pokazao neovisnu prediktivnu ulogu naspram TAPSE, FAC i s' u predikciji kardiovaskularne smrtnosti i hospitalizacija (107, 108). U pacijenata s uznapredovanim zatajenjem srca nakon ugradnje mehaničke cirkulacijske potpore granična vrijednost RV FWS > -9,6% bila je neovisni marker zatajenja DK, dok TAPSE nije pokazao prediktivne vrijednosti (100). Dodatni značaj RV FWS je snažna korelacija sa stupnjem miokardne fibroze DK u pacijenata s HFrEF (100, 104, 109). Važnost mjerenja RV FWS u HFrEF pacijenta je dokazana snažnija predikcija nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda naspram LV GLS (102, 110). Prediktivna vrijednost RV FWS pokazala se značajna naspram konvencionalnih parametara i u pacijenata s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) gdje je vrijednost RV FWS > -19,4 % predstavljala graničnu vrijednost predikcije nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda (100, 111). Herdegree i suradnici pokazali su i važnu ulogu RV FWS u terapijskom praćenju pacijenata s PAH, pri čemu je poboljšanje RV FWS za > 5 % imalo 7 puta manju smrtnost u četvrogodišnjem praćenju (112). U pacijenata sa sistemskom sklerozom, RV FWS bio je značajno niži naspram vrijednosti u kontrolnoj skupini, dok se razlike nisu očitovale u konvencionalnim metodama (100).



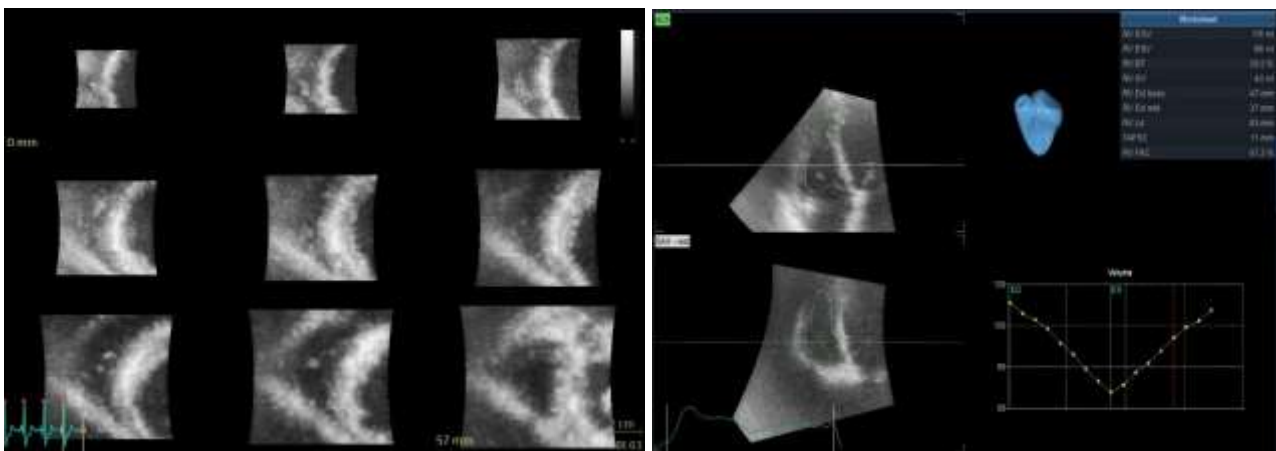
**Slika 7.** Autorska slika. Prikaz izračuna uzdužne deformacije slobodne stijenke desne klijetke (RV FWS). Na lijevoj strani slike prikaz regije interesa u tri segmenta (žuto-bazalni, plavo-srednji i zeleno- apikalni dio slobodne stijenke DK). Desna strana slike: prikaz krivulja uzdužne deformacije u srčanom ciklusu za svaki segment stijenke (žuto-bazalni, plavo-srednji i zeleno- apikalni dio slobodne stijenke DK s prosječnom vrijednošću- isprekidana linija).

Daljnji napredak u ehokardiografskoj evaluaciji srčane funkcije nastupio je razvojem trodimenzionalne ehokardiografije koja nadilazi geometrijske nedostatke standardnih metoda (10). Pretraga je visoko reproducibilna te omogućava kvantifikaciju klijetke koristeći sonde širokog kuta pri čemu se iz jedne osi snimaju sve 3 ravnine srca što smanjuje vjerojatnost pogreške (93). 3D-kvantifikacija volumena i istisne frakcije lijeve klijetke pokazala je snažnu korelaciju s CMR-om (113). U usporedbi s tradicionalno mjerenom 2D-EF, trodimenzionalna procjena istisne frakcije lijeve klijetke (3D LVEF) mnogo je preciznija zbog manje ovisnosti o kutu snimanja (**Slika 8**) (114, 115).



**Slika 8.** Autorska slika. Lijeva slika- prikaz devet podvolumena lijeve klijetke kroz četiri srčana ciklusa (EKG u donjem dijelu slike). Desna slika prikaz automatski izmjenjenih vrijednosti krajnjih sistoličkih i dijastoličkih volumena i istisne frakcije lijeve klijetke uz 3D rekonstrukciju lijeve klijetke (crvene boje).

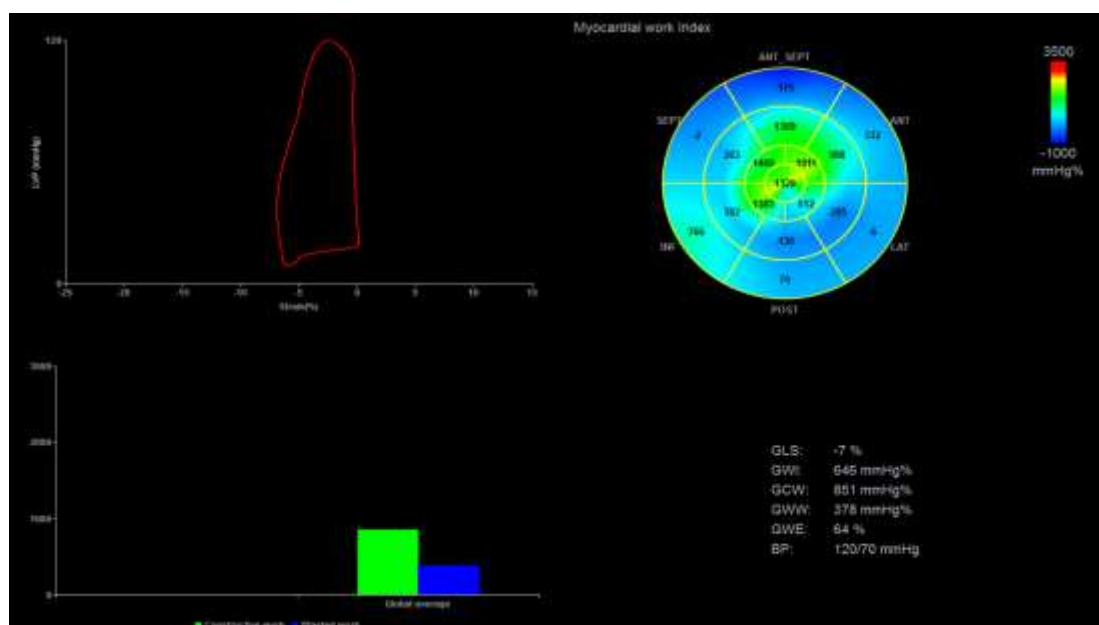
Procjena istisne frakcije DK dvodimenzionalno zbog konusnog, triangularnog oblika nije pouzdana. Istisna frakcija desne klijetke mjerena 3D-ehokardiografijom usporediva je sa zlatnim standardom CMR-om te predstavlja snažni prediktivni parametar smrtnosti i velikih kardiovaskularnih događaja (116-118) (**Slika 9**). Granična vrijednost u predikciji negativnih ishoda mjerena CMR je vrijednost RVEF < 45 % (119). Prediktivna vrijednosti 3D RVEF nadilazi standardno mjerene TAPSE, s' i FAC (120, 121). Pacijenti s dilatacijskom kardiomiopatijom i s očuvanom LVEF uz reduciranu RVEF imaju značajno goru prognozu od pacijenata s reduciranom LVEF i očuvanom RVEF (116, 122). Surkova i suradnici pokazali su da reducirana vrijednost 3D RVEF nosi visok rizik smrtnosti neovisno o vrijednosti LVEF (123).



**Slika 9.** Autorska slika. Lijeva slika- prikaz devet podvolumena desne klijetke kroz četiri srčana ciklusa (EKG u donjem dijelu slike). Desna slika prikaz automatski izmjenjenih vrijednosti krajnjih sistoličkih i dijastoličkih volumena i istisne frakcije desne klijetke uz 3D rekonstrukciju desne klijetke (plave boje).

Najnovija ehokardiografska tehnika je mjerenje srčanog rada (engl. *Myocardial Work*, MW). MW se mjeri neinvazivno iz površine petlje „tlak-deformacije“ (engl. *Pressure-Strain Loop*, PSL) (**Slika 10**). Od kada je Russell sa suradnicima 2012. godine ukazao na dobru korelaciju invazivno mjerenih PVL s neinvazivno mjerenom PSL kao ekvivalentu srčanog rada ova tehnika dobiva na važnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi (124). Istraživanja su potvrdila da MW reflektira regionalni metabolizam glukoze lijeve klijetke, usporediv s 18-fluorodeoksiglukoza pozitron emisijskom tomografijom (PET) (124, 125). Evaluacija srčanog rada kao ekvivalenta sistoličkoj funkciji lijeve klijetke temelji se na kombinaciji naknadnog opterećenja i deformacije lijeve klijetke. Naknadno opterećenje predstavlja vrijednost nadlaktično mjenjenog arterijskog tlaka, uz uvjet da ne postoji opstrukcije u izlaznom traktu lijeve klijetke niti aortne stenoze. Novija istraživanja nadilaze navedene prepreke u mjerenju vrijednosti naknadnog tlačnog opterećenja, pri čemu se vrijednosti nadlaktično mjenjenog arterijskog tlaka dodaje srednji gradijent nad aortnom valvulom (126). Takav princip korekcije vrijednosti naknadnog opterećenja potvrdili su Jain i suradnici, s postizanjem dobre

korelacije invazivno mjerenim sistoličkim tlakovima lijeve klijetke. Također, ista skupina istraživača je pokazala da u pacijenata s aornom stenozom nakon učinjene transkateterske ugradnje aornog zaliska (engl. *Transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) dolazi do poboljšanja vrijednosti srčanog rada odmah nakon implatacije valvule (126). No, važno je naglasiti da je ovakvu korekciju mjerenja naknadnog opterećenja tek potrebno potvrditi u većim kliničkim istraživanjima, stoga pacijente s aornom stenozom ili mehaničkom valvulom nismo uključivali u naslovno istraživanje. Mjerenje vrijednosti deformacije lijeve klijetke temelji se na ranije opisanoj tehnici STE-a s izračunom LV GLS-a. Kako bi se izračunao srčani rad potrebno je na radnoj stanici uz mjerenja LV GLS i arterijskog tlaka odrediti faze srčanog ciklusa tj. trenutka zatvaranja i otvaranja mitralne i aortne valvule. Navedeno se može uraditi iz projekcije tri šupljine uz vizualno praćenje faza srčanog ciklusa sinkronizirano s elektrokardiogramom ili pomoću doplerskog protoka kroz aortnu i mitralnu valvulu. U konačnici, softver automatski izračunava petlju „tlaka-deformacije“ i metu (engl. „*bull's eye*“) sa 17-segmentnim prikazom pojedinačnih vrijednosti indeksa srčanog rada (engl. *Global Work Indeks*, GWI) i globalne srčane učinkovitosti (engl. *Global Work Efficiency*, GWE) uz odnos globalnog konstriktivnog (engl. *Global Constrictive Work*, GCW) i globalnog izgubljenog rada (engl. *Global Wasted Work*, GWW) (Slika 10) (127).



**Slika 10.** Autorska slika. Lijeva strana slike, gore- krivulja petlje tlaka-deformacije („*pressure-strain loop*“); dolje- brojčani prikaz odnosa konstriktivnog i izgubljenog rada. Desna strana slike, gore- prikaz 17-segmentne mete („*bull's-eye*“) pojedinačnih segmentalnih vrijednosti indeksa srčanog rada; dolje- vrijednosti inicijalnih parametara LV GLS ( engl. *Left Ventricular Global Longitudinal Strain*) i BP (engl. *Blood Pressure*)- arterijski tlak uz automatski izmjerene vrijednosti globalnog indeksa srčanog rada (engl. *Global Work Indeks*, GWI), globalnog konstriktivnog rada (engl. *Global Constrictive Work*, GCW), globalnog izgubljenog rada (engl. *Global Wasted Work*, GWW) i globalne srčane učinkovitosti (engl. *Global Work Efficiency*, GWE).

GWl predstavlja srčani rad tijekom sistole i izračunava se kao period od zatvaranja mitralne valvule do njenog ponovnog otvaranja tj. period izovolumne kontrakcije, ejskcije i izovolumne relaksacije. GCW predstavlja srčani rad koji pridonosi funkciji srčane pumpe tj. skraćivanje miocita tijekom sistole, te izduživanje tijekom izovolumne relaksacije. GWW je izgubljeni rad koji zapravo ne pridonosi sistoli i predstavlja izduživanje miocita tijekom sistole i skraćenje tijekom izovolumne relaksacije pri čemu se kontrakcija vrši nakon zatvaranja aortne valvule. Navedeni parametri (GWl, GCW i GWW) izračunavaju se iz petlje „tlaka-deformacije“ u mmHg%. GWE predstavlja omjer konstriktivnog rada (GCW) sa sumom konstriktivnog i izgubljenog rada (GCW + GWW) te se izražava kao postotak (%) (128). Normalne vrijednosti parametara srčanog rada izvedene su iz dvije velike kohorte kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije redom GWl 2209 ± 307 mmHg%, GCW 2430 ± 351 mmHg% te median GWW 74 (54-101) mmHg% uz GWE 96 (95-97) % (129, 130). Razlike u spolu pokazale su nešto više vrijednosti GWl-ja u žena starijih od 45 godina dok u ostalim parametrima nije bilo razlike u spolu. Što se dobi tiče, vrijednosti GWW-a rastu s dobi što posljedično smanjuje vrijednosti GWE-a, dok GWl i GCW pokazuju tek blagi porast s dobi starijom od 45. godina (127, 130).

Kako je već ranije spomenuto, sistolička funkcija se i dalje najčešće procjenjuje mjerenjem istisne frakcije, te zadnjih nekoliko godina mjerenjem vrijednosti LV GLS-a. No, ove tehnike ovise o tlačnom opterećenju. Tehnika MW-a je neovisna o kutu snimanja, kao i o volumnom ili tlačnom opterećenju (131). Srčani rad ovisi o kontrakciji miofibrila svakog pojedinog segmenta lijeve klijetke. Mjerenje parametara MW-a mnogo je osjetljivije za procjenu sistoličke funkcije lijeve klijetke od istisne frakcije i LV GLS-a (132). Nadalje, još jedna od prednosti MW-a je detekcija segmentalne fibroze miokarda u ranim fazama kada ni EF ni LV GLS ne upućuju na segmentalne promjene (127, 131, 133).

U zdravih pojedinaca, vrijednost GWW-a je neznčajna, obzirom da predstavlja izgubljeni rad koji ne pridonosi sistoli. U patološkim stanjima kao u disinkroniji, kardiomiopatijama, valvularnim bolestima ili blokovima provođenja, određeni segmenti miokarda vrše kontrakciju protiv zatvorene aortne valvule, čime vrijednost GWW-a raste, a GWE-a posljedično pada. Prva klinička kvantifikacija parametara srčanog rada, bila je u pacijenata s resinkronizacijskom terapijom pri čemu se u slučaju dobrog odgovora na ugrađeni CRT, vrijednost svih parametara MW-a popravljala (124). Time se MW predstavio kao potencijalni ehokardiografski parametar za distinkciju pacijenata koji će povoljno odgovoriti na resinkronizacijsku terapiju. Bazalno mjerene više vrijednosti GCW-a, kao kontraktilne rezerve, predviđaju bolji odgovor na CRT (134). Novije istraživanje s pacijentima oboljelih od COVID-19 infekcije pokazalo je značajnu redukciju vrijednosti GWl-ja unatoč očuvanoj EF i LV GLS-u, čime se mjerenje srčanog rada pokazalo kao osjetljiviji parametar u detekciji srčanih

komplikacija (zatajivanja srca, miokarditisa, perikarditisa) u oboljelih od koronavirusa (135). Rastući broj istraživanja ukazuje da mjerenje GWI-ja ima važnu prediktivnu ulogu u prognozi pacijenata s HF kao i farmakoterapijskom odgovoru u zatajivanju srca (128). Pacijenti sa zatajivanjem srca uz vrijednosti GWI < 500 mmHg% imali su značajno više vrijednosti NT-proBNP-a, niže vrijednosti EF-a i LV GLS-a uz veće krajnje dijastoličke volumene od pacijenata sa vrijednošću GWI-a > 1000 mmHg% (136). U pacijenata s uznapredovalim zatajenjem srca, vrijednosti GWI < 455 mmHg% i GCW < 530 mmHg% činile su granične vrijednosti predikcije smrtnog ishoda (137). Wang i suradnici su pak dokazali da je GWI < 750 mmHg% u HFrEF pacijenata granična vrijednost pri kojoj dolazi do značajno više hospitalizacija zbog zatajivanja srca, kao i smrtnosti zbog svih uzroka (138). Važnu ulogu MW ima i u detekciji i prognozi ishemijske bolesti srca. U pacijenata s infarktom miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI), segmentalno reducirani GWI predviđao je okludiranu koronarnu arteriju unatoč očuvanoj EF i LV GLS-u i bez regionalnih ispada kontraktilnosti (139). Također u pacijenata s koronarnom bolešću samo jedne koronarne arterije, u mirovanju je MW bio osjetljiviji u detekciji subkliničke koronarne bolesti od LV GLS-a i pri očuvanoj EF (140). Svi parametri MW bili su reducirani u segmentalnoj regiji okludirane koronarne arterije (141). Istraživanja u pacijenata s infarktom miokarda s ST-elevacijom (engl. *ST-Elevation Myocardial Infarction*, STEMI) pokazala su reducirane vrijednosti svih parametara MW-a pri čemu je GCW najbolji parametar u predikciji oporavka nakon revaskularizacije. Inicijalno reducirane vrijednosti GCW-a predviđale su i veću stopu komplikacija nakon infarkt miokarda (142-144). U slučaju kardiomiopatija poput hipertrofične kardiomiopatije ili amiloidoze, parametri GWI-ja, GCW-a i GWE-a bili su značajno reducirani uz povećane vrijednosti GWW-a (145, 146). U HFrEF pacijenata kojima je učinjen popravak mitralnog zaliska (eng. *Mitral Valve Transcatheter Edge-To-Edge Repair*, MV TEER; MitraClip) uslijed sekundarne mitralne insuficijencije, nakon praćenja od godine dana, pokazala se granična vrijednost GCW > 846 mmHg% kao osjetljiv i specifičan parametar u predikciji reverznog remodeliranja miokarda. Uključivanjem mjerenja MW-a kod kandidata za ugradnju MitraClip-a omogućena je bolja selekcija pacijenata koji će imati benefit od navedene procedure (127, 147). Tehnika MW-a trenutno je dostupna samo u General Electric (GE) Medical System ultrazvučnim softverima, no time rezultati objavljenih istraživanja imaju manju vjerovatnost odstupanja od predloženih referentnih vrijednosti, a i više istraživanja potvrdilo je visoku reproducibilnost s vrlo malom intra- i interopsevacijskom varijacijom (127, 128).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi pri procjeni sistoličke funkcije lijeve i desne klijetke, važna je procjena postojanja plućne hipertenzije (PH) koja se definira kao srednji plućni arterijski tlak veći od 20 mmHg. Zlatni standard u dijagnozi PH je desnostrana kateterizacija srca s invazivnim mjerenjem



tlaka. Ehokardiografski PH se procjenjuje neposredno, uzevši u obzir prisutnost trikuspidne regurgitacije (TR) uz vršnu brzinu regurgitirajućeg mlaza veću od 2,8 m/s procjenjeno kontinuiranom doplerom. Upravo iz maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije (TR Vmax) pomoću formule  $[4 \times TR \times Vmax^2]$  moguće je izračunati maksimalni transvalvularni gradijent tlaka TR (TR maxPG) Također treba uzeti u obzir i vrijednosti TAPSE-a, s'- vala i FAC-a desne klijetke koji su u slučaju PH reducirani. Uz to u slučaju plućne hipertenzije dolazi do reduciranog akceleriranog vremena nad plućnom arterijom mjereno pulsni doplerom. Retrogradnim prijenosom povećanog tlaka u plućnoj cirkulaciji dolazi do dilatacije desne klijetke, s potiskivanje interventrikulskog septuma prema lijevoj klijetki uz daljnju dilataciju desnog atrija i donje šuplje vene (148).

Prema zadnjim ESC smjernicama za dijagnostiku i liječenje plućne hipertenzije iz 2022. godine, na važnosti dobiva i ehokardiografsko mjerenje omjera TAPSE-a i sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji (engl. *Systolic Pulmonary Artery Pressure*, SPAP). TAPSE/SPAP predstavlja neinvazivno mjerenje ventrikulsko-arterijske sprege desne klijetke te time daje točniju procjenu kontraktilne funkcije desne klijetke (148, 149). Vrijednosti omjera  $< 0.55$  mm/mmHg ukazuju na moguće postojanje plućne hipertenzije (148), a prema Tello i suradnicima vrijednosti  $< 0.32$  mm/mmHg ukazuju na značajno lošije ishode kod pacijenata s plućnom hipertenzijom naspram onih s većim TAPSE/SPAP omjerom (150).

Osim ehokardiografije, od velike važnosti u dijagnostici zatajivanja srca je magnetska rezonanca kojom također kvantificiramo srčanu morfologiju i funkciju. Preporučena je u slučaju loših akustičnih ehokardiografskih prozora te u karakterizaciji miokardnog tkiva u suspektoj infiltrativnoj bolesti (Fabryjevoj bolesti, amiloidozi, sarkoidozi, hemokromatozi), miokarditisu i spužvastoj (non-compaction) kardiomiopatiji (klasa preporuke IC) (2). Dodatnu ulogu CMR ima u diferencijaciji ishemijske i neishemijske etiologije pomoću kasnog nakupljanja gadolinskog kontrasta (klasa preporuke IIa) (2, 4). Dodatne pretrage koje pomažu u diferencijaciji etiologije HF uključuju invazivnu koronarnu angiografiju kada pacijenti unatoč OMT razviju ventrikulske aritmije ili perzistira angina pectoris (klasa preporuke IB) ili se u HFrEF pacijenata postavi sumnja na ishemiju neinvazivnim tehnikama poput ergometrije, CT-angiografije ili perfuzijskom scintigrafijom.

Nadalje, u etiološkoj dijagnostici HF-a od važnosti je i desnostrana kateterizacija srca, stres ehokardiografija kao i scintigrafija srca pirofosfatom u slučaju sumnje na transtiretinsku amiloidozu. U slučaju fulminantnog zatajivanja srca primjenjuje se endomiokardna biopsija (preporuka klase IIA/C) (2).

## 1.5. Liječenje zatajivanja srca

Posljednjih nekoliko godina, uvidom u epidemiološke značajke zatajivanja srca koje naglašavaju rastuću stopu prevalencije i incidencije, ali i dalje visoku stopu smrtnosti i hospitalizacija, ne čudi veliki broj istraživanja novih terapijskih mogućnosti. Dakako, cilj u terapiji zatajivanja srca je smanjenje stope smrtnosti i rizika hospitalizacija zbog zatajivanja srca, ali i poboljšanje simptomatologije i funkcionalnog kapaciteta. Terapija se tako može podijeliti na onu usmjerenu na prevenciju razvoja HF-a, s ciljem što bolje kontrole rizičnih čimbenika (stadij A HF-a), te terapiju u HFrEF pacijenata sa razvijenom strukturnom i/ili funkcionalnom bolešću srca (stadij B-D zatajivanja srca). Terapija u HFrEF pacijenata je usmjerena ovisno o NYHA funkcionalnom razredu od asimptomatskih (NYHA I) gdje je cilj neurohumoralna blokada s prevencijom srčanog remodeliranja i progresije bolesti do simptomatskih HFrEF pacijenata (NYHA II-IV) s ciljem smanjenja retencije tekućine uz usporavanje progresije bolesti i prevencija nepovoljnih ishoda korištenjem OMT-a sve do naprednih mjera liječenja zatajivanja srca (15).

Komorbidity igraju važnu ulogu u razvoju i/ili pogoršanju zatajivanja srca stoga je potrebna adekvatna i pravovremena kontrola istih. U kontroli šećerne bolesti potrebno je koristiti lijekove s dokazanim kardiovaskularnim benefitima poput agonista receptora glukagonu sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonist*, GLP-1A), dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4) inhibitora i SGLT2-inhibitora, te svakako izbjegavati tiazolidindione koji pogoršavaju kardiovaskularne ishode. Nadalje, važna je adekvatna kontrola arterijske hipertenzije, bubrežnog popuštanja, KOPB-a te elektrolitno-metaboličkog disbalansa (poput tireotoksikoze, hipotireoze). Važna je i kontrola anemije, definirane s vrijednošću hemoglobina < 130 g/L u muškaraca ili < 120 g/L u žena, koja pogoršava simptome zatajivanja srca i povećava stopu hospitalizacija kao i smrtnosti. U slučaju sideropenične anemije definirane s vrijednošću feritina < 100 µg/L ili je vrijednost 100-299 µg/L ali uz saturaciju transferina < 20 %, u pacijenata s HFrEF-om, preporuka IIa prema ESC smjernicama je parenteralna nadoknada željezo-karbosimaltozom (2, 15). Nadalje, potrebno je provoditi i nefarmakološke preventivne higijensko-dijetske mjere poput kontrole tjelesne težine, restrikcije unosa soli (2-3 g Na<sup>+</sup> dnevno), uz prekid pušenja i konzumacije alkoholnih pića.

Prema zadnje važećim ESC smjernicama za liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca iz 2021. godine, četiri skupine lijekova istaknule su se s najvišom preporukom klase IA, te postavile kao temeljna i optimalna medikamentozna terapija (OMT) u HFrEF sa svrhom smanjenja morbiditeta i mortaliteta ali i simptoma zatajivanja srca (2) (**Tablica 1**).

**Tablica 1.** HFrEF terapija prema smjernicama za liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca Europskog kardiološkog društva (izdanje 2021. godine). Zelenom bojom preporučena terapija preporuke klase I, žutom bojom preporuka klase IIa, crvenom bojom preporuka klase IIb (2).

TEMELJNA HFrEF TERAPIJA			
ACEI/ARNI	BB	MRA	SGLT2i
HFrEF TERAPIJA ZA SPECIFIČNE POPULACIJE			
Volumno opterećenje	Diuretici		
Intolerancija na ACEI/ARNI	ARB		
Intolerancija na ACEI/ARB/ARNI ili pacijenti crne rase	Hidralazin- izosorbit dinitrat		
Sinus ritam uz puls > 70/min	Ivabradin		
Fibrilacija atriya	PVI/digoksin/BB/antikoagulantna terapija		
Sinus ritam + BLG s QRS-om $\geq$ 150 ms	CRT-P/D (ICD –ishemijska kardiomiopatija)		
Sinus ritam + BLG s QRS-om 130-149 ms	CRT-P/D (ICD- neishemična kardiomiopatija)		
Koronarna arterijska bolest	CABG		
Aortna stenoza	SAVR/TAVI		
Mitralna regurgitacija	MV TEER		
Anemija (feritin < 100 $\mu$ g/L ili feritin 100-299 $\mu$ g/L uz saturaciju transferina < 20 %)	Parenteralno željezo karboskimaltoza		
Pogoršanje HF-a unatoč OMT-u	Vericiguat		
Uznapredovalo zatajivanje srca	Transplatacija srca /MCS		

**Popis kratica:** ACEI- (engl. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*)- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB- (engl. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB)- antagonist angiotenzinskog receptora tip 1; ARNI- (engl. *Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor*) – inhibitor angiotenzinskog receptora /inhibitor neprilizina; BB- beta blokator; CABG- (engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*) – koronarna arterijska prenosnica; CRT- (engl. *Cardiac Resynchronization Therapy*)- srčana resinkronizacijska terapija; HFrEF- (eng. Heart Failure with reduced Ejection Fraction)- zatajivanje srca sa sniženom istisnom frakcijom; ICD- (engl. *Implantable Cardioverter Defibrillator*)- implatibilni kardioverter defibrilator; MCS- (engl. *Mechanical Circulatory Support*)- mehanička cirkulacijska potpora; MRA- (engl. *Mineralocorticoid Receptor antagonist*)- antagonist mineralokortikoidnih receptora; MV TEER- (engl. *Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair*)- transkateterski popravak mitralne valvule; PVI- (engl. *Pulmonary Vein Isolation*)- izolacija plućnih vena; SAVR- (engl. *Surgical Aortic Valve Replacement*)- kirurška zamjena aotnog zaliska; SGLT2i- (engl. *Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors*)- inhibitori natrij-glukoznog kontrasportera 2; TAVI- (engl. *Transcatheter Aortic Valve Implantation*)- transkateterska implantacija aortnog zaliska;

### 1. ACE-inhibitori, antagonisti angiotenzinskog receptora tip 1 (engl. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB), antagonist angiotenzinskog receptora 1/inhibitor neprilizina (engl. *Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitors*, ARNI)

U HFrEF pacijenata, ACE-inhibitori su prvi pokazali redukciju stope smrtnosti, hospitalizacija zbog HF-a i poboljšanje simptoma. Istraživanja SOLVD i CONSENSUS-1 u zatajivanju srca, kao i istraživanja SAVE i TRACE nakon preboljenog infarkta miokarda, ukazala su na povoljni utjecaj ACE-inhibitora na srčano remodeliranje i redukciju nepovoljnih ishoda kao i poboljšanje simptomatologije. Značajno je naglasiti da je učinak skupine (enalapril, ramipril, trandolapril) bio

izraženiji u simptomatskom zatajivanju srca (NYHA IV) nego u asimptomatskih HFrEF pacijenata (5, 15, 151). Preporukom IA, terapiju ACE-inhibitorima potrebno je uvesti što ranije u pacijenata s HFrEF-om u najnižoj dozi koja se potom postepeno povisuje do maksimalne testirane u kliničkim istraživanjima (2). Zbog istovremene blokade i ACE i kininaze dolazi do veće raspoloživosti bradikinina što kod 10-15 % pacijenata može uzrokovati suhi kašalj ili angioedem. Kod takvih pacijenata preporučena je zamjena ACE-inhibitora s ARB-om. Prema CHARM-Alternative istraživanju s kandesartanom i Val-Heft istraživanju s valsartanom kod simptomatskog zatajivanja srca bilježi se također redukcija nepovoljnih ishoda, neinferiorna ACE-inhibitorima (15, 152). Ipak preporuka klase IB je da se ARB prepisuju pacijentima tek u slučaju intolerancije na ACE-inhibitor ili ARNI (2).

Sakubitril/valsartan predstavlja prvi i zasada jedini lijek skupine ARNI. Svojim dvojnim djelovanjem u omjeru 1:1, inhibira neprilizin pri čemu usporava degradaciju natriuretskih peptida, bradikinina i adrenomedulina, te blokira ATR1 čime sprječava djelovanje angiotenzina II (smanjuje razine aldosterona, sprječava vazokonstrikciju, potiče natriurezu i diurezu). PARADIGM-HF istraživanje u kroničnih HFrEF pacijenata s klasom NYHA II-III, istaknulo je sakubitril/valsartan kao superioran lijek naspram enalapрила, sa značajnom redukcijom kardiovaskularne smrtnosti za 20%, ukupne smrtnosti za 16% i hospitalizacija zbog pogoršanja zatajivanja srca za 21% (153). Naknadne podanalize PARADIGM-HF istraživanja pokazala su da je sakubitril/valsartan superioran enalaprilu u svim dobnim skupinama kao i u cijelom rasponu istisne frakcije < 35 % (154, 155), uz značajnu redukciju rizika iznenadne srčane smrti za 20% i poboljšanje funkcionalnog statusa pacijenata (156). Istraživanje PIONEER-HF u akutno dekompenziranih HFrEF pacijenata pokazalo je bržu i značajniju redukciju vrijednosti NT-proBNP-a sa sakubitril/valsartanom naspram enalapрила (157). U obje navedene studije sigurnost i podnošljivost sakubitril/valsartana bila je jednaka enalaprilu. Osim povoljnog utjecaja na ishode HFrEF pacijenata te biokemijsko i funkcionalno poboljšanje, sakubitril/valsartan pokazao je značajan utjecaj i na srčano remodeliranje u HFrEF pacijenata sa značajnom redukcijom volumena i mase lijeve klijetke i atriya uz poboljšanje LVEF i LV GLS u akutnom i kroničnom zatajivanju srca (156, 158). ESC smjernice za liječenje HFrEF-a preporučuju primjenu ARNI-ja u slučaju perzistirajućih simptoma u zamjenu za ACE-inhibitore (klasu IB), no isto tako i „de novo“ uvođenje kod pacijenata bez dosadašnje terapije ACE-inhibitorima uz preporuku Iib/B (2). Prema PARAMOUNT- istraživanju u HFpEF pacijenata, sakubitril/valsartan postigao je značajnije sniženje NTproBNP-a i poboljšanje NYHA statusa naspram valsartana, no PARAGON-istraživanjem, sakubitril/valsartan ipak nije postigao značajniju redukciju rizika hospitalizacija i smrtnosti naspram valsartana (159, 160). Naknadnom podanalizom

PARAGON-HF istaživanja ipak se postigla značajna redukcija nepovoljnih ishoda u spektru LVEF < 57 % naspram valsartana (6).

## 2. Beta-blokatori (BB)

Važnu komponentu HFrEF terapije čine beta-blokatori koji zajedno s ACE-inhibitornima/ARNI-jima blokiraju neurohumoralne mehanizme koji vode u srčano remodeliranje. Brojna klinička istraživanja nedvojbeno su dokazala značajnu redukciju smrtnosti i hospitalizacija zbog HF: 34 % redukcija rizika smrtnosti s metoprololom (MERIT-HF-istraživanje), 20 – 34 % redukcija rizika smrtnosti s bisoprololom (CIBIS-I i –II istraživanja), te 38 – 66 % redukcija smrtnosti s karvedilolom (COPERNICUS i U.S. Carvedilol istraživanja) (15, 161-164). Kao i ACE-inhibitore, terapiju BB-om potrebno je započeti što prije, pri postavljanju dijagnoze HFrEF-a u najnižoj dozi s postepenim povećanjem do ciljne doze. Tijekom inicijacije terapije BB-a, zbog blokiranja adrenergičkog utjecaja nastupa blaga retencija tekućine i negativni inotropni učinak koji može perzistirati u 10 – 15 % pacijenata (15). Kod akutne dekompenzacije primjena BB je preporučena nakon hemodinamske stabilizacije. Učinkovitost BB kod HFpEF do sada nije adekvatno testirana.

## 3. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA)

Usljed tzv. „aldosteronskog bijega“ čiji mehanizam do danas nije potpuno jasan, razine aldosterona povećavaju se i do 40% u pacijenata s HF koji koriste ACE inhibitore ili antagoniste angitenzinskih receptora (165). Upravo blokada aldosteronskih receptora u HFrEF pacijenta značajno produljuje preživljenje, dokazano velikim kliničkim istraživanjima: RALES sa spironolaktonom u NYHA III i IV klasi pacijenta, te EMPHASIS-HF s eplerenonom u NYHA II klasi pacijenata (166, 167). Spironolakton ima antiandrogeni učinak te u 10% pacijenata uzrokuje ginekomastiju. Eplerenon nadilazi takve nuspojave uslijed izmijenjene strukture (zamjena 17 $\alpha$ -tioacetil grupe s karbometoksi grupom) pri čemu ima i veću selektivnost za aldosteronske receptore. Oba navedena MRA djeluju blokirajući Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> izmjenjivač u distalnom tubulu nefrona pri čemu kao najčešću nuspojavu uzrokuju hiperkalemiju. Treća generacija, nesteroidni MRA finerenon, kombinira efikasnost spironolaktona i selektivnost eplerenona ali uz manji razvoj hiperkalemije. U ARTS-HF istraživanju finerenon je jednako potentno uzrokovao redukciju vrijednosti NT-proBNP u pacijenata s HFrEF i šećernom bolesti i/ili KBZ-om uz manju stopu smrtnosti i hospitalizacija od eplerenona (168). Također u FIGARO-DKD i FIDELIO-DKD istraživanjima, finerenon je kod pacijenata sa šećernom bolešću te KBZ stadija 2-4 imao značajno manje smrtnosti, infarkta miokarda i hospitalizacija zbog HF-a uz manji rizik progresije KBZ naspram placeba (169, 170). Tek je potrebno ispitati utjecaj finerenona na kardiovaskularne ishode u HFrEF pacijenata neovisno o šećernoj ili bubrežnoj bolesti. Ipak, prema nadopunjenim ESC smjernicama za liječenje zatajivanja srca iz kolovoza 2023.godine,

finerenon je uvršten s preporukom IA u preporučene MRA u liječenju T2DM i KZB s ciljem prevencije hospitalizacija zbog zatajivanja srca (171).

#### 4. SGLT2-inhibitori

Inicijalno dizajnirani kao oralni antidiabetici, inhibitori natrij-glukoznog kotrasportera 2 (SGLT2-inhibitori) vrlo brzo su u kliničkoj praksi pokazali višestruke kardioprotektivne i renoprotektivne učinke. SGLT2-inhibitori djeluju u proksimalnom tubulu bubrežnog glomerula gdje blokadom SGLT2-receptora blokiraju do 90 % resorpcije glukoze. Što se receptora tiče, SGLT2 -receptori nalaze se isključivo u proksimalnim tubulima bubrega dok se SGLT1-receptori (odgovorni za resorpciju oko 10 % glukoze u proksimalnom tubulu bubrega) nalaze u tankom crijevu i miocitima (32, 172). SGLT2-inhibitori također blokiraju resorpciju natrija u proksimalnom tubulu bubrega, no bez značajne promjene u serumskoj razini natrija. Blokadom SGLT2-receptora uzrokuju trajnu glikozuriju i pri tome osmotsku diurezu uz prolaznu natriurezu. Upravo osmotska diureza odgovorna je za povećano izbacivanje vode slobodne od elektrona dominantno iz intersticijskog prostora, a ne iz same cirkulacije što dovodi do značajnog smanjenja simptoma HF već u ranoj fazi terapijske primjene (47, 173). U ranoj fazi primjene SGLT2-inhibitori u maloj mjeri aktiviraju RAAS, no u kroničnoj terapiji SGLT2-inhibitorima, razina renina i aldosterona u plazmi se normaliziraju (174). Prema rezultatima EMPA-REG OUTCOME istraživanja iz 2015. godine, empagliflozin je pokazao smanjenje rizika smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti za 38 %, smrtnost od svih uzroka za 32 % te je smanjen postotak hospitalizacija zbog zatajivanja srca za 35 % u pacijenta sa zatajivanjem srca i šećernom bolesti tip II (175). Ovakvi rezultati doveli su empagliflozin pod svjetla kardiološke pozornosti te je već u ESC smjernicama za liječenje zatajivanja srca iz 2016. godine empagliflozin dobio preporuku klase IIa za liječenje pacijenata sa šećernom bolesti tip II i zatajivanjem srca (176). Uskoro su uslijedila dva velika randomizirana klinička istraživanja s SGLT2-inhibitorima (empagliflozin i dapagliflozin) u HFrEF pacijenata neovisno o dijabetičnom statusu (177, 178). EMPEROR-reduced istraživanje i DAPA-HF istraživanje pokazali su da empagliflozin i dapagliflozin dovode do značajne redukcije hospitalizacija zbog HF-a kao i kardiovaskularne smrtnosti u HFrEF pacijenata neovisno o prisutnosti šećerne bolesti (177, 178). Temeljem navedenih rezultata ne čudi visoko pozicioniranje SGLT2-inhibitora u najnovijim ESC smjernicama za liječenje zatajivanja srca smanjene istisne frakcije iz 2021. godine s visokom klasom preporuke IA (2). Velikani kardiološke scene, Packer i McMurray, nedugo nakon objave ESC smjernica predlažu i tzv. sekvencijsko prepisivanje HFrEF temeljne terapije gdje preporučuju primjenu SGLT2-inhibitora u inicijalnom tretmanu s beta blokatorima kao prvim lijekovima izbora (179). Benefite u istom smjeru redukcije kardiovaskularnih ishoda recentno su pokazala i istraživanja EMPEROR-preserved za empagliflozin i DELIVER istraživanje za dapagliflozin gdje su ovi SGLT2-inhibitori iskazali

značajnu redukciju kardiovaskularnih rizika i pri očuvanoj istisnoj frakciji (7, 8). Takvi pozitivni rezultati etablirali su SGLT2- inhibitore kao prvu dokazanu djelotvornu skupinu lijekova u cijelom spektru istisne frakcije. Ipak treba naglasiti da je pod-analiza EMPEROR - reduced i EMPEROR - preserved ukazala na nešto skromiji efekt empagliflozina kod pacijenata s LVEF > 65 % (180). U recentno objavljenim nadopunjenim ESC smjernicama za zatajivanje srca iz kolovoza 2023. godine SGLT2-inhibitori su preporučena terapija klase IA za liječenje pacijenata s HFmrEF i HFpEF. Time SGLT2-inhibitori postaju prvi lijek s klasom preporuke IA za liječenje HFmrEF i HFpEF uz ranije preporučene ACEi/ARB/ARNI (klasa IIb), MRA (klasa IIb) i BB (klasa IIb) (171).

Uzevši u obzir značajni kardiovaskularni učinak SGLT2-inhibitora, jasno je da njihovo djelovanje nadilazi primarno dizajniranu kontrolu glikemije budući da drugi hipoglikemici nisu pokazali jednaki kardiovaskularni benefit. No, nije samo deplecija volumena sa smanjenjem volumnog predopterećenja odgovorna za kardiovaskularne benefite. Djelovanje SGLT2-inhibitora očituje se u redukciji serumske razine HbA1c i serumske razine mokraćne kiseline kao i redukciji tjelesne težine koje dodatno smanjuju rizične faktore razvoja nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda. Brojna pretklinička istraživanja potvrdila su njihovu protuupalnu, protuproliferacijsku, antioksidativnu, metaboličku i vaskularnu ulogu čime pridonose smanjenju negativnog srčanog remodeliranja (32, 47). Učinci SGLT2-inhibitora očituju se na molekularnoj, mitohondrijskoj, intersticijskoj i elektrolitnoj razini (**Slika 11**):



**Slika 11.** Mehanizmi djelovanja SGLT2-inhibitora kojima blokiraju srčano remodeliranje. Autorska slika prilagođena prema Salah HM, Verma S, Santos-Gallego CG i sur. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Cardiac Remodeling. J Cardiovasc Transl Res. 2022;15(5):944-56 (32).

- a) **Elektrofiziološko djelovanje:** Smanjuju utok natrija u stanicu preko inhibicije natrij-vodikovog izmjenjivača (dominantno NHE-1), reduciraju dijastoličke razine kalcija i povećavaju koncentraciju mitohondrijskog kalcija čine pojačavaju srčanu funkciju i smanjuju aritmogenezu (181, 182). Dokazano je smanjena aktivnost i  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  izmjenjivača te NHE1 membranskog transportera djelovanjem dapagliflozina, dok empaliglozin može smanjiti aktivnosti i  $\text{Ca}^{2+}$  /kalmodulin-ovisne kinaze II čine se sprječava stanično oštećenje uslijed visokih razina kalcija (47, 183).
- b) **Djeluju antiapoptotički i smanjuju stanični oksidativni stres:** smanjuju produkciju ROS-a inhibicijom lipidne peroksidaze i NADPH oksidaze 4 (NOX4) te povećavaju razinu antioksidativnih enzima poput superoksid dismutaze (engl. *Superoxide Dismutase*, SOD) (47, 184). Empagliflozin smanjuje oksidativni stres u mitohondriju te oštećenje mitohondrijske DNA (185, 186).
- c) **Smanjuju razvoj fibroze:** Empagliflozin i dapagliflozin pojačavaju polarizaciju M2 makrofaga preko STAT3 signalizacijskog puta čime efektivno preveniraju razvoj vaskularne fibroze i atenuiraju miokardnu fibrozu (47). Smanjuju krutost miofilamenata uslijed aktivacije NOS3 i povećane proizvodnje NO-a što poboljšava aktivaciju NO/cGMP/PKG i pojačava fosforilaciju titina čime omogućavaju i bolju relaksaciju miokarda tj. dijastoličku funkciju (187). Empagliflozin značajno atenuira aktivnost transformirajućeg faktora rasta  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) čine sprječava aktivaciju fibroblasta, te također smanjuje remodeliranje ekstracelularnog matriksa i suprimira gensku ekspresiju profibrotičkih medijatora (185, 188).
- d) **Poboljšavaju utilizaciju energije:** SGLT2-inhibitori povećavaju razinu sirtuina 1 (SIRT1) u proksimalnom tubulu ali i u stanicama koje nemaju ekspresiju SGLT2-receptora (miociti i hepatociti). Pojačana aktivnost SIRT1 promovira oksidaciju masnih kiselina i glukoneogenezu, dok inhibira glikolizu te promovira ketogenezu. SGLT2-inhibitori u patološkim stanjima mogu promovirati aktivnost SIRT3 u bubrezima i smanjiti glikolizu (47). Nadalje, optimiziraju utilizaciju ketonskih tijela preko povećavane proizvodnje u jetri, reguliraju mitohondrijski metabolizam, te promoviraju utilizaciju ketonskih tijela u srcu (47, 185, 189, 190).
- e) **Održavaju staničnu homeostazu:** induciraju autofagiju (unutarstanični proces lizosomske destrukcije defektnih proteina koji uslijed akumulacije u stanici djeluju toksično) aktivacijom adenosin-monofosfat-protein kinaze (AMPK, koja održava balans između citosolne ATP i AMP), aktivacijom sirtuin-1 (SIRT1, redoks regulatora ključnog u staničnoj homeostazi) te aktivacijom hipoksijom inducibilnog faktora  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ , koji aktivira transkripcijske gene uključene u stanični metabolizam iz oksidacijskog u glikolitički) (32, 191-193). Dakle,



SGLT2-inhibitori reguliraju mitohondrijsku proizvodnju energije putem pojačavanja ekspresije SIRT1 i SIRT3 a inhibiraju upalni odgovor preko ekspresije SIRT6.

- f) **Smanjuju hipoksiju:** potiču konverziju miofibroblasta u fibroblaste koji proizvode eritropoetin čime povećavaju količinu kisika kao supstrata za srčani metabolizam (32, 47, 194).
- g) **Djeluju protuupalno:** SGLT2-inhibitori smanjuju razine TNF receptor 1, razine matrix metaloproteinaze 7 (MMP7) te snižavaju razine IL-6 i fibronektina (FN1) (195). Također smanjuju aktivnost NLR proteina-3 te posljedično smanjuju produkciju IL-1 $\beta$  u makrofazima (196). NLRP3 je važan upalni medijator koji dovodi do sistemske upalne reakcije i srčanog remodeliranja (197). Povećavaju sirtuin 6 i stabiliziraju plak (47). Empagliflozin smanjuje ekspresiju tumorskog faktora nekroze alfa (TNF-  $\alpha$ ) (47).
- h) **Smanjuju tonus simpatikusa:** smanjuju globano razine norepinefrina (198).
- i) **Smanjuju zonu ishemije u srčanom infarktu** (185). Kod dijabetičara primjena SGLT2-inhibitora u ranoj fazi nakon akutnog infakta miokarda poboljšava srčanu živčanu aktivnost (198).
- j) **Vaskularno remodeliranje:** empagliflozin poboljšava koronarnu mikrovaskularnu funkciju uslijed povećanja serumske razine L-arginin (supstrata za sintazu dušičnog oksida) te smanjuju aktivnost asimetričnog dimetil arginina (ADMA) koji inhibira aktivnost sintaze dušičnog oksida (199).
- k) **Djeluju renoprotektivno:** smanjuju albuminuriju, iako izraženije u pacijenata sa šećernom bolesti (200); reduciraju intraglomerulane tlakove i poboljšavaju tubuloglomerularni sustav pri čemu usporavaju progresiju bubrežnog popuštanja (201, 202). Rezultati EMPA-KIDNEY istraživanja s empagliflozinom i DAPA-CKD istraživanja s dapagliflozinom pokazala su da SGLT2- inihibitori usporavaju progresiju bubrežnog zatajenja uz niži rizik kardiovaskularne smrtnosti, neovisno o stupnju bubrežnog oštećenja i dijabetičnom statusu, naspram placeba (203, 204).

Rastući broj svakodnevno objavljenih istraživanja nedvojbeno dokazuje da SGLT2-inhibitori zaslužuju svoje mjesto u terapiji pacijenata sa zatajivanjem srca. Opisani mehanizmi djelovanja na srčano remodeliranje, očituju se na srčanoj masi, geometriji i funkciji koje se u svakodnevnoj kliničkoj praksi kvantificiraju tehnikama slikovne dijagnostike, poput ehokardiografije ili CMR-a. Ispitivanja utjecaja SGLT2-inhibitora na srčanu funkciju mjerena slikovnom dijagnostikom pokazala su povoljan učinak terapije empagliflozinom i dapagliflozinom na masu lijeve klijetke, indeksirani krajnji sistolički i dijastolički volumen te istisnu frakciju. Povoljan učinak dokazan je na redukciji volumena lijevog atrija te redukciji dijastoličkih parametara poput E/e' (205, 206). Meta-analiza

objavljenih istraživanja slikovnim dijagnostikama ukazala je na izraženiji učinak remodeliranja u HFrEF pacijenata nego u HFpEF pacijenata (206). Zbog manje dostupnosti CMR-a, u svakodnevnoj kliničkoj praksi ehokardiografija je standardna metoda praćenja pacijenata, a unatoč nabrojenim brojnim nedostacima dvodimenzionalno mjerena istisna frakcija i dalje ostaje najčešće mjereni parametar (207). Utjecaj SGLT2-inhibitora na uzdužnu deformaciju lijeve klijetke nije pokazala značajna poboljšanja, no mjerenja su se razlikovala među istraživanjima u tehnikama snimanja i heterogenoj populaciji uključenih pacijenata (206, 208, 209). Kvantifikacija učinka SGLT2-inhibitora na srčani rad i sistoličku funkciju desne klijetke do sada nije istraživana te je upravo to činilo temelj interesa u naslovnom istraživanju disertacije (210).

Kombinacija ARNI-ja, SGLT2-inhibitora, BB-a i MRA čine temeljnu terapiju HFrEF-a koja se do sada postepeno uvodila i nadodavala prema povijesno objavljenim rezultatima kliničkih istraživanja. Smjernice ESC-a za liječenje kroničnog i akutnog zatajivanja srca iz 2016. godine preporučivale su inicijalno uvođenje ACE-inhibitora s BB-om u najnižoj dozi uz postepeno podizanje doze. Potom ako je pacijent i dalje simptomatski ili bez oporavka LVEF > 35%, u terapiju se nadodavao MRA i zatim se ponovno reevaluiralo kliničko stanje pacijenta, te ukoliko perzistiraju simptomi ACE-inhibitor se mjenjao sa ARNI-jem (176). Za takav način optimiziranja terapije bilo je potrebno i do 6 mjeseci. Prema novim ESC smjernicama iz 2021. godine ACE/ARNI, BB, MRA i SGLT2-inhibitori čine temeljna četiri stupa liječenja. Potrebno je adekvatno istražiti s randomiziranom kliničkim istraživanjima kako pravilno titrirati doze i s kojim lijekom započeti kod „*de novo*“ dijagnosticiranih HFrEF pacijenata. Postoje mišljenja o brzom sekvencijskom uvođenju sva četiri lijeka unutar 4 tjedna od postavljanja HFrEF dijagnoze, pri čemu se prema jednom mišljenju inicijalno prednost daje kombinaciji SGLT2-inhibitora uz BB, a zatim uvođenje za tjedan dana ARNI-ja i u konačnici za tjedan-dva tjedna i MRA (179). Ovakvim načinom uvođenja terapije pokazala se veća redukcija smrtnosti naspram dosadašnjeg konvencionalnog načina (211). Drugo mišljenje je inicijalno uvođenje najniže doze ARNI-ja s SGLT2-inhibitorima potom kroz par dana uključivanje najniže doze BB i MRA, a zatim podizanje doza do maksimalnih kroz par tjedana (212). Značajne rezultate pokazalo je STRONG-HF istraživanje usporedbe konvencionalnog i brzog sekvencijskog uvođenja četiri temeljna lijeka u akutno dekompenziranih pacijenata pri čemu se brzi sekvencijski model s brzim podizanjem doze pokazao boljim, s bržom redukcijom simptoma i poboljšanjem kvalitete života, a time i boljim prihvaćanjem terapije od strane pacijenata, nadalje i boljom redukcijom smrtnosti ili hospitalizacija zbog HF unutar 180 dana praćenja (213). Upravo temeljem rezultata STRONG-HF istraživanja, prema nadopunjenim ESC smjernicama iz kolovoza 2023.godine za akutno zatajenje srca preporuča se klasom I (level B) brzo sekvencijsko uvođenje

temeljnih lijekova uz brzo podizanje doze i rana kontrola unutar 6 tjedana od otpusta kako bi se smanjio rizik rehospitalizacije i smrtnosti zbog HF-a (171).

Iako navedena OMT dovodi do smanjenja simptoma, pri čemu ACE-inhibitori, MRA i SGLT-inhibitori imaju i diuretsko i natriuretsko djelovanje, u situacijama pojačane retencije tekućine neizostavnu terapiju HFrEF pacijenata čine diuretici. Prvu liniju diuretika čine diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid) koji blokiraju  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  kotransporter u epitelnim stanicama uzlaznog kraka Henleove petlje uz inhibiciju resorpcije  $\text{Ca}^{2+}$  i magnezija ( $\text{Mg}^{2+}$ ) pri čemu dovode do ekskrecije izotonične mokraće. Uz to furosemid uzrokuje akutno oslobađanje vazodilatatornih prostaglandina pri čemu djeluje i kao venodilatator uz smanjenje tlaka u desnom atriju i plućnog kapilarnog tlaka, no također uzrokuje i oslobađanje renina i aktivaciju RAAS-a s posljedičnim porastom sistemske vaskularne rezistencije. Drugu liniju diuretika čine tiazidski diuretici koji blokiraju  $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$  transporter u distalnim sabirnim kanalčićima, no uz manju potentnost u izlučivanju  $\text{Na}^+$  od diuretika Henleove petlje (15). Cochrane analiza retrospektivnih istraživanja s diureticima pokazuje da kombinacija diuretika Henleove petlje s tiazidskim diureticima smanjuje smrtnost (15, 214). Ipak i dalje nema jasnih prospektivnih randomiziranih kliničkih istraživanja temeljem kojih navedeni diuretici smanjuju smrtnost i morbiditete kod kroničnog HF-a (2). Recentno objavljeni rezultati ADVOR istraživanja s acetazolamidom, inhibitorom karboanhidraze, koji u proksimalnim tubulima smanjuje resorpciju  $\text{Na}^+$ , nadodan standardnoj kombinaciji diuretika u akutnom zatajivanju srca pokazalo je značajniju dekongestiju, no bez statistički značane redukcije rehospitalizacije i smrtnosti od svih uzroka naspram placeba (215).

Ukoliko ranije opisana OMT ne postiže poboljšanje simptomatologije ili dolazi do pogoršanja zatajivanja srca, prema ESC smjernicama preporučena je i dodatna farmakološka i nefarmakološka terapija. Ivabradin, selektivni blokator  $I_f$  (engl., „funny“) kanala u sinoatrijskom čvoru, preporučen je prema ESC smjernicama (IIa/B preporuka) u simptomatskih pacijenata s LVEF < 35 % uz OMT sa sinusnim ritmom uz puls u mirovanju > 70/min, unatoč maksimalnoj dozi BB. Također u simptomatskih HFrEF pacijenata u sinus ritmu unatoč OMT preporučen je digoksin. Iako bez jasnih kliničkih istraživanja utjecaja digoksina u pacijenata s fibrilacijom atrijske (FA), pokazalo se da digoksin ima svoje mjesto u HFrEF pacijenata s FA uz brzi odgovor ventrikula kada se kontrola frekvencije ne postiže drugim modalitetima. Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata ispitana je u HFrEF populaciji crne rase neovisno o OMT-u (preporuka IIa/B) ali i u simptomatskih HFrEF pacijenata koji ne toleriraju ACE-inhibitor, ARB ili ARNI (preporuka IIb/B). Bolje poznavanje patofiziologije zatajivanja srca dovelo je do razvoja novijih lijekova sa staničnim djelovanjem poput vericiguata, omecantiv mecarbil i canakinumab. Vericiguat, oralni solubilni gvanilat ciklaza

stimulator, preporučan je uz klasu IIb/B u HFrEF pacijenata funkcionalnog statusa NYHA II-IV, koji razvijaju pogoršanje HF-a unatoč OMT-u. Navedena preporuka proizlazi iz rezultata VICTORIA istraživanja sa značajnom redukcijom kardiovaskularne smrtnosti i rehospitalizacije upotrebom vericiguata naspram placeba (2, 216). Omecantiv mecarbil djeluje kao  $Ca^{2+}$ -senzitivator i prvi je direktni aktivator miozina, koji ovisno o dozi postiže povećanje LVEF i udarnog volumena lijeve klijetke (217, 218). GALACTIC-HF istraživanje pokazalo je da omecantiv mecarbil reducira kompozitni ishod hospitalizacija zbog HF-a i kardiovaskularne smrtnosti u ambulantnih i bolničkih HFrEF pacijenata uz dobru toleranciju bez značajnog utjecaja na krvni tlak i bubrežnu funkciju naspram placeba (219). Canakinumab, monoklonalno antitijelo protiv IL- $\beta$ 1, reducira stopu HF-hospitalizacija i smrtnosti u pacijenata s preboljelim infarktom miokarda i vrijednostima hs-CRP > 2mg/L naspram placeba (220).

Nefarmakološke mjere liječenja HFrEF podrazumijevaju prevenciju iznenadne srčane smrti ugradnjom ICD-a, postizanje sinkrone kontrakcije klijetki ugradnjom resinkronizirajućeg uređaja (engl. *Cardiac Resynchronization Therapy*, CRT), hemodinamska potpora MCS-om u uznapređovalom zatajivanju srca i transkateterska ugradnja ili popravak valvula u slučaju simptomske valvularne greške. U primarnoj prevenciji SCD-a u HFrEF pacijenata, preporučena je ugradnja ICD-a u slučaju simptomskog HF-a uz LVEF  $\leq 35\%$  unatoč minimalno tri mjeseca OMT-a, ishemijske etiologije (preporuka IA) ili razmotriti kod neishemijske etiologije (preporuka IIa/A) uz očekivano preživljenje dulje od godine dana. Kontraindicirana je ugradnja ICD-a unutar 40 dana od preboljelog infarkta. U pacijenata s pretrpljenom ventrikulskom aritmijom s hemodinamskom nestabilnošću, a očekivano preživljenje je > 1 godine te je prošlo > 48 sati od preboljelog infarkta miokarda, preporuka je ugradnje ICD-a IA razine u svrhu sekundarne prevencije SCD-a (2).

Resinkronizacijska terapija preporučena je u simptomskih HFrEF pacijenata u sinus ritmu s QRS > 150 ms morfologije bloka lijeve grane uz LVEF  $\leq 35\%$  unatoč 3 mjeseca OMT-a (IA preporuka) ili QRS 130-149 ms (IIa/B preporuka) u svrhu redukcije mortaliteta i morbiditeta. Ukoliko HFrEF pacijent ima indikaciju za elektrostimulacijom zbog visokog atrioventrikulskog bloka, uključivši i pacijente s FA, preporučena je ugradnja CRT-a, neovisno o NYHA statusu i širini QRS-a (2).

Za kraj treba podsjetiti da je zatajivanje srca progresivan proces koji za sada dostupnim terapijskim modalitetima možemo usporiti, no ne i u potpunosti prekinuti. Kada nastupi pogoršanje ili simptomi zatajivanja srca bivaju rezistentni unatoč optimalnoj medikamentoznoj i nefarmakološkoj terapiji govorimo o uznapređovalom zatajivanju koje zahtjeva napredne mjere liječenja. Transplatacija srca čini zlatni standard liječenja uznapređovalog HF-a. No, limitirana dostupnost

kompatibilnih organa za transplataciju dovela je do razvoja MCS-a koji može biti kratkoročan u svrhu hemodinamske stabilizacije poput vantjelesne membranske oksigenacije (engl. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) ili ugradnja mehaničke cirkulacijske potpore rada lijeve klijetke (engl. *Left ventricular Assist Device*, LVAD) koje može biti u svrhu pripreme i čekanja transplatacije srca ali i konačna terapija.

## **2. CILJ RADA I HIPOTEZE**

## **2.1. Ciljevi i hipoteze istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

Primarni cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima uz optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT) u HFrEF pacijenata na sistoličku funkciju lijeve klijetke mjereno ehokardiografskim parametrima (LV GLS, 3D LVEF, GWI, GWW, GCW i GWE) nakon 3 mjeseca terapije. Nadalje, ispitati utjecaj SGLT2-inhibitora uz OMT na razine cirkulirajućeg NT-proBNP-a i funkcionalni NYHA status u HFrEF pacijenata nakon 3 mjeseca terapije. Također cilj je bio ispitati utjecaj OMT-a bez SGLT2-inhibitora na sistoličku funkciju lijeve klijetke u istim ciljnim parametrima u HFrEF pacijenata nakon 3 mjeseca terapije.

Podcilj istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u vrijednostima prosječne promjene sistoličke funkcije lijeve klijetke u HFrEF pacijenata koji primaju SGLT2-inhibitor uz OMT naspram HFrEF pacijenta s OMT-om bez SGLT2-inhibitora nakon 3 mjeseca terapije. Također podcilj je bio ispitati postoji li razlika utjecaja SGLT2-inhibitora uz OMT s obzirom na spol, prisutnost šećerne bolesti i etiologiju kardiomiopatije (dilatacijska naspram ishemijske kardiomiopatije).

Iz navedenih ciljeva proizlazi i hipoteza da će HFrEF pacijenti uvođenjem terapije SGLT2-inhibitora uz OMT imati bolju sistoličku funkciju lijeve klijetke nakon 3 mjeseca terapije. Sistolička funkcija lijeve klijetke nakon 3 mjeseca od uvođenja SGLT2-inhibitora uz OMT bit će značajnije oporavljena nego u HFrEF pacijenta s identičnom OMT, no bez SGLT2-inhibitora. Učinak terapije SGLT2-inhibitorima uz OMT bit će neovisan o spolu i šećernoj bolesti. U HFrEF pacijenata s dilatacijskom kardiomiopatijom, utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima uz OMT bit će izraženiji nego u pacijenata s ishemijskom kardiomiopatijom.

## **2.2. Ciljevi i hipoteze istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

Primarni cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima uz optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT) u HFrEF pacijenata na sistoličku funkciju desne klijetke mjereno ehokardiografskim parametrima (RV FWS, RV 3DEF, TAPSE, s' val, FAC, TAPSE/SPAP, TR Vmax i TR PPG) nakon 3 mjeseca terapije. Također ispitati utjecaj OMT-a bez SGLT2-inhibitora na sistoličku funkciju desne klijetke u HFrEF pacijenata nakon 3 mjeseca terapije.

Podcilj istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u vrijednostima prosječne promjene sistoličke funkcije desne klijetke u HFrEF pacijenata koji primaju SGLT2-inhibitor uz OMT naspram HFrEF pacijenta s OMT-om bez SGLT2-inhibitora nakon 3 mjeseca terapije.

Iz navedenih ciljeva proizlazi i hipoteza da će HFrEF pacijenti uvođenjem terapije SGLT2-inhibitora uz OMT imati bolju sistoličku funkciju desne klijetke nakon 3 mjeseca terapije. Sistolička funkcija desne klijetke nakon 3 mjeseca od uvođenja SGLT2-inhibitora uz OMT bit će značajnije oporavljena nego u HFrEF pacijenta s identičnom OMT, no bez SGLT2-inhibitora.



### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ispitanici i postupci istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

#### **3.1.1. Ispitanici i ustroj istraživanja**

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivno, jednostruko slijepo, jednocentrično istraživanje slučajeva i kontrola među bolesnicima koji se liječe zbog kroničnog zatajivanja srca na optimiziranoj terapiji za zatajivanje srca prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2016. godine (176), te koji zadovoljavaju kriterije uključenja u istraživanje. Istraživanje je provedeno od ožujka 2021. godine do travnja 2022. godine na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split, uz poštivanje pravila Helsinške deklaracije i zaštitu osobnih podataka pacijenata. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split, te je zavedeno pod brojem dokumenta 2181-147/01/06/M.S.-20-02. Pacijenti su prije uključenja u istraživanje pročitali i potpisali informirani pristanak.

Izračun veličine uzorka i analiza snage istraživanja provedeni su „*a priori*“ istraživanju, korištenjem projicirane razlike između dva nezavisna uzorka (dvije skupine interesa: OMT skupina u odnosu na OMT + SGLT2-inhibitor skupinu). S očekivanom srednjom razlikom GWI-ja između skupina od 200 mmHg% i standardnom devijacijom od  $\pm 140$  mmHg% dobili smo vrijednost veličine učinka (d) od 1,428 što je zahtijevalo veličinu uzorka od ukupno 28 pacijenata (N = 14 pacijenata u svakoj skupini). Ovaj izračun dao je statističku snagu (1- $\beta$ ) od 95% s vjerojatnošću  $\alpha$ -pogreške postavljenom na 0,05.

U istraživanje su uključeni pacijenti dobi  $\geq 18$  godina s primarnom dijagnozom HFrEF-a koji već primaju optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT) u najvišim toleriranim dnevnim dozama lijekova uključivši sakubitril/valsartan (ARNI), beta-blokator (BB) i antagonist mineralokortikoidnih receptora (MRA) uz drugu simptomatsku terapiju kao što su diuretici Henleove petlje, NYHA funkcionalnog statusa II i III uz vrijednost NT-proBNP-a veću od 125 pg/mL u sinus ritmu ili veću od 365 pg/mL u ritmu fibrilacije atrijske.

U istraživanje nisu uključeni pacijenti sa simptomatskom hipotenzijom (sistolčki arterijski tlak  $< 100$  mmHg), oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i hiperkalijemijom  $> 5,2$  mmol/l, bolešću jetre (vrijednost transaminaza tri puta iznad gornje referentne vrijednosti), bilijarnom cirozom i kolestazom, aktivnom malignom bolešću (neovisno o vrsti maligne bolesti), aktivnom kemoterapijom, hormonskom terapijom ili imunoterapijom. Nadalje, nisu uključeni pacijenti s

umjetnom (mehaničkom ili biološkom) srčanom valvulom ili teškom aortnom stenozom, angioedemom u anamnezi (nasljedni ili idiopatski angioedem), pacijenti s preboljelim akutnim infarktom miokarda, akutnim cerebrovaskularnim zbivanjem ili urađenom perkutanom koronarnom intervencijom unatrag 3 mjeseca prije uključanja u ispitivanje. Pacijenti sa šećernom bolesti liječeni DPP4-inhibitorima i GLP1- receptor agonistima, nisu uključeni u istraživanje jer navedena terapija također pokazuje kardiovaskularne benefite. Nisu uključene trudnice i dojilje kao ni pacijenti s nemogućnošću davanja informiranog pristanka.

Iz primarne analize rezultata isključeni su pacijenti koji su povukli suglasnost za sudjelovanjem u istraživanju iz bilo kojeg razloga ili su oboljeli od ozbiljnog zdravstvenog oboljenja koje nije vezano za primarnu dijagnozu HFrEF-a, ali s potencijalnim utjecajem na kardiovaskularni sustav ili su umrli prije kontrolnog pregleda.

Od ožujka do rujna 2021. godine, 47 pacijenata je randomizirano u dvije skupine pomoću generatora slučajnih brojeva: a) **OMT + SGLT2i skupina** (N = 26, HFrEF pacijenti s OMT-om uz uveden SGLT2-inhibitor; empagliflozin ili dapagliflozin u dozi 10 mg 1 x dnevno) i b) kontrolna **OMT skupina** (N = 21, HFrEF pacijenti s nastavkom OMT-a, bez uvođenja SGLT2-inhibitora). Dok je istraživanje bilo u tijeku, u rujnu 2021. godine objavljene su nove ESC smjernice koje preporučuju upotrebu SGLT2- inhibitora kao temeljnog lijeka u liječenju pacijenata s HFrEF-om (preporuka klase IA) (2). Zbog te činjenice, prekinuta je daljnja randomizacija pacijenata koji su uključeni u istraživanje iza rujna 2021. godine. Svim HFrEF pacijentima uključenim u studiju nakon rujna 2021. godine (N = 16) propisan je SGLT2-inhibitor što je rezultiralo omjerom 2:1 između pacijenata s uvedenim u odnosu na one bez SGLT2- inhibitora, 42 u odnosu na 21 bolesnika. Između skupina nije bilo prelazaka pacijenata niti promjena u dnevnoj dozi njihove temeljne terapije (ista početna doza OMT-a bila je tijekom razdoblja praćenja od 3 mjeseca). Pacijentima iz kontrolne OMT-skupine nakon praćenja uvedeni su SGLT2-inhibitori prema najnovijim smjernicama, no nisu dalje praćeni u istraživanju. U istraživanju su korišteni primarno podaci prikupljeni iz ehokardiografskih mjerenja pacijenta, anamnestičkih podataka te rezultata laboratorijskih mjerenja.

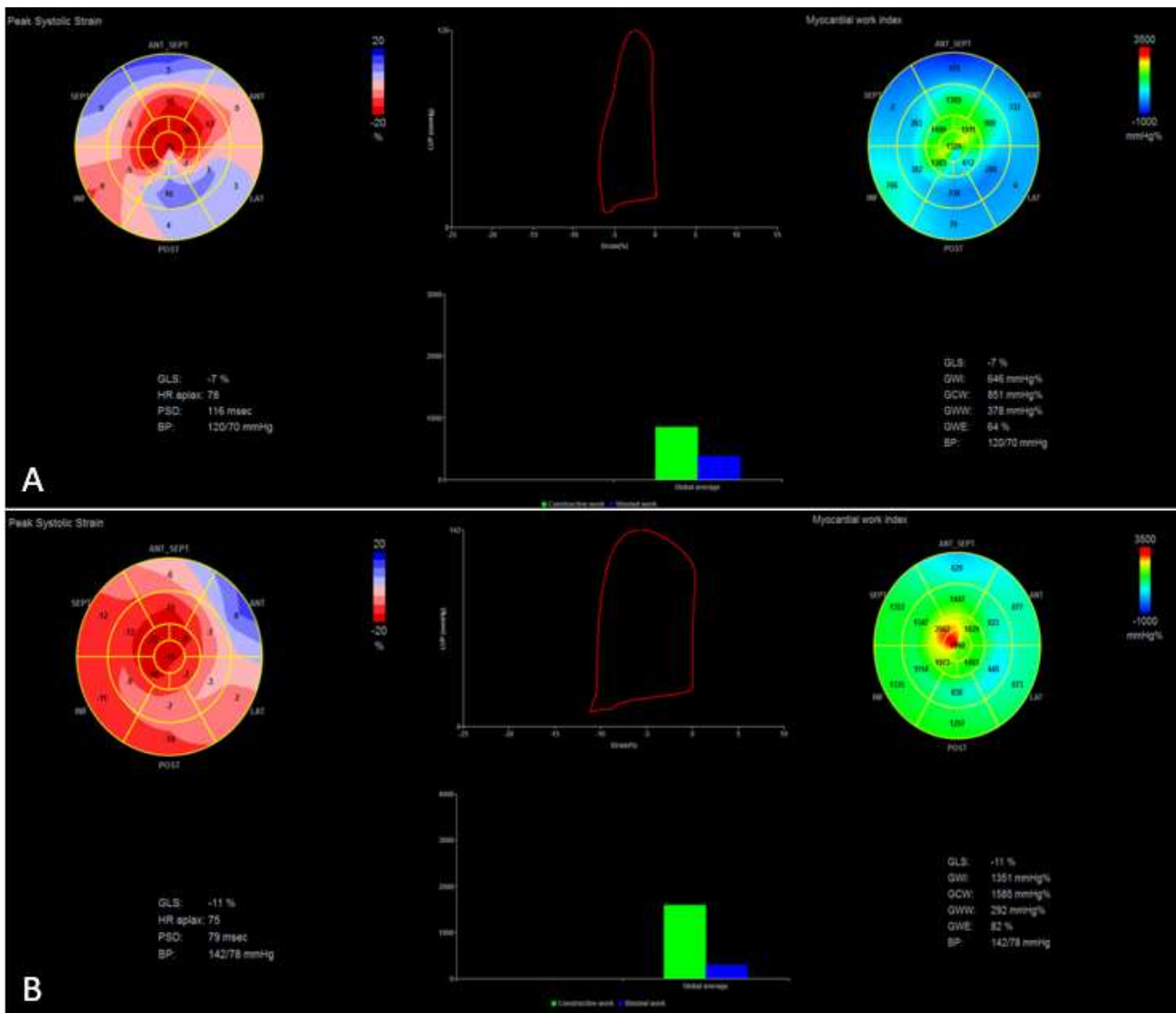
### **3.1.2. Postupci**

Na početku istraživanja svim pacijentima učinjen je standardni fizikalni pregled, uz detaljnu anamnezu s osvrtom na komorbiditete (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, fibrilacija atrijska, dislipidemija, pušenje, preboljeli infarkt miokarda) uz kroničnu terapiju s dnevnim dozama za svaki tretman. Prethodno ehokardiografskom snimanju pacijentima je izmjeren arterijski tlak određen kao srednja vrijednost tri uzastopna mjerenja u lijevoj nadlaktičnoj regiji. Temeljem pacijentove subjektivne procjene određena je NYHA funkcionalni status. Uzorci periferne venske krvi za

laboratorijske analize prikupljeni su ujutro na dan pregleda nakon noćnog gladovanja i prije transtorakalnog ehokardiografskog pregleda (TTE) pregleda. Uzorci su pravilno pohranjeni i analizirani od strane istog specijaliste medicinske biokemije koji je također bio zaslijepljen za ispitivanu skupinu. Sve laboratorijske pretrage rađene su prema dobroj laboratorijskoj praksi i uključivale su mjerenje kompletne krvne slike (KKS), glukoze u plazmi (GUK) natašte, ureje u serumu, kreatinina, mokraćne kiseline, elektrolita (natrij-Na, kalij-K), aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama-glutamil transferaze (GGT), laktat dehidrogenaze (LDH), C-reaktivnog proteina (CRP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP).

Ehokardiografska snimanja (standardna TTE, STE i 3D-ehokardiografija) vršio je isti kardiolog, stručnjak za ehokardiografiju zaslijepljen za skupinu pacijenata. Korišten je komercijalno dostupni sustav (Vivid 9E, GE Medical System, Milwaukee, USA) osiguran od strane Klinike za bolesti srca i krvnih žila, KBC-a Split. Svi podaci tijekom snimanja su pohranjeni i analizirani na radnoj jedinici Echo Pac 202 (GE Medical Systems, EchoPac PC, 202). Pregled se provodio pacijentima u mirovanju, u ležećem položaju na lijevom boku. Ehokardiografski pregled uključivao je standardna mjerenja, 2D STE s procjenom globalne uzdužne deformacije lijeve klijetke (LV GLS, -%), trodimenzionalna mjerenja volumena (mL) i LVEF, te analizu srčanog rada koja je obuhvaćala: globalni indeks srčanog rada (GWI, mmHg%), globalnu srčanu učinkovitost (GWE, %), globalni konstruktivni rad (GCW, mmHg%) i globalni izgubljeni rad (GWW, mmHg%).

Mjerenje LV GLS-a vršilo se na radnoj jedinici iz triju snimljenih projekcija (apikalni prikaz s dvije, tri i četiri šupljine) s brzinom snimanja od 60 - 80 sličica u sekundi (engl. *Frames Per Second*, fps). Softver je tada automatski određivao regiju interesa koja se ručno prilagođavala prema endokardijalnim granicama. Prosječna vrijednost izmjerenih vršnih vrijednosti deformacija iz tri projekcije činila je vrijednost LV GLS-a, uz automatski generirani prikaz mete („*bull's eye*“) sa 17-segmentnim prikazom regija stijenki lijeve klijetke. Potom kako bi se izračunao srčani rad iz petlje „tlaka-defomacije“ (PSL) koristio se arterijski tlak mjeren nadlaktično tijekom ehokardiografskog pregleda uz označavanje trenutka zatvaranja i otvaranja aortnog i mitralnog zaliska pomoću Doppler ehokardiografije. Softver je tada automatski izračunavao vrijednosti parametara srčanog rada: GWI, GWW, GCW i GWE. Primjer *bull's-eye* grafikona izvedenih iz GLS i GWI mjerenja na incijalnom pregledu (A) i kontrolnom (B) ehokardiografskom pregledu prikazan je na **slici 12**.



**Slika 12.** Autorska slika: Primjer *bull's-eye* grafikona izvedenih iz GLS-a (lijeva strana slike) i GWI-ja (desna strana slike), u sredini slike gore prikaz petlje tlaka-deformacije („*pressure-strain loop*“) i dolje u sredini odnos konstriktivnog (GCW) i izgubljenog rada (GWW) na inicijalnom (A) i kontrolnom (B) ehokardiografskom pregledu.

Kako bi se izračunao 3D LVEF (%), projekcije fokusirane na LK snimale su se 3D-ehosondom u apikalnom prikazu četiri šupljine korištenjem piramidalnog skeniranja širokog kuta s visokom brzinom snimanja slike. Projekcije su snimane u četiri srčana ciklusa s devet klinastih podvolumena sinkroniziranih s elektrokardiografijom dok je pacijent zadržavao dah 7 - 10 sekundi. Finalna mjerenja 3D LVEF provedena su na radnoj stanici s ručno ocrtanim granicama endokarda lijeve klijetke, pomoću automatskog softvera, mjerenjem volumena i istisne frakcije lijeve klijetke.

Kako bi se smanjila mogućnost statističke pogreške i testirala pouzdanost istraživanja, sva ehokardiografska mjerenja snimao je isti ekspertni kardiolog, stručnjak za ehokardiografiju s iskustvom u 2D-STE i 3D ehokardiografiji, zaslijepljen za ispitivanu skupinu. U svrhu smanjenja intraopservacijske pogreške, sva mjerenja s početka istraživanja snimljena su u sustavu Echo Pac 202, a ekspertni kardiolog je mjerenja revidirao na kraju istraživanja. Također u svrhu smanjenja

interobservacijske pogreške, drugi kardiolog, stručnjak za ehokardiografiju, validirao je ehokardiografska mjerenja kako bi se utvrdila mogućnost pogreške pri mjerenju. Pomoću Bland-Altmanove analize ispitala se korelacija i postotak podudaranja rezultata (u mjerenjima GWI-ja i LV GLS-a) između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa (**Prilog 1**).

U svih pacijenata učinjen je fizikalni pregled, laboratorijska i ehokardiografska mjerenja na inicijalnom pregledu (bazalne vrijednosti) te ponovljena na kontrolnom pregledu nakon 3 mjeseca praćenja (3MP).

### 3.1.3. Statistička analiza

Sve statističke analize podataka provedene su pomoću SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD) i Prism, verzija 9.0.1. (Graphpad, La Jolla, CA, SAD). Normalnost distribucije podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kontinuirani podaci su, ovisno o normalnosti distribucije varijabli, prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) ili medijan (interkvartilni raspon), dok su kategoričke varijable prikazane kao cijeli brojevi (N) i postoci (%). Za mjerenje potencijalnih razlika između dviju skupina od interesa (OMT + SGLT2i naspram OMT skupine) korišten je t-test za nezavisne uzorke za varijable normalne distribucije, dok su varijable nenormalne distribucije testirane Mann-Whitney U - testom. Kategoričke varijable testirane su hi-kvadrat ( $\chi^2$ )- testom.

Ehokardiografske varijable od interesa, te NT-proBNP i NYHA funkcionalni status, ispitani su na način "prije-poslije" u kojem su početne vrijednosti svakog pojedinog pacijenta uspoređivane u paru s vrijednostima dobivenim nakon praćenja, korištenjem uparenog t-testa za analize unutar skupine. Za usporednu analizu "prije-poslije" između dviju skupina od interesa (OMT + SGLT2i skupina u odnosu na OMT skupinu) korištena je ANOVA analiza ponovljenih mjerenja. Srednja apsolutna promjena ( $\Delta$ , delta) vrijednosti od početne vrijednosti do 3 mjeseca praćenja (3MP) prijavljena je za svaku ispitivanu skupinu i te su vrijednosti uspoređene između skupina pomoću t-testa. Hi-kvadrat ( $\chi^2$ )- test korišten je za ispitivanje razlika između ispitivanih skupina s obzirom na kategoričke varijable (spol, prisutnost šećerne bolesti i etiologija kardiomiopatije). Hi- kvadrat ( $\chi^2$ ) testom između skupina testirala se razlika između postotka pacijenata iz svake skupine koji je dosegao graničnu vrijednosti NT-proBNP  $<1000$  pg/m te GWW  $> 750$  mmHg%. Za sve statističke analize iskazala se značajnost (p-vrijednost), a rezultati koji su dosegli  $p < 0,05$  smatrani su statistički značajnima.

## **3.2. Ispitanici i postupci u istraživanju „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

### **3.2.1. Ispitanici i ustroj istraživanja**

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivno, jednostruko slijepo, jednocentrično istraživanje slučajeva i kontrola među bolesnicima koji se liječe zbog kroničnog zatajivanja srca na optimiziranoj terapiji za zatajivanje srca prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2016. godine (176), te koji zadovoljavaju kriterije uključenja u istraživanje. Istraživanje je provedeno od ožujka do rujna 2021. godine na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC-a Split, uz poštivanje pravila Helsinške deklaracije i zaštitu osobnih podataka pacijenata. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split i zavedeno je pod brojem dokumenta 2181-147/01/06/M.S.-20-02.

Izračun veličine uzorka i analiza snage istraživanja provedeni su „*a priori*“ istraživanju, korištenjem projicirane razlike između dva nezavisna uzorka (dvije ispitivane skupine: OMT skupina u odnosu na OMT + SGLT2-inhibitor skupinu). Trenutno se LV GLS koristi u kardioonkologiji kao metoda ranog prepoznavanja i sprječavanja kardiovaskularne toksičnosti povezane s kemoterapijom. Značajna promjena u praćenju bolesnika koji su primali kemoterapiju definira se kao 15 postotno smanjenje vrijednosti LV GLS-a u odnosu na početnu vrijednost (96). RV FWS predstavlja novost u ehokardiografiji i nije dovoljno ispitivan, a slične promjene nisu opisivane. Analogijom prema LV GLS, uzimajući u obzir da je normalna vrijednost RV FWS veća od -19 % (100), definirali smo značajnu razliku u RV FWS između dvije skupina u vrijednosti  $-2,0 \pm 1,5$  %. Ovakvi ulazni parametri proizveli su veličinu učinka (d) od 1,33 s vjerojatnošću pogreške ( $\alpha$ ) i statističku snagu ( $1 - \beta$  vjerojatnost pogreške) odnosno značajnost definiranu na 0,05 i 0,95. Na temelju ovih pretpostavki, bila je potrebna ukupna veličina uzorka od 26 pacijenata (N = 13 u svakoj skupini). Uvidom u do sada objavljenu literaturu ispitivanja učinka SGLT2-inhibitora na sistoličke parametre lijeve klijetke značajnost se ostvarivala uz minimalnih 10 uključenih pacijenata po skupinama (205).

U istraživanje su uključeni pacijenti dobi  $\geq 18$  godina s primarnom dijagnozom HFrEF koji već primaju optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT) u najvišim toleriranim dnevnim dozama lijekova uključivši sakubitril/valsartan (ARNI), beta-blokator (BB) i antagonist mineralokortikoidnih receptora (MRA) uz drugu simptomatsku terapiju kao što su diuretici Henleove petlje, NYHA

funkcionalnog statusa II i III uz vrijednost NT-proBNP-a veću od 125 pg/mL u sinus ritmu ili veću od 365 pg/mL u ritmu fibrilacije atrijske.

U istraživanje nisu uključeni pacijenti sa simptomatskom hipotenzijom (sistolički arterijski tlak < 100 mmHg), oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i hiperkalijemijom > 5,2 mmol/l, bolešću jetre (transaminaze tri puta iznad gornje referentne vrijednosti), bilijarnom cirozom i kolestazom, aktivnom malignom bolešću (neovisno o vrsti maligne bolesti), aktivnom kemoterapijom, hormonskom terapijom ili imunoterapijom. Nadalje, nisu uključeni pacijenti s umjetnom (mehaničkom ili biološkom) srčanom valvulom ili teškom aortnom stenozom, angioedemom u anamnezi (nasljedni ili idiopatski angioedem), pacijenti s preboljelim akutnim infarktom miokarda, akutnim cerebrovaskularnim zbijanjem ili urađenom perkutanom koronarnom intervencijom unatrag 3 mjeseca prije uključanja u ispitivanje. Pacijenti sa šećernom bolesti liječeni DPP4-inhibitorima i GLP1-receptor agonistima nisu uključeni u istraživanje jer navedene skupine lijekova također pokazuju kardiovaskularne benefite. Nisu uključene u istraživanje trudnice i dojilje kao ni pacijenti s nemogućnošću davanja informiranog pristanka.

Uzevši u obzir težinu kliničke dijagnoze i mogućnost odustajanja u tijeku ispitivanja, uključeno je 36 ambulantnih pacijenata s primarnom dijagnozom HFrEF-a prema ESC smjernicama koje su odobrene u vrijeme regrutacije pacijenata (izdanje 2016. godine) (176). Pacijenti su prije uključanja pročitali i potpisali informirani pristanak nakon čega su nasumično, pomoću generatora slučajnih brojeva, podijeljeni u dvije skupine: **OMT + SGLT2i skupina** (N = 18; HFrEF pacijenti s OMT-om uz uveden SGLT2-inhibitor; empagliflozin ili dapagliflozin u dozi 10 mg 1 x dnevno) te kontrolna **OMT skupina** (N = 18; HFrEF pacijenti s nastavkom OMT bez uvođenja SGLT2-inhibitora). Kako se terapija SGLT2-inhibitorima mora nadoplačivati navedena stavka također je izložena pacijentima te su pacijenti temeljem svoje preferencije pristali uzimati SGLT2-inhibitor dok drugi koji nisu bili voljni participirati plaćanje nastavili su OMT do kontrolnog pregleda nakon 3 mjeseca praćenja (3MP). U istraživanju su korišteni primarno podaci prikupljeni iz ehokardiografskih mjerenja pacijenata, anamnestičkih podataka te rezultata laboratorijskih mjerenja.

