



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Дејан (Б) Петровић

**ПРОГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ
ЈЕДНОГОДИШЊЕГ МОРТАЛИТЕТА
ХОСПИТАЛИЗИРАНИХ БОЛЕСНИКА
СА СРЧАНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Dejan (B) Petrović

**PROGNOSTIC PARAMETERS OF ONE-
YEAR MORTALITY IN PATIENTS
HOSPITALIZED FOR HEART FAILURE**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Докторска теза под називом „Прогностички параметри једногодишњег морталитета хоспитализираних болесника са срчаном инсуфицијенцијом“ урађена је у Институту за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања".

Израдом докторске дисертације руководила је Проф. Др Марина Дељанин-Илић, редовни професор Медицинског факултета у Нишу. Користим прилику да јој се најискреније захвалим на свестраној помоћи, стручним саветима и сугестијама, које сам добио током израде овог рада. Истовремено се захваљујем и на дугогодишњој сарадњи и несебичној подршци у мом претходном научноистраживачком раду.

Посебну захвалност дугујем свом дугогодишњем учитељу, Проф. Др Стевану Илићу, на труду који је свих ових година уложио да ми пренесе знања из кардиологије и медицине.

Захваљујем се и члановима комисије за оцену и одбрану тезе, Проф. Др Милану Павловићу, Проