

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**DOMAGOJ MARKOVIĆ**

**UTJECAJ LIJEČENJA KARVEDILOLOM U BOLESNIKA SA ZATAJIVANJEM  
SRCA SA SREDNJE OČUVANOM I OČUVANOM EJEKCIJSKOM FRAKCIJOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, studeni 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**DOMAGOJ MARKOVIĆ**

**UTJECAJ LIJEČENJA KARVEDILOLOM U BOLESNIKA SA ZATAJIVANJEM  
SRCA SA SREDNJE OČUVANOM I OČUVANOM EJEKCIJSKOM FRAKCIJOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, studeni 2019.**

Ovaj rad je izrađen na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra (KBC)

Split pod mentorstvom doc. dr. sc. Duške Glavaš.

# Zahvala

Na izradi ove doktorske disertacije sudjelovalo je mnogo ljudi i na tome im zahvaljujem. Hvala mentorici doc. dr. sc. Duški Glavaš na velikoj pomoći tijekom izrade znanstvenog rada i doktorske disertacije. Uvijek je dostupna za pomoći, iako ima vrlo malo slobodnog vremena.

Hvala prof. dr. sc. Liviji Puljak na vrlo korisnim savjetima prilikom izrade doktorske disertacije i guranju kad bih stao. Hvala koautorima na znanstvenim radovima, te na pomoći u pojedinim dijelovima istraživanja. Hvala prof. dr. sc. Željku Dujiću, dipl. inž. Ivani Miloš i ostalim kolegama znanstvenicima s Medicinskog fakulteta u organizaciji znanstvenog istraživanja.

Hvala vodstvu TRIBE-a prof. dr. sc. Damiru Sapunaru i prof. dr. sc. Liviji Puljak na usmjeravanju i podučavanju, te dobroj organizaciji poslijediplomskog doktorskog studija. Isto tako hvala i ostalim predavačima koji su nas usmjeravali u izradi doktorske disertacije. Hvala prof. Ani Utrobičić, knjižničarki Medicinskog fakulteta u Splitu, na pomoći u pronalasku nedostupne medicinske literature.

Hvala prof. dr. sc. Damiru Fabijaniću, prof. dr. sc. Viktoru Čuliću, prof. dr. sc. Darku Duplančiću i ostalim kolegama s Klinike za bolesti srca i krvnih žila u organizaciji istraživanja, savjetima i pisanju znanstvenih radova.

Hvala bacc. med. techn. Jeleni Macanović, bacc. med. techn. Ivani Juričević, med. techn. Jeleni Marovac, med. techn. Maji Barić i svim medicinskim sestrama na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split na tehničkoj potpori.

Hvala Dalibori Behmen na jezičnom uređivanju radova objavljenih na engleskom jeziku. Hvala Ljiljani Lučin na jezičnom uređivanju doktorske disertacije.

Hvala stručnom povjerenstvu na kritičkoj procjeni prijedloga disertacije, kao i same doktorske disertacije.

Hvala svim prijateljima na potpori.

Posebno zahvaljujem ujaku, prof. dr. sc. Goranu Kardumu koji je, uz svoj veliki doprinos statističkoj obradi, uvijek bio uz mene za savjet i potporu da će sve biti dobro.

I na kraju, najveće hvala cijeloj mojoj obitelji, a pogotovo mojim roditeljima.

# SADRŽAJ

<b>1. Popis pokrata.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Uvod.....</b>	<b>8</b>
2.1. Zatajivanje srca.....	8
2.1.1. Prevalencija, incidencija, mortalitet i finansijski trošak .....	8
2.1.2. Dijagnoza zatajivanja srca .....	9
2.1.3. Simptomi i znakovi zatajivanja srca .....	12
2.1.4. Podjela zatajivanja srca .....	15
2.1.5. Liječenje zatajivanja srca .....	18
2.2. Karvedilol .....	19
2.3. HF-MPEF i karvedilol.....	22
<b>3. Ciljevi i hipoteze istraživanja.....</b>	<b>24</b>
3.1. Ciljevi istraživanja .....	24
3.2. Hipoteze istraživanja .....	24
3.3. Ustroj istraživanja .....	25
3.4. Ishod istraživanja.....	25
<b>4. Ispitanici i metode istraživanja.....</b>	<b>26</b>
4.1. Ispitanici.....	26
4.2. Postupci .....	27
4.3. Statistički postupci .....	29
4.3.1. Statistička obrada .....	29
4.3.2. Procjena veličine uzorka i procjena snage istraživanja .....	30
<b>5. Etička načela.....</b>	<b>31</b>
<b>6. Rezultati .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Rasprava .....</b>	<b>40</b>
<b>8. Zaključak .....</b>	<b>44</b>
<b>9. Sažetak .....</b>	<b>45</b>
<b>10. Summary.....</b>	<b>46</b>
<b>11. Popis literature .....</b>	<b>47</b>

<b>12. Životopis.....</b>	<b>54</b>
<b>12.1. Osočni podaci .....</b>	<b>54</b>
<b>12.2. Školovanje.....</b>	<b>54</b>
<b>12.3. Objavljeni radovi .....</b>	<b>55</b>
<b>12.4. Vještine.....</b>	<b>56</b>

## 1. Popis pokrata

KBC	Klinički bolnički centar
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. <i>European Society of Cardiology</i> )
AHA	Američko kardiološko društvo (engl. <i>American Heart Association</i> )
EF	Ejekcijska frakcija
EKG	Elektrokardiogram
NT-proBNP	N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. <i>N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide</i> )
BNP	Moždani natriuretski peptid (engl. <i>Brain Natriuretic Peptide</i> )
NYHA status	Klasifikacija za procjenu stupnja zatajivanja srca prema simptomima tijekom fizičke aktivnosti (engl. <i>New York Heart Association functional classification = NYHA class</i> )
ACCF/AHA	Američka zaklada za kardiološku edukaciju/Američka udruga za srce (engl. <i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association</i> )
HF-REF	Zatajivanje srca sa smanjenim EF-om (engl. <i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i> )
HF-MREF	Zatajivanje srca sa srednje očuvanim EF-om (engl. <i>Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction</i> )
HF-PEF	Zatajivanje srca sa očuvanim EF-om (engl. <i>Heart Failure with Preserved Ejection Fraction</i> )



HF-MPEF	Zatajivanje srca sa srednje očuvanim i očuvanim EF-om (engl. <i>Heart Failure with Mid-range and Preserved Ejection Fraction</i> )
HLV	Hipertrofija lijevog ventrikula
DLA	Dilatacija lijevog atrija
CRO-HF registar	Hrvatski registar bolesnika sa zatajivanjem srca
CRP	C-reaktivni protein
ANOVA	Analiza varijance (engl. <i>Analysis Of Variance</i> )
$\chi^2$ test	Hi-kvadrat test
LVEDD	Promjer lijevog ventrikula na kraju dijastole (engl. <i>Left Ventricular End Diastolic Diameter</i> )
KVB	Kardiovaskularne bolesti
ACEI	Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i> )
ARB	Blokatori angiotenzinskih receptora (engl. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> )
MRA	Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i> )

## **2. Uvod**

### **2.1. Zatajivanje srca**

#### **2.1.1. Prevalencija, incidencija, mortalitet i financijski trošak**

Zatajivanje srca je jedan od najvećih svjetskih javnozdravstvenih problema koji uzrokuje veliki morbiditet i mortalitet. Posljednjih godina govori se o globalnoj pandemiji zatajivanja srca od koje u svijetu boluje najmanje 26 milijuna ljudi sa stalnim povećanjem prevalencije, te se očekuje i drastično povećanje sa starenjem populacije (1).

Prevalencija zatajivanja srca povećava se posljednjih desetljeća i pretpostavlja se da će se nastaviti povećavati zbog sve većeg broja starijeg stanovništva i sve boljeg liječenja čimbenika rizika koji uzrokuju zatajivanje srca (2, 3). Pojedina istraživanja pokazuju da je ukupna incidencija oko 4 % na 1 000 stanovnika s povećanom incidencijom u muškaraca. Isto tako, incidencija se povećava sa životnom dobi, a najveća je u osoba starijih od 85 godina, te iznosi 11.6 % (1). Trenutačno u svijetu 80 % starijih osoba boluje od zatajivanja srca, a akutizacija zatajivanja srca je vodeći razlog hospitalizacije osoba starijih od 65 godina (4).

Unatoč napretku u liječenju akutnog zatajivanja srca smrtnost je i dalje iznimno visoka s unutarbolničkom smrtnosti između 4 i 7 % (5). Isto tako je petogodišnja stopa smrtnosti nakon hospitalizacije zbog zatajivanja srca visoka i iznosi 42,3 % (6). Malo je poznato u javnosti, a i među zdravstvenim krugovima, da je zatajivanje srca „malignije“ od većine karcinoma, s iznimkom karcinoma pluća, s većim petogodišnjim mortalitetom (7).

Osim što je veliki javnozdravstveni problem zatajivanje srca je postalo i veliki ekonomski problem koji državama uzrokuje velike financijske troškove s još većom tendencijom povećanja u budućnosti. U svijetu se svake godine izdvoji otprilike 108 milijardi

američkih dolara, od čega 65 milijardi direktnih troškova i 43 milijarde indirektnih troškova, za liječenje zatajivanja srca (8). Pretpostavlja se da se u svijetu troši 1-2 % cjelokupnog izdvajanja za zdravstvo na liječenje zatajivanja srca (9). Bolesnici hospitalizirani zbog zatajivanja srca izloženi su velikom riziku od rehospitalizacije i ona je 24,4 % tijekom prvih mjesec dana (10). Sukladno tomu, istraživanja pokazuju da postotak rehospitalizacija zbog akutizacije zatajivanja srca najviše doprinosi cjelokupnom trošku liječenja zatajivanja srca (9).

### **2.1.2. Dijagnoza zatajivanja srca**

Danas u svim područjima medicine, pa tako i u kardiologiji, postoje društva istaknutih i iskusnih liječnika koja redovito objavljuju smjernice i preporuke, temeljem znanstvenih istraživanja i radova, koje pomažu liječnicima u njihovoj kliničkoj praksi. Smjernice svakodnevno pomažu liječnicima u donošenju odluka, za praćenje prevalencije i incidencije bolesti, postavljanju dijagnoza i liječenju bolesti. Dva najveća kardiološka društva koja izdaju smjernice danas u svijetu su: Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology* = *ESC*) i Američko kardiološko društvo (engl. *American Heart Association* = *AHA*). Smjernice oba društva su sukladne u većini sadržaja, ali se ipak ponešto razlikuju zbog različitog sastava stanovništva, drugačijih etničkih, znanstvenih i medicinskih okolnosti. Upravo zbog toga većina europskih država prati ESC smjernice, dok su sjeverno i južnoameričke države bliže AHA smjernicama (11–13).

Prema posljednjim smjernicama ESC-a zatajivanje srca se definira kao multietiološki klinički sindrom koji je uzrokovan strukturnim i/ili funkcionalnim srčanim poremećajem što uzrokuje smanjenje srčane ejeckijske frakcije (EF) i/ili povišeni tlak unutar srčanih šupljina. Prema tim smjernicama dijagnoza zatajivanja srca može se postaviti tek kada klinički

simptomi, ponekad praćeni i kliničkim znakovima, postanu vidljivi. Dok kliničkih simptoma nema govorimo o prekursoru zatajivanja srca, tj. o asimptomatskom strukturnom i/ili funkcionalnom poremećaju srca (sistolickoj ili dijastolickoj srčanoj disfunkciji). Isto tako, i to kliničko stanje bi se trebalo liječiti, jer se tako smanjuje mortalitet i sprječava daljnja progresija u zatajivanje srca (14).

Osim detaljnog fizikalnog pregleda, u kojem su najbitniji klinički simptomi i znakovi, za posumnjati da bolesnik boluje od zatajivanja srca treba uzeti detaljnu bolesnikovu prethodnu kliničku povijest (npr. povijest arterijske hipertenzije, izloženost kardiotskičnim lijekovima, upotreba lijekova za zatajivanje srca) i napraviti elektrokardiogram (EKG) u mirovanju. Ako najmanje jedan element pobudi sumnju na zatajivanje srca u bolesnika potrebna je dodatna kardiološka dijagnostika. Sljedeći korak je izmjeriti razinu N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-Terminal pro-brain Natriuretic Peptide = NT-proBNP*) ili moždanog natriuretskog peptida (engl. *Brain Natriuretic Peptide = BNP*), kojih u kliničkoj praksi u ponekim bolnicama nema, te ukoliko su pozitivni svejedno napraviti ultrazvuk srca. Gornja granica NT-proBNP-a za isključiti zatajivanje srca u neakutnom zbivanju je 125 pg/ml, a u akutnom zbivanju 300 pg/ml. Umjesto NT-proBNP-a može se koristiti i BNP čija je gornja granica u neakutnom zbivanju za isključiti zatajivanje srca 35 pg/ml, a u akutnom zbivanju 100 pg/ml. Dijagnostičke vrijednosti NT-proBNP-a i BNP-a su iste za sve oblike zatajivanja srca. NT-proBNP i BNP imaju veliku negativnu prediktivnu vrijednost, ali malu specifičnost te služe većinom za isključiti zatajivanje srca (14).

NT-proBNP i BNP mogu biti pozitivni u mnogo kliničkih stanja, npr. renalno zatajivanje, viša životna dob, sepsa, plućna embolija (15). Ukoliko su NT-proBNP ili BNP negativni nema potreba za daljnjom ultrazvučnom dijagnostikom, jer je mala vjerojatnost da se radi o zatajivanju srca. Ukoliko NT-proBNP-a ili BNP-a nema ili su pozitivni potrebno je

napraviti transtorakalni ultrazvuk srca radi postavljanja dijagnoze zatajivanja srca. NT-proBNP i BNP se koriste kao inicijalni dijagnostički testovi, pogotovo u neakutnom stanju kada ehokardiografski pregled srca nije odmah dostupan. Ehokardiografski pregled srca je najkorisniji, široko dostupan i potreban pregled za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca i određivanje daljnjeg liječenja. Postoje još dodatni testovi koji mogu pomoći ukoliko i dalje ne možemo sa sigurnošću postaviti dijagnozu zatajivanja srca, npr. ukoliko ehosonografski prozor nije dobar, u pretilih osoba ili ukoliko ehosonografičar ne radi često tu pretragu. U tom slučaju još se može napraviti rendgenski pregled srca i pluća, transezofagusni ultrazvuk srca, stres ehosonografija, magnetska rezonancija, kompjutorizirana tomografija, jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija i pozitronska emisijska tomografija srca (14).

Terminologija zatajivanja srca razlikuje nekoliko oblika. Za bolesnika koji nikada nije imao tipične kliničke simptome i znakove zatajivanja srca sa smanjenim EF-om kažemo da ima asimptomatsku sistoličku disfunkciju lijeve klijetke. Za bolesnika koji već neko vrijeme ima zatajivanje srca kažemo da ima kronično zatajivanje srca. Ukoliko se kronično zatajivanje srca pogorša kažemo da je nastala dekompenzacija, te takvi bolesnici najčešće zbog liječenja budu hospitalizirani u bolnici, a nekad i u koronarnoj jedinici. Liječen bolesnik sa zatajivanjem srca, čiji su klinički simptomi i znakovi nepromijenjeni najmanje jedan mjesec, ima stabilan oblik zatajivanja srca. Bolesnik kojemu se prvi put dijagnosticira zatajivanje srca ima *de novo* ili novootkriveno zatajivanje srca. Napredni oblik zatajivanja srca je kad bolesnik ima teške simptome, ponavljane dekompenzacije i tešku srčanu disfunkciju (14).

Zatajivanje srca je kroničan klinički sindrom čiji je prirodni tijek progresivan uz smanjenje kvalitete živote, fizičkih sposobnosti i kognitivnih funkcija (16). Depresivni simptomi su jak prediktor brzog pogoršanja zdravstvenog stanja u bolesnika sa zatajivanjem

srca (17). Zatajivanje srca je često praćeno komorbiditetima koji doprinose povećanom morbiditetu i mortalitetu, te smanjenoj kvaliteti života (18). Svaki bolesnik s kroničnim zatajivanjem srca ima najmanje jedan komorbiditet, a često i nekoliko. Dokazano je da su kronično bubrežno zatajivanje, anemija i šećerna bolest najčešći komorbiditeti u ovih bolesnika (19). Uz njih dokazano je da u bolesnika sa zatajivanjem srca kognitivna disfunkcija, kronična opstruktivna plućna bolest, hiperkolesterolemija, nedostatak željeza, poremećaj kalija i poremećaj disanja prilikom spavanja imaju visoku prevalenciju, te značajnu kliničku i prognostičku važnost (18).

### **2.1.3. Simptomi i znakovi zatajivanja srca**

Prema najnovijim smjernicama ESC-a dijagnoza zatajivanja srca se postavlja tek kada postoje vidljivi klinički simptomi. Zatajivanje srca je definirano s tipičnim i manje tipičnim kliničkim simptomima (npr. nedostatak zraka, edemi potkoljenica i umor) i znakovima (npr. povišeni jugularni venski tlak, plućne krepitacije i periferni edemi) koji su prikazani u Tablici 1. (14).

U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca s vremenom nastaje akutna dekompenzacija što uzrokuje pogoršanje kliničkih simptoma i znakova, te ponovne hospitalizacije (20). Istraživanja pokazuju da bolesnici koji boluju od zadnjeg stadija zatajivanja srca imaju slične simptome kao bolesnici s uznapredovalim stadijem karcinoma (7, 21). NYHA status (engl. *New York Heart Association functional classification = NYHA class*) se koristi za procjenu stupnja zatajivanja srca na jednostavan i brz način, te s jakim prognostičkom sposobnošću koja se temelji na funkcionalnom kapacitetu (22). Dokazano je da je NYHA status jak neovisan prediktor smrtnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca (23). Počeo se upotrebljavati davne 1928. godine, a od tada je ažuriran devet puta, posljednji put

1994. godine. Posljednja proširena verzija, uz procjenu subjektivnih simptoma, sadržava i objektivnu procjenu simptoma, te anginozne simptome (24).

**Tablica 1. Klinički simptomi i znakovi zatajivanja srca**

<b>Simptomi (tipični)</b>	<b>Znakovi (specifični)</b>
Dispneja	Povišeni jugularni venski tlak
Ortopneja	Hepatojugularni refluks
Paroksizmalna noćna dispneja	Treći srčani ton (galopni ritam)
Smanjena tolerancija napora	Lateralno pomaknut apikalni impuls
Umor i produljeno vrijeme oporavka nakon tjelesnog napora	
Pretibijalni edem	
<b>Simptomi (manje tipični)</b>	<b>Znakovi (manje specifični)</b>
Noćni kašalj, bronhalno disanje ( <i>wheezing</i> ), osjećaj nadutosti, gubitak apetita, zbunjenost, sinkopa, depresija, palpitanje, vrtoglavica, bendopneja	Gubitak/dobitak tjelesne težine, kaheksija, srčani šum, periferni edem, plućne kreptacije, smanjen protok zraka i muklina na perkusiju na plućnim bazama, tahikardija, iregularni puls, Chayne-Stokes disanje, hladni ekstremiteti, tahipneja, hepatomegalija, ascites, oligurija, smanjena razlika sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka

Karakterističan NYHA status za procjenu zatajivanja srca dijeli bolesnike u četiri kategorije prema subjektivnoj težini simptoma, tj. ograničenosti tijekom obavljanja određene fizičke aktivnosti (Tablica 2.) (25). Što je viši NYHA status to je bolesniku više ograničeno obavljanje fizičkih aktivnosti, tj. simptomi poput nedostatka zraka pojavljuju se ranije, već pri minimalnoj fizičkoj aktivnosti.

**Tablica 2. Karakteristična podjela NYHA statusa za procjenu stupnja zatajivanja srca**

NYHA status (stupanj zatajivanja srca)	Simptomi
1 (blago)	Nema ograničenja fizičke aktivnosti. Uobičajena svakodnevna fizička aktivnost ne uzrokuje pretjeran umor, lupanje srca ili dispneju.
2 (blago)	Blago ograničenje fizičke aktivnosti. Nema simptoma u mirovanju, ali uobičajena svakodnevna fizička aktivnost rezultira umorom, palpitacijama ili dispnejom.
3 (srednje teško)	Umjereno ograničenje fizičke aktivnosti. Nema simptoma u mirovanju, ali manje od uobičajene svakodnevne fizičke aktivnosti uzrokuje umor, palpitacije ili dispneju.
4 (teško)	Nije moguće napraviti bilo kakvu fizičku aktivnost bez simptoma. Simptomi srčanog zatajivanja i u mirovanju. Ako se napravi bilo kakva fizička aktivnost, povećavaju se simptomi.



Dok se NYHA status temelji na funkcionalnom statusu i simptomima, klasifikacija Američke zaklade za kardiološku edukaciju/Američke udruge za srce (engl. *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association = ACCF/AHA*) za procjenu stupnja zatajivanja srca temelji se na strukturnim srčanim promjenama i simptomima. Stupnjevi zatajivanja srca prema ACCF/AHA klasifikaciji su progresivni i ireverzibilni, jer jednom kad bolesnik prijeđe u viši nije zabilježena regresija u niži stupanj zatajivanja srca što je prikazano u Tablici 3. (26).

**Tablica 3. ACCF/AHA klasifikacija za procjenu stupnja zatajivanja srca**

A	Visoki stupanj za razvoj zatajivanja srca, ali bez strukturne srčane bolesti ili simptoma zatajivanja srca.
B	Strukturna srčana bolest, ali bez simptoma ili znakova zatajivanja srca.
C	Strukturna srčana bolest s ranijim i sadašnjim simptomima zatajivanja srca.
D	Refrakturno zatajivanja srca s potrebom za naprednim metodama liječenja.

#### **2.1.4. Podjela zatajivanja srca**

Povijesna podjela zatajivanja srca je prema EF-u srca (27). Godine 1965. uspostavljena je veza između EF-a i kontraktilnosti miokarda koja je pokazala da niska vrijednost EF-a odgovara slaboj funkciji lijevog ventrikula. Od tada postupno EF postaje zlatni standard za procjenu funkcije lijevog ventrikula (28). EF je mjera za procjenu učinkovitosti pumpanja srca, a prikazuje se brojačano kao postotak koji može varirati od skoro

nule do blizu sto (28). Izračunava se tako da se od volumena na kraju dijastole lijevog ventrikula oduzme volumen na kraju sistole (udarni volumen srca), te se dobiveni volumen podijeli s volumenom na kraju dijastole (27). Tijekom sistole nastaje kontrakcija lijevog ventrikula i izbacivanje krvi u aortu. Lijevi ventrikul se nakon sistole ponovno relaksira i proširi u dijastoli, te prima krv iz lijevog atrija koja će ponovno biti istisnuta iz lijevog ventrikula u sistoli (29). EF se najčešće mjeri jednostavnim, jeftinim i bezbolnim ehosonografskim ili ultrazvučnim pregledom srca. Ultrazvuk srca je specijalni uređaj koji koristi ultrazvučne valove iz sonde radi prikaza uživo gibanja srca i njegovog rada. EF se uz pomoć ultrazvuka vrlo lako izračuna presjecima lijevog ventrikula, ocrtavanjem endokardijalne granice ili s tzv. *eyeball*, tj. subjektivnom vizualnom metodom (30–32). Upotreba EF-a za procjenu bolesnika sa zatajivanjem srca u odnosu na ostale metode ima neke prednosti: EF je univerzalno poznati indeks, jasno i brzo se razumije, jer se radi o točno napisanom postotku, može biti izračunat s više različitih tehnika, te liječnik može koristiti jednu od njih, obično onu s kojom je najviše upoznat, i najvažnije je da se može procijeniti samo temeljem vizualne procjene (33). Uz to EF utječe na dijagnozu, liječenje i prognozu, te je dobro poznat svim liječnicima, a ne samo kardiolozima, kao jedan od najčešće korištenih pokazatelja za procjenu sistoličke funkcije lijevog ventrikula (34). Zbog svih ovih karakteristika, unatoč nekim nedostacima, EF je ostao zlatni standard za procjenu funkcije lijevog ventrikula.

Većina objavljenih znanstvenih istraživanja koristila je podjelu zatajivanja srca prema EF-u (27). U prijašnjim smjernicama podjela zatajivanja srca s obzirom na EF bila je nedovoljno dobro definirana. U ESC smjernicama iz 2012. godine zatajivanje srca sa smanjenim EF-om bilo je definirano kao  $EF < 35 \%$ , a zatajivanje srca s očuvanim EF-om bilo je definirano kao  $EF > 50 \%$  (27). Prema tim starim smjernicama postojalo je nedefinirano „sivo“ područje u dijagnozi zatajivanja srca prema EF-u, a to su bili bolesnici sa

zatajivanjem srca i EF-om između 35 i 50 %. Zbog toga su znanstvenici koristili različite kriterije za podjelu zatajivanja srca prema EF-u u znanstvenim istraživanjima. U nekim znanstvenim radovima zatajivanje srca s očuvanim EF-om bilo je definirano kao  $EF > 40 \%$ , a u nekim kao  $EF > 45$  ili  $> 50\%$  (27). Upravo zbog toga, prema posljednjim ESC smjernicama iz 2016. godine zatajivanje srca se dijeli prema EF-u na zatajivanje srca sa smanjenim  $EF < 40 \%$  (engl. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction = HF-REF*), srednje očuvanim  $EF \geq 40-49 \%$  (engl. *Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction = HF-MREF*) i očuvanim  $EF \geq 50 \%$  (engl. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction = HF-PEF*). Klinički znakovi i simptomi potrebni za dijagnozu HF-REF, HF-MREF i HF-PEF su isti. Za postavljanje dijagnoze HF-REF uz tipične kliničke znakove i simptome potrebno je imati EF srca niži od 40 %. Za postaviti dijagnozu HF-MREF i HF-PEF potrebno je, uz tipične kliničke znakove i simptome i  $EF \geq 40 - 49 \%$  tj.  $\geq 50 \%$ , imati povišenu razinu NT-proBNP-a ili BNP-a i još jedan od dva kriterija: značajnu strukturnu bolest srca (hipertrofiju lijevog ventrikula i/ili dilataciju lijevog atrija) ili dijastoličku disfunkciju. Prema tim kriterijima zatajivanje srca sa srednje očuvanim i očuvanim EF-om razlikuje se jedino po EF-u, dok su ostali kriteriji jednaki što je prikazano u Tablici 4. Upravo zbog toga i zbog toga što neki smatraju da je HF-MREF i HF-PEF jedna bolest mi smo napravili istraživanje nad tim bolesnicima i za potrebe ovog istraživanja vodili ih kao jednu bolest tj. kao jedan entitet: zatajivanje srca sa srednje očuvanim i očuvanim EF-om (engl. *Heart Failure with Mid-range and Preserved Ejection Fraction = HF-MPEF*). Dijagnoza HF-MPEF je otežana, te je potrebno u obradi bolesnika s HF-MPEF-om dokazati objektivan znak strukturne i/ili funkcionalne promjene srca kao osnovni uzrok kliničke prezentacije. Prema posljednjim smjernicama za dijagnozu HF-MPEF-a potrebno je da je volumen lijevog atrija  $> 34 \text{ mL/m}^2$ , masa lijevog ventrikula  $\geq 115 \text{ g/m}^2$  za muškarce i  $\geq 95 \text{ g/m}^2$  za žene i/ili  $E/e' \geq 13$  i srednji  $e'$  septalne i lateralne stijenke  $< 9 \text{ cm/s}$ . Prema ovim posljednjim smjernicama izrazito je

izazovno i teško dijagnosticirati HF-MPEF pogotovo u starijih osoba s više komorbiditeta i bez očitog znaka opterećenja volumenom. Zlatni standard za dijagnozu HF-MPEF se i dalje istražuje (14).

**Tablica 4. Podjela i kriteriji za zatajivanje srca**

		Podjela zatajivanja srca		
		HF-MPEF		
		HF-REF	HF-MREF	HF-PEF
Kriteriji	1	Simptomi i znakovi	Simptomi i znakovi	Simptomi i znakovi
	2	EF < 40 %	EF 40 – 49 %	EF > 50 %
	3	-	1. Povišena razina natriuretskih peptida 2. Jedan od dva kriterija: a) strukturna bolest srca (HLV* i/ili DLA <sup>†</sup> ) b) dijastolička disfunkcija	1. Povišena razina natriuretskih peptida 2. Jedan od dva kriterija: a) strukturna bolest srca (HLV* i/ili DLA <sup>†</sup> ) b) dijastolička disfunkcija

Legenda: \* HLV: hipertrofija lijevog ventrikula; † DLA: dilatacija lijevog atrija

### 2.1.5. Liječenje zatajivanja srca

Liječenje zatajivanja srca je dokazano učinkovito samo u bolesnika s HF-REF-om. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i beta blokatori smanjuju morbiditet i mortalitet, te su prva linija lijekova u liječenju bolesnika s HF-REF-om. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima kod kojih je dokazana učinkovitost i koji se preporučuju

su kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril i trandalapril. Beta blokatori kod kojih je dokazana učinkovitost i koji se preporučuju su bisoprolol, nebivolol, metoprolol i karvedilol. Antagonisti mineralokortikoidnih/aldosteronskih receptora smanjuju mortalitet i broj rehospitalizacija, te su druga linija u ovih bolesnika. Spironolakton i eplerenon su antagonisti mineralokortikoidnih/aldosteronskih receptora za koje je dokazano da djeluju i koji su u najnovijim ESC smjernicama. Diuretici su lijekovi koji smanjuju simptome, ali nije dokazano da smanjuju morbiditet i mortalitet. Najčešće se propisuju diuretici Henleove petlje među koje spadaju furosemid, bumetanid i torasemid, a postoje još i tiazidni diuretici i diuretici koji štede kalij. Blokatori angiotenzinskih receptora se daju ukoliko bolesnici ne mogu tolerirati inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima zbog teških nuspojava. Među blokatore angiotenzinskih receptora spadaju kandesartan, valsartan i losartan. Kombinacija valsartan i sakubitril je novi lijek koji se nedavno pojavio na tržištu, a djeluje na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i neutralni sustav endopeptidaza. Iako postoji još lijekova za liječenje zatajivanja srca ovo su lijekovi koji bi se trebali gotovo svakodnevno upotrebljavati za najučinkovitije liječenje bolesnika s HF-REF-om. Iako postoji dosta lijekova za liječenje HF-REF-a još nije dokazano da ijedan lijek smanjuje morbiditet i mortalitet bolesnika s HF-MPEF-om. Upravo zbog toga, ni prema najnovijim ESC smjernicama, nema preporuka za nijedan lijek bolesnicima s HF-MPEF-om. Smjernice naglašavaju da su potrebna dodatna istraživanja u tih bolesnika kako bi se istražilo postoji li lijek za njihovo uspješno liječenje (14).

## **2.2. Karvedilol**

Karvedilol je lijek sa svojstvima beta i alfa blokatora (35). Beta blokatori, poznati i kao blokatori beta adrenergičkih receptora, kompetitivni su antagonisti za endogene

katekolamine adrenalin i noradrenalin na beta adrenergičkim receptorskim mjestima u simpatičkom živčanom sustavu (36). Neki beta blokatori blokiraju sve beta adrenergičke receptore, a neki su selektivni za pojedine beta adrenergičke receptore, te ih dijelimo prema selektivnosti blokiranja beta adrenergičkih receptorskih mjesta na beta-1, beta-2 i beta-3 blokatore (37, 38). Beta-1 receptori nalaze se ponajprije u srčanom nodalnom tkivu, srčanim miocitima, drugom srčanom provodnom tkivu i u bubrezima. Beta-1 blokatori pokazuju svoje djelovanje vezanjem na beta-1 receptore, te inhibiraju djelovanje adrenalina i noradrenalina na tim mjestima. Blokada ovih receptora smanjuje kontraktilnost (inotropiju), smanjuje broj otkucaja srca (kronotropiju), povećava relaksaciju srčanog mišića (lusitropiju) i usporava srčano provođenje (dromotropiju) (39). Beta-2 receptori se nalaze u maternici, respiratornom i vaskularnom glatkom mišićnom tkivu (40). Agonisti beta-2 receptora najviše se koriste za liječenje bronhalne astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (41). Isto tako agonisti beta-2 receptora uzrokuju vazodilataciju, relaksaciju mišića maternice, te stimuliraju glikogenolizu i otpuštanje glukoze iz jetre i mišića (40, 42, 43). Beta-3 receptori se nalaze na adipocitima i potiču lipolizu (44). Beta blokatori su donijeli revoluciju u liječenje kardiovaskularnih bolesti kao nijedna druga skupina farmakoloških lijekova, te su i dalje jedni od najkorištenijih lijekova u kardiovaskularnim i ne-kardiovaskularnim bolestima (45). Sredstva koja blokiraju beta adrenergičke receptore upotrebljavaju se desetljećima u liječenju kardiovaskularnih bolesti (46). Trenutačno se beta blokatori najviše upotrebljavaju za liječenje ishemijske bolesti srca, hipertenzije, srčane aritmije i zatajivanja srca, iako su oni bili kontraindicirani u bolesnika sa zatajivanjem srca četvrtinu stoljeća nakon uvođenja u kliničku praksu (45).

Osim što pripada beta blokatorima karvedilol je i alfa blokator, tj. blokira alfa-1 receptore. Alfa-1 receptori se nalaze u većini glatkih mišićnih tkiva, dilatatoru pupilarnog mišića, pilomotorom glatkom mišiću, prostati i srcu. Alfa-2 receptori se nalaze u postsinaptičkim neuronima središnjeg živčanog sustava, trombocitima, završecima

adrenergičkih i kolinergičkih živaca, masnom tkivu i ponešto u glatkom mišićnom tkivu (40). Alfa blokatori su lijekovi koji blokiraju alfa receptore, a lokacija receptora određuje djelovanje lijekova. Isto tako, razlikujemo lijekove koji su alfa-1, alfa-2 i neselektivni alfa-1 i alfa-2 blokatori (40). Alfa blokatori se danas najviše koriste pri liječenju arterijske hipertenzije i benigne hiperplazije prostate (47, 48).

Karvedilol pripada skupini lijekova koji se zovu neselektivni beta (dominantno beta-1 i u mnogo manjoj mjeri beta-2) blokatori i alfa (alfa-1) blokatori, jer blokira beta-1, beta-2 i alfa-1 receptore. Karvedilol je slično potentan, ali djeluje dulje od propranolola, a više je potentan i djeluje dulje od labetalola kada se uspoređuje s drugim beta blokatorima (35). Karvedilol se apsorbira vrlo brzo, a najveću koncentraciju postigne za jedan do dva sata nakon uzimanja lijeka. Jetra prilikom prvog prolaska snažno metabolizira karvedilol, te mu je bioraspoloživost oko 25 % (49). Karvedilol je 95 % vezan za protein u plazmi, a njegov poluživot nakon oralne primjene je između 7 i 10 sati zbog čega se uzima dva puta dnevno (50, 51). Karvedilol se metabolizira ponajprije u jetri, a uklanjanje putem bubrega čini samo 2 % (35). Dobro ga bolesnici toleriraju, a nuspojave se najčešće pojavljuju prilikom uvođenja ili povećanja doze lijeka. Nuspojave nestaju spontano ili nakon prilagodbe ostale medikamentne terapije, te ga najčešće nije potrebno isključiti iz terapije (52). Najčešće nuspojave vezane su za preveliku hipotenziju zbog vazodilatacije, a uključuju vrtoglavicu, nesvijest, umor i glavobolju (51). Karvedilol kao beta blokator značajno smanjuje rad miokarda tako što smanjuje sva tri elementa miokardijalne potrebe za kisikom: srčanu frekvenciju, kontraktilnost i napetost srčane stijenke. Kao alfa blokator uzrokuje vazodilataciju koja smanjuje tlačno opterećenje (afterload), što uzrokuje smanjenje otpora ekciji lijevog ventrikula, što neutralizira negativni inotropni učinak koji se dogodi blokiranjem beta receptora. Posljedično srčani udarni i minutni volumen ostaju isti ili čak povećani. Zbog ovih svojstava karvedilol se upotrebljava u liječenju koronarne arterijske

bolesti, kongestivnog zatajivanja srca i arterijske hipertenzije (53). Jedinstven je među beta blokatorima jer, osim što posjeduje antiishemijska svojstva zbog smanjenja srčane frekvencije i kontraktilnosti miokarda, posjeduje i antioksidativni učinak, te uzrokuje: inhibiciju infiltracije neutrofila; inhibiciju apoptoze; smanjenje migracije vaskularnih glatkih mišića; poboljšanje remodeliranja miokarda nakon akutnog infarkta miokarda i vazodilataciju preko blokiranja alfa-1 receptora (54). Karvedilol se upotrebljava za liječenje kroničnog HF-REF-a gdje je dokazano poboljšanje EF-a, NYHA statusa i smanjenje plazmatske koncentracije natriuretskih peptida (55). Karvedilol kombinira prednosti beta i alfa blokade uzrokujući perifernu vazodilataciju, te se upotrebljava i u uspješnom liječenju arterijske hipertenzije (56).

### **2.3. HF-MPEF i karvedilol**

HF-REF temeljito je patofiziološki opisano i klinički ispitano stanje u kojem su poznati čimbenici rizika i liječenje. Posljednje studije upućuju na to da prevalencija HF-MPEF-a varira od 40 do 75 % ovisno o kriterijima, a incidencija se kontinuirano povećava (57–59). Također, bolesnici s HF-MPEF-om imaju sličan rizik smrtnosti nakon hospitalizacije te jednak broj rehospitalizacija kao i bolesnici s HF-REF-om (60). Unatoč tomu, prema novim smjernicama ESC-a, HF-MPEF nije dovoljno istraženo kliničko stanje i potrebno ga je dodatno istraživati, jer do sada nije dokazano da neki lijek smanjuje morbiditet i smrtnost ovih bolesnika (14). Zatajivanje srca je u velikoj korelaciji s arterijskom hipertenzijom. U 75 % bolesnika arterijska hipertenzija prethodi zatajivanju srca (61). Arterijska hipertenzija je čimbenik rizika koji dominantno doprinosi razvoju i progresiji zatajivanja srca zbog čega je procijenjeno da bi antihipertenzivno liječenje, uključujući inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatore angiotenzinskih receptora, beta



blokatore i blokatore kalcijских kanala, moglo pomoći u kontroliranju bolesti u bolesnika s HF-MPEF-om (62). Zbog njihove prednosti u remodeliranju lijevog ventrikula i poboljšanih ishoda preživljenja, beta blokatori su postali standardna terapija za bolesnike s HF-REF-om, ali još uvijek nisu dovoljno istraženi u bolesnika s HF-MPEF-om (14). Pokusi na životinjama pokazali su da beta blokatori poboljšavaju preživljenje kod HF-MPEF modela štakora, tj. štakora s dijastoličkim zatajivanjem srca (63, 64). Daljnja istraživanja pokazuju da je povećano propisivanje beta blokatora povezano sa smanjenom smrtnosti bolesnika s HF-MPEF-om (65). Nasuprot tome, istraživanje Patela i sur. pokazalo je da beta blokatori nisu povezani s poboljšanjem dugoročnih ishoda (66). Podaci pokazuju da propranolol smanjuje ukupnu smrtnost, ali prema našem dosadašnjem saznanju, drugi beta blokatori nisu detaljnije istraživani (67). Jedan od beta blokatora koji je od nedavno istraživan je i karvedilol, neselektivan blokator beta i alfa receptora s jedinstvenim svojstvima (68). Pretpostavlja se da patofiziološki mehanizam s kojim karvedilol može poboljšati klinički tijek bolesnika s HF-MPEF-om je prevencija ili djelomična reverzija progresivne dilatacije lijevog ventrikula uz istodobni oporavak dijastoličke funkcije (69). Dokazano je da liječenje beta blokatorima bolesnika s HF-MPEF-om ima više nuspojava i komplikacija prilikom titiranja (70). Zbog toga smo istražili učinak liječenja karvedilolom u duljem vremenskom razdoblju.

Do sada, koliko smo mi upoznati, nije postojalo istraživanje koje je ispitalo učinak liječenja karvedilolom bolesnika bijele rase s HF-MPEF-om. Zbog toga smo istražili dugoročni učinak liječenja karvedilolom na preživljenje, EF i NYHA status u bolesnika bijele rase s HF-MPEF-om iz Hrvatskog registra bolesnika sa zatajivanjem srca (CRO-HF registra).

## **3. Ciljevi i hipoteze istraživanja**

### **3.1. Ciljevi istraživanja**

**Glavni cilj istraživanja je:**

- istražiti postoji li razlika u preživljenju između skupine bolesnika koja uzima karvedilol u odnosu na skupinu bolesnika koja ne uzima nijedan beta blokator

**Sporedni ciljevi istraživanja su:**

- istražiti postoji li razlika u EF-u između skupine bolesnika koja uzima karvedilol u odnosu na skupinu bolesnika koja ne uzima nijedan beta blokator
- istražiti postoji li razlika u NYHA statusu između skupine bolesnika koja uzima karvedilol u odnosu na skupinu bolesnika koja ne uzima nijedan beta blokator

### **3.2. Hipoteze istraživanja**

- 1) Bolesnici koji su liječeni karvedilolom imaju značajno veće preživljenje u odnosu na bolesnike koji nisu bili liječeni karvedilolom (kontrolna skupina).
- 2) Bolesnici koji su liječeni karvedilolom imaju značajno veći EF u odnosu na bolesnike u kontrolnoj skupini.
- 3) Bolesnici koji su liječeni karvedilolom imaju značajno bolji NYHA status u odnosu na bolesnike u kontrolnoj skupini.

### **3.3. Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje je, prema razini, primijenjeno kliničko istraživanje. S obzirom na intervenciju je kohortno istraživanje koje je podvrsta opažajnog istraživanja. S obzirom na izvor podataka je primarno. S obzirom na vremenski tijek i usporedbu skupina pripada longitudinalnom, a ne transverzalnom istraživanju.

### **3.4. Ishod istraživanja**

#### **Primarne mjere ishoda:**

- razlika u preživljenju između bolesnika u karvedilol i kontrolnoj skupini
- ishod se iskazuje kvalitativno, tj. varijabla je kategorijska: je li bolesnik preživio do kontrolnog pregleda ili ne

#### **Sekundarne mjere ishoda:**

- prva sekundarna mjera ishoda je razlika u EF-u između bolesnika u karvedilol skupini i kontrolnoj skupini
- ishod se iskazuje metrički, tj. varijabla je kvantitativna: koliki je EF u postotku (%)
- druga sekundarna mjera ishoda je razlika u NYHA statusu između bolesnika u karvedilol i kontrolnoj skupini
- ishod se iskazuje poredbeno, tj. varijabla je ordinalna: koliki je NYHA status bolesnika prema NYHA ljestvici od 1-4

## 4. Ispitanici i metode istraživanja

### 4.1. Ispitanici

Ispitivanje je provedeno na prigodnom uzorku bolesnika s HF-MPEF-om koji su dio CRO-HF registra i koji su bili hospitalizirani na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split u razdoblju od listopada 2005. godine do siječnja 2010. godine. Bolesnici koji su otpušteni s karvedilolom i koji su bili na liječenju karvedilolom najmanje četiri godine su klasificirani kao karvedilol skupina. Bolesnici koji su otpušteni bez beta blokatora klasificirani su kao kontrolna skupina.

CRO-HF je registar Hrvatskog kardiološkog društva u kojem se nalaze upisani bolesnici sa zatajivanjem srca. Zatajivanje srca su dijagnosticirali specijalisti kardiologije temeljem tipičnih kliničkih simptoma (npr. dispneja, pretibijalni edemi i slabost tj. umor) i znakova (npr. povišeni jugularni venski tlak, auskultacijske krepitacije nad plućima i periferni edemi), radiografskog dokaza zatajivanje srca i/ili znakova bolesti srca, nakon čega su bolesnici otpušteni iz bolnice s dijagnozom zatajivanja srca. Prvi pregled je definiran kao pregled u bolnici prilikom kojeg je dijagnosticirano zatajivanje srca. Ti su bolesnici upisani u CRO-HF registar, a u istraživanje smo uključili samo bolesnike s HF-MPEF-om iz CRO-HF registra s terapijom karvedilolom ili bez beta blokatora u otpusnom pismu. Bolesnici s HF-MPEF-om su klasificirani kao bolesnici s  $EF \geq 40\%$  sukladno novim smjernicama ESC-a iz 2016. godine (14). Kriteriji isključenja su: bolesnici s nepotpunim podacima, bolesnici mlađi od 18 godina, bolesnici koji su u otpusnom pismu iz KBC-a Split imali bilo koji drugi beta blokator osim karvedilola, bolesnici koji su umrli za vrijeme hospitalizacije, te bolesnici s transplantacijom srca. U CRO-HF registru nalazi se 1445 bolesnika koji su hospitalizirani u KBC-u Split u razdoblju od 2005.- 2010. godine. Od 1445 bolesnika, 413 je bolesnika s HF-MPEF-om. U skupini HF-MPEF-a, 113 bolesnika je otpušteno s terapijom karvedilolom, 95 s

terapijom nekim drugim beta blokatorom: bisoprolol (N = 59), atenolol (N = 4), propranolol (N = 4), ostali beta blokatori (N = 28 ) i 205 bolesnika bez beta blokatora. Od 205 bolesnika bez beta blokatora, jedan je bolesnik isključen zbog transplantacije srca. Također, bolesnici koji su imali druge beta blokatore napisane u otpusnom pismu, osim karvedilola, isključeni su iz istraživanja (N = 95). U uzorak smo uključili 317 bolesnika: 113 bolesnika je bilo u karvedilol skupini, a 204 bolesnika u kontrolnoj skupini.

Statističke podatke o preživljenju bolesnika zatražili smo od Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Svim preživjelim bolesnicima koji su uključeni u naše istraživanje poslali smo pozive za kontrolne preglede u KBC-u Split u točno dogovorene dane.

## **4.2. Postupci**

Prilikom dolaska na kontrolni pregled bolesniku je napravljen detaljan pregled prema unaprijed određenim pokazateljima. Korišteni su sljedeći postupci i metode:

- 1) Preživljenje bolesnika: podaci o preživljenju bolesnika pribavljeni su od Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, te su zabilježeni bolesnici koji su preživjeli. Preživjeli bolesnici pozvani su na kontrolni pregled.
- 2) Anamneza i status: liječnik je zapisao demografske karakteristike (životnu dob i spol), postojanje čimbenika rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, povijest infarkta miokarda, obiteljska povijest kardiovaskularnih bolesti), upotreba lijekova, te NYHA status. NYHA status se definirao u četiri kategorije prema najnovijim smjernicama, simptomima i poteškoćama koje bolesnik navodi. Čimbenici rizika su definirani kao: 1) arterijska hipertenzija - postavljena dijagnoza arterijske hipertenzije ili uporaba antihipertenzivnih lijekova napisanih u otpusnom pismu; 2) prisutnost šećerne bolesti - postavljena dijagnoza šećerne bolesti ili uporaba antidijabetika

napisanih u otpusnom pismu; 3) pušenje - kategoriziran kao nepušač ako bolesnik nije pušio tijekom istraživanja i pušač ako je bolesnik pušio tijekom istraživanja; 4) povijest infarkta miokarda - postavljena dijagnoza infarkta miokarda u otpusnom pismu; 5) obiteljska povijest kardiovaskularnih bolesti kod rođaka u prvom srodstvu (koljenu).

- 3) Živin tlakomjer: uređaj se koristi za mjerenje arterijskog tlaka. Liječnik je mjerio sistolički i dijastolički tlak svim bolesnicima. Tlak je izmjeren nakon što je bolesnik sjedio  $\geq 5$  minuta, te je izmjeren tri puta s pauzom od najmanje jedne minute između svakog mjerenja. Srednja vrijednost od tri mjerenja je izračunata i prihvaćena za analizu.
- 4) EKG: uređaj služi za mjerenje razlike u akcijskim potencijalima koji se registriraju elektrodama položenima na površini tijela, te se koristi za mjerenje električne aktivnosti srca. Na aparat je spojeno 10 elektroda koje su priliječljene na površini tijela. Svim bolesnicima se snimao i analizirao 12-kanalni EKG.
- 5) Svim bolesnicima je izvađena krv za analizu te su analizirani osnovni laboratorijski pokazatelji: glukoza u krvi, kreatinin, ukupni kolesterol, trigliceridi, natrij, kalij, C-reaktivni protein (CRP) i hemoglobin. Serumna koncentracija glukoze u krvi, kreatinina, ukupnog kolesterola, triglicerida, natrija, kalija, CRP-a izmjerena je uređajem Beckman Coulter AU 680 (Beckman Coulter, Brea, CA, SAD). Korištene su standardne laboratorijske metode. Navedeni laboratorijski pokazatelji analizirani su u Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split.
- 6) Transtorakalni ultrazvuk srca: uređaj služi za neinvazivnu procjenu funkcije srca pomoću sonde položene na prsištu bolesnika. Uređaj, pomoću ultrazvučnih valova proizvedenih piezoelektričnim efektom titranja kristalića u sondi ultrazvuka, omogućava dobivanje slike srca na ekranu. Ultrazvučni pregled srca je radio

specijalist kardiologije - ehosonografičar s dugogodišnjim kliničkim iskustvom i znanjem stečenim svakodnevnim radom. U ovom znanstvenom istraživanju mentorica, doc. dr. sc. Duška Glavaš, dr. med., radila je ultrazvučni pregled bolesnika. Pregled je napravljen na Toshiba Xario (Shimoishigami, Otawara-shi, Tochigi-ken, Japan) ultrazvučnom aparatu. Svakom bolesniku je napravljen ultrazvučni pregled srca, dok je bolesnik ležao na leđima i na lijevome boku. Ultrazvučnim pregledom je izmjeren EF lijevog ventrikula i prikazan u postocima (%), dijastolički dijametar lijevog ventrikula i lijevog atrija koji su prikazani u milimetrima (mm).

### **4.3. Statistički postupci**

#### **4.3.1. Statistička obrada**

Podatke smo unosili u Excel tablicu, dok je statistička analiza napravljena uz pomoć računalne aplikacije Statistica 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SAD) i RStudio (RStudio Inc., Boston, MA, SAD) (71). Kontinuirani podaci prikazani su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije (srednja vrijednost  $\pm$  SD), a kategorijske varijable kao učestalosti i postoci. Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test je korišten za kategorijske varijable. EF srca analizirana je mješovitim modelom (dvije skupine s dva ponovljena mjerenja) analize varijance (engl. *ANalysis Of VAriance = ANOVA*) gdje smo dobili odgovarajuće F i P vrijednosti Bonferroni *post hoc* testom. Koristili smo *survival package* u programu RStudio za izračunavanje stope preživljenja. *Long rank* koeficijente (Mantel-Cox regresijska analiza) koristili smo za izračunavanje  $\chi^2$  testa za stopu preživljenja koja je prikazana u obliku Kaplan-Meier slikovnog prikaza. Koristili smo ordinalne regresijske modele (kumulativni model) u RStudio aplikaciji i to pomoću softverskih paketa *ordinal* i *lsmean* kako bismo utvrdili postoji li razlika u mjerenjima NYHA statusa. Ordinalne varijable analizirali smo omnibus Pearson  $\chi^2$

testovima, logit modelima ili log-linearnim modelima. Koristili smo *post hoc* Tukey test kako bismo utvrdili postoji li statistička razlika između svakog mjerenja. Pomoću analize kovarijance testirali smo utjecaj varijable vremena praćenja u konstelaciji s varijablom skupina (nezavisna varijabla) i delta EF-a (zavisna varijabla - razlika u EF-u prvog i kontrolnog mjerenja).

#### **4.3.2. Procjena veličine uzorka i procjena snage istraživanja**

Procjena snage istraživanja temelji se na rezultatu publiciranog istraživanja gdje je jedna od glavnih varijabli vrijednost EF-a. U vrijednostima EF-a dobivena je značajna razlika između karvedilol i kontrolne skupine i to u dva ponovljena mjerenja pomoću analize varijance. F vrijednost je bila 148,04, a P vrijednost je bila niža od 0,001.

Primjenom izračuna snage i veličine uzorka za interakcijski efekt pri korištenju analize varijance dobiveni su sljedeći rezultati: granična vrijednost F vrijednosti koja je značajno niža je od 4,02 uz ukupan uzorak od 52 bolesnika. U istraživanju koje je objavljeno bilo je ukupno 317 bolesnika, od toga 113 u karvedilol i 204 u kontrolnoj skupini. Za izračun značajnosti EF-a bilo je 66 bolesnika, od toga 35 u karvedilol i 31 u kontrolnoj skupini što je više od tražene vrijednosti. Pri navedenim ulaznim pokazateljima, snaga prelazi 0,95.

Izračunom temeljenim na analizi preživljenja dobivamo sljedeći izračun: U karvedilol skupini proporcija preživljenja bila je 0,38, dok je u kontrolnoj 0,2. Temeljem navedenog, uz efekt učinka  $w = 0,3$ , zadržavajući snagu od 0,95, te jedan stupanj slobode ( $df = 1$ ) i značajnost od  $P < 0,01$ , ukupan potreban uzorak je 197 ( $N = 197$ ).



## **5. Etička načela**

Istraživanje je provedeno u skladu s načelima Helsinške deklaracije, te uz suglasnost i odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split (broj 2181-147-01/06/J.B.-16-2 i 2181-147-01/06/M.S.-18-6). Bolesnici su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju nakon detaljnog objašnjenja liječnika.

## 6. Rezultati

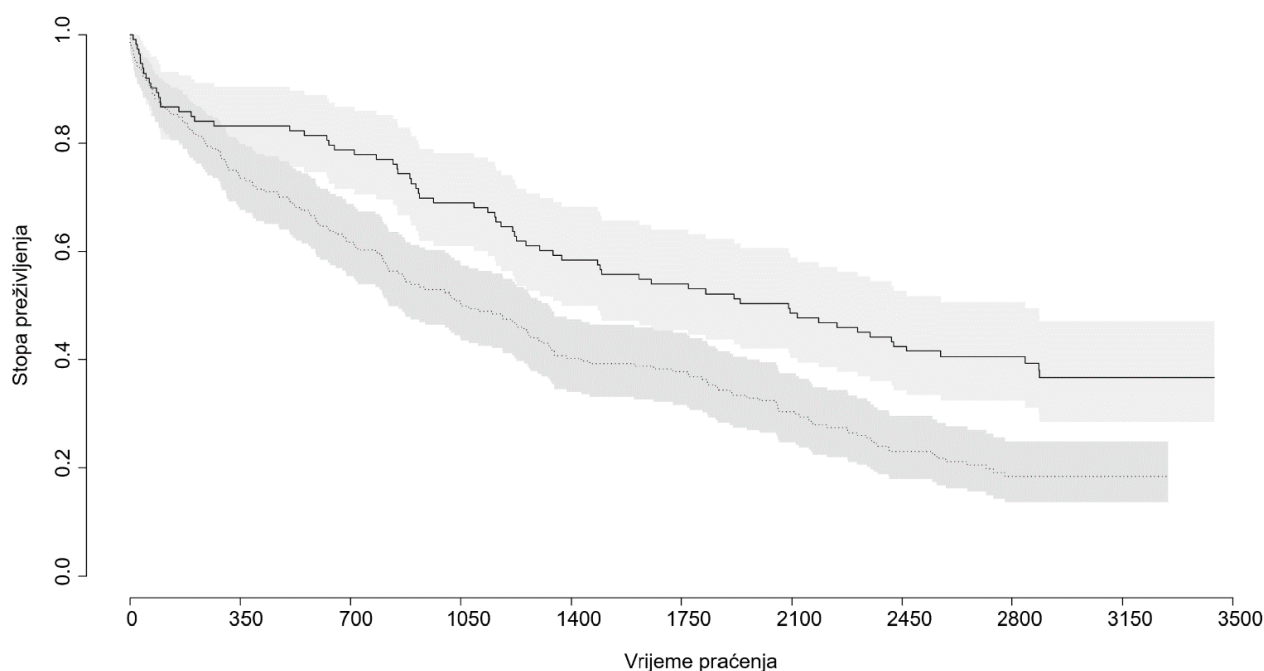
Nije bilo razlike u osnovnim karakteristikama između dvije skupine na početku istraživanja što je prikazano u Tablici 5.

**Tablica 5. Osnovne karakteristike bolesnika na početku istraživanja**

	Ukupno N=317	Karvedilol skupina N=113	Kontrolna skupina N=204	F/ $\chi^2$	P
Dob (godine)	74,7±9	74,1±8,5	75±9,2	1,1	0,4
Muškarci, N (%)	154 (48,9)	52 (46)	102 (50)	0,46	0,558
Srčana frekvencija (otkucaji u minuti)	90,1±28,3	92,3±28,3	88,9±28,4	0,22	0,351
Sinus ritam, N (%)	120 (41)	36 (35,6)	84 (43,8)	1,8	0,212
Sistolički tlak (mm Hg)	137,2±25,5	140,9±27,1	135,1±24,4	0,67	0,053
Dijastolički tlak (mm Hg)	81,5±13,1	83,1±14,2	80,6±12,4	3,82	0,108
Laboratorijski rezultati					
Glukoza u krvi (mmol/L)	8,9±3,9	9,3±3,8	8,8±4,1	1,18	0,308
Kreatinin (μmol/L)	109,6±51,9	106,2±42,3	111,5±56,7	1,14	0,396
Hemoglobin (g/L)	128,2±22,8	131,4±23,9	126,4±22,1	0,71	0,069
Trigliceridi (mmol/L)	1,66±1,1	1,7±1	1,61±1,1	0,02	0,535
Kolesterol (mmol/L)	4,6±1,4	4,8±1,5	4,5±1,3	1,45	0,096
Natrij (mmol/L)	139±4,1	139,1±4,1	138,8±4,1	0,04	0,576
Kalij (mmol/L)	4,2±0,9	4,2±1,1	4,1±0,7	1,49	0,326
CRP (mg/L)	35,7±54,5	28,5±46	39,5±58,4	2,64	0,337
EF (%)	53,6±10,3	54,2±10,6	53,7±10,1	0,7	0,675
Dijametar lijevog atrijsa (mm)	49,8±7,5	49,8±7,3	49,8±7,6	0,74	0,995
LVEDD (mm)	56,8±8,8	57,5±8,8	56,4±8,9	0,42	0,447

Legenda: \*  $P < 0,05$ ; LVEDD: promjer lijevog ventrikula na kraju dijastole; CRP: C-reaktivni protein; EF: ejectiveska frakcija

Slika 1. prikazuje dvije krivulje koje predstavljaju stope preživljenja karvedilol i kontrolne skupine sa značajnom razlikom u stopi preživljenja ( $\chi^2 = 14,1$ ;  $P < 0,001$ ).



Slika 1. Ukupna stopa preživljenja za bolesnike u karvedilol i kontrolnoj skupini (Crna crta: karvedilol skupina; Sive točkice: kontrolna skupina; Vrijeme praćenja: u danima)

Od 317 bolesnika, koji su bili uključeni u naše istraživanje, 43 bolesnika (38,1 %) je preživjelo u karvedilol skupini, a 40 bolesnika (19,6 %) je preživjelo u kontrolnoj skupini do kontrolnog pregleda. Nismo pronašli značajnu razliku u stopi smrtnosti prema uzroku smrtnosti ( $\chi^2 = 2,371$ ;  $P = 0,668$ ). Nije bilo razlike u stopi smrtnosti uzrokovane infarktom miokarda, ishemijskom bolesti srca ili bilo kojim drugim kardiovaskularnim uzrokom smrti

( $\chi^2 = 0,027$ ,  $P = 0,869$ ;  $\chi^2 = 0$ ,  $P = 1$ ;  $\chi^2 = 0,762$ ,  $P = 0,383$ ). Također nije bilo razlike u stopi smrtnosti uzrokovane cerebrovaskularnim infarktom ili bilo kojim drugim uzrokom ( $\chi^2 = 1,889$ ,  $P = 0,169$ ;  $\chi^2 = 0,029$ ,  $P = 0,865$ ) (Tablica 6.).

**Tablica 6. Stopa preživljenja i mortalitetne karakteristike bolesnika**

	Stopa preživljenja, N (%)	Stopa mortaliteta prema uzroku, N (%)				
		Infarkt miokarda	Ishemijska bolest srca	Drugi kardiovaskularni uzroci smrti	Cerebrovaskularni infarkt	Drugi uzroci smrti
Karvedilol skupina	43 (38,1 %)	6 (8,6 %)	21 (30 %)	12 (17,1 %)	5 (7,1 %)	26 (37,1 %)
Kontrolna skupina	40 (19,6 %)	13 (7,9 %)	49 (29,9 %)	21 (12,8 %)	22 (13,4 %)	59 (36 %)
$\chi^2$	12,801	0,027	0	0,762	1,891	0,029
P	< 0,001*	0,869	1	0,383	0,169	0,865

Legenda: \*  $P < 0,05$

Od 83 bolesnika koji su preživjeli do kontrolnog pregleda, tri bolesnika su odbila doći na kontrolni pregled, a 14 bolesnika je umrlo tijekom provođenja kontrolnih pregleda. Ukupno je 66 bolesnika pregledano na kontrolnom pregledu; 35 iz karvedilol skupine i 31 iz kontrolne skupine. Srednja životna dob bolesnika bila je  $77 \pm 10,1$  godina, a 33 (50 %) su bili muškarci. Prosječno vrijeme praćenja bilo je  $3047,4 \pm 273,1$  dana (broj dana od uključenja u istraživanje do kontrolnog pregleda). Sedam (10,6 %) bolesnika pušilo je na kontrolnom pregledu. Šećernu bolest imalo je 25 (37,9 %) bolesnika, a arterijsku hipertenziju 61 (92,4 %)

bolesnik. Pozitivnu povijest infarkta miokarda imala su 24 (36,4 %) bolesnika, a pozitivnu obiteljsku anamnezu na kardiovaskularne bolesti 28 (42,4 %) bolesnika. Nije bilo značajnih razlika u osnovnim karakteristikama, laboratorijskim rezultatima ili lijekovima na kontrolnom pregledu, osim razine natrija u krvi ( $\chi^2 = 6,903$ ,  $P = 0,01$ ) (Tablica 7.).

**Tablica 7. Osnovne karakteristike bolesnika na kontrolnom pregledu**

	Svi bolesnici N=66	Karvedilol skupina N=35	Kontrolna skupina N=31	F/ $\chi^2$	P
Dob (godine)	77±10,1	75,6±10,4	78,5±9,6	1,385	0,244
Muškarci, N (%)	33 (50)	17 (48,6)	16 (51,6)	0,061	0,805
Vrijeme praćenja (dani)	3047,4±273,1	3070,5±266,9	3021,3±282,1	0,529	0,47
Srčana frekvencija (otkucaji u minuti)	79,8±15,1	79,3±13	80,3±17,4	0,072	0,789
Sinus ritam, N (%)	30 (45,5)	18 (51,4)	12 (38,7)	1,073	0,3
Sistolički tlak (mm Hg)	143,8±24,5	141,7±25,6	146,1±23,3	0,531	0,469
Dijastolički tlak (mm Hg)	79,2±15,4	79,6±16,1	78,7±14,8	0,051	0,822
Komorbidity					
Arterijska hipertenzija, N (%)	61 (92,4)	34 (97,1)	27 (87,1)	2,370	0,124
Šećerna bolest, N (%)	25 (37,9)	13 (37,1)	12 (38,7)	0,017	0,896
Pušenje cigareta, N (%)	7 (10,6)	5 (14,3)	2 (6,5)	1,064	0,302
Povijest infarkta miokarda, N (%)	24 (36,4)	13 (37,1)	11 (35,5)	0,02	0,889
Obiteljska anamneza na KVB, N (%)	28 (42,4)	14 (40)	14 (45,2)	0,179	0,672

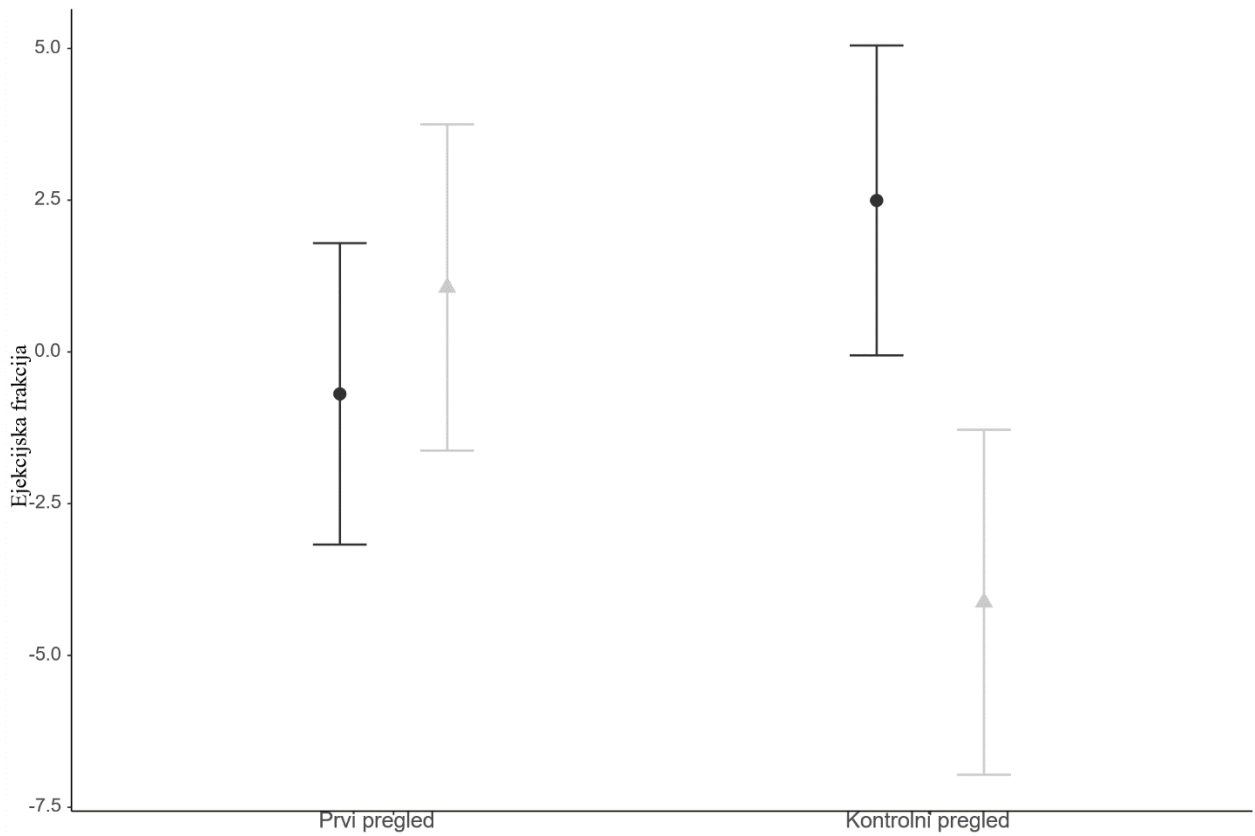
Laboratorijski rezultati					
Glukoza u krvi (mmol/L)	7,6±4,7	7,9±5,4	7,4±3,9	0,195	0,66
Kreatinin (μmol/L)	121,5±100,8	124,1±128,4	118,5±57,6	0,05	0,824
Hemoglobin (g/L)	127,7±17,4	131±15,1	124±19,3	2,694	0,106
Kolesterol (mmol/L)	4,8±1,1	4,9±1,1	4,7±1,1	0,534	0,467
Natrij (mmol/L)	137,8±2,9	138,7±1,9	136,9±3,5	6,983	0,01*
Kalij (mmol/L)	4,9±4,8	4,2±0,5	5,7±6,9	1,599	0,211
CRP (mg/L)	10,6±17,6	7,5±11,5	14±22,4	2,302	0,134
NT-proBNP (pg/ml)	2156,5±2806,9	2044,9±2924,4	2281,7±2709,6	0,116	0,735
Lijekovi korišteni na kontrolnom pregledu					
ACEI/ARB, N (%)	41 (62,1)	22 (62,9)	19 (61,3)	0,017	0,896
Diuretici, N (%)	54 (81,8)	28 (80)	26 (83,9)	0,166	0,684
MRA, N (%)	12 (18,2)	7 (20)	5 (16,1)	0,166	0,684
Digoksin, N (%)	15 (22,7)	8 (22,9)	7 (22,6)	0,001	0,979
Antilipemici, N (%)	17 (25,8)	9 (25,7)	8 (25,8)	<0,001	0,993
Antikoagulansi, N (%)	22 (33,3)	11 (31,4)	11 (35,5)	0,122	0,727

Legenda: \*P < 0,05; Vrijeme praćenja: prosječan broj dana od uključanja u istraživanje do kontrolnog pregleda; KVB: kardiovaskularne bolesti; CRP: C-reaktivni protein; ACEI: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB: blokatori angiotenzinskih receptora; MRA: antagonisti mineralokortikoidnih receptora

Rezultati su pokazali značajnu razliku u vrijednostima EF-a između dva mjerenja - na prvom i na kontrolnom pregledu (F = 12,64, P < 0,001). Kod dvije skupine postojala je značajna razlika u promjeni EF-a između prvog i drugog pregleda. U drugom mjerenju karvedilol skupina imala je značajno više rezultate (EF1 = 55,1 ± 9,5; EF2 = 59,6 ± 8,9), dok je kontrolna skupina imala značajno niže rezultate (EF1 = 57,9 ± 10,1; EF2 = 49,7 ± 8,1), što

je vidljivo kao značajan učinak interakcije i u prikazu slike ( $F = 148,04$ ,  $P < 0,001$ ). *Post-hoc* analiza je pokazala da dvije skupine na prvom pregledu nisu pokazale statistički značajnu razliku u vrijednosti EF-a ( $P = 0,598$ ). U karvedilol skupini je postojala razlika u EF-u između prvog i kontrolnog pregleda sa značajno višim EF-om na kontrolnom pregledu ( $P < 0,001$ ). Isto tako je utvrđena razlika u EF-u između prvog i kontrolnog pregleda u kontrolnoj skupini sa značajno nižim EF-om na kontrolnom pregledu ( $P < 0,001$ ). Razlika je bila između dvije skupine i na kontrolnom pregledu sa značajno višim EF-om u karvedilol skupini ( $P < 0,001$ ) (Slika 2.).

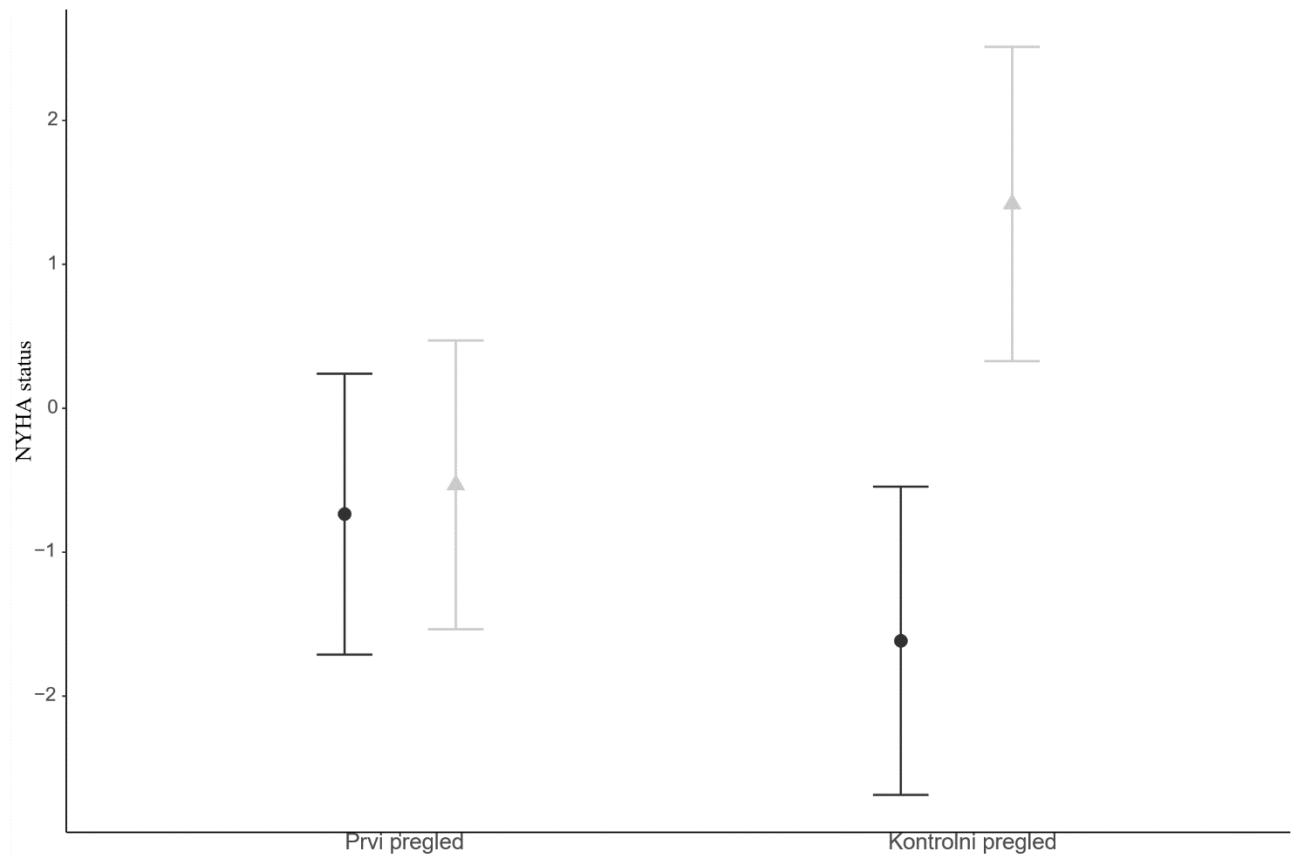
Analizirajući NYHA status postoji značajna razlika između karvedilol i kontrolne skupine u dva ponovljena mjerenja s modelima ordinalne regresije ( $\chi^2 = 29,768$ ,  $P < 0,001$ ). *Post-hoc* analiza pokazala je da na prvom pregledu nije bilo razlike između karvedilol i kontrolne skupine u NYHA statusu ( $P > 0,05$ ). Iz Slike 3. i *post-hoc* analize može se vidjeti da je postojala statistička razlika između karvedilol skupine na prvom i kontrolnom pregledu sa značajno boljim NYHA statusom na kontrolnom pregledu ( $P < 0,05$ ). Također, postojala je značajna razlika između karvedilol i kontrolne skupine na kontrolnom pregledu sa značajno boljim NYHA statusom u karvedilol skupini ( $P < 0,05$ ).



Slika 2. Ejekcijska frakcija na prvom i kontrolnom pregledu u karvedilol i kontrolnoj skupini

(Crni krug: karvedilol skupina; Sivi trokut: kontrolna skupina)





Slika 3. NYHA status na prvom i kontrolnom pregledu u karvedilol i kontrolnoj skupini (Crni krug: karvedilol skupina; Sivi trokut: kontrolna skupina)

Analiza kovarijance pokazala je neznačajan utjecaj ( $F = 2,89$ ,  $P = 0,09$ ) varijable - vrijeme praćenja u konstelaciji s varijablom skupina (nezavisna varijabla) i delta EF-a (zavisna varijabla - razlika u EF-u prvog i kontrolnog mjerenja).

## 7. Rasprava

Istraživanje je pokazalo kako su bolesnici s HF-MPEF-om, koji su liječeni karvedilolom, imali višu ukupnu stopu preživljenja u odnosu na bolesnike koji nisu uzimali nijedan beta blokator. Bolesnici u karvedilol skupini su imali poboljšanje EF-a i NYHA statusa u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini u kojih je zabilježeno pogoršanje EF-a i NYHA statusa.

Strategija liječenja bolesnika s HF-MPEF-om još nije usuglašena. Istraživanja o učinku i ishodu beta blokatora u bolesnika s HF-MPEF-om još uvijek su vrlo rijetka i često s nedovoljnim brojem bolesnika (72). U nekoliko retrospektivnih analiza, upotreba beta blokatora povezana je s manjom sveukupnom smrtnosti, te autori zaključuju da su potrebna dobro ustrojena prospektivna istraživanja, s velikim brojem bolesnika, kako bi se potvrdili njihovi rezultati (73, 74). Mali je broj istraživanja koja su ispitivala utjecaj karvedilola na dijastoličku funkciju (75, 76). Uznapredovali oblik dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula, na što ukazuje dilatacija lijevog atrija, pogoršava prognozu bolesnika s HF-MPEF-om. Dokazano je da liječenje karvedilolom smanjuje pojavu neželjenih kliničkih ishoda u bolesnika iz Japana s HF-MPEF-om s uznapredovalim oblikom dijastoličke disfunkcije (75). Također, liječenje karvedilolom uzrokuje značajno poboljšanje E:A omjera, kao najznačajnijeg prediktora dijastoličke disfunkcije, u bolesnika s HF-MPEF-om u usporedbi sa skupinom bolesnika na placebo (76). Ostali analizirani ultrazvučni pokazatelji nisu se razlikovali između skupina: deceleracijsko vrijeme, izovolumno vrijeme relaksacije i omjer brzine sistoličko/dijastoličkog plućnog venskog protoka (76). Također, dokazano je da karvedilol poboljšava transmitralni i transkspidalni dijastolički protok, te izdržljivost u fizičkim vježbama u tih bolesnika (77). U usporedbi s placebo, liječenje karvedilolom značajno je poboljšalo dijastoličku disfunkciju u bolesnika s HF-MPEF-om s restriktivnim

dijastoličkim punjenjem, kao krajnjim stadijem dijastoličke disfunkcije, nakon samo četiri mjeseca (78). Uz to poboljšao se EF nakon godinu dana, ali se ne zna je li poboljšanje povezano s prethodnim oporavkom dijastoličke funkcije (78). Naše istraživanje je isto tako pokazalo značajno poboljšanje EF-a lijevog ventrikula uz poboljšanje NYHA statusa u bolesnika s HF-MPEF-om nakon dugotrajnog liječenja karvedilolom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nedavno je skupina japanskih znanstvenika objavila rad o istraživanju je li dvogodišnje liječenje karvedilolom poboljšava preživljenje bolesnika starije životne dobi (starijih od 75 godina) sa zatajivanjem srca, bez obzira na EF. Otkrili su da karvedilol ima blagotvoran učinak u starijih japanskih bolesnika sa zatajivanjem srca neovisno o EF-u (79). S druge strane, mi smo analizirali podatke dobivene od bolesnika bijele rase s HF-MPEF-om uključenih u ispitivanje temeljem CRO-HF registra, bez obzira na životnu dob, na liječenju karvedilolom, te ih uspoređivali s bolesnicima koji nisu bili liječeni karvedilolom. Pronašli smo značajno višu ukupnu stopu preživljenja bolesnika liječenih karvedilolom. U drugom istraživanju, provedenom u Japanu, karvedilol nije poboljšao prognozu bolesnika s HF-MPEF-om. Međutim, većina bolesnika je bila subdozirana karvedilolom pa autori pretpostavljaju da bi standardna doza karvedilola mogla biti učinkovita. Zbog toga, ali i zbog neplanirano malog broja bolesnika u istraživanju, autori zaključuju da su potrebna dodatna istraživanja (80). U našem istraživanju usporedili smo bolesnike koji su bili liječeni karvedilolom bez obzira na dozu s bolesnicima koji nisu uzimali nijedan beta blokator. Ruiz i sur. pokazali su da beta blokatori poboljšavaju prognozu u novodijagnosticiranih bolesnika, većinom iz zajednice, kojima je dijagnoza postavljena izvanbolnički zbog čega su imali bolju prognozu pri uključenju u studiju (81). Za razliku od Ruiz i sur., istražili smo samo učinak liječenja karvedilolom, jer različiti beta blokatori imaju različit mehanizam djelovanja i potencije. Autori pretpostavljaju da je utjecaj beta blokatora dugoročan, te da je zbog toga njihovo istraživanje, koje ima dugo vrijeme praćenja, pokazalo pozitivan učinak beta

blokatora u ovih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali nijedan beta blokator. Naše istraživanje je također imalo dugo vrijeme praćenja, te pretpostavljamo da je to jedan od razloga pozitivnog utjecaja karvedilola na HF-MPEF, iako smatramo da nije jedini. Liu i sur. objavili su metaanalizu u koju su uključili 12 znanstvenih radova koji su istraživali utjecaj beta blokatora i placeba u bolesnika s HF-MPEF-om. Zaključak metaanalize je da beta blokatori smanjuju mortalitet bolesnika s HF-MPEF-om, ali zbog nedovoljnog broja bolesnika u istraživanjima, većine istraživanja koja su bila opservacijska, te zbog toga što nisu istraživali pojedini beta blokator nego cijelu skupinu, autori preporučuju napraviti istraživanja na određeni beta blokator s većim brojem bolesnika (82).

Istraživanje ima nekoliko nedostataka. Prvo, nismo mjerili dnevnu dozu karvedilola nego smo podijelili bolesnike u dvije skupine prema tome je li uzimaju karvedilol ili ne. Veća ili manja dnevna doza karvedilola može drugačije utjecati na srčanu funkciju kod bolesnika s HF-MPEF (80). Predlažemo da se napravi prospektivno istraživanje ovisno o dozi jer se onda možda prikažu različiti rezultati. Drugo, EF je zlatni standard za procjenu funkcije lijevog ventrikula te je zbog toga plan istraživanja bio promatrati samo promjenu EF-a na ehokardiogramu (28). Ostali ehoparametri nisu analizirani. EF je jedan od ehoparametara, ali analizirajući i ostale možda se dobiju dodatne informacije o funkciji srca. Potrebna su dodatna istraživanja s više analiziranih ehoparametara jer mogu postojati razlike u ostalim ehoparametrima. Treće, prema novim smjernicama ESC-a zatajivanje srca se dijeli na HF-REF, HF-MREF i HF-PEF. Tvorci preporuka navode da su podjelu napravili zbog toga da se više istraži HF-MPEF (14). S obzirom na to savjetujemo da se napravi istraživanje o utjecaju karvedilola odvojeno u bolesnika s HF-MPEF i HF-PEF. Četvrto, proveli smo istraživanje s bolesnicima koji su bili iz CRO-HF registra, ali hospitalizirani samo u jednom centru. Zbog toga je moguće da ova skupina bolesnika nije reprezentativna za sve bolesnike bijele rase s HF-MPEF. Preporučujemo da se u budućnosti napravi veliko, prospektivno, randomizirano,

multicentrično istraživanje s HF-MPEF i MF-PEF bolesnicima koje će biti ovisno o dozi karvedilola i gdje će biti analiziran veći broj ehosonografskih parametara.

## 8. Zaključak

Prema najnovijim smjericama ESC-a nema preporuke za nijedan lijek koji bi smanjio mortalitet i morbiditet bolesnika s HF-MPEF-om. Isto tako, do sada su podaci o utjecaju beta blokatora na HF-MPEF u literaturi kontradiktorni. S obzirom na jedinstveno djelovanje karvedilola u posljednje vrijeme se istražuje njegovo djelovanje u ovih bolesnika. Našim istraživanjem potvrdili smo da je mortalitet bolesnika koji su uzimali beta blokator karvedilol manji u odnosu na kontrolnu skupinu čiji bolesnici nisu uzimali nijedan beta blokator. Isto tako smo potvrdili da je nastalo poboljšanje EF-a i NYHA statusa u bolesnika koji su uzimali karvedilol. Pretpostavljamo da će rezultati koje smo dobili ovim istraživanjem utjecati na dosadašnje znanje, te biti podloga za drugačiji klinički pristup ovoj bolesti. Karvedilol bi u budućnosti mogao imati veliki utjecaj na liječenje ove bolesti za koju do sada u smjericama nema učinkovitog liječenja. Pretpostavljamo da će naše istraživanje doprinijeti razumijevanju ove bolesti i njezinog liječenja.

## 9. Sažetak

**Uvod:** Prema posljednjim smjernicama, još uvijek nema preporuka za nijedan lijek za liječenje bolesnika sa zatajivanjem srca sa srednje očuvanom i očuvanom ejekcijskom frakcijom. Do sada nije dokazano da neki lijek smanjuje smrtnost i morbiditet tih bolesnika.

**Cilj:** Cilj ove studije bio je istražiti kako karvedilol utječe na stopu preživljenja, ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula i NYHA status bolesnika sa zatajivanjem srca sa srednje očuvanom i očuvanom ejekcijskom frakcijom.

**Metode:** U istraživanje je uključeno 317 bolesnika sa zatajivanjem srca sa srednje očuvanom i očuvanom ejekcijskom frakcijom iz Hrvatskog registra bolesnika sa zatajivanjem srca. Od toga je 113 bolesnika u karvedilol skupini, a 204 bolesnika u kontrolnoj skupini.

**Rezultati:** Bolesnici u karvedilol skupini imali su višu ukupnu stopu preživljenja u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini ( $\chi^2 = 14,1$ ,  $P < 0,001$ ). Bolesnici u karvedilol skupini imali su značajno veću ejekcijsku frakciju u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $F = 148,04$ ,  $P < 0,001$ ). Također, bolesnici u karvedilol skupini su pokazali i značajno poboljšanje NYHA statusa ( $\chi^2 = 29,768$ ,  $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** Naše istraživanje je dokazalo da je dugotrajno liječenje karvedilolom povezano s višom stopom preživljenja, poboljšanjem ejekcijske frakcije i NYHA statusa u bolesnika sa zatajivanjem srca sa srednje očuvanom i očuvanom ejekcijskom frakcijom.

**Ključne riječi:** karvedilol; zatajivanje srca; srednje očuvana ejekcijska frakcija; očuvana ejekcijska frakcija; smrtnost; NYHA.

## 10. Summary

**Title:** Effects of carvedilol therapy in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction

**Background:** According to the recent guidelines, there is still no recommendation for any drug for treating patients with heart failure with a mid-range and preserved ejection fraction. It has not been proven that any drug reduces mortality and morbidity in these patients.

**Aim:** The aim of this study was to investigate how carvedilol therapy affects survival rate, left ventricular ejection fraction and NYHA status patients with heart failure with a mid-range and preserved ejection fraction.

**Methods:** The study included 317 patients with heart failure with a mid-range and preserved ejection fraction from the Croatian Heart Failure Registry. From 317 patients, 113 were in the carvedilol group and 204 were in the control group.

**Results:** Patients in the carvedilol group had a higher overall survival rate compared to patients in the control group ( $\chi^2 = 14.1$ ,  $P < 0.001$ ). Patients in the carvedilol group had significantly higher ejection fraction compared to the control group ( $F = 148.04$ ,  $P < 0.001$ ). Also, patients in the carvedilol group showed improvement in NYHA class ( $\chi^2 = 29.768$ ,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our study has shown that long-term carvedilol therapy is associated with higher survival rate, improved ejection fraction and NYHA status in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction.

Keywords: carvedilol; heart failure; mid-range ejection fraction; preserved ejection fraction; mortality; NYHA.



## 11. Popis literature

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:7–11.
2. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *EP Eur.* 2011;13:ii13–ii17.
3. Bundkirchen A, Schwinger RHG. Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. *Eur Heart J. Suppl.* 2004;6:D57–D60.
4. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:115–7.
5. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:245–8.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB i sur. Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update. *Circulation.* 2013;127:e6–e245.
7. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:315–22.
8. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171:368–76.
9. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:74.
10. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH i sur. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:407–13.
11. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E i sur. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J.* 2005;26:1653–9.
12. Anon. O društvu | kardio.hr. Dostupno na: <https://www.kardio.hr/o-drustvu/>. Pristupljeno: 3. rujna 2019.
13. Rathore SS, Foody JM, Wang Y, Smith GL, Herrin J, Masoudi FA i sur. Race, Quality of Care, and Outcomes of Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. *JAMA.* 2003;289:2517–24.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.

15. Tsai S-H, Lin Y-Y, Chu S-J, Hsu C-W, Cheng S-M. Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. *Yonsei Med J.* 2010;51:151–63.
16. Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, St. Onge J, Turpie ID, McKelvie RS. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. *Clin Interv Aging.* 2007;2:209–18.
17. Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF i sur. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1811–7.
18. Van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:35-66.
19. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L i sur. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:103–11.
20. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M i sur. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123–33.
21. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:58–69.
22. Anon. New York Heart Association Functional Classification. Wikipedia 2019. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=New\\_York\\_Heart\\_Association\\_Functional\\_Classification&oldid=903822653](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=New_York_Heart_Association_Functional_Classification&oldid=903822653). Pristupljeno: 10. srpnja, 2019.
23. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J.* 1994;15:303–10.
24. Anon. Classification of Functional Capacity and Objective Assessment. Dostupno na: [https://professional.heart.org/professional/General/UCM\\_423811\\_Classification-of-Functional-Capacity-and-Objective-Assessment.jsp](https://professional.heart.org/professional/General/UCM_423811_Classification-of-Functional-Capacity-and-Objective-Assessment.jsp). Pristupljeno: 10 srpnja, 2019.
25. Wise FM. Exercise based cardiac rehabilitation in chronic heart failure. *Aust Fam Physician.* 2007;36:1019–24.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH i sur. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128:1810–52.
27. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in

collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.

28. Kerkhof PLM, Yasha Kresh J, Li JK-J, Heyndrickx GR. Left ventricular volume regulation in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol Rep*. 2013;1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831907/>. Pristupljeno: 3. kolovoza, 2019.

29. Anon. Ventricle (heart). Wikipedia 2019. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ventricle\\_\(heart\)&oldid=902668402](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ventricle_(heart)&oldid=902668402). Pristupljeno: 27. srpnja, 2019.

30. Mueller X, Stauffer JC, Jaussi A, Goy JJ, Kappenberger L. Subjective visual echocardiographic estimate of left ventricular ejection fraction as an alternative to conventional echocardiographic methods: comparison with contrast angiography. *Clin Cardiol*. 1991;14:898–902.

31. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Höjer J, Ruiz H, Hulting J, Samad B i sur. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 1998;81:538–44.

32. Marwick T. Techniques for comprehensive two dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *Heart*. 2003;89:iii2–iii8.

33. Mele D, Andrade A, Bettencourt P, Moura B, Pestelli G, Ferrari R. From left ventricular ejection fraction to cardiac hemodynamics: role of echocardiography in evaluating patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;1-14.

34. Cameli M, Mondillo S, Solari M, Righini FM, Andrei V, Contaldi C i sur. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart Fail Rev*. 2016;21:77–94.

35. McTavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1993;45:232–58.

36. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369873/>. Pristupljeno: 20. listopada, 2018.

37. Frishman WH, Cheng-Lai A, Nawarskas J. *Current Cardiovascular Drugs*. Springer; 2005.

38. Salvo JD, Nagabukuro H, Wickham LA, Abbadie C, DeMartino JA, Fitzmaurice A i sur. Pharmacological Characterization of a Novel Beta 3 Adrenergic Agonist, Vibegron: Evaluation of Antimuscarinic Receptor Selectivity for Combination Therapy for Overactive Bladder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360:346–55.

39. Tucker WD, Theetha Kariyanna P. Selective Beta-1-Blockers. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499982/>. Pristupljeno: 5. kolovoza, 2019.
40. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.
41. Hsu E, Bajaj T. Beta 2 Agonists. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/>. Pristupljeno: 21. kolovoza, 2019.
42. Arrowsmith S, Kendrick A, Wray S. Drugs acting on the pregnant uterus. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2010;20:241–7.
43. Anon. Beta-2 Adrenergic Agonists. Dostupno na: <https://livertox.nlm.nih.gov/Beta2AdrenergicAgonists.htm>. Pristupljeno 21. kolovoza, 2019.
44. Hodis J, Vaclavíková R, Farghali H. Beta-3 agonist-induced lipolysis and nitric oxide production: relationship to PPARgamma agonist/antagonist and AMP kinase modulation. *Gen Physiol Biophys.* 2011;30:90–9.
45. Akbar S, Alorainy MS. The current status of beta blockers' use in the management of hypertension. *Saudi Med J.* 2014;35:1307–17.
46. Dézsi CA, Szentes V. The Real Role of  $\beta$ -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17:361–73.
47. Reid JL. Alpha-adrenergic receptors and blood pressure control. *Am J Cardiol.* 1986;57:6E-12E.
48. Lepor H. Alpha Blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol.* 2007;9:181–90.
49. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26:335–46.
50. Keating GM, Jarvis B. Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs.* 2003;63:1697–741.
51. Singh S, Preuss CV. Carvedilol. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534868/>. Pristupljeno: 22. kolovoza, 2019.
52. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM 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.
53. Ruffolo RR, Feuerstein GZ. Pharmacology of carvedilol: rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997;11 Suppl 1:247–56.

54. Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Murad Y, Shieh WS, Qureshi W, Di Rezze J i sur. A Critical Review of the Use of Carvedilol in Ischemic Heart Disease: *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:391–401.
55. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP i sur. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2005;149:541–7.
56. Rosendorff C. Beta-blocking agents with vasodilator activity. *J Hypertens Suppl*. 1993;11:S37-40.
57. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P i sur. Prevalence of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER Study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: An Epidemiological Regional Study). *Am J Cardiol*. 2011;108:1289–96.
58. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317–27.
59. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R i sur. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol*. 2000;86:1090–6.
60. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH i sur. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768–77.
61. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:30–41.
62. Huang D, Cheng JWM. Pharmacologic management of heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1933–45.
63. Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T i sur. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:446–53.
64. Kobayashi M, Machida N, Mitsuishi M, Yamane Y.  $\mu$ -blocker improves survival, left ventricular function, and myocardial remodeling in hypertensive rats with diastolic heart failure. *Am J Hypertens*. 2004;17:1112–9.
65. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJL, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R i sur. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:280–6.

66. Patel K, Fonarow GC, Ekundayo OJ, Abain IB, Kilgore ML, Love TE i sur. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes. *Int J Cardiol.* 2014;173:393–401.
67. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction  $>$  or  $=$  40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 1997;80:207–9.
68. Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Beta-blockade in heart failure: selective versus nonselective agents. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001;1:3–14.
69. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A i sur.  $\beta$ -Blockade therapy in chronic heart failure: Diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J.* 2000;139:596–608.
70. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, Trippel T, Radenovic S, Wachter R i sur. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4:140–9.
71. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA: RStudio, Inc.; 2016. Dostupno na: <http://www.rstudio.com/>.
72. Anon. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2150–8.
73. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association Between Use of  $\beta$ -Blockers and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JAMA.* 2014;312:2008–18.
74. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol.* 2017;228:4–10.
75. Yamamoto K, Origasa H, Suzuki Y, Takahashi T, Shinozaki T, Watanabe T i sur. Relation of risk factors with response to carvedilol in heart failure with preserved ejection fraction - a report from the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *J Cardiol.* 2014;63:424–31.
76. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:453–61.
77. Iarkova NA, Borovkov NN. Drug therapy of diastolic cardiac insufficiency in patients with type 2 diabetes and concomitant essential arterial hypertension. *Klin Med. (Mosk.)* 2009;87:25–9.

78. Palazzuoli A, Carrera A, Calabria P, Puccetti L, Pastorelli M, Pasqui AL i sur. Effects of carvedilol therapy on restrictive diastolic filling pattern in chronic heart failure. *Am Heart J*. 2004;147:73–9.
79. Yanagihara K, Kinugasa Y, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Ishida K i sur. Discharge use of carvedilol is associated with higher survival in Japanese elderly patients with heart failure regardless of left ventricular ejection fraction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62:485–90.
80. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110–8.
81. Ruiz G, Andrey JL, Puerto JL, Escobar MA, Romero SP, Aranda R i sur. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction treated with  $\beta$ -blockers: A propensity matched study in the community. *Int J Cardiol*. 2016;222:594–602.
82. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e90555.

## 12. Životopis

### 12.1. Osobni podaci

Ime i prezime: Domagoj Marković

Email: [markovic.domagoj@gmail.com](mailto:markovic.domagoj@gmail.com)

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 23. svibnja 1988. god., Zagreb

### 12.2. Školovanje

**2015. - do sada** Specijalizant Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split

**2014. - do sada** Poslijediplomski doktorski studij TRIBE, Medicinski fakultet u Splitu, Sveučilište u Splitu

**2014. - 2015.** Zaposlen u Ustanovi za medicinu rada „Dr. Wagner“

**2013. - 2014.** Stažist Hitne medicinske pomoći Split

**2013. - 2014.** Nastavnik Prve pomoći u cestovnom prometu u Srednjoj prometno-tehničkoj školi Split

**2007. - 2013.** Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet koji sam završio s vrlo dobrim uspjehom (prosjeck ocjena 4,1)

**2003. - 2007.** Opća gimnazija „Vladimir Nazor“ u Splitu koju sam završio s odličnim uspjehom



**1995. - 2002.** Osnovna škola „Meje“ u Splitu koju sam završio s odličnim uspjehom

**1991. - 1995.** Vrtić na engleskom jeziku u Zagrebu

### **12.3. Objavljeni radovi**

1. Domagoj M, Branka JZ, Jelena M, Davor M, Duska G. Effects of carvedilol therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction - Results from the Croatian heart failure (CRO-HF) registry. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:43-9.
2. Markovic D, Trgo G, Prkacin I, Fabijanic D, Kovacic V. The association between high-density lipoproteins and estimated glomerular filtration rate in patients without severe kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2018;50:1105-12.
3. Jonatan Vukovic, Darko Modun, Domagoj Markovic, Davorka Sutlovic. Comparison of breath and blood alcohol concentrations in a controlled drinking study. *Journal of Substance Abuse and Alcoholism*. 2015 Feb 3(2): 1029.
4. Domagoj Marković, Vedran Carević, Damir Bonacin, Branka Pauković Sekulić, Ada Sapunar, Damir Fabijanić. Correlation between mean platelet volume and total risk of cardiovascular disease. *Signa Vitae*. 2013; 8(2):49–55.
5. Dosenovic S, Jelicic Kadic A, Jeric M, Boric M, Markovic D, Vucic K i sur. Efficacy and Safety Outcome Domains and Outcome Measures in Systematic Reviews of Neuropathic Pain Conditions. *Clin J Pain*. 2018;34:674-84.
6. Malički M, Katavić V, Marković D, Marušić M, Marušić A. Perceptions of Ethical Climate and Research Pressures in Different Faculties of a University: Cross-Sectional Study at the University of Split, Croatia. *Sci Eng Ethics*. 2019;25:231-45.
7. Malički M, Marković D, Marušić M. Association of trait and specific hopes: cross sectional study on students and workers of health professions in Split, Croatia. *PeerJ*. 2016;4:e1604.

8. Petrić J, Malički M, Marković D, Meštrović J. Students' and parents' attitudes toward basic life support training in primary schools. Croat Med J. 2013;54:376-80.

## 12.4. Vještine

Materinski jezik: Hrvatski

Strani jezici: Engleski - izvrsno

Njemački - izvrsno

Sport: Plivanje (regionalno natjecanje), vaterpolo

Surfing, kitesurfing, jedrenje

Nogomet, trčanje

Vozačka dozvola: B kategorija

Voditelj brodice: B kategorija

Računalne vještine: Microsoft Windows, Microsoft Office, Statistica, Excel

Internet Applications, Photoshop