### 3.2.2 Postupci

Na početku istraživanja svim pacijentima učinjen je standardni fizikalni pregled, uz detaljnu anamnezu s osvrtom na komorbiditete (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, fibrilacija atrijske, dislipidemija, pušenje, preboljeli infarkt miokarda) uz kroničnu terapiju s dnevnim dozama za svaki tretman. Prethodno ehokardiografskom snimanju pacijentima je izmjeren arterijski tlak određen kao



srednja vrijednost tri uzastopna mjerenja u lijevoj nadlaktičnoj regiji. Temeljem pacijentove subjektivne procjene određen je NYHA funkcionalni status. Uzorci periferne venske krvi za laboratorijske analize prikupljeni su ujutro na dan pregleda nakon noćnog gladovanja i prije transtorakalnog ehokardiografskog (TTE) pregleda. Uzorci su pravilno pohranjeni i analizirani od strane istog specijalista medicinske biokemije koji je također bio zaslijepljen za dodjelu tretmana sudionicima. Sve laboratorijske pretrage rađene su prema dobroj laboratorijskoj praksi i uključivale su mjerenje kompletne krvne slike (KKS), glukoze u plazmi (GUK) natašte, ureje u serumu, kreatinina, mokraćne kiseline, elektrolita (natrij-Na, kalij-K), aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama-glutamil transferaze (GGT), laktat dehidrogenaze (LDH), C-reaktivnog proteina (CRP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP).

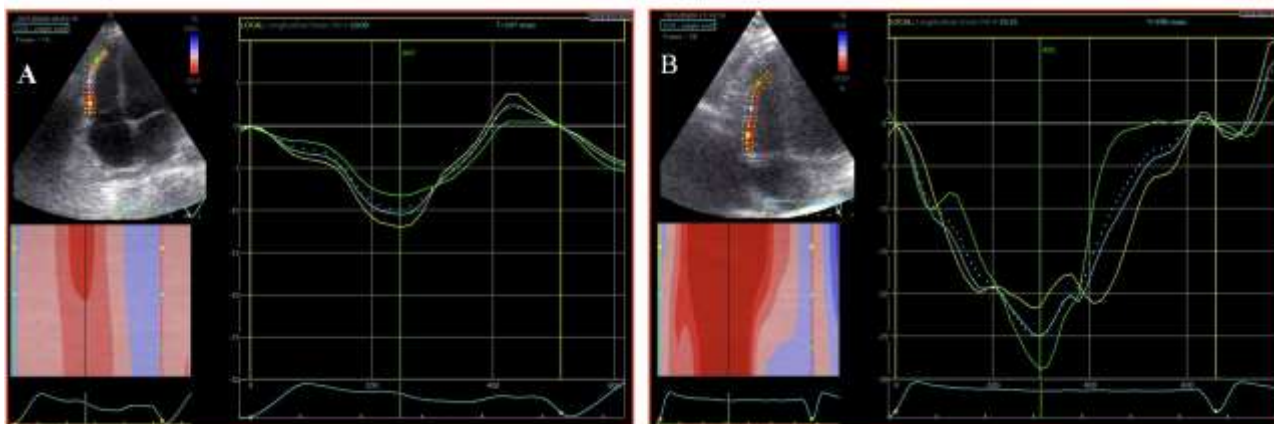
Ehokardiografska snimanja (standardna TTE, STE i 3D-ehokardiografija) vršio je isti kardiolog, stručnjak za ehokardiografiju zaslijepljen za skupinu pacijenata. Korišten je komercijalno dostupan sustav (Vivid 9E, GE Medical System, Milwaukee, USA) osiguran od strane Klinike za bolesti srca i krvnih žila, KBC Split. Svi podaci tijekom snimanja su pohranjeni i analizirani na radnoj jedinici Echo Pac 202 (GE Medical Systems, EchoPac PC, 202). Pacijentima se pregled provodio u mirovanju, u ležećem položaju na lijevom boku.

Ehokardiografska procjena sistoličke funkcije desne klijetke uključivala je mjerenje standardno korištenih parametara kao TAPSE-a, s'-vala i FAC-a uz dvodimenzionalnu STE procjenu uzdužne deformacije slobodne stijenke DK (RV FWS, -%) i mjerenje istisne frakcije DK (3D RVEF, %) korištenjem 3D ehokardiografije. Također su određeni parametri indirektna procjene plućne hipertenzije prema mlazu trikuspidne regurgitacije poput TR Vmax, TR maxPG, TAPSE/SPAP.

Mjerenje TAPSE-a (*mm*) provedeno je u apikalnom prikazu s četiri šupljine usmjeravanjem M-mode pokazivača na lateralni trikuspidni prsten, a izračunao se kao ukupni sistolički pomak prstena (98). Iz iste projekcije, pomoću pokazivača tkivnog Dopplera kroz lateralni trikuspidni prsten u bazalnom segmentu slobodne stijenke DK izračunao se s'-val (*cm/s*) kao najveću brzinu sistoličkog vala (98). Također se iz apikalnog prikaza četiri šupljine izračunala krajnja dijasolička površina (engl. *End Diastolic Area*, EDA) i krajnja sistolička površina (engl. *End Systolic Area*, ESA) pri čemu se pomoću formule  $[(EDA-ESA)/EDA \times 100]$  dobio postotak promjene frakcijske površine (FAC, %) (98). Postavljanjem Color Dopplera na trikuspidni zalistak u apikalnoj projekciji s četiri šupljine fokusiranoj na desnu klijetku definirao se trikuspidni regurgitacijski (TR) mlaz. Potom, korištenjem kontinuiranog valnog Dopplera izračunala se maksimalna brzina TR-a (TR Vmax, *m/s*) i maksimalni transvalvularni gradijent tlaka trikuspidne regurgitacije (TR maxPG, *mmHg*) praćenjem TR spektra.

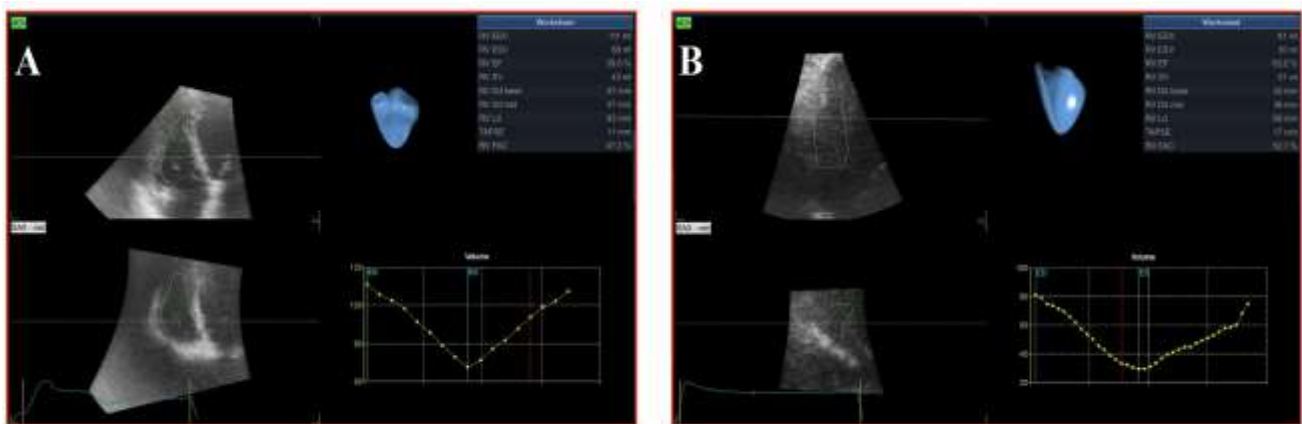
Sistolički tlak u plućnoj arteriji (SPAP) izračunao se kao zbroj gradijenta tlaka izmjerenog iz TR Vmax pomoću modificirane Bernoullijeve jednadžbe  $[4x(TR Vmax)^2]$  i tlaka u desnom atriju (*mmHg*) procijenjenog na temelju veličine i kolapsibilnosti donje šuplje vene tijekom udisaja (221). Iz dobivenih vrijednosti izračunao se omjer TAPSE/SPAP (*mm/mmHg*).

Dvodimenzionalna STE procjena uzdužne deformacije slobodne stijenke DK (RV FWS, %) snimala se iz apikalnog prikaza četiri šupljine fokusiranog na DK s brzinom snimanja od 60 - 80 fps. Pomoću softverskog programa automatski se odredila regija interesa slobodne stijenke DK te je izračunat 2D-STE triju segmenata (bazalni, srednji i apikalni segment) slobodne stijenke DK. Potom se RV FWS automatski generirao pomoću softvera, kao prosječna vrijednost vršnih uzdužnih deformacija pojedinih segmenata DK. Vrijednost RV FWS izražava se kao negativni postotak jer predstavlja uzdužno sistoličko skraćivanje stijenke prema vrijednosti izračunate udaljenosti pojedinih „speckle-a“ miokarda (102, 222). Primjer mjerenja RV FWS „prije-poslije“ prikazan je na **Slici 13**.



**Slika 13.** Autorska slika: prikaz krivulje uzdužne deformacije slobodne stijenke desne klijetke (RV FWS). „prije-poslije“. Lijeva strana (A)- inicijalno mjerenje; desna strana (B)- kontrolno mjerenje.

Kako bi se izračunao 3D RVEF (%), projekcije fokusirane na DK snimane su pomoću 3D-ehosonde u apikalnom prikazu četiri šupljine korištenjem piramidalnog skeniranja širokog kuta s visokom brzinom snimanja slike. Projekcije su snimane u četiri srčana ciklusa s devet klinastih podvolumena sinkroniziranih s elektrokardiografijom dok je pacijent zadržavao dah 7 - 10 sekundi. Finalna mjerenja 3D RVEF provedena su na radnoj stanici s ručno ocrtanim granicama endokarda desne klijetke, pomoću automatskog softverskog programa, mjerenjem volumena i istisne frakcije desne klijetke (116, 117). Primjer mjerenja 3D RVEF „prije-poslije“ prikazan je na **Slici 14**.



**Slika 14.** Autorska slika: prikaz trodimenzionalno mjerene istisne frakcije desne klijetke „prije-poslije“ s 3D-softverskom rekonstrukcijom desne klijetke (plave boje) te izračun krajnjih dijastoličkih i sistoličkih volumena desne klijetke. Lijeva strana (A)- inicijalno mjerenje; desna strana (B)- kontrolno mjerenje.

Kako bi se smanjila mogućnost statističke pogreške i testirala pouzdanost istraživanja, sva ehokardiografska mjerenja snimao je isti kardiolog, stručnjak za ehokardiografiju s iskustvom u 2D-STE i 3D ehokardiografiji. U svrhu smanjenja intraopservacijske pogreške, ekspertni kardiolog je revidirao sva mjerenja snimljena u sustavu Echo Pac 202 na kraju istraživanja. Također u svrhu smanjenja interopservacijske pogreške drugi kardiolog, stručnjak za ehokardiografiju, validirao je ehokardiografska mjerenja kako bi se utvrdila mogućnost pogreške pri mjerenju. Pomoću Bland-Altmanove analize ispitala se korelacija i postotak podudaranja rezultata između ekspertnog ehokardiografa koji je provodio inicijalna mjerenja te kontrolnog ehokardiografa (**Prilog 1**).

Nakon 3 mjeseca praćenja (3MP), uključenim pacijentima ponovio se fizikalni pregled, uzorkovanje krvi i ehokardiografsko snimanje s navedenim parametrima kao pri inicijalnom mjerenju. Tijekom praćenja nijednom pacijentu nije bila potrebna modifikacija terapije koja bi mogla utjecati na rezultate kontrolnog pregleda.

### 3.2.3. Statistička analiza

Sve statističke analize podataka provedene su pomoću SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD) i Prism, verzija 9.0.1. (Graphpad, La Jolla, CA, SAD). Normalnost distribucije podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kontinuirani podaci su, ovisno o normalnosti distribucije varijabli, prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) ili medijan (interkvartilni raspon), dok su kategoričke varijable prikazane kao cijeli brojevi (N) i postoci (%). Za mjerenje potencijalnih razlika između dviju skupina od interesa (OMT + SGLT2i naspram OMT skupine) korišten je t-test za nezavisne uzorke za varijable normalne

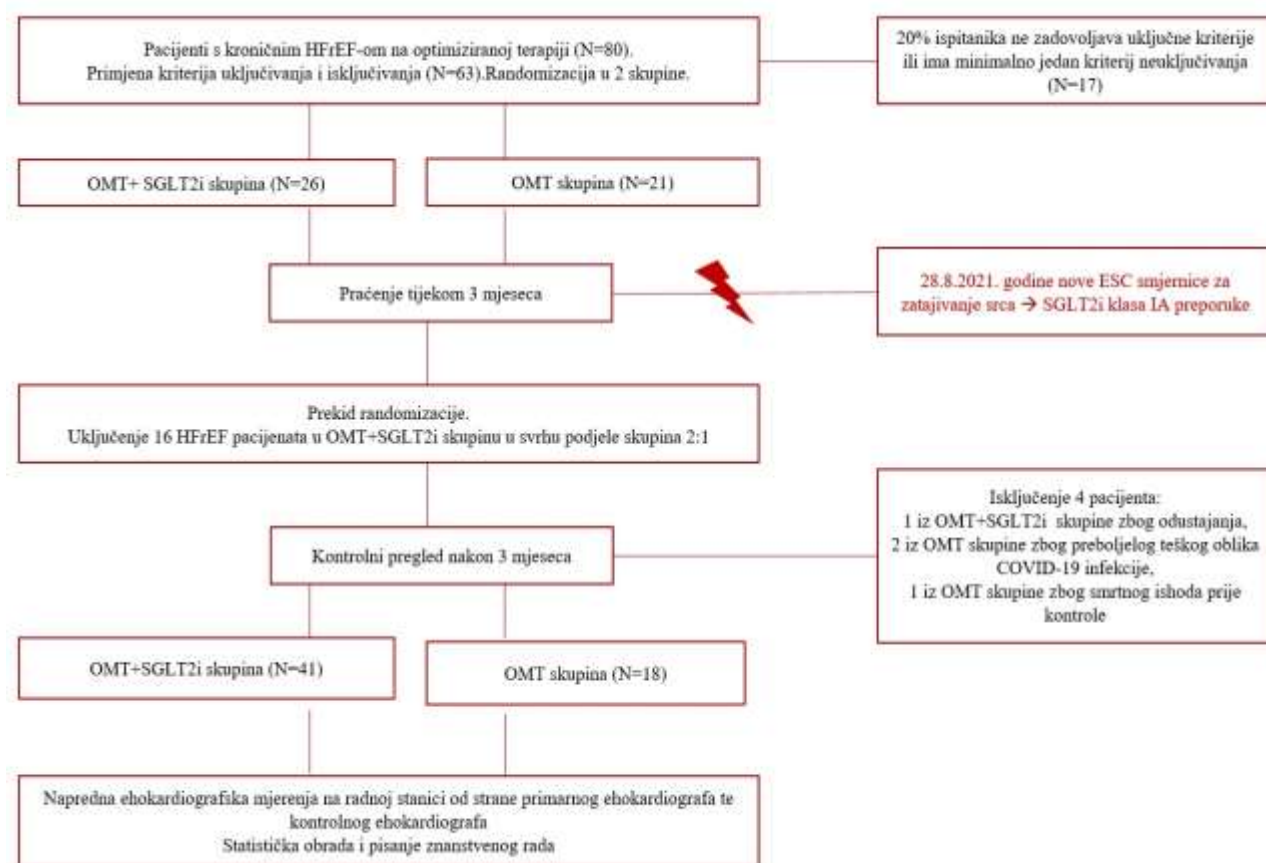
distribucije, dok su varijable nenormalne distribucije testirane Mann-Whitney U - testom. Kategoričke varijable testirane su hi-kvadrat ( $\chi^2$ )- testom. Ehokardiografske varijable od interesa ispitane su na način "prije-poslije" u kojem su početne vrijednosti svakog pojedinog pacijenta uspoređivane u paru s vrijednostima dobivenim nakon praćenja. Srednja apsolutna promjena ( $\Delta$ , delta) u ovim vrijednostima od početne vrijednosti do 3 mjeseca praćenja (3MP) prijavljena je za svaku ispitivanu skupinu i te su vrijednosti uspoređene između skupina pomoću t-testa. U svrhu glavne analize, srednja postotna promjena od početne vrijednosti do 3MP izračunata je za svaku skupinu pomoću formule  $[(\text{Mjerenje2} - \text{Mjerenje 1})/\text{Mjerenje1}] \times 100$ , potom su te vrijednosti uspoređene između obje skupine korištenjem t –test neovisnih uzoraka. Hi- kvadrat ( $\chi^2$ ) testom između skupina testirala se razlika u postotku pacijenata iz svake skupine koji je dosegao graničnu vrijednosti RV FWS od -16 %. Za sve statističke analize iskazala se značajnost (p-vrijednost), a rezultati koji su dosegli  $p < 0,05$  smatrani su statistički značajnima.

## **4. REZULTATI**

## **4.1. Rezultati istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

### **4.1.1. Osnovne karakteristike pacijenata**

Ukupno 63 pacijenta s HFrEF-om bila su uključena u istraživanje s namjerom liječenja (engl. *Intention To Treat*, ITT). Tijekom planiranog razdoblja praćenja od 3 mjeseca (3MP), četiri pacijenta (6,3% od ITT-a) bila su isključena iz studije. Razlozi su bili: (a) jedan pacijent iz OMT + SGLT2i skupine povukao je pristanak za sudjelovanjem zbog preseljenja u drugu državu; (b) dva pacijenta iz OMT skupine tijekom vremenskog razdoblja praćenja bolovala su od teškog oblika COVID-19 infekcije koji je zahtijevao strojnu respiratornu potporu i posljedično su imali oslabljenu srčanu funkciju; (c) jedan pacijent iz OMT skupine umro je nakon 5 tjedana praćenja zbog iznenadne srčane smrti. Ukupno 59 pacijenata (41 pacijent u OMT + SGLT2i skupini i 18 pacijenata u OMT skupini) završilo je istraživanje po protokolu i njihovi su podaci analizirani. Među pacijentima koji su završili istraživanje po protokolu, niti jedan pacijent nije imao infekcije, oboljenje koje zahtjeva hospitalizaciju niti značajnu modifikaciju terapije koja bi mogla utjecati na konačne rezultate, tijekom tromjesečnog praćenja. Hodogram istraživanja prikazan na **Slici 15**.



**Slika 15.** Hodogram istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“.

Osnovne karakteristike bolesnika u obje skupine (OMT + SGLT2i naspram OMT skupine) nisu se značajno razlikovale s obzirom na dob, spol, NYHA status, etiologiju kardiomiopatije, kao ni u osnovnim ehokardiografskim ni laboratorijskim parameterima (**Tablica 1**). Svi pacijenti uključeni u istraživanje uzimali su identičnu OMT koja je uključivala: ARNI (u kroničnoj terapiji 3-11 mjeseci), BB (u svih pacijenata korišten je bisoprolol kroz 12-22 mjeseca) i MRA (svi pacijenti uzimali su eplerenon kroz 12-22 mjeseca). Navedeni su lijekovi titrirani do maksimalne tolerirane dnevne doze te između skupina nije bilo razlike s obzirom na srednju dnevnu dozu lijekova u kroničnoj terapiji. Također nije bilo razlike između skupina u korištenju diuretika od kojih, ukoliko je bio u terapiji, korišten je isključivo furosemid, bez razlika u srednjoj dnevnoj dozi. OMT + SGLT2i skupina imala je značajno veću prevalenciju šećerne bolesti na početku istraživanja od OMT skupine (39 % naspram 11 %). Opterećenje drugim komorbiditetima (arterijska hipertenzija, dislipidemija, fibrilacija atrijska, pušenje) bilo je slično između skupina.

**Tablica 1.** Bazalne karakteristike dviju ispitivanih skupina (OMT + SGLT2i u odnosu na OMT skupinu)

Varijable	OMT + SGLT2i skupina (N = 41)	OMT skupina (N = 18)	p-vrijednost*
<b>Demografske karakteristike</b>			
Dob	64.8 ± 13.2	67.8 ± 12.7	0.730
Muškarci, N (%)	30 (73.2)	16 (88.9)	0.307
NYHA funkcionalni status II (%)	15 (83.3)	29 (70.7)	0.156
NYHA funkcionalni status III (%)	3 (16.7)	12 (29.3)	
Arterijska hipertenzija, N (%)	26 (63.4)	13 (72.2)	0.565
Šećerna bolest, N (%)	16 (39)	2 (11.1)	<b>0.037**</b>
Dislipidemija, N (%)	19 (46.3)	11 (61.1)	0.399
Atrijska fibrilacija, N (%)	11 (26.8)	8 (44.4)	0.231
Koronarna revaskularizacija (PCI or CABG), N (%)	15 (36.6)	10 (55.6)	0.253
Pušenje, N (%)	6 (33.3)	15 (36.6)	0.810
ARNI + BB + MRA u bazalnoj terapiji, N (%)	41 (100)	18 (100)	1
Sakubitril/valsartan prosječna dnevna doza, mg	236.6 ± 99.4	250 ± 115	0.206
BB prosječna dnevna doza, mg	3.9 ± 1.4	3.8 ± 1.9	0.271
BB medijan dnevne doze (raspon), mg	5 (2.5-7.5)	5 (2.5-7.5)	0.446
MRA prosječna dnevna doza, mg	32.3 ± 11.5	34.7 ± 12.5	0.211
Furosemid u bazalnoj terapiji, N (%)	21 (51.2)	10 (55.6)	0.785
Furosemid prosječna dnevna doza, mg	37.1 ± 79.1	61.4 ± 78.8	0.236
Statin u bazalnoj terapiji use, N (%)	19 (46.3)	10 (55.6)	0.580
Acetilsalicilna kiselina u bazalnoj terapiji, N (%)	18 (43.9)	11 (61.1)	0.267
Oralni antikoagulans u bazalnoj terapiji, N (%)	16 (39)	9 (50)	0.569
Implantiran CRT/ICD, N (%)	5 (12.2)	5 (27.8)	0.256
Dilatacijska kardiomiopatija, N (%)	25 (61)	9 (50)	0.569
Ishemijska kardiomiopatija, N (%)	16 (39)	9 (50)	0.569
Sistolički tlak, mmHg	127 ± 22	123 ± 18	0.544
Dijastolički tlak, mmHg	76 ± 14	73 ± 10	0.219
Puls, bpm	82 ± 22	81 ± 21	0.488
<b>Ehokardiografski parametri</b>			
3D LVEF, %	29.8 ± 8.9	38.5 ± 8.5	0.827
LV EDV, mL	210 ± 78	223 ± 71	0.740
LV ESV, mL	126 ± 62	139 ± 67	0.576
LV GLS, %	-7.9 ± 3.4	-7.8 ± 3.8	0.087
GWI, mmHg%	724 ± 461	634 ± 429	0.839
GCW, mmHg%	996 ± 455	924 ± 445	0.952
GWW, mmHg%	253 ± 166	271 ± 153	0.982
GWE, %	75.2 ± 10.5	73.1 ± 11.5	0.321
MV E/A omjer	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.7	0.907
MV E/E' omjer	14.7 ± 6.0	13.6 ± 5.2	0.297
TAPSE, mm	11.0 ± 4.7	10.4 ± 3.7	0.165
<b>Laboratorijski parametri</b>			
Hematokrit, L/L	0.42 ± 0.05	0.45 ± 0.05	0.608
Glukoza u krvi, mmol/L	6.9 ± 1.8	6.2 ± 2.1	0.858
Kreatinin, μmol/L	101 ± 26	109 ± 35	0.626



eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	68 ± 20	64 ± 19	0.601
Kalij, mmol/L	4.3 ± 0.7	4.4 ± 0.4	0.207
NT-proBNP (raspon) , pg/mL	3971 (1496-7064)	2326 (1274-4907)	0.449
C-reaktivni protein, mg/L	9.5 ± 16.9	8.6 ± 19.5	0.812

\*Kategorijske varijable su prikazane kao cijeli broj (N) i postotak (%) te testirane hi-kvadrat ( $\chi^2$ )-testom. Kontinuirane varijable, ovisno o normalnosti distribucije, prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD) za normalno distribuirane varijable i testirane t-testom za nezavisne uzorke, dok su nenormalno distribuirane varijable prikazane kao medijan (interkvartilni raspon) i testirane s Mann-Whitney U test. Za sve varijable prikazana je p-vrijednost, a vrijednosti < 0,05 smatrane su statistički značajne.

**Popis kratica:** **ARNI-** (engl. *Angiotensin Receptor/Nepriylsin Inhibitor*) – inhibitor angiotenzinskog receptora /inhibitor neprilizina; **BB-** beta blokator; **CABG-** (engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*) – koronarna arterijska prenosnica; **CRT-** (engl. *Cardiac Resynchronization Therapy*)- srčana resinkronizacijska terapija; **eGFR-** (engl. *Estimated Glomerular Filtration Rate*, izračunat s CKD-EPI formulom)- procjenjena glomerulna filtracija; **GWI-** (engl. *Global Work Index*) – globalni indeks srčanog rada; **GCW-** (engl. *Global Constructive Work*)- globalni konstruktivni rad; **GWW-** (engl. *Global Wasted Work*)- globalni izgubljeni rad; **GWE-** (engl. *Global Work Efficiency*)- globalna srčana učinkovitost; **LVEDV-** (engl. *Left Ventricular End Diastolic Volume*)- krajnji dijastolički volumen lijeve klijetke; **LVESV-** (engl. *Left Ventricular End Systolic Volume*)- krajnji sistolički volumen lijeve klijetke; **LV GLS-** (engl. *Left Ventricular Global Longitudinal Strain*)- globalna uzdužna deformacija lijeve klijetke; **LDH-** laktat dehidrogenaza; **MRA-** (engl. *Mineralocorticoid Receptor antagonist*)- antagonist mineralokortikoidnih receptora; **MV E/A -** (engl. *peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity blood flow in late diastole ratio*)- omjer maksimalne brzine protoka u ranoj dijastoli s maksimalnom brzom protoka u kasnoj dijastoli nad mitralnom valvulom; **MV E/E'-(**engl. *early mitral inflow velocity to mitral annular early diastolic velocity ratio*) – omjer maksimalne brzine protoka kroz mitralnu valvulu u ranoj dijastoli u odnosu na maksimalnu brzinu protoka u ranoj dijastoli mitralnog prstena; **NT-proBNP-**(engl. *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*)- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; **NYHA-** New York Heart Association, **PCI-** (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*)- perkutana koronarna intervencija; **TAPSE-** (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*)- sistolički pomak lateralnog trikuspidnog prstena; **3D LVEF-** (engl. *Three Dimensional Left Ventricular Ejection Fraction*)- trodimenzionalno mjerena istisna frakcija lijeve klijetke

#### 4.1.2. Parametri srčanog rada

Značajno poboljšanje svih parametara srčanog rada od bazalnih do kontrolnih vrijednosti nakon 3MP primijećeno je u cijeloj kohorti (**Slika 16**), sa značajno većim poboljšanjem u skupini pacijenata koji su primili SGLT2-inhibitor. OMT skupina nije pokazala statistički značajno poboljšanje nakon 3MP u tri od četiri parametra srčanog rada (GCW p = 0,098, GWW p = 0,204, GWE p = 0,195), osim za GWI (p = 0,008). U skupini koja je primala SGLT2-inhibitor postignuta je statistička značajnost za sve mjerene parametre srčanog rada (GCW p < 0,001, GWW p = 0,048, GWE p < 0,001, GWI p < 0,001) (**Slika 16**). Značajno je da u OMT + SGLT2i skupini, GWI se povećao za 499 ± 504 mmHg%, dok je u OMT skupini povećanje bilo za 224 ± 315 mmHg%, p = 0,036 (**Slika 16A, Tablica 2**). Slično tome, GWE je porastao za 8,7 ± 10,1 % u OMT + SGLT2i skupini, te za 2,9 ± 9,3 % u OMT skupini, p = 0,042 (**Slika 16B, Tablica 2**). Iako je poboljšanje indeksa GCW i GWW bilo brojčano veće u OMT + SGLT2i skupini nego u OMT skupini, ovi

rezultati nisu dosegli statističku značajnost ( $p = 0,084$  odnosno  $p = 0,895$ ) (**Slika 16C** odnosno **16D**; **Tablica 2**).

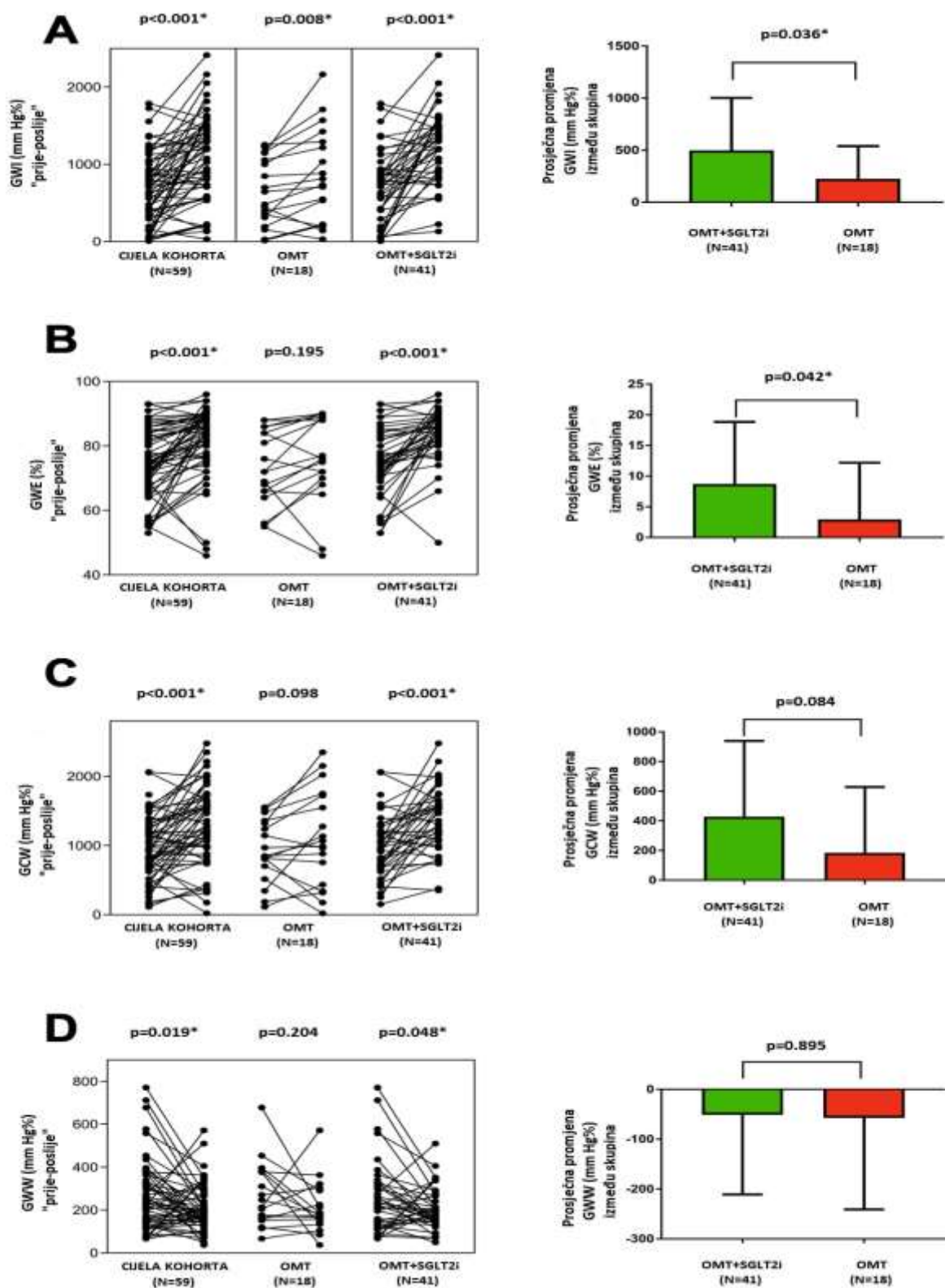
**Tablica 2.** Srednje promjene ehokardiografskih parametara srčanog rada i ostalih parametara sistoličke funkcije miokarda od početne vrijednosti do 3 mjeseca praćenja

<b>Varijable</b>	<b>OMT + SGLT2i skupina</b> (N = 41)	<b>OMT skupina</b> (N = 18)	<b>p-vrijednost*</b>
3D LVEF, %	+ 12.2 ± 8.9	+ 5.1 ± 9.9	<b>0.009**</b>
LV GLS, %	+ 3.9 ± 3.6	+ 1.6 ± 2.7	<b>0.023**</b>
GWI, mmHg%	+ 499 ± 504	+ 224 ± 315	<b>0.036**</b>
GCW, mmHg%	+ 428 ± 511	+ 183 ± 445	0.084
GWW, mmHg%	-51 ± 160	-57 ± 184	0.895
GWE, %	+ 8.7 ± 10.1	+ 2.9 ± 9.3	<b>0.042**</b>
NYHA funkcionalni status	-0.40 ± 0.58	+ 0.06 ± 0.54	<b>0.011**</b>
NT-proBNP level, pg/mL	-3790 ± 5665	-701 ± 3438	<b>0.004**</b>

\* Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD) i testirane t-testom za nezavisne uzorke

\*\* Za sve varijable prikazana je p- vrijednost, a vrijednosti < 0,05 smatrane su statistički značajne.

**Popis kratica:** **GWI-** (engl. *Global Work Indeks*) –globalni indeks srčanog rada; **GCW-** (engl. *Global Constructive Work*)- globalni konstruktivni rad; **GWW-**(engl.*Global Wasted Work*)- globalni izgubljeni rad; **GWE-**(engl. *Global Work Efficiency*)- globalna srčana učinkovitost; **LV GLS-** (engl. *Left Ventricular Global Longitudinal Strain*)- globalna uzdužna deformacija lijeve klijetke; **NT-proBNP-**(engl. *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*)- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; **NYHA-**New York Heart Association, **3D LVEF-** (engl. *Three Dimensional Left Ventricular Ejection Fraction*)- trodimenzionalno mjerena istisna frakcija lijeve klijetke.



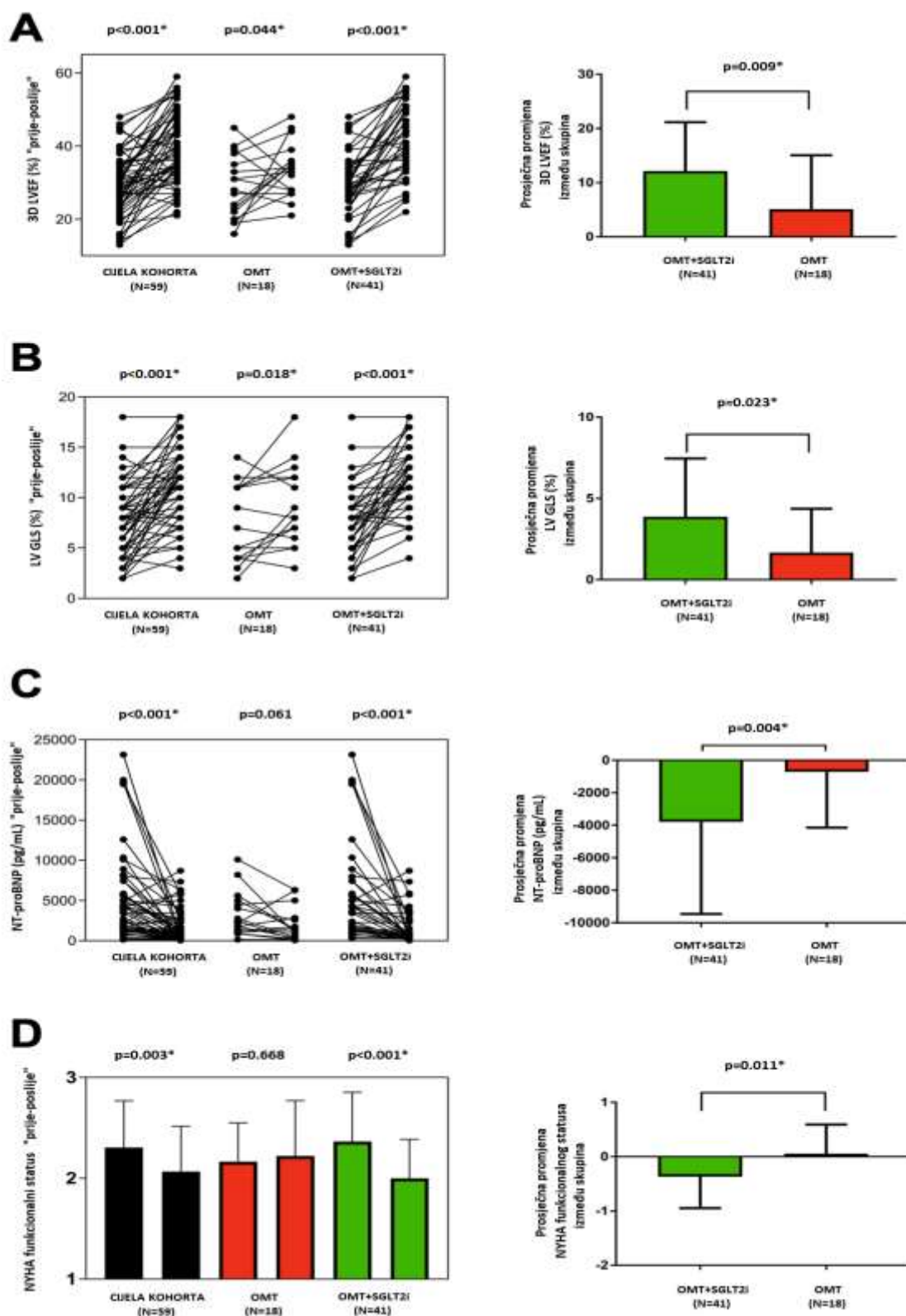
**Slika 16.** Lijeva strana slike: Promjene od početne vrijednosti do 3MP u cijeloj kohorti, OMT i OMT + SGLT2i skupini. Desna strana slike: Usporedba srednjih promjena između OMT + SGLT2i i OMT skupine; A- razlike u globalnom indeksu srčanog rada (GWI); B- razlike u globalnoj srčanoj učinkovitosti (GWE); C- razlike u globalnom konstruktivnom radu (GCW); D- razlike u globalnom izgubljenom radu (GWW); \* Statistička značajnost između skupina testirana s t-testom neovisnih uzoraka; rezultati  $p < 0,05$  smatrani su statistički značajnima.

#### 4.1.3. 3D LVEF I LV GLS

Cijela kohorta postigla je statistički značajno poboljšanje od početne vrijednosti do 3MP u parametrima 3D LVEF-a ( $p < 0,001$ ) i LV GLS ( $p < 0,001$ ) (**Slika 17A i 17B**). Obje su skupine postigle statistički značajno poboljšanje 3D LVEF-a od početne vrijednosti do praćenja, ali znatno veće poboljšanje primijećeno je u skupini OMT + SGLT2i ( $12,2 \pm 8,9 \%$ ,  $p < 0,001$ ), u usporedbi s OMT skupinom ( $5,1 \pm 9,9 \%$ ,  $p = 0,044$ ), između skupina  $p = 0,009$ . Isto je uočeno i s rezultatima LV GLS. U OMT + SGLT2i skupini poboljšanje LV GLS bilo je  $3,9 \pm 3,6 \%$  ( $p < 0,001$ ) u usporedbi s  $1,6 \pm 2,7 \%$  ( $p = 0,018$ ) u OMT skupini, između skupina  $p = 0,023$  (**Slika 17A i 17B, Tablica 2**).

#### 4.1.4. NT-proBNP i NYHA funkcionalni status

Cijela kohorta postigla je statistički značajno smanjenje cirkulirajuće razine NT-proBNP-a i poboljšanje u NYHA statusu ( $p < 0,001$  odnosno  $p = 0,003$ ) (**Slika 17C i 17D**). Smanjenje cirkulirajuće razine NT-proBNP-a, od početnih vrijednosti do 3MP, bilo je značajno u OMT + SGLT2i skupini ( $-3790 \pm 5665$  pg/mL,  $p < 0,001$ ), dok ta promjena nije bila značajna u OMT skupini ( $-701 \pm 3438$  pg/mL,  $p = 0,061$ ) (**Slika 17C, Tablica 2**). Kada se uspoređuju srednje promjene u razinama NT-proBNP-a između skupina, OMT + SGLT2i skupina pokazala je značajno veće smanjenje razine NT-proBNP-a u usporedbi s OMT skupinom,  $p = 0,004$  (**Slika 17C, Tablica 2**). NYHA funkcionalni status, od početnih vrijednosti do 3MP, značajno se poboljšao u OMT + SGLT2i skupini ( $p < 0,001$ ), dok to nije bio slučaj u OMT skupini ( $p = 0,668$ ), između skupina  $p = 0,011$ . (**Slika 17D, Tablica 2**). U OMT + SGLT2i skupini došlo je do srednjeg smanjenja funkcionalnog opterećenja procijenjenog prema NYHA ljestvici za  $0,40 \pm 0,58$  bodova ( $p < 0,001$ ), dok je funkcionalno opterećenje ostalo gotovo isto u OMT skupini (povećanje NYHA statusa za  $0,06 \pm 0,54$  boda,  $p = 0,668$ ), kao što je prikazano u **Tablici 2**.



**Slika 17.** Lijeva strana slike: Promjene od početne vrijednosti do 3MP u cijeloj kohorti, OMT i OMT + SGLT2i skupini. Desna strana slike: Usporedba srednjih promjena između OMT + SGLT2i i OMT skupine; A- razlike u 3D istosnoj frakciji lijeve klijetke (3D LVEF); - razlike u globalnoj uzdužnoj deformaciji lijeve klijetke (LV GLS); C- razlike u razinama cirkulirajućeg N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP); D- razlike u funkcionalnom statusu New York Heart Association (NYHA) \* Statistička značajnost između skupina testirana s t-testom neovisnih uzoraka; rezultati  $p < 0,05$  smatrani su statistički značajnima.

#### 4.1.5. Udio pacijenata koji su postigli značajno smanjenje NT-proBNP-a i povećanje GWI-a nakon 3 mjeseca praćenja

Kao što je prikazano na **Slici 18.**, značajno veći udio pacijenata u OMT + SGLT2i skupini postigao je razine NT-proBNP niže od 1000 pg/mL nakon 3MP-a, u usporedbi s OMT skupinom (68,3 % naspram 39,0 %,  $p = 0,034$ ). Slično tome, GWI veći od 750 mmHg% nakon 3MP postiglo je više pacijenata liječenih SGLT2-inhibitorom u usporedbi s pacijentima u OMT skupini (80,5 % naspram 50,0 %,  $p = 0,017$ ).



**Slika 18.** Lijeva strana slike prikazuje udio pacijenata iz OMT skupine (gornja slika) i OMT + SGLT2i skupine (donja slika) s obzirom na postizanje granične vrijednosti razine NT -proBNP ispod 1000 pg/mL nakon 3MP-a ; Desna strana slike prikazuje udio pacijenata iz OMT skupine (gornja slika) i OMT + SGLT2i skupine (donja slika) u smislu postizanja granične vrijednosti GWI veće od 750 mmHg% nakon 3MP-a; crvena boja- udio pacijenata koji nisu postigli granične vrijednosti; zelena boja- udio pacijenata koji su postigli vrijednosti veće od granične nakon 3MP.

#### **4.1.6. Subanaliza utjecaja SGLT2-inhibitora s obzirom na spol, prisutnost šećerne bolesti i tip kardiomiopatije na krajnje definirane točke istraživanja unutar OMT + SGLT2i skupine (N = 41)**

Kao što je prikazano u **Tablici 3.**, HFrEF pacijenti u OMT + SGLT2i skupini kada su stratificirani prema spolu, šećernoj bolesti tip II (engl. *Diabetes mellitus typus II*, T2DM) i etiologiji kardiomiopatije (dilatacijska tj. neishemijska naspram ishemijske kardiomiopatije) nisu se razlikovali u unaprijed definiranim krajnjim točkama istraživanja od bazalnih do kontrolnih vrijednosti nakon 3MP, osim većeg smanjenja vrijednosti GWW-a u bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom (DCM) naspram ishemijske kardiomiopatije (ICM) ( $p = 0,023$ ).

**Tablica 3.** Subanaliza unaprijed definiranih krajnjih točaka povezanih s liječenjem SGLT2-inhibitorom, s obzirom na spol, prisutnost šećerne bolesti i etiologiju kardiomiopatije

Varijable	Muškarci N = 30	Žene N = 11	p- vrijednost*	T2DM N = 16	Bez DMT2 N = 25	p- vrijednost*	DCM N = 25	ICM N = 16	p- vrijednost*
<b>GWI promjena, mmHg%</b>	+ 479 ± 545	+ 471 ± 493	0.964	+ 424 ± 461	+ 511 ± 569	0.612	+ 530 ± 567	+ 394 ± 435	0.425
<b>GCW promjena, mmHg%</b>	+ 439 ± 530	+ 400 ± 479	0.833	+ 342 ± 436	+ 483 ± 556	0.397	+ 466 ± 560	+ 370 ± 435	0.565
<b>GWW promjena, mmHg%</b>	-52 ± 167	-49 ± 146	0.954	-55 ± 159	-49 ± 164	0.909	-96 ± 166	-19 ± 124	<b>0.023**</b>
<b>GWE promjena, mmHg%</b>	+ 9.2 ± 10.6	+ 7.6 ± 9.0	0.655	+ 7.1 ± 6.9	+ 9.7 ± 11.7	0.423	+ 11.0 ± 10.4	+ 5.1 ± 8.7	0.067
<b>LV-GLS promjena, %</b>	+ 3.6 ± 3.9	+ 4.6 ± 2.8	0.478	+ 3.3 ± 2.2	+ 4.2 ± 4.2	0.426	+ 4.0 ± 3.8	+ 3.6 ± 3.3	0.723
<b>3D LVEF promjena, %</b>	+ 10.7 ± 8.1	+ 16.3 ± 10.5	0.076	+ 11.9 ± 8.4	+ 12.3 ± 9.5	0.896	+ 4.0 ± 3.8	+ 12.9 ± 9.5	0.693
<b>NT-proBNP promjena, pg/mL</b>	-3227 ± 5084	-5324 ± 7059	0.299	-2408 ± 4255	-4674 ± 6330	0.216	-4147 ± 6232	-3231 ± 4782	0.619
<b>NYHA status promjena</b>	-0.47 ± 0.63	-0.09 ± 0.30	0.066	-0.31 ± 0.48	-0.40 ± 0.65	0.644	-0.40 ± 0.65	-0.31 ± 0.48	0.644

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD); + (plus) vrijednosti označavaju porast vrijednosti ; - (minus) vrijednosti označavaju sniženje vrijednosti od bazalnih do kontrolnih vrijednosti nakon 3MP. \* Statistička značajnost testirana je s t-testom za nezavisne uzorke. \*\* Za sve varijable prikazana je p- vrijednost, a vrijednosti < 0,05 smatrane su statistički značajne.

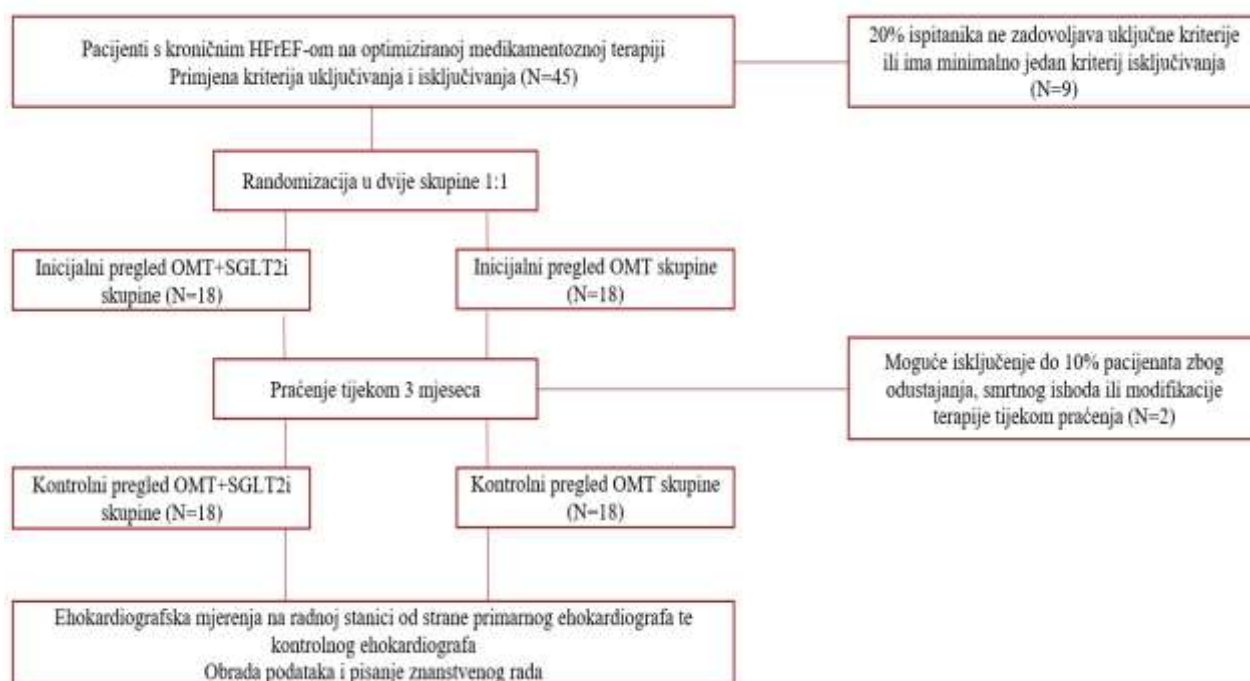
**Popis kratica:** **DCM-** (engl. *Dilatative Cardiomyopathy*)- dilatacijska kardiomiopatija; **GWI-** (engl. *Global Work Indeks*) –globalni indeks srčanog rada; **GCW-** (engl. *Global Constructive Work*)- globalni konstriktivni rad; **GWW-** (engl. *Global Wasted Work*)- globalni izgubljeni rad; **GWE-** (engl. *Global Work Efficiency*)- globalna srčana učinkovitost; **ICM-** (engl. *Ischaemic Cardiomyopathy*)- ishemijska kardiomiopatija; **LV GLS-** (engl. *Left Ventricular Global Longitudinal Strain*)- globalna uzdužna deformacija lijeve klijetke; **NT-proBNP-**(engl. *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*)- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; **NYHA-**New York Heart Association, **T2DM-** (engl. *Diabetes Mellitus Typus II*)- šećerna bolest tip II; **3D LVEF-** (engl. *Three Dimensional Left Ventricular Ejection Fraction*)- trodimenzionalno mjerena istisna frakcija lijeve klijetke.



## 4.2. Rezultati istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“

### 4.2.1. Osnovne karakteristike pacijenata

U istraživanje je uključeno i randomizirano ukupno 36 ambulantnih bolesnika s HFrEF-om od kojih su svi završili istraživanje po protokolu. Hodogram istraživanja na **slici 19**.



**Slika 19.** Hodogram istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“.

Osnovne karakteristike pacijenata randomiziranih u dvije skupine OMT + SGLT2i (N = 18) u odnosu na kontrolnu skupinu OMT (N = 18), nisu se značajno razlikovale s obzirom na dob, spol, NYHA funkcionalni status, etiologiju kardiomiopatije, komorbiditete (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija i fibrilacija atrijske). Također nije bilo razlika između skupina ni u raspodjeli kronične terapije, kao ni u vrijednostima srednje dnevne doze OMT-a i diuretika što se može vidjeti iz **Tablice 4**. Važno je naglasiti da su svi pacijenti u obje skupine primili identičan osnovni OMT koji se sastojao od ARNI-ja, BB-a i MRA. Nadalje, obje skupine se nisu značajno razlikovale s obzirom na osnovne laboratorijske parametre kao ni ehokardiografske parametre koji odražavaju sistoličku i dijastoličku funkciju lijeve klijetke (**Tablica 4**). U obje ispitivane skupine ehokardiografski parametri

sistoličke funkcije desne klijetke bili su dominantno smanjeni, no vrijednosti izmjerene na početnom ehokardiografskom pregledu bile su slične u obje skupine (**Tablica 5**).

**Tablica 4.** Bazalne karakteristike dviju ispitivanih skupina (OMT u odnosu na OMT + SGLT2i skupinu)

Varijable	OMT (N = 18)	OMT + SGLT2i (N = 18)	p-vrijednost*
<b>Demografske karakteristike</b>			
Dob	67.8 ± 12.7	67.3 ± 11.5	0.902
Muškarci, N (%)	16 (88.9)	16 (88.9)	1.000
NYHA funkcionalni status	2.2 ± 0.38	2.3 ± 0.49	0.371
Pušenje, N (%)	6 (33.3)	8 (44.4)	0.494
Dislipidemija, N (%)	11 (61.1)	10 (55.6)	0.735
Arterijska hipertenzija, N (%)	13 (72.2)	14 (77.8)	0.700
Šećerna bolest, N (%)	4 (22.2)	7 (38.9)	0.154
Atrijska fibrilacija, N (%)	7 (38.8)	5 (27.8)	0.297
Ishemijska kardiomiopatija, N (%)	9 (50.0)	6 (33.3)	0.310
Sistolički tlak, mmHg	123 ± 18	124 ± 19	0.860
Dijastolički tlak, mmHg	73 ± 10	74 ± 14	0.782
ARNI + BB + MRA u bazalnoj terapiji, N (%)	18 (100)	18 (100)	1.000
Sakubitril/valsartan prosječna dnevna doza, mg	250 ± 115	239 ± 110	0.768
Beta-blokatori prosječna dnevna doza, mg	3.75 ± 1.9	3.61 ± 1.3	0.803
MRA prosječna dnevna doza, mg	34.7 ± 12.5	33.3 ± 12.1	0.738
Fursemid prosječna dnevna doza, mg	61.4 ± 78.8	57.0 ± 91.3	0.886
Fursemid u bazalnoj terapiji, N (%)	10 (55.6)	10 (55.6)	1.000
Statin u bazalnoj terapiji, N (%)	10 (55.6)	10 (55.6)	1.000
Oralni antikoagulansi u bazalnoj terapiji, N (%)	9 (50.0)	9 (50.0)	1.000
<b>Ehokardiografski parametri</b>			
3D LVEF, %	28.5 ± 8.5	30.2 ± 9.7	0.573
LV GLS, %	-7.8 ± 3.8	-7.8 ± 3.7	0.965
LV EDV, mL	223 ± 71	236 ± 85	0.609
LV ESV, mL	139 ± 67	145 ± 72	0.782
LA volumen, mL	81 ± 36	81 ± 27	0.988
MV E/E' omjer	13.6 ± 5.2	13.8 ± 5.5	0.901
MV E/A omjer	1.21 ± 0.7	1.12 ± 0.5	0.647
AV V <sub>max</sub> , m/s	1.18 ± 0.35	1.17 ± 0.31	0.968
PVAT, msec	122 ± 32	120 ± 30	0.907
<b>Laboratorijski parametri</b>			
Hemoglobin, g/L	146 ± 15	144 ± 14	0.632
Glukoza u krvi, mmol/L	6.2 ± 2.1	6.8 ± 1.6	0.377
eGFR, mL/min./1.73 m <sup>2</sup>	64 ± 19	70 ± 17	0.295
Natrij, mmol/L	139 ± 2.0	138 ± 3.1	0.802
Kalij, mmol/L	4.4 ± 0.5	4.5 ± 0.8	0.772
C-reaktivni protein (raspon), mg/L	4.2 (0.9-7.2)	2.4 (1.0-6.9)	0.743
NT-proBNP (raspon), pg/mL	2326 (1188-5191)	3250 (1463-6227)	0.606
AST, IU/L	28 (25-36)	27 (23-33)	0.323
ALT, IU/L	39 ± 26	35 ± 14	0.544
GGT, IU/L	49 ± 32	67 ± 49	0.202
LDH (raspon), IU/L	191 (180-243)	206 (180-236)	0.864

\*Kategorijske varijable su prikazane kao cijeli broj (N) i postotak (%) te testirane hi-kvadrat ( $\chi^2$ )-testom. Kontinuirane varijable, ovisno o normalnosti distribucije, prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD) za normalno distribuirane varijable i testirane t-testom za nezavisne uzorke, dok su nenormalno distribuirane varijable

prikazane kao medijan (interkvartilni raspon) i testirane s Mann-Whitney U test. Za sve varijable prikazana je p-vrijednost, a vrijednosti < 0,05 smatrane su statistički značajne.

**Popis kratica:** **AV V<sub>max</sub>**- (engl. *Aortic Valve Peak Velocity*)- maksimalna brzina anterogradnog protoka nad aortnom valvulom; **ALT**-alanin aminotransferaza; **ARNI**- (engl. *Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor*) – inhibitor angiotenzinskog receptora /inhibitor neprilizina; **AST**-aspartat aminostransferaza; **BB**-beta blokator; **eGFR**- (engl. *Estimated Glomerular Filtration Rate*, izračunat s CKD-EPI formulom)- procjenjena glomerulna filtracija; **GGT**-gama-glutamil transferaza; **LA**- lijevi atrij; **LVEDV**- (engl. *Left Ventricular End Diastolic Volume*)- krajnji dijastolički volumen lijeve klijetke; **LVESV**- (engl. *Left Ventricular End Systolic Volume*)- krajnji sistolički volumen lijeve klijetke; **LV GLS**- (engl. *Left Ventricular Global Longitudinal Strain*)- globalna uzdužna deformacija lijeve klijetke; **LDH**- laktat dehidrogenaza; **MRA**- (engl. *Mineralocorticoid Receptor antagonist*)- antagonist mineralokortikoidnih receptora; **MV E/A** - (engl. *peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity blood flow in late diastole ratio*)- omjer maksimalne brzine protoka u ranoj dijastoli s maksimalnom brzom protoka u kasnoj dijastoli nad mitralnom valvulom; **MV E/E'**- (engl. *early mitral inflow velocity to mitral annular early diastolic velocity ratio*) – omjer maksimalne brzine protoka kroz mitralnu valvulu u ranoj dijastoli u odnosu na maksimalnu brzinu protoka u ranoj dijastoli mitralnog prstena; **NT-proBNP**- (engl. *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*)- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; **NYHA**-New York Heart Association **PVAT**- (engl. *Pulmonary Velocity Acceleration Time*)- akceleracijsko vrijeme plućne arterije; **3D LVEF**- (engl. *Three Dimensional Left Ventricular Ejection Fraction*)- trodimenzionalno mjerena istisna frakcija lijeve klijetke.

**Tablica 5.** Bazalni ehokardiografski parametri sistoličke funkcije desne klijetke dviju ispitivanih skupina (OMT u odnosu na OMT + SGLT2i skupinu)

Varijable	OMT (N = 18)	OMT + SGLT2i (N = 18)	p-vrijednost*
TAPSE, mm	10.4 ± 3.7	9.2 ± 3.4	0.404
s'-val, cm/s	9.7 ± 4.5	11.1 ± 5.5	0.447
3D RVEF, %	38.8 ± 10.2	38.6 ± 8.5	0.936
RV FWS, %	-15.2 ± 5.6	-17.2 ± 6.3	0.488
FAC, %	34 ± 13	37 ± 14	0.462
TR maxPG, mmHg	22.7 ± 16.7	29.0 ± 19.2	0.290
TR V <sub>max</sub> , m/s	2.2 ± 0.9	2.6 ± 1.0	0.287
TAPSE/SPAP, mm/mmHg	0.76 ± 0.70	0.76 ± 1.02	0.977

\*Varijable prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD), te testirane t-testom za nezavisne uzorke, a p-vrijednosti < 0,05 smatrane su statistički značajne.

**Popis kratica:** **FAC**- (engl. *Fractional Area Change*)- frakcijska promjena površine; **RV**- (engl. *Right Ventricle*)- desna klijetka; **RV FWS**- (engl. *Right Ventricular Free Wall Strain*)- uzdužna deformacija slobodne stijenke desne klijetke; **TAPSE**- (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) - sistolički pomak lateralnog trikuspidnog prstena; **TAPSE/SPAP**- (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/ Systolic Pulmonary Artery Pressure*)- omjer sistoličkog pomaka trikuspidnog prstena sa sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji; **s'-val**- (engl. *Tricuspid Lateral Annular Systolic Velocity*)- maksimalna sistolička brzina kretanja trikuspidnog prstena mjerena tkivnim doplerom; **TR maxPG**- (engl. *Tricuspid Regurgitant Maximum Pressure Gradient*)- maksimalni transvalvularni gradijent tlaka trikuspidne

regurgitacije; **TR V<sub>max</sub>**—(engl. *Tricuspid Regurgitation Maximum Jet Velocity*)- maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije; **3D RVEF**- (engl. *Three Dimensional Right Ventricular Ejection Fraction*)- 3D istisna frakcija desne klijetke.

#### **4.2.2. Apsolutna srednja vrijednost promjena ehokardiografskih parametara sistoličke funkcije desne klijetke u ispitivanim skupinama (OMT u odnosu na OMT + SGLT2i skupinu) od početne vrijednosti do 3MP**

HFrEF pacijenti u skupini s nadodanim SGLT2-inhibitorima (OMT + SGLT2i) imali su značajno poboljšanje na kontrolnom pregledu nakon 3 mjeseca praćenja (3MP) u odnosu na početnu vrijednost u svim izmjerenim ehokardiografskim parametrima sistoličke funkcije desne klijetke, što se odražava u srednjoj apsolutnoj promjeni, kako slijedi: TAPSE ( + 4,5 mm, p = 0,002), s'-val ( + 3,5 cm/s, p = 0,032), 3D RVEF ( + 10,1%, p = 0,003), RV FWS ( + 7,2%, p < 0,001) i RV FAC ( + 9,0%, p = 0,029). S druge strane, poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost nakon 3MP u skupini koja je primala samo OMT bilo je značajno samo za TAPSE i s' val ( + 2,4 mm, p = 0,040 odnosno + 2,7 cm/s, p = 0,013), dok se za 3D RVEF, RV FWS i RV FAC bilježi numeričko poboljšanje, ali bez postizanja statističke značajnosti (**Tablica 6**). Ehokardiografski parametri maksimalne brzine (TR V<sub>max</sub>) i maksimalnog transvalvularnog gradijenta tlaka (TR maxPG) trikuspidne regurgitacije značajno su smanjeni u odnosu na početnu vrijednost nakon 3MP-a u pacijenata koji su randomizirani u skupinu OMT + SGLT2i (−0,7 m/s, p = 0,003, odnosno −11,5 mmHg, p = 0,002). Suprotno tome, nisu primijećene značajne promjene u ehokardiografskim parametrima trikuspidne regurgitacije u bolesnika randomiziranih u kontrolnu OMT skupinu (**Tablica 6**). Vrijednosti omjera TAPSE/SPAP nisu se razlikovale između skupina na početnoj razini (**Tablica 5**). U obje skupine bilježi se poboljšanje omjera TAPSE/SPAP nakon 3MP, iako je numerički veći bio u OMT + SGLT2i skupini u usporedbi s kontrolnom OMT skupinom, no bez statističke značajnosti (**Tablica 6**).

**Tablica 6.** Apsolutne promjene u vrijednostima ehokardiografskih parametara sistoličke funkcije desne klijetke, na početku i nakon 3 mjeseca praćenja (3MP) dviju ispitivanih skupina (OMT u odnosu na OMT + SGLT2-inhibitor)

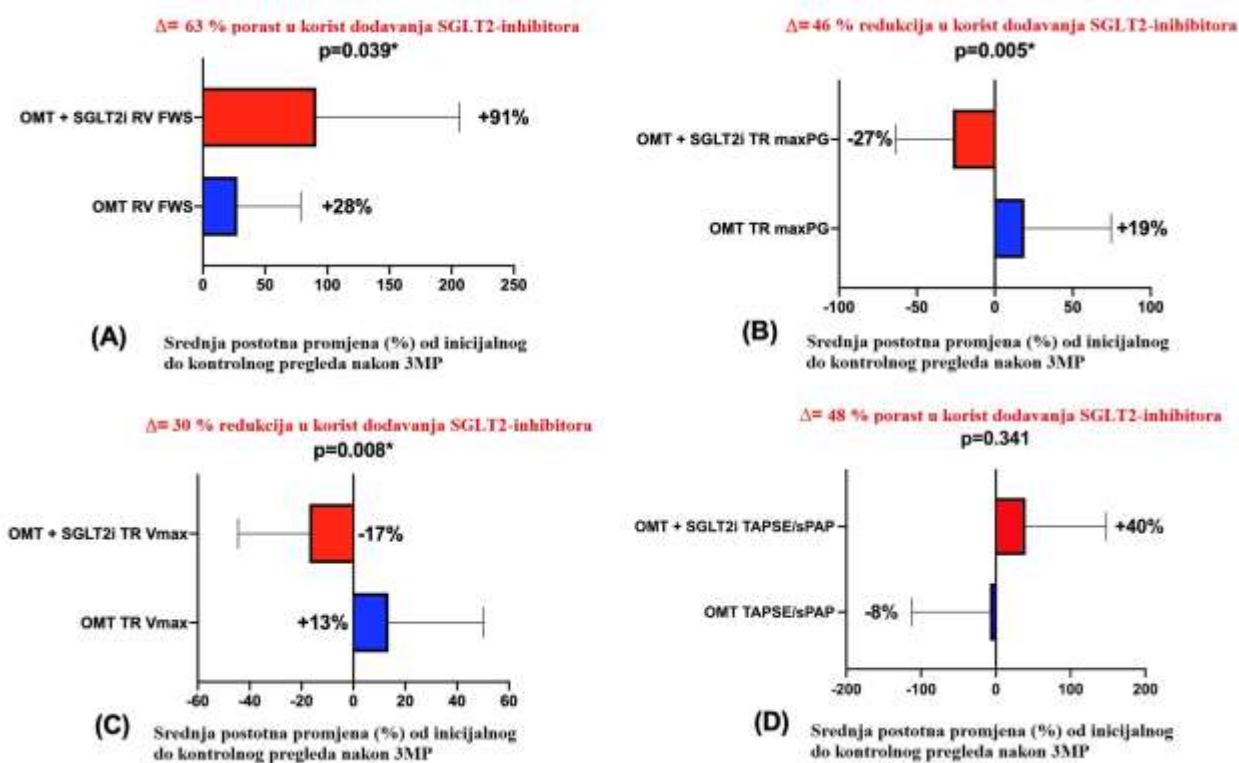
Varijable	OMT (N=18)				OMT + SGLT2i (N=18)			
	Početne vrijednosti	Kontrolne vrijednosti (3MP)	Δ Apsolutne promjene	p-vrijednost*	Početne vrijednosti	Kontrolne vrijednosti (3MP)	Δ Apsolutne promjene	p-vrijednost*
TAPSE, mm	10.4 ± 3.7	12.8 ± 5.0	+ 2.4	0.040*	9.2 ± 3.4	13.7 ± 3.5	+ 4.5	0.002*
s'-val, cm/s	9.7 ± 4.5	12.4 ± 5.4	+ 2.7	0.013*	11.1 ± 5.5	14.6 ± 5.0	+ 3.5	0.032*
3D RVEF, %	38.8 ± 10.2	42.3 ± 10.3	+ 3.5	0.432	38.6 ± 8.5	48.7 ± 9.8	+ 10.1	0.003*
RV FWS, %	-15.2 ± 5.6	-18.5 ± 6.7	+ 3.3	0.067	-17.2 ± 6.3	-24.4 ± 5.8	+ 7.2	< 0.001*
RV FAC, %	34 ± 13	35.0 ± 10.8	+ 1.8	0.686	37 ± 14	46 ± 9	+ 9.0	0.029*
TR maxPG, mmHg	22.7 ± 16.7	24.2 ± 16.0	+ 1.5	0.679	29.0 ± 19.2	17.6 ± 12.3	-11.5	0.002*
TR V <sub>max</sub> , m/s	2.2 ± 0.9	2.5 ± 1.4	+ 0.3	0.248	2.6 ± 1.0	1.9 ± 0.7	-0.7	0.003*
TAPSE/SPAP, mm/mmHg	0.76 ± 0.70	0.92 ± 1.04	+ 0.16	0.605	0.76 ± 1.02	1.39 ± 1.07	+ 0.63	0.079

\*Varijable prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD). P-vrijednosti testirane t-testom za nezavisne uzorke, a vrijednosti < 0,05 smatrane su statistički značajne (naznačene podebljanim brojevima).

**Popis kratica:** **FAC**- (engl. *Fractional Area Change*)- frakcijska promjena površine; **RV**- (engl. *Right Ventricle*)- desna klijetka; **RV FWS**- (engl. *Right Ventricular Free Wall Strain*)- uzdužna deformacija slobodne stijenke desne klijetke; **TAPSE**- (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) - sistolički pomak lateralnog trikuspidnog prstena; **TAPSE/SPAP**- (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/ Systolic Pulmonary Artery Pressure*)- omjer sistoličkog pomaka trikuspidnog prstena sa sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji; **s'-val**- (engl. *Tricuspid Lateral Annular Systolic Velocity*)- maksimalna sistolička brzina kretanja trikuspidnog prstena mjerena tkivnim doplerom; **TR maxPG**- (engl. *Tricuspid Regurgitant Maximum Pressure Gradient*)- maksimalni transvalvularni gradijent tlaka trikuspidne regurgitacije; **TR V<sub>max</sub>**- (engl. *Tricuspid Regurgitation Maximum Jet Velocity*)- maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije; **3D RVEF**- (engl. *Three Dimensional Right Ventricular Ejection Fraction*)- 3D istisna frakcija desne klijetke.

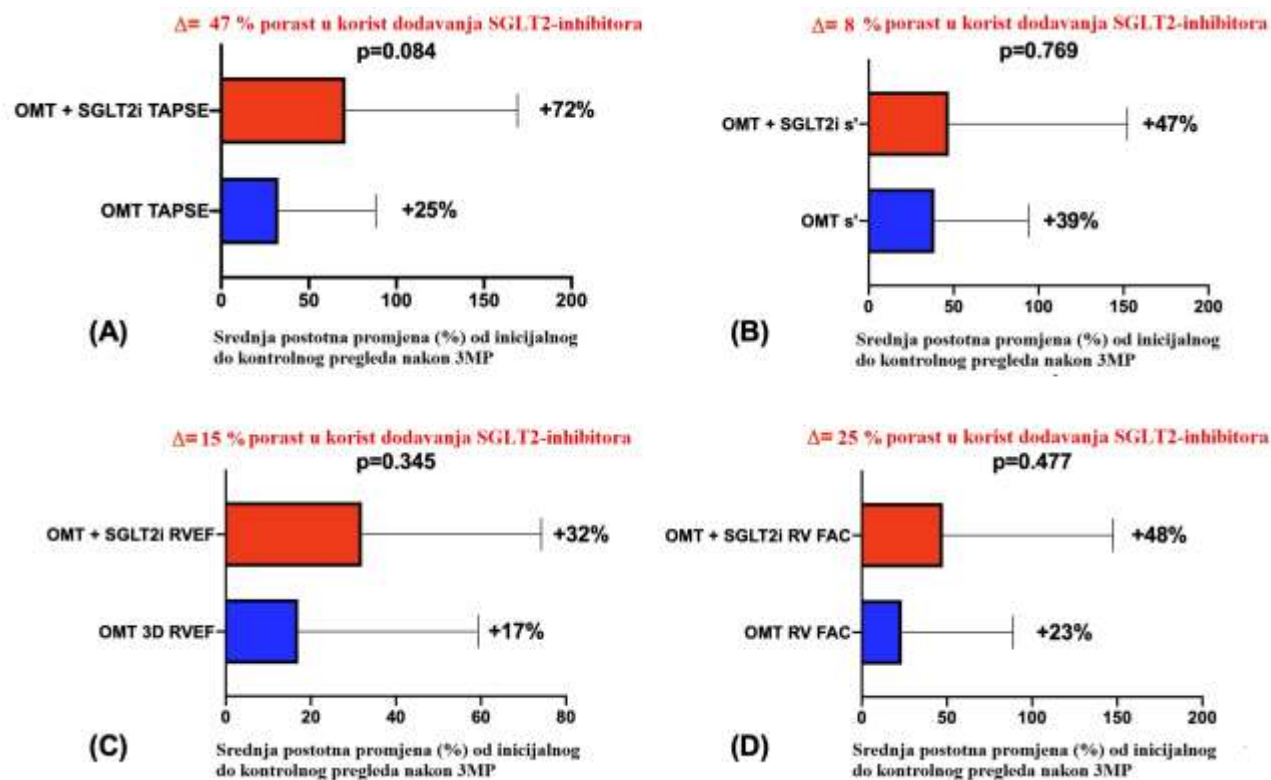
### 4.2.3. Srednji postotak promjene ehokardiografskih parametara sistoličke funkcije desne klijetke između ispitivanih skupina (OMT + SGLT2i u odnosu na OMT skupinu), od početne vrijednosti do 3MP

Analiza koja je izravno uspoređivala srednju postotnu promjenu (%) od početne vrijednosti do 3MP-a pokazala je veće numeričko poboljšanje za sve parametre sistoličke funkcije desne klijetke u skupini OMT + SGLT2i u odnosu na OMT, međutim, statistički značaj bio je dosegnut samo za RV FWS, TR Vmax i TR maxPG (Slika 20). Važno je napomenuti da je dodavanje SGLT2-inhibitora OMT-u bilo povezano sa srednjim povećanjem RV FWS od 63 % u usporedbi sa skupinom koja je primala samo OMT (Slika 20.A), dok je trikuspidna regurgitacija bila značajnije smanjena u OMT + SGLT2i skupini u usporedbi s OMT skupinom (46 % smanjenje TR maxPG i 30 % smanjenje TR Vmax, Slika 20.B i 20.C ). Omjer TAPSE/SPAP pokazao je prosječno postotno povećanje od 48 % od početne vrijednosti do 3MP u korist OMT + SGLT2i skupine u usporedbi s OMT-skupinom, ali nije dosegao statističku značajnost pri usporedbi između skupina (Slika 20.D).



**Slika 20.** Prosječna postotna promjena (%) od početne vrijednosti do kontrolnog pregleda nakon 3 mjeseca praćenja (3MP); crvena boja OMT + SGLT2i skupina, plava boja OMT kontrolna skupina; Δ srednja postotna promjena između dvije skupine uz p-vrijednost, rezultati koji su dosegli  $p < 0,05$  smatrani su statistički značajnim\*. (A)—srednja postotna promjena u vrijednosti uzdužne deformacije slobodne stijenke desne klijetke (RV FWS) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a; (B)—srednja postotna promjena u maksimalnom transvalvularnom gradijentu tlaka trikuspidne regurgitacije (TR maxPG) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a; (C)—srednja postotna promjena u maksimalnoj brzini trikuspidne regurgitacije (TR Vmax) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a; (D)—srednja postotna promjena u omjeru sistoličkog pomaka trikuspidnog prstena sa sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji (TAPSE/SPAP) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a.

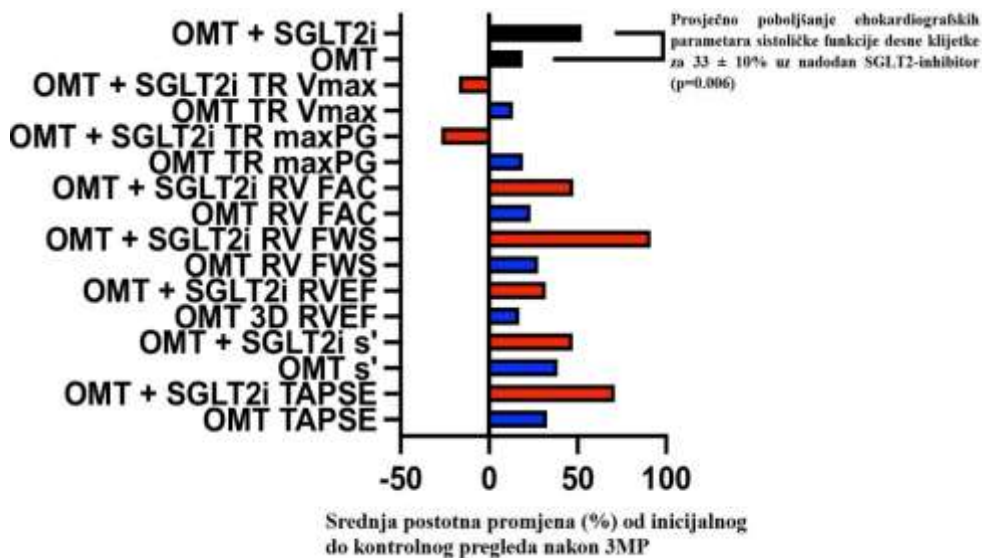
Nadalje, TAPSE je pokazao 47 % ( $p = 0,084$ ) veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost do 3MP-a u korist liječenja OMT + SGLT2i, kao i s'-val uz porast za 8 % ( $p = 0,769$ ), 3D RVEF porast vrijednosti za 15 % više u OMT + SGLT2i ( $p = 0,345$ ), te porast FAC-a za 25 % ( $p = 0,477$ ) u usporedbi sa skupinom koja je primala samo OMT (**Slika 21.A–D, redom**).



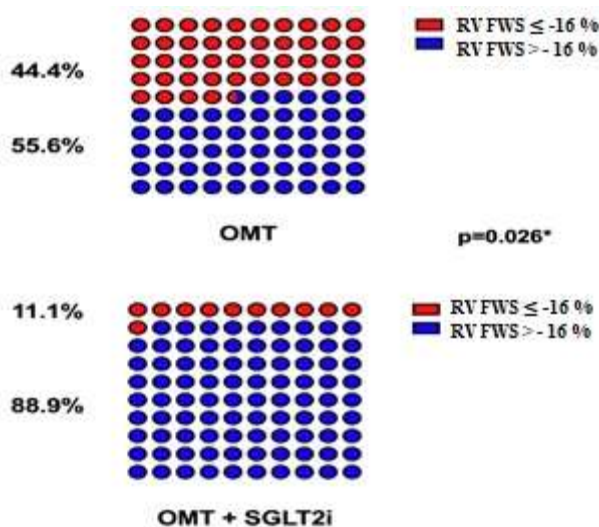
**Slika 21.** Prosječna postotna promjena (%) od početne vrijednosti do kontrolnog pregleda nakon 3 mjeseca praćenja(3MP); crvena boja- OMT + SGLT2i grupa, plava boja- OMT kontrolna grupa;  $\Delta$  prosječna postotna promjena između dvije skupine uz p-vrijednost, rezultati koji su dosegli  $p < 0,05$  smatrani su statistički značajnim\*. (A)-srednja postotna promjena u sistoličkom pomaku trikuspidanog prstena (TAPSE) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a; (B)-srednja postotna promjena sistoličke brzine kretanja trikuspidnog prstena (s'- val) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a; (C)-srednja postotna promjena u istisnoj frakciji desne klijetke izmjerena trodimenzionalnom ehokardiografijom (3D RVEF) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a; (D)-srednja postotna promjena frakcijske promjene površine (FAC) između skupina od početne vrijednosti do 3MP-a.

Kada se zajedno kombinira i izračuna prosjek, globalno poboljšanje funkcije desne klijetke, koje obuhvaća sve izmjerene ehokardiografske sistoličke parametre DK, dalo je prosječno poboljšanje od  $33 \pm 10$  % u skupini OMT + SGLT2i u usporedbi sa OMT skupinom, od početne vrijednosti do 3MP ( $p = 0,006$ , **Slika 22.**). Na kraju, kao što je prikazano na **Slici 23.**, skupina pacijenata kojima je SGLT2-inhibitor dodan OMT-u imala je znatno manji broj pacijenata s vrijednošću RV FWS-a  $\leq 16$  % nakon 3MP-a, u usporedbi s pacijentima koji su primali samo OMT (11,1 % u odnosu na 44,4 %,  $p = 0,026$ ). Također treba napomenuti da su ehokardiografska mjerenja na početku i tijekom kontrolnog pregleda nakon 3MP pokazala nizak stupanj odstupanja između

stručnjaka ehosonografa odgovornog za sva mjerenja poduzeta u istraživanju i kontrolnog ekspertnog ehosonografa.



**Slika 22.** Srednji postotak poboljšanja (%) funkcije desne klijetke, obuhvaćajući sve izmjerene ehokardiografske parametre sistoličke funkcije desne klijetke, od početne vrijednosti do 3 mjeseca praćenja između dvije skupine.; crvena boja - OMT + SGLT2i skupina, plava boja- OMT kontrolna skupina.



**Slika 23.** Gornja slika - udio pacijenata iz kontrolne skupine OMT s vrijednošću uzdužne deformacije slobodne stijenke desne klijetke (RV FWS) od -16 % ili više pozitivnom do apsolutne nule (crvena boja); ili iznad -16 % i više negativne vrijednosti od apsolutne nule (plava boja). Donja slika - udio pacijenata iz skupine OMT + SGLT2i s vrijednošću uzdužne deformacije slobodne stijenke desne klijetke (RV FWS) od -16% ili više pozitivnom do apsolutne nule (crvena boja); ili preko -16% i više negativne vrijednosti od apsolutne nule (plava boja). \*p-vrijednost izračunata hi-kvadrat testom između dvije skupine; vrijednoost < 0,05 smatrana je statistički značanjem.



## **5. RASPRAVA**

## **5.1. Rasprava istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

Rezultati našeg prospektivnog istraživanja ukazuju na značajno poboljšanje vrijednosti GWI-ja, GWE-a, GLS-a i 3D-LVEF uz istodobno smanjenje razine NT-proBNP-a i poboljšanje funkcionalnog statusa, u HFrEF ambulantnih pacijenata koji su primali SGLT2-inhibitor (empagliflozin ili dapagliflozin) u usporedbi s dobro podudarnim HFrEF ambulantnim pacijentima koji nisu primali SGLT2-inhibitor.

Naše istraživanja pruža uvid o utjecaju SGLT2-inhibitora na novije ehokardiografske parametre sistoličke funkcije lijeve klijetke u pacijenata s kroničnim HFrEF-om, koji su bili nedovoljno proučavani u prethodnim istraživanjima. Do danas je nekoliko istraživanja ispitivalo učinke liječenja SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke (205). No, jedinu kvantifikaciju učinka SGLT2-inhibitora na ehokardiografske parametre srčanog rada pokazali su Ikonomidis i suradnici, koji su proučavali učinak inzulina, GLP-1RA, SGLT2-inhibitora i njihove kombinacije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (T2DM) neovisno o osnovnim vrijednostima LVEF ili HFrEF bazalnoj terapiji (223). Njihovo je istraživanje pokazalo veći porast GWI-ja u pacijenta koji koriste GLP-1RA ili kombinaciju GLP-1RA i SGLT2-inhibitora u usporedbi s pacijentima koji koriste samo inzulin (223). Parametri srčanog rada korišteni su do sada i za procjenu terapijskog učinka sakubitril/valsartana nadodanog BB-u i MRA tijekom 6 mjeseci terapije, pri čemu se dokazalo poboljšanje u vrijednosti GCW-a i GWE-a (224, 225). Prema našim saznanjima, ovo istraživanje je prvo koja istražuje i kvantificira učinke dodavanja SGLT2-inhibitora maksimalno optimiziranoj medikamentoznoj terapiji, koja se sastoji od sakubitril/valsartana, MRA i BB, na parametre srčanog rada u populaciji ambulantnih pacijenata s kroničnim HFrEF-om.

Wang i suradnici prvi su pokazali u retrospektivnoj analizi važnost GWI-ja u prognozi HFrEF pacijenata. Tako su HFrEF pacijenti s  $GWI < 750 \text{ mmHg\%}$  imali značajno više nepovoljnih ishoda (smrt zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja), u usporedbi s pacijentima s višim vrijednostima (138). U našem istraživanju, značajno veći udio pacijenata u OMT + SGLT2i skupini imao je oporavak GWI-ja iznad granične vrijednosti od  $750 \text{ mmHg\%}$  u usporedbi sa skupinom koja nije koristila SGLT2-inhibitor nakon 3 mjeseca praćenja. Nadalje, naše je istraživanje pokazalo da su obje terapijske skupine imale značajno poboljšanje LV GLS-a od početne vrijednosti do 3MP-a, uz izraženiji oporavak vrijednosti u pacijenata koji su primali SGLT2-inhibitor naspram kontrolne OMT skupine. Lee i suradnici nisu uspjeli pokazati razliku u LV GLS-u s empagliflozinom

u usporedbi s placebom (208), za razliku od rezultata Gamaza-Chulian i suradnika koji su pokazali značajno poboljšanje LV GLS-a u pacijenata s T2DM koji su primali SGLT2-inhibitore (226).

U našem istraživanju, trodimenzionalno procijenjena istisna frakcija lijeve klijetke značajno se poboljšala u obje terapijske skupine, ali u skladu s prethodnim rezultatima, značajno veće poboljšanje postignuto je u OMT + SGLT2i skupini usporedbi s OMT skupinom. Post-hoc analiza EMPIRE-HF istraživanja, koja je ispitivala remodeliranje lijeve klijetke u HFrEF pacijenata liječenih empagliflozinom u odnosu na placebo nakon 12 tjedana terapije, pokazala je značajno smanjenje volumena lijeve klijetke i lijevog atrija bez relevantne promjene u LVEF (209). Međutim, treba napomenuti da je samo 33% pacijenata u navedenom istraživanju uzimalo ARNI, dok je približno 60% uzimalo MRA, što je u suprotnosti s populacijom u našem istraživanju u kojem su svi pacijenti uzimali maksimalne tolerirane dnevne doze osnovne terapije ARNI-ja, MRA i BB-a (209). Nadalje, procjena utjecaja terapije SGLT2-inhibitorima na LVEF mjerenu pomoću dvodimenzionalne Simpson biplane metode, do sada nije pokazala značajno poboljšanje (205). Procjena LVEF-a korištenjem Simpsonove biplane metode ovisi o ravnini slike i geometrijskim pretpostavkama tijekom snimanja (227), dok 3D mjerenje LVEF-a nudi bolju reproducibilnost i manju varijabilnost između i unutar promatrača. Osim toga, 3D LVEF je bolji prediktor nepovoljnih ishoda od 2D LVEF i ima jaku korelaciju s LVEF mjerenom CMR-om (113, 227).

S biokemijske točke gledišta neurohumoralnog stresa na lijevu klijetku, naše je istraživanje pokazalo da dodatak SGLT2-ihibitora OMT-u bio povezan sa značajno većim smanjenjem cirkulirajućih razina NT-proBNP nakon 3 mjeseca praćenja u usporedbi s OMT skupinom. Prethodne studije pokazale su da razine NT-proBNP < 1000 pg/mL postignute tijekom praćenja mogu poslužiti kao robusan prediktor nižeg mortaliteta i budućih stopa hospitalizacije u HFrEF pacijenata (75). U skladu s ovim opažanjima, u našem istraživanju, veći udio pacijenata u OMT + SGLT2i skupini imao je redukciju razine NT-proBNP-a na vrijednosti manje od 1000 pg/mL u usporedbi s OMT skupinom nakon 3MP-a. EMPIRE-HF istraživanje, koje je uključilo niskorizične HFrEF pacijente s blagim simptomima liječene empagliflozinom tijekom 12 tjedana, nije pokazalo značajno smanjenje serumskih razina NT-proBNP-a, kao niti poboljšanje dnevne aktivnosti (228), dok je SUGAR-DM-HF istraživanje, koje je istraživalo upotrebu empagliflozina u HFrEF pacijenata s T2DM, pokazalo smanjenje od 28% u razinama NT-proBNP-a (208).

Podanaliza promjena u parametrima od interesa od početne vrijednosti do praćenja u HFrEF pacijenata koji su primali SGLT2-inhibitor, pokazala je da nema značajnih razlika u ispitivanim parametrima s obzirom na spol i dijabetični status. Nadalje, HFrEF pacijenti koji su primali SGLT2-inihibitor s neishemičnom dilatacijskom kardiomiopatijom imali su brojčano veće poboljšanje svih ispitivanih parametara u usporedbi s pacijentima s ishemijskom kardiomiopatijom nakon 3MP-a, ali

bez postizanja statističke značajnosti. Subanaliza PARADIGM-HF istraživanja s obzirom na etiologiju HFrEF-a, pokazala je sličnu korist sakubitri/valsartana u obje etiološke skupine, iako je smanjenje rizika od nepovoljnih ishoda bilo brojčano veće u HFrEF pacijenata s dilatacijskom naspram ishemijske kardiomiopatije (229). Dobrobit u istom smislu, primijećen je u podanalizi DAPA-HF istraživanja, koja je pokazala da dapagliflozin ima sličan učinak na kardiovaskularnu smrt bez obzira na vrstu zatajenja srca, iako je smanjenje rizika bilo brojčano veće u HFrEF pacijenata s dilatacijskom naspram ishemijske kardiomiopatije (230). Ovi rezultati su komplementarni opažanjima u našoj HFrEF populaciji liječenoj s SGLT2-inhibitorima.

Pokazani rezultati pozitivnog remodeliranja lijeve klijetke mjereni ehokardiografskim parametrima, razinama NT-proBNP-a i poboljšanjem funkcionalnog statusa, mogu se u određenoj mjeri objasniti komplementarnim i sinergističkim mehanizmima kombinirane neurohumoralne blokade sa sakubitri/valsartanom i SGLT2-inhibitorima uz ostatak temeljne HFrEF terapije. Prihvaćen je koncept da uvođenje i povećavanje doze sve četiri temeljne terapije (ARNI, BB, MRA i SGLT2-inhibitori) u HFrEF-u značajno smanjuje mortalitet i morbiditet kroz aditivne učinke (231). Solomon i suradnici proveli su subanalizu DAPA-HF istraživanja među pacijenatima koji su uzimali ARNI s dapagliflozinom i naglasili su mogući komplementarni i aditivni učinak istodobne uporabe ARNI-ja i SGLT2-inhibitora na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u HFrEF pacijenata (232). Meta-analiza 6 randomiziranih kontroliranih istraživanja utjecaja ARNI-ja i SGLT2-inhibitora na smanjenje kardiovaskularne smrtnosti, smrtnosti zbog svih uzroka i hospitalizacija zbog zatajivanja srca pokazala je sličan povoljan učinak na krajnje ishode, dok je kombinacija SGLT2-inhibitora i ARNI-ja rezultirala boljim kardiovaskularnim zaštitnim učinkom (233).

Važno je naglasiti i nekoliko ograničenja u našem istraživanju. Prvo, istraživanje je provedeno u jednom centru koje je uključivalo homogenu populaciju pacijenata koji gravitiraju našoj ustanovi te se isti rezultati možda ne mogu prenijeti na opću populaciju. Iako ovo može biti ograničenje, važno je naglasiti da je sva ehokardiografska mjerenja izvršio isti stručnjak za ehokardiografiju koji je bio zaslijepljen za dodjelu liječenja, čime se smanjuje varijabilnost u ehokardiografskim mjerenjima. Drugo, malen broj pacijenata koji su bili uključeni u svaku skupinu, ograničavaju mogućnost da bi neki od rezultata dosegli statističku značajnost da je bio uključen veći broj pacijenata. Treće, bazalno su se dvije ispitivane skupine razlikovale u prisutnosti T2DM, ali podanaliza za ovu karakteristiku nije pokazala interakciju prisutnosti šećerne bolesti s parametrima od interesa istraživanja. Također prema linearnoj regresijskoj analizi šećerna bolest nije bila značajan neovisni prediktor promjene u mjerama od interesa istraživanja.

## 5.2. Rasprava istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“

U ovom prospektivnom istraživanju ambulantni pacijenti sa zatajivanjem srca snižene istisne frakcije koji su uz OMT imali nadodan SGLT2-inhibitor u terapiji, imali su značajnije ehokardiografsko poboljšanje sistoličke funkcije desne klijetke od početne vrijednosti do kontrolnog posjeta nakon 3 mjeseca u usporedbi s onima koji su primali samo OMT. Nadalje, dodavanje SGLT2-inhibitora OMT-u značajno smanjuje stupanj trikuspidne regurgitacije u usporedbi s liječenjem samo OMT-om.

Točni učinci SGLT2-inhibitora na funkciju desne klijetke do sada nisu detaljnije proučavani. Patoulas i kolege naglasili su potrebu za procjenom učinaka SGLT2-inhibitora na funkciju DK, navodeći desnu klijetku kao "zaboravljenu" srčanu šupljinu sa značajnim nedostatkom znanja o funkcioniranju iste (210). Post-hoc analiza EMPA-HEART CardioLink-6 istraživanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa II i koronarnom arterijskom bolešću, nije pokazala razlike u indeksiranoj masi, volumenu i istisnoj frakciji desne klijetke, mjereno CMR-om nakon 6 mjeseci terapije empagliflozinom u usporedbi s placeboom (234). Suprotno tome, retrospektivna studija Camcija i Yilmaza, pokazala je značajno poboljšanje parametara krutosti plućne arterije i sistoličke funkcije desne klijetke zajedno sa značajnim smanjenjem srednjeg plućnog sistoličkog tlaka u HFrEF pacijenata nakon 6 mjeseci terapije SGLT2-inhibitorima u usporedbi s početnom vrijednošću, mjereno pomoću TAPSE, s'-vala i FAC-a (235). Međutim, prema pregledu literature, naše istraživanje je prvo koje je prospektivno ispitalo učinke dodatka SGLT2-inhibitora OMT-u u HFrEF ambulantnih pacijenata na sistoličku funkciju desne klijetke, koristeći 3D ehokardiografiju i 2D *speckle-tracking* slobodne stijenke desne klijetke. Važno je naglasiti da su učinci SGLT2-inhibitora bili uspoređivani s kontrolnom skupnom koja je bila dobro usklađena u brojnim relevantnim osnovnim kovarijantama. Svi pacijenti u obje skupine primili su identičan OMT, koji je bio maksimalno titriran prema pojedinom pacijentu i sastojao se od temeljne HFrEF terapije s ARNI-jem, BB i MRA. Nije bilo razlika između skupina u prosječnoj dnevnoj dozi terapija. Terapija nije titrirana niti obustavljena tijekom razdoblja praćenja jer su pacijenti koji su sudjelovali već primili maksimalnu terapiju koju su podnosili. Što je još važnije, uključena HFrEF populacija nije se razlikovala ni u bazalnoj sistoličkoj ni u dijastoličkoj funkciji lijeve klijetke i imala je slične vrijednosti LV GLS-a i LV 3DEF-a.

Mouton i suradnici naglasili su graničnu vrijednost RV FWS od -16 % za dijagnozu sistoličke disfunkcije desne klijetke s visokom specifičnošću i umjerenom osjetljivošću za loše ishode u HFrEF populaciji (236). Naši rezultati su pokazali da je na kontrolnom pregledu, četiri puta manje pacijenata u skupini OMT + SGLT2i naspram kontrolne skupine OMT imalo vrijednosti RV FWS  $\leq$  -16%. Štoviše, RV FWS nije samo prognostički parametar, već je također u stanju detektirati suptilno pogoršanje sistoličke funkcije RV unatoč očuvanom TAPSE, s'-valu i FAC-u u pacijenata sa srčanim zatajivanjem (103, 237). Druga važna značajka RV FWS je da odražava opseg miokardijalne fibroze desne klijetke u kasnijim fazama razvoja HFrEF-a (109). Ova zapažanja su važna u kontekstu naših rezultata, budući da je naša studija pokazala numeričko poboljšanje svih izmjerenih parametara sistoličke funkcije DK, od početne vrijednosti do 3MP-a, u pacijenata koji su primali SGLT2-inhibitor uz OMT, međutim, RV FWS bio je jedini ehokardiografski pokazatelj koji je statistički značajno poboljšan u usporedbi sa skupinom koja je primala samo OMT.

Do sada su studije o utjecaju ARNI-ja u pacijenata s HFrEF-om pokazale poboljšanje u funkciji lijeve i desne klijetke (238, 239). Prema nedavnoj meta-analizi, ARNI poboljšava funkciju desne klijetke i smanjuje plućnu hipertenziju neovisno o reverznom remodeliranju lijeve klijetke (240-242). U našoj studiji, svi uključeni pacijenti uzimali su ARNI kao temeljnu terapiju u maksimalnim dozama koje su pacijenti podnosili. Skupina pacijenata koji nisu primali SGLT2-inhibitor nakon 3 mjeseca praćenja pokazala je numeričko poboljšanje u svim izmjerenim parametrima DK, ali samo su TAPSE i s'- val dosegli statističku značajnost, što je u skladu s prethodnim studijama (239). Rezultati EMBRACE-HF istraživanja koje je uključilo pacijente sa zatajivanjem srca širokog spektra LVEF, s NYHA klasom III-IV i plućnom arterijskom hipertenzijom (srednji dijastolički tlak u plućnoj arteriji (PAP) od 22 mmHg) pokazali su da je PAP bio smanjen s empagliflozinom u usporedbi s placeboom nakon 12 tjedana terapije, ali učinci na desnu klijetku nisu proučavani (243). Prethodne studije koje su koristile životinjske modele pokazale su smanjenje hipertrofije desne klijetke i smanjenje prosječnog PAP-a pod terapijom SGLT2-inhibitorima (234, 244, 245). Rezultati naše studije jasno pokazuju iste rezultate, budući da je došlo do statistički značajnog smanjenja TR Vmax i TR maxPG od početne vrijednosti do 3MP-a, u pacijenata koji su primali SGLT2-inhibitor uz OMT. U skupini pacijenata koji su primali smo OMT navedeni parametri ostali su slični nakon 3MP. Važno je značajno veće smanjenje trikuspidne regurgitacije uz terapiju SGLT2-inhibitorima, kada su izravno uspoređivane skupine OMT + SGLT2i i kontrolne OMT skupine. Ipak, treba naglasiti da su bolesnici u obje skupine imali sličan stupanj sistoličke disfunkcije DK, uz blagu trikuspidnu regurgitaciju i malu vjerojatnost plućne hipertenzije izračunatu pomoću TAPSE/SPAP na početku istraživanja (148). Procjena TAPSE/SPAP ima visoku prediktivnu vrijednost i korelira s krutošću plućne arterije (246, 247). U našem istraživanju veće poboljšanje od

početne vrijednosti do 3MP-a, bilo je u pacijenata koji su primali SGLT2-inhibitor u usporedbi sa samo OMT-om.

Točne patofiziološke mehanizme koji objašnjavaju ove rezultate tek treba razjasniti. Međutim, korisna uloga SGLT2-inhibitora u smanjenju opsega plućne hipertenzije i remodeliranja desne klijetke može se objasniti njihovim multifaktorijalnim i pleiotrofnim učincima. SGLT2-inhibitori imaju metaboličke, vaskularne i hemodinamske učinke. Smanjuju tjelesnu težinu zbog gubitka kalorija glikozurijom, povoljno utječu na srčani metabolizam i poboljšavaju srčanu energiju (248). Također smanjuju oksidativni stres miokarda, a inhibicijom miokardijalnog izmjenjivača natrij-vodik 1 (NHE1) smanjuju razine natrija i kalcija u citoplazmi (248, 249). Kombinacija različitih mehanizama sprječava remodeliranje srca. Zbog mehanizma osmotske diureze, početno smanjenje volumena rezultira smanjenjem plućnog tlaka unutar prvih nekoliko dana nakon početka liječenja (243). Bolesnici u našem istraživanju nisu se razlikovali u prosječnoj dozi diuretika, pa je moguće objašnjenje učinka SGLT2-inhibitora dodavanje osmotskog diuretičkog i natriuretskog učinka, što je dovelo do smanjenja preopterećenja desne klijetke. Dodatno, SGLT2- inhibitori oslabljuju aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) i smanjuju aktivnost simpatičkog živčanog sustava, što uzrokuje smanjenje sistemske i plućne arterijske rezistencije (242, 243, 250). Nadalje, smanjuju krutost plućne arterije, posreduju vazodilacijski učinak stimulacijom NOS-a, što smanjuje naknadno opterećenje desne klijetke i tako poboljšava sistoličku funkciju DK (235). Također, prethodno dokazano smanjenje tlaka punjenja LK i poboljšanje dijastoličke funkcije LK odražava se u poboljšanju funkcije LK (205, 251). Još jedan koristan učinak SGLT2-inhibitora koji može objasniti poboljšanje sistoličke funkcije DK je djelovanje na vaskularne stanice putem protuupalnog i antioksidativnog učinka, također povećavajući angiogenezu i bioraspoloživost dušikovog oksida iz endotela, što dovodi do plućne i sistemske vazodilatacije, čime se smanjuje preopterećenje i naknadno opterećenje DK (252, 253).

Nekoliko ograničenja je u našem istraživanju. Istraživanje se provelo u jednom centru koji obuhvaća etnički homogenu populaciju, stoga se ova opažanja možda ne mogu generalizirati na cjelokupnu ili svjetsku populaciju. Nadalje, s obzirom na to da je ovo istraživanje uključilo prilično mali broj pacijenata sa HFrEF-om, moguće je da bi neki od prikazanih rezultata dosegli statističku značajnost da je veći broj pacijenata bio uključen. Također je moguće da dulji vremenski okvir praćenja od 3 mjeseca bi pokazao veće poboljšanje funkcije DK u HFrEF pacijenata, dodatkom SGLT2-inhibitora OMT-u. Slično tome, mali broj pacijenata mogao je generirati nasumične razlike koje bi mogle utjecati na dobivene rezultate. Naša studija nije osmišljena niti dizajnirana za bilježenje kliničkih ishoda kao što su smrt i/ili hospitalizacija, iako možemo ustvrditi da su svi pacijenti bili dobro kompenzirani na kontrolnom pregledu i da nitko od uključenih pacijenata nije umro ili bio

hospitaliziran unutar 1 godine od uključenja u istraživanje, temeljem naše evidencije i daljnjih kontrolnih pregleda. Međutim, prednosti ove studije su u tome što su obje uspoređivane grupe bile dobro usklađene u važnim osnovnim kovarijantama i liječene su istim osnovnim OMT-om koji je bio gotovo identičan s obzirom na dnevne doze. Naposljetku, pacijenti su nasumično raspoređeni u skupine te je sva mjerenja bilježio isti ekspertni ehosonograf koji je bio zaslijepljen za raspodjelu istraživane skupine. Posljednje, ali ne manje važno, ehokardiografska mjerenja potvrđena su u usporedbi s drugim stručnim ehosonografom.



## **6. ZAKLJUČCI**

## **6.1. Zaključak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

Dodavanje SGLT2- inhibitora optimalnoj medikamentoznoj terapiji (OMT) za zatajivanje srca sa sniženom istisnom frakcijom (HFrEF) sastavljenoj od ARNI-ja, BB-a i MRA-a, rezultiralo je većim poboljšanjem sistoličke funkcije lijeve klijetke u usporedbi s liječenjem bez SGLT2-inhibitora nakon 3 mjeseca praćenja. Ambulantni bolesnici s HFrEF-om koji su primili SGLT2-inhibitor pokazali su značajno veće poboljšanje globalnog indeksa srčanog rada i globalne srčane učinkovitosti pri praćenju, zajedno s poboljšanjima u LV GLS-u, 3D LVEF i NYHA funkcionalnom statusu te su postigli veća smanjenja u cirkulirajućim razinama NT –proBNP-a od HFrEF pacijenata na identičnoj OMT bez SGLT2-inhibitora.

## **6.2. Zaključak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

Dodavanje SGLT2-inhibitora maksimalno titriranoj OMT sastavljenom od ARNI-ja, BB i MRA, u ambulantnih pacijenata sa zatajivanjem srca snižene istisne frakcije (HFrEF), rezultiralo je značajnim poboljšanjem sistoličke funkcije desne klijetke od početne vrijednosti do 3 mjeseca praćenja. Štoviše, značajno poboljšanje među pacijentima koji su primali SGLT2-inhibitor naspram pacijenata koji su primali samo OMT pokazalo se u parametrima uzdužne deformacije slobodne stijenke DK i parametrima koji odražavaju stupanj trikuspidne regurgitacije. Naši rezultati sugeriraju da dodavanje SGLT2-inhibitora osnovnom OMT-u daje inkrementalnu korist u vezi s hemodinamikom desne klijetke u ambulantnih pacijenata sa HFrEF-a. Daljnja istraživanja, s uključenom većom populacijom pacijenata kao i razvijenom plućnom hipertenzijom su dobrodošla i opravdana da potvrde ove početne rezultate.

## **7. SAŽETAK**

## **7.1. Sažetak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju lijeve klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

**Uvod:** Ne zna se mnogo o učincima inhibitora natrij-glukoznog kotransportera-2 (SGLT2-inhibitora) na ehokardiografske parametre sistoličke funkcije lijevog ventrikula (LK) u bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom (HFrEF).

**Metode i rezultati:** Prospektivno smo uključili 59 ambulantnih HFrEF pacijenata: 41 pacijent je primio SGLT2-inhibitor uz optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT + SGLT2i + skupina), dok je osamnaest pacijenata nastavilo primati OMT, no bez SGLT2-inhibitora (OMT skupina). Parametri srčanog rada, 3D istisna frakcija (3D LVEF) i globalna uzdužna deformacija lijeve klijetke (LV GLS) mjereni su na početku i nakon 3 mjeseca praćenja (3MP). Skupina OMT + SGLT2i pokazala je značajno veće poboljšanje u parametrima srčanog rada od OMT skupine. U obje skupine došlo je do značajnog poboljšanja u 3D LVEF i LV GLS-u, cirkulirajućim razinama NT –proBNP-a i NYHA funkcionalnom statusu, sa značajno većim poboljšanjem u OMT + SGLT2i skupini.

**Zaključak:** Dodatak SGLT2-inhibitora optimalnoj medikamentoznoj terapiji za HFrEF, rezultirao je većim poboljšanjem sistoličke funkcije lijeve klijetke nakon 3 mjeseca praćenja.

## **7.2. Sažetak istraživanja „Utjecaj terapije SGLT2-inhibitorima na funkciju desne klijetke u pacijenata sa zatajivanjem srca sa sniženom istisnom frakcijom“**

**Uvod:** Slabo je istražen utjecaj terapije inhibitorima natrij-glukoznog kotransportera-2 (SGLT2- inhibitorima) uz optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT) među ambulantnim pacijentima sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom (HFrEF) na sistoličku funkciju desne klijetke (DK) korištenjem ehokardiografske analize.

**Metode:** Ovo je bilo jednocentrično, prospektivno, jednostruko slijepo istraživanje u kojem je stručnjak za ehokardiografiju bio zaslijepljen ispitivanu skupinu. Ukupno 36 ambulantnih HFrEF pacijenata bilo je randomizirano u dvije skupine: OMT (N = 18, nastavak OMT-a, bez dodanog SGLT2-inhibitora) i OMT + SGLT2i skupinu (N = 18, dodan SGLT2-inhibitor OMT-u). Obje su skupine podvrgnute ehokardiografskom ispitivanju sistoličke funkcije DK na početku i nakon 3 mjeseca praćenja (3MP).

**Rezultati:** Pacijenti u obje skupine nisu se značajno razlikovali s obzirom na relevantne početne komorbiditete, kroničnu terapiju i kliničke karakteristike. Pacijenti u skupini OMT + SGLT2i

pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost do 3MP-a u svim izmjerenim ehokardiografskim parametrima sistoličke funkcije DK, dok je za OMT skupinu primijećeno značajno poboljšanje nakon 3MP-a za TAPSE i s'-val. Prosječna postotna promjena od početne vrijednosti do 3MP bila je značajna kada se uspoređuju OMT + SGLT2i s OMT skupinom u RV FWS (+ 91% naspram + 28%, p = 0,039), TR maxPG (-27% naspram + 19%, p = 0,005), odnosno TR Vmax (-17% naspram + 13%, p = 0,008).

**Zaključak:** Dodavanje SGLT2-ihibitora OMT-u kod bolesnika s HFrEF-om rezultiralo je većim poboljšanjem sistoličke funkcije desne klijetke od početne vrijednosti do 3 mjeseca praćenja u usporedbi sa samim OMT-om.

## **8. SUMMARY**

## **8.1. Summary of „Left Ventricular Systolic Function after 3 Months of SGLT2 Inhibitor Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction”**

**Background:** Not much is known about the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) on echocardiographic parameters of left ventricular (LV) systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) after added to optimal medical therapy (OMT).

**Methods and results:** We prospectively included 59 outpatients with HFrEF: 41 patient received SGLT2i with OMT (SGLT2i + group), whereas eighteen patients received OMT without SGLT2i (OMT group). Myocardial global work index (GWI), 3D ejection fraction (3D LVEF), and global longitudinal strain (GLS) were measured at baseline and after 3 months following treatment. At 3 month follow-up, the SGLT2i + group showed significantly greater improvement in GWI than the OMT group. In both groups, there was significant improvement in 3D LVEF and LV GLS, circulating NT -proBNP levels, and NYHA functional class, with significantly greater improvement in the SGLT2i + group.

**Conclusion:** the addition of SGLT2i to fully optimized background medical therapy resulted in a greater improvement of LV systolic function among outpatients with HFrEF.

## **8.2. Summary of „Impact of SGLT2 inhibitor therapy on right ventricular function in patients with heart failure and reduced ejection fraction“**

**Background:** The impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in addition to optimal medical therapy (OMT) on right ventricular (RV) systolic function using advanced echocardiographic analysis among outpatients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) is poorly investigated.

**Methods:** This was a single-center, prospective, single-blinded study in which an echocardiographic expert was blinded to treatment allocation. A total of 36 outpatients with HFrEF were randomized to either OMT or OMT + SGLT2i. Both groups underwent echocardiographic examination of RV systolic function at baseline and at 3-month follow-up (3mFU).

**Results:** Patients in both groups did not significantly differ with respect to relevant baseline comorbidities, therapy, and clinical characteristics. Patients receiving OMT + SGLT2i showed significant improvement from baseline to 3mFU in all measured RV echocardiographic parameters while for the OMT group, significant improvement after 3mFU was observed for TAPSE and s'. The mean percent change from baseline to 3mFU was significant when comparing OMT + SGLT2i to the

OMT group concerning RV FWS (+ 91% vs. + 28%,  $p = 0.039$ ), TR maxPG (-27% vs. + 19%,  $p = 0.005$ ), and TR Vmax (-17% vs. + 13%,  $p = 0.008$ ), respectively.

**Conclusion:** Adding SGLT2i to OMT in patients with HFREF resulted in a greater improvement of RV systolic function from baseline to 3mFU compared to OMT alone.



## **9. LITERATURA**

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
3. Palazzuoli A, Correale M, Iacoviello M, Gronda E. Does the Measurement of Ejection Fraction Still Make Sense in the HFpEF Framework? What Recent Trials Suggest. *J Clin Med* 2023;12.
4. Severino P, Maestrini V, Mariani MV, et al. Structural and myocardial dysfunction in heart failure beyond ejection fraction. *Heart Fail Rev* 2020;25:9-17.
5. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
6. Docherty KF, Bayes-Genis A, Butler J, et al. The four pillars of HFrEF therapy: is it time to treat heart failure regardless of ejection fraction? *Eur Heart J Suppl* 2022;24:L10-19.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
9. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
10. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:1642-50.
11. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, et al. H2FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients. *Am J Hypertens* 2019;32:1082-90.
12. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:391-412.
13. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-52.
14. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023;118:3272-87.

15. Libby P, Bonow RO, Mann DL, i sur. Braunwald's Heart Disease - E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2021.
16. Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, i sur. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020;41:1357-64.
17. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, i sur. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4:e406-e20.
18. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, i sur. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-85.
19. Narins CR, Aktas MK, Chen AY, i sur. Arrhythmic and Mortality Outcomes Among Ischemic Versus Nonischemic Cardiomyopathy Patients Receiving Primary ICD Therapy. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8:1-11.
20. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Review of an Underrecognized Pathology. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021686.
21. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, i sur. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-94.
22. Bastos MB, Burkhoff D, Maly J, i sur. Invasive left ventricle pressure-volume analysis: overview and practical clinical implications. *Eur Heart J* 2020;41:1286-97.
23. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H501-12.
24. Monge Garcia MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med* 2020;8:795.
25. Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol* 2012;3:90.
26. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J* 1993;125:1659-66.
27. Ky B, French B, May Khan A, i sur. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1165-72.
28. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.

29. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:30-8.
30. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Fail Rev* 2019;24:743-58.
31. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol Clin* 2014;32:33-45, vii.
32. Salah HM, Verma S, Santos-Gallego CG, i sur. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Cardiac Remodeling. *J Cardiovasc Transl Res* 2022;15:944-56.
33. Su JB. Different cross-talk sites between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15:319-28.
34. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990;265:22348-57.
35. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima C, Schiavi P, Spannella F, Giulietti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci* 2022;23.
36. Volpe M, Rubattu S, Burnett J, Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:419-25.
37. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 2018;12:2.
38. Tang L, Wang H, Ziolo MT. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure. *Pharmacol Ther* 2014;142:306-15.
39. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal* 2013;18:1078-99.
40. Zhang X, Schulze PC. MicroRNAs in heart failure: Non-coding regulators of metabolic function. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862:2276-87.
41. Wong LL, Wang J, Liew OW, Richards AM, Chen YT. MicroRNA and Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2016;17:502.
42. Chen YT, Wang J, Tong KS, Wong LL, Liew OW, Richards AM. The association of heart failure-related microRNAs with neurohormonal signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863:2031-40.
43. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in Human Heart Failure: Major Mediators and Therapeutic Targets. *Front Physiol* 2021;12:746494.
44. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res* 2015;116:1254-68.

45. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* 2007;49:241-8.
46. Rababa'h AM, Guillory AN, Mustafa R, Hijawi T. Oxidative Stress and Cardiac Remodeling: An Updated Edge. *Curr Cardiol Rev* 2018;14:53-9.
47. Xie Y, Wei Y, Li D, Pu J, Ding H, Zhang X. Mechanisms of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure and Their Clinical Value. *J Cardiovasc Pharmacol* 2023;81:4-14.
48. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res* 2021;128:1487-513.
49. Gonzalez A, Schelbert EB, Diez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1696-706.
50. Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. *J Clin Med* 2016;5.
51. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, i sur. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:190-209.
52. Pardali E, Sanchez-Duffhues G, Gomez-Puerto MC, Ten Dijke P. TGF- $\beta$ -Induced Endothelial-Mesenchymal Transition in Fibrotic Diseases. *Int J Mol Sci* 2017;18.
53. Jackson AO, Zhang J, Jiang Z, Yin K. Endothelial-to-mesenchymal transition: A novel therapeutic target for cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:383-93.
54. Hulshoff MS, Del Monte-Nieto G, Kovacic J, Krenning G. Non-coding RNA in endothelial-to-mesenchymal transition. *Cardiovasc Res* 2019;115:1716-31.
55. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation* 2014;129:1033-44.
56. Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, i sur. Predictors and prognosis of right ventricular function in pulmonary hypertension due to heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;8:2968-81.
57. Tello K, Dalmer A, Axmann J, i sur. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005512.
58. D'Alto M, Scognamiglio G, Dimopoulos K, i sur. Right heart and pulmonary vessels structure and function. *Echocardiography* 2015;32 Suppl 1:S3-10.
59. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care* 2016;20:266.
60. Santamore WP, Lynch PR, Heckman JL, Bove AA, Meier GD. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure. *J Appl Physiol* 1976;41:925-30.

61. Danton MH, Byrne JG, Flores KQ, i sur. Modified Glenn connection for acutely ischemic right ventricular failure reverses secondary left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:80-91.
62. Nagendran J, Gurtu V, Fu DZ, i sur. A dynamic and chamber-specific mitochondrial remodeling in right ventricular hypertrophy can be therapeutically targeted. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:168-78, 78.e1-3.
63. Wang GY, McCloskey DT, Turcato S, Swigart PM, Simpson PC, Baker AJ. Contrasting inotropic responses to alpha1-adrenergic receptor stimulation in left versus right ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2013-7.
64. Michaels AD, Chatterjee K, De Marco T. Effects of intravenous nesiritide on pulmonary vascular hemodynamics in pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2005;11:425-31.
65. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, i sur. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238-48.
66. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, i sur. Dynamic microRNA expression during the transition from right ventricular hypertrophy to failure. *Physiol Genomics* 2012;44:562-75.
67. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Lay-Flurrie SL, i sur. Natriuretic peptide testing and heart failure diagnosis in primary care: diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract* 2023;73:e1-e8.
68. Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, i sur. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail* 2017;10.
69. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611-7.
70. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, i sur. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J* 2018;39:1770-80.
71. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, i sur. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015;101:1881-8.
72. Lam CSP, Li YH, Bayes-Genis A, i sur. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. *J Chin Med Assoc* 2019;82:447-51.
73. Pascual Figal DA, Cerdán Sánchez MC, Noguera Velasco JA, i sur. [Usefulness of NTproBNP in the emergency management of patients with severe dyspnea and an uncertain heart failure diagnosis]. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1155-61.

74. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, i sur. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompeNsated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart* 2014;100:115-25.
75. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, i sur. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-36.
76. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832:2442-50.
77. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J* 2012;33:2197-205.
78. Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, Pinto YM, Voors AA. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *Eur J Heart Fail* 2016;18:457-68.
79. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, i sur. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2021;23:1610-32.
80. Kumric M, Kurir TT, Bozic J, i sur. Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. *Card Fail Rev* 2021;7:e19.
81. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, i sur. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail* 2020;8:386-97.
82. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, i sur. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail* 2016;4:833-43.
83. Nunez J, de la Espriella R, Minana G, i sur. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1445-57.
84. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, i sur. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2309-20.
85. Aimo A, Januzzi JL, Jr., Bayes-Genis A, i sur. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2193-203.
86. Dalal JJ, Digrajkar A, Das B, Bansal M, Toomu A, Maisel AS. ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality. *Indian Heart J* 2018;70:822-7.
87. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta* 2020;501:120-30.
88. Aimo A, Januzzi JL, Jr., Vergaro G, i sur. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2078-88.

89. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supe Domic D, D'Amario D, Bozic J. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med* 2019;8.
90. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, i sur. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail* 2020;7:2818-28.
91. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, i sur. Role of Adropin in Cardiometabolic Disorders: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Target. *Biomedicines* 2021;9.
92. Berezin AA, Obradovic Z, Fushtey IM, i sur. The Impact of SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Adropin Serum Levels in Men and Women with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure. *Biomedicines* 2023;11.
93. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
94. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65:117-23.
95. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:185-91.
96. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, i sur. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361.
97. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, i sur. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632.
98. Smolarek D, Gruchala M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiol J* 2017;24:563-72.
99. Ayach B, Fine NM, Rudski LG. Right ventricular strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:486-92.
100. Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging* 2018;26:111-24.
101. Kovács A, Lakatos B, Tokodi M, Merkely B. Right ventricular mechanical pattern in health and disease: beyond longitudinal shortening. *Heart Fail Rev* 2019;24:511-20.
102. Ji M, Wu W, He L, i sur. Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Heart Failure. *Diagnostics (Basel)* 2022;12.



103. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, i sur. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Superiority of Longitudinal Strain Over Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e006894.
104. Tadic M, Nita N, Schneider L, i sur. The Predictive Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Pulmonary Hypertension, Heart Failure, and Valvular Diseases. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:698158.
105. Houard L, Benaets MB, de Meester de Ravenstein C, i sur. Additional Prognostic Value of 2D Right Ventricular Speckle-Tracking Strain for Prediction of Survival in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Comparative Study With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2373-85.
106. Carluccio E, Biagioli P, Lauciello R, i sur. Superior Prognostic Value of Right Ventricular Free Wall Compared to Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:836-44 e1.
107. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncicchi V, i sur. Right Ventricular Longitudinal Strain Measures Independently Predict Chronic Heart Failure Mortality. *Echocardiography* 2016;33:992-1000.
108. Vizzardi E, D'Aloia A, Caretta G, i sur. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2014;55:150-5.
109. Lisi M, Cameli M, Righini FM, i sur. RV Longitudinal Deformation Correlates With Myocardial Fibrosis in Patients With End-Stage Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:514-22.
110. Cameli M, Righini FM, Lisi M, i sur. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol* 2013;112:1778-84.
111. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, i sur. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J* 2013;77:756-63.
112. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, i sur. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2013;111:143-8.
113. Benameur N, Arous Y, Ben Abdallah N, Kraiem T. Comparison Between 3D Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMRI) in the Measurement of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. *Curr Med Imaging Rev* 2019;15:654-60.
114. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1799-808.

115. Buccheri S, Costanzo L, Tamburino C, Monte I. Reference Values for Real Time Three-Dimensional Echocardiography-Derived Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction: Review and Meta-Analysis of Currently Available Studies. *Echocardiography* 2015;32:1841-50.
116. Nagata Y, Wu VC, Kado Y, i sur. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
117. Ahmad A, Li H, Zhang Y, i sur. Three-Dimensional Echocardiography Assessment of Right Ventricular Volumes and Function: Technological Perspective and Clinical Application. *Diagnostics (Basel)* 2022;12.
118. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, i sur. Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1203-13.
119. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, i sur. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:1623-33.
120. Máté Tolvaj MT, , Bálint Károly Lakatos, AF, Adrienn Ujvári, Fjolla Zhubi Bakija, Zsuzsanna Ladányi, Zsófia Tarcza, Béla Merkely, and Attila Kovács. Added predictive value of right ventricular ejection fraction compared with conventional echocardiographic measurements in patients who underwent diverse cardiovascular procedures. *Imaging* 2021;13:130-7.
121. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, i sur. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001584.
122. Doesch C, Dierks DM, Haghi D, i sur. Right ventricular dysfunction, late gadolinium enhancement, and female gender predict poor outcome in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;177:429-35.
123. Surkova E, Muraru D, Genovese D, Aruta P, Palermo C, Badano LP. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1407-15.e3.
124. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, i sur. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 2012;33:724-33.
125. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, i sur. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1372-9.
126. Jain R, Bajwa T, Roemer S, i sur. Myocardial work assessment in severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:715-21.

127. Papadopoulos K, Ozden Tok O, Mitrousi K, Ikonomidis I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)* 2021;11.
128. Abawi D, Rinaldi T, Faragli A, i sur. The non-invasive assessment of myocardial work by pressure-strain analysis: clinical applications. *Heart Fail Rev* 2022;27:1261-79.
129. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, i sur. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2018;20:582-90.
130. Morbach C, Sahiti F, Tiffe T, i sur. Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study. *PLoS One* 2020;15:e0239684.
131. Lakatos BK, Ruppert M, Tokodi M, i sur. Myocardial work index: a marker of left ventricular contractility in pressure- or volume overload-induced heart failure. *ESC Heart Fail* 2021;8:2220-31.
132. Loncaric F, Marciniak M, Nunno L, i sur. Distribution of myocardial work in arterial hypertension: insights from non-invasive left ventricular pressure-strain relations. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:145-54.
133. Galli E, Vitel E, Schnell F, i sur. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography* 2019;36:74-82.
134. Galli E, Leclercq C, Fournet M, i sur. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:220-30.
135. Jaglan A, Roemer S, Jan MF, Khandheria BK. Myocardial work index: a glimmer of hope in COVID-19. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2020;22:228-.
136. Hedwig F, Soltani S, Stein J, i sur. Global work index correlates with established prognostic parameters of heart failure. *Echocardiography* 2020;37:412-20.
137. Hedwig F, Nemchyna O, Stein J, i sur. Myocardial Work Assessment for the Prediction of Prognosis in Advanced Heart Failure. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:691611.
138. Wang CL, Chan YH, Wu VC, Lee HF, Hsiao FC, Chu PH. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:348-56.
139. Boe E, Russell K, Eek C, i sur. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1247-55.
140. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, i sur. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:947-57.

141. Qin Y, Wu X, Wang J, i sur. Value of territorial work efficiency estimation in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: a study with non-invasive left ventricular pressure-strain loops. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:1255-65.
142. Meimoun P, Abdani S, Stracchi V, i sur. Usefulness of Noninvasive Myocardial Work to Predict Left Ventricular Recovery and Acute Complications after Acute Anterior Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1180-90.
143. Ruizhong L, Yanhong L, Fei W, Yushi W, Yuqiong L. The role of myocardial work in evaluating coronary microcirculation of STEMI patients after percutaneous coronary intervention. *Echocardiography* 2021;38:2060-8.
144. Sun S, Chen N, Sun Q, i sur. Association between segmental non-invasive myocardial work and microvascular perfusion in ST-segment elevation myocardial infarction: implications for left ventricular functional recovery and clinical outcomes. *J Am Soc Echocardiogr* 2023.
145. Hiemstra YL, van der Bijl P, El Mahdiui M, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Myocardial Work in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Implications for Outcome. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1201-8.
146. Clemmensen TS, Eiskjær H, Mikkelsen F, i sur. Left Ventricular Pressure-Strain-Derived Myocardial Work at Rest and during Exercise in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:573-82.
147. Papadopoulos K, Ikonomidis I, Chrissoheris M, i sur. MitraClip and left ventricular reverse remodelling: a strain imaging study. *ESC Heart Fail* 2020;7:1409-18.
148. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, i sur. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-731.
149. Kazmierczyk R, Kazmierczyk E, Knapp M, i sur. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Predicting Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *J Clin Med* 2021;10.
150. Tello K, Wan J, Dalmer A, i sur. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009047.
151. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
152. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, i sur. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.

153. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, i sur. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
154. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, i sur. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002744.
155. Jhund PS, Fu M, Bayram E, i sur. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015;36:2576-84.
156. Greenberg B. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition (ARNI) in Heart Failure. *Int J Heart Fail* 2020;2:73-90.
157. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, i sur. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48.
158. Mirić D, Baković D, Eterović D, i sur. Left-Ventricular Function After 3 Months of Sacubitril-Valsartan in Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res* 2021;14:290-8.
159. Solomon SD, Zile M, Pieske B, i sur. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95.
160. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, i sur. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20.
161. 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.
162. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
163. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, i sur. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
164. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, i sur. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
165. Schrier RW. Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:61.
166. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, i sur. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
167. 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.

168. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, i sur. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016;37:2105-14.
169. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, i sur. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63.
170. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, i sur. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
171. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sur. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39.
172. Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, i sur. Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch* 2015;467:1881-98.
173. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479-87.
174. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci* 2019;20.
175. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, i sur. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
176. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
177. Packer M, Anker SD, Butler J, i sur. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
178. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, i sur. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
179. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:882-94.
180. Butler J, Packer M, Filippatos G, i sur. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal* 2021;43:416-24.
181. Chung CC, Lin YK, Chen YC, i sur. Empagliflozin suppressed cardiac fibrogenesis through sodium-hydrogen exchanger inhibition and modulation of the calcium homeostasis. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:27.

182. Trum M, Riechel J, Lebek S, i sur. Empagliflozin inhibits Na(+) /H(+) exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail* 2020;7:4429-37.
183. Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, i sur. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail* 2018;5:642-8.
184. Li C, Zhang J, Xue M, i sur. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:15.
185. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, i sur. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:862-73.
186. Choi J, Matoba N, Setoyama D, i sur. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves cardiac energy status via mitochondrial ATP production in diabetic mice. *Commun Biol* 2023;6:278.
187. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, i sur. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:393-407.
188. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, i sur. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol* 2020;36:543-53.
189. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, i sur. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1931-44.
190. Verma S, Rawat S, Ho KL, i sur. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:575-87.
191. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2020;22:618-28.
192. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care* 2020;43:508-11.
193. Sanz RL, Inserra F, García Menéndez S, Mazzei L, Ferder L, Manucha W. Metabolic Syndrome and Cardiac Remodeling Due to Mitochondrial Oxidative Stress Involving Gliflozins and Sirtuins. *Curr Hypertens Rep* 2023.
194. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation* 2019;139:1985-7.

195. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, i sur. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2019;62:1154-66.
196. Kim SR, Lee SG, Kim SH, i sur. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* 2020;11:2127.
197. Sokolova M, Sjaastad I, Louwe MC, i sur. NLRP3 Inflammasome Promotes Myocardial Remodeling During Diet-Induced Obesity. *Front Immunol* 2019;10:1621.
198. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, i sur. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:148.
199. Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, i sur. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob(-/-) mice. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:16.
200. Jongs N, Greene T, Chertow GM, i sur. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:755-66.
201. Krishnan A, Shankar M, Lerma EV, Wiegley N. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and CKD: Are You a #Flozinator? *Kidney Med* 2023;5:100608.
202. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, i sur. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:99.
203. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, i sur. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27.
204. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, i sur. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
205. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail* 2019;6:927-35.
206. Zhang N, Wang Y, Tse G, i sur. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;28:1961-73.
207. Lund LH, Pitt B, Metra M. Left ventricular ejection fraction as the primary heart failure phenotyping parameter. *Eur J Heart Fail* 2022.
208. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, i sur. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021;143:516-25.



209. Omar M, Jensen J, Ali M, i sur. Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:836-40.
210. Patoulias D, Katsimardou A, Toumpourleka M, Papadopoulos C, Doumas M. Time to assess the effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on the 'forgotten' right ventricle? *ESC Heart Fail* 2020;7:337-8.
211. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, i sur. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022;43:2573-87.
212. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart* 2021;8.
213. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, i sur. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400:1938-52.
214. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:Cd003838.
215. Mullens W, Dauw J, Martens P, i sur. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185-95.
216. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, i sur. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.
217. Ráduly AP, Tóth A, Sárkány F, i sur. Omecamtiv mecarbil augments cardiomyocyte contractile activity both at resting and systolic Ca(2+) levels. *ESC Heart Fail* 2023;10:1326-35.
218. Liu LC, Dorhout B, van der Meer P, Teerlink JR, Voors AA. Omecamtiv mecarbil: a new cardiac myosin activator for the treatment of heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:117-27.
219. Felker GM, Solomon SD, Claggett B, i sur. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure: A Post Hoc Analysis of Data From the GALACTIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:26-34.
220. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, i sur. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation* 2019;139:1289-99.
221. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, i sur. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016;12:45-51.
222. Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, i sur. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591-600.

223. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, i sur. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015716.
224. Bouali Y, Donal E, Gallard A, i sur. Prognostic Usefulness of Myocardial Work in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Treated by Sacubitril/Valsartan. *Am J Cardiol* 2020;125:1856-62.
225. Valentim Gonçalves A, Galrinho A, Pereira-da-Silva T, i sur. Myocardial work improvement after sacubitril-valsartan therapy: a new echocardiographic parameter for a new treatment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2020;21:223-30.
226. Gamaza-Chulian S, Diaz-Retamino E, Gonzalez-Teston F, i sur. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on left ventricular remodelling and longitudinal strain: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:456.
227. Medvedofsky D, Maffessanti F, Weinert L, i sur. 2D and 3D Echocardiography-Derived Indices of Left Ventricular Function and Shape: Relationship With Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1569-79.
228. Jensen J, Omar M, Kistorp C, i sur. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2020;228:47-56.
229. Balmforth C, Simpson J, Shen L, i sur. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail* 2019;7:457-65.
230. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, i sur. Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:601-13.
231. Borovac JA. Early in-hospital initiation and optimization of comprehensive disease-modifying pharmacotherapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a time for the paradigm shift. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2022;20:91-4.
232. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, i sur. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:811-8.
233. Yan Y, Liu B, Du J, i sur. SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2021;8:2210-9.
234. Sarak B, Verma S, David Mazer C, i sur. Impact of empagliflozin on right ventricular parameters and function among patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:200.

235. Camci S, Yilmaz E. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibition on Pulmonary Arterial Stiffness and Right Ventricular Function in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (Kaunas)* 2022;58.
236. Mouton S, Ridon H, Fertin M, i sur. 2D-speckle tracking right ventricular strain to assess right ventricular systolic function in systolic heart failure. Analysis of the right ventricular free and posterolateral walls. *Int J Cardiol* 2017;245:190-5.
237. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, i sur. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:212-23.
238. Zandstra TE, Nederend M, Jongbloed MRM, i sur. Sacubitril/valsartan in the treatment of systemic right ventricular failure. *Heart* 2021;107:1725-30.
239. Bouali Y, Galli E, Paven E, i sur. Impact of sacubitril/valsartan on systolic heart failure: Right heart location and clustering analysis. *Adv Clin Exp Med* 2022;31:109-19.
240. Zhang J, Du L, Qin X, Guo X. Effect of Sacubitril/Valsartan on the Right Ventricular Function and Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024449.
241. Yang Y, Shen C, Lu J, Fu G, Xiong C. Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Real-world Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;79:177-82.
242. King NE, Brittain E. Emerging therapies: The potential roles SGLT2 inhibitors, GLP1 agonists, and ARNI therapy for ARNI pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2022;12:e12028.
243. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, i sur. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation* 2021;143:1673-86.
244. Chowdhury B, Luu AZ, Luu VZ, i sur. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;524:50-6.
245. Tang Y, Tan S, Li M, i sur. Dapagliflozin, sildenafil and their combination in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2022;22:142.
246. Grignola JC, Domingo E, Lopez-Meseguer M, i sur. Pulmonary Arterial Remodeling Is Related to the Risk Stratification and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Physiol* 2021;12:631326.

247. Vicenzi M, Caravita S, Rota I, i sur. The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2022;17:e0265059.
248. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, i sur. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1495-503.
249. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-17.
250. Madonna R. Exploring the mechanisms of action of gliflozines in heart failure and possible implications in pulmonary hypertension. *Vascul Pharmacol* 2021;138:106839.
251. Pabel S, Hamdani N, Singh J, Sossalla S. Potential Mechanisms of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol* 2021;12:752370.
252. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J Mol Sci* 2021;22.
253. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, i sur. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:575-91.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODACI

Ime i (djevojačko) prezime: **Ivona (Mateljan) Mustapić**

Datum i mjesto rođenja: 11. siječnja 1991. godine u Splitu, Republika Hrvatska

Kućna adresa: Doverska 5, 21000 Split

Bračno stanje: Udana, majka 2 kćeri

e-mail: mateljanka@gmail.com

## OBRAZOVANJE

- 1997. - 2005. Osnovna škola „*Ostrog*“, Kaštel Lukšić
- 2005. - 2009. IV. opća gimnazija „*Marko Marulić*“, Split
- 2009. - 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine
- 2019. - danas Doktorski studij „*Klinička medicina utemeljena na dokazima*“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

## RADNO ISKUSTVO

- 2015. - 2016. Pripravnički staž za doktore medicine u KBC-u Split
- 2016. godine Doktor medicine u Timu 1 HM Zavoda za hitnu medicinu Splitsko dalmatinske županije, ispostave Trogir, Split i Solin
- 2017. - danas Specijalizacija iz kardiologije, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Split

## NAGRADE

- 2015. - Rektorova nagrada za izvrsnost u akademskoj godini 2013./2014.
- 2015. - Dekanova nagrada za akademsku godinu 2013./2014. za izvanredne rezultate postignute tijekom studija po ukupnom prosjeku ocjena.
- 2016. - Pohvalnica Medicinskog fakulteta za izvrsne rezultate postignute tijekom studija

## ZNANSTVENA AKTIVNOST

### PUBLIKACIJE:

1. Božić D, Vuković J, Mustapić I, i sur. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute gastrointestinal bleeding related to anticoagulant or antiplatelet therapy: a retrospective study. *Croat Med J.* 2021;62(5):488-494. doi:10.3325/cmj.2021.62.488.
2. Borovac JA, Kurir T, Mustapic I, i sur. SGLT2 inhibitors and the risk of urinary tract infections in patients with heart failure: A pooled analysis examining safety endpoints. *Kardiol Pol.* 2022;80(2):198-201. doi:10.33963/KP.a2021.0172.
3. Mustapic I, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Borovac JA. Impact of SGLT2 Inhibitor Therapy on Right Ventricular Function in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2022;12(1):42. Published 2022 Dec 21. doi:10.3390/jcm12010042.
4. Mustapic I, Bakovic D, Susilovic-Grabovac Z, Borovac JA. Left Ventricular Systolic Function After 3 Months of SGLT2 Inhibitor Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction [published online ahead of print, 2023 May 8]. *J Cardiovasc Transl Res.* 2023;1-12. doi:10.1007/s12265-023-10389-3

### KONGRESNA PRIOPĆENJA:

1. 2013. godine- 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine (1 poster priopćenje prvo autorstvo i 2 poster priopćenja koautorstvo):  
Mateljan I, Livaja T, Golubić M, i sur. EGFR/HER2 negative Acinic cell carcinoma arising in Nasal Cavity- case report. In Book of Abstracts of the 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine. 2013 June 24-28; Split, Croatia
2. 2015. godine- 9th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine (1 poster priopćenje prvo autorstvo i 1 poster priopćenje koautorstvo):  
Mateljan I, Livaja T, Vilović K. Correlation between expression of immunohistochemical staining for CK7 and CD10 with Fuhrman grade in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. In Book of Abstracts of the 9th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine. 2015 June 22-26; Bol, Croatia
3. 2016. godine - Hrvatski simpozij o rijetkim bolestima (1 poster priopćenje koautor)
4. 2019. godine - CroEcho (3 poster priopćenja koautor)

5. 2021. godine - CroEcho (1 poster priopćenje prvo autorstvo):  
Mustapić I, Sušilović Grabovac Z, Baković Kramarić D. Sinus venosus atrial septal defect with anomalous right superior pulmonary vein inflow into the vena cava superior in a middle-aged woman: a case report. *Cardiol Croat.* 2021;16(5-6):187. doi.org/10.15836/ccar2021.187
6. 2021. godine – ESC Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure (2 poster priopćenja koautorstvo)
7. 2022. godine – 14. Kongres Hrvatskog kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem (1 poster priopćenje koautorstvo)
8. 2023. godine - CroEcho (2 priopćenja prvo autorstvo i 6 poster priopćenja koautor):  
Moderirani e-poster: Mustapić I, Matetić A, Radić P, Mandrapa A, Domjanović Škopinić T, Carević V, Baković Kramarić D. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in a patient with acute severe primary mitral regurgitation: a case report. : *Cardiol Croat.* 2023;18(5-6):122-3. doi.org/10.15836/ccar2023.122  
Oralna prezentacija (Top 5 najboljih priopćenja kongresa): Mustapić I, Carević V, Mandrapa A, Radić P, Domjanović Škopinić T, Baković Kramarić D. Paravalvular aortic abscess with aorto-left atrial fistula in infective endocarditis of the native aortic valve: a case report. *Cardiol Croat.* 2023;18(5-6):162-3. doi.org/10.15836/ccar2023.162
9. 2023. godine – ESC Heart Failure 2023 and the World Congress on Acute Heart Failure (1 priopćenje prvo autorstvo i 1 poster priopćenje koautor)  
Moderirani e-poster: Mustapic I, Bakovic D , Susilovic Grabovac Z ,Glavas D, Borovac JA. Left atrial strain is improved with addition vs. no addition of SGLT2 inhibitor to background heart failure pharmacotherapy among patients with HFrEF: a prospective cohort study with 3-month follow-up. 21-23- svibnja 2023. godine, Prag, Češka.

## **KLINIČKE STUDIJE**

1. A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (SOTERIA); NCT04796337; podispitivač
2. Study of Sotatercept in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients (HYPERION); NCT04811092; podispitivač
3. A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease and Inflammation (ZEUS); NCT05021835; podispitivač
4. A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With Heart Failure and Inflammation (HERMES) ; NCT05636176; podispitivač



## ČLANSTVA

- 2012. - 2014. godine članica CroMSIC- udruge (Croatian Medical Students' International Committee)
- 2016. godine - danas članica Hrvatske liječničke komore
- 2018.godine - danas članica Hrvatskog kardiološkog društva
- 2018. godine – danas
- 
- članica Europskog kardiološkog društva

## VJEŠTINE I AKTIVNOSTI

- 2013.- 2015. godine - Demonstratorica na Katedri za anatomiju
- Poznavanje stranih jezika: aktivno služenje engleskim jezikom, pasivno poznavanje talijanskog jezika.
- 2005. - 2009. godine članica zbora IV. gimnazije "Marko Marulić"
- Vozačka dozvola B kategorije

## **11. PRILOG**

## 11.1. Bland-Altmanova analiza korelacije i postotaka podudaranja rezultata između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa

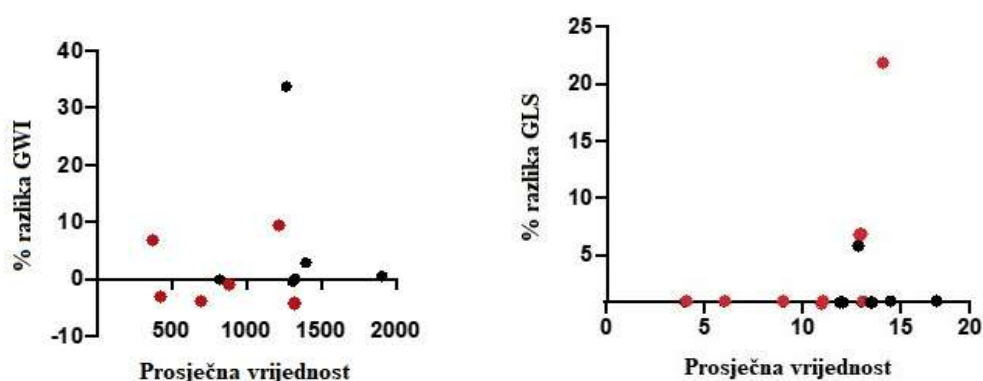
### 11.1.2. Bland-Altmanova analiza korelacije i postotaka podudaranja rezultata u mjerenjima parametara lijeve klijetke između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa

Na kraju istraživanja kontrolni kardiolog, stručnjak u ehokardiografiji revidirao je mjerenja na radnoj stanici EchoPAC u šest nasumično odabranih pacijenata uključenih u istraživanje. Bland-Altmanom analizom korelacije izračunat je postotak podudaranja u mjerenjima globalnog srčanog indeksa rada (GWI) i globalne uzdužne deformacije lijeve klijetke (LV GLS) a rezultati su prikazani u **Tablici 7** i grafički na **Slici 24**.

**Tablica 7.** Bland-Altman analiza korelacije u mjerenjima GWI-ja i LV GLS-a između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa

Varijable	Bazalno mjerenje (N = 6)	Kontrolno mjerenje (N = 6)
Razlike u % mjerenja GWI-ja	1.482 ± 4.73 (-7.78 – 10.75)	6.104 ± 13.61 (-20.58 – 32.78)
Razlike u % mjerenja LV GLS-a	1.333 ± 3.27 (-5.07 – 7.74)	5.037 ± 9.01 (-12.62 – 22..69)

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina postotka pristranosti („*biasa*“) ± standardnu devijaciju te 95% granice pristranosti u zagradama.



**Slika 24.** Postotna razlika između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa u mjerenju GWI (lijevo na slici) i LV GLS-a (desno na slici). Crnom bojom rezultati bazalnog mjerenja, a crvenom bojom rezultati kontrolnog mjerenja.

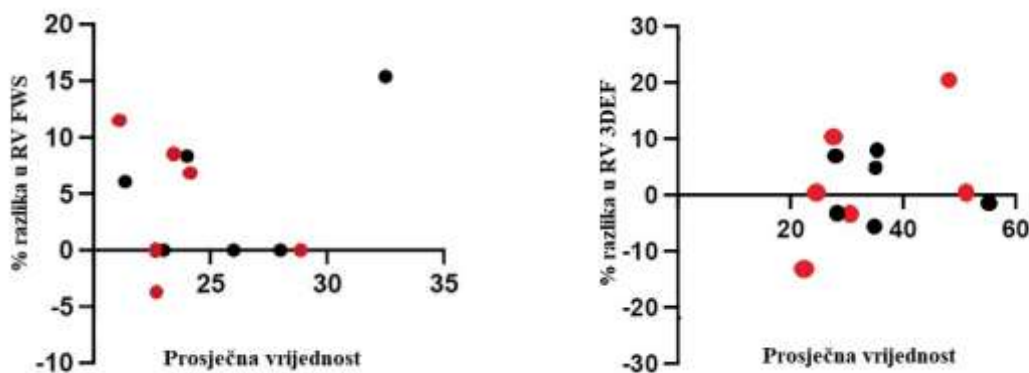
### 11.1.2. Bland-Altmanova analiza korelacije i postotaka podudaranja rezultata u mjerenjima parametara desne klijetke između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa

Na kraju istraživanja kontrolni kardiolog, stručnjak u ehokardiografiji revidirao je mjerenja na radnoj stanici EchoPAC u šest nasumično odabranih pacijenata uključenih u istraživanje. Bland-Altmanom analizom korelacije izračunat je postotak podudaranja u mjerenjima uzdužne deformacije slobodne stijenke desne klijetke (RV FWS) i trodimenzionalno mjerenoj istisnoj frakciji desne klijetke (3D RVEF), a rezultati su prikazani u **Tablici 8** i grafički na **Slici 25**.

**Tablica 8.** Bland-Altman analiza korelacije u mjerenjima RV FWS-a i 3D RVEF-a između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa

Varijable	Bazalno mjerenje (N = 6)	Kontrolno mjerenje (N = 6)
Razlike u % mjerenja RV FWS-a	2.76 ± 5.82 (-8.65 – 14.17)	4.97 ± 6.25 (-7.28 – 17.21)
Razlike u % mjerenja 3D RVEF-a	2.95 ± 12.67 (-21.89 – 27.8)	0.56 ± 3.78 (-6.86 – 7.97)

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina postotka pristranosti („*biasa*“) ± standardnu devijaciju te 95% granice pristranosti u zagradama.



**Slika 25.** Postotna razlika između ekspertnog i kontrolnog ehokardiografa u mjerenju RV FWS-a (lijevo na slici) i 3D RVEF-a (desno na slici). Crnom bojom rezultati bazalnog mjerenja, a crvenom bojom rezultati kontrolnog mjerenja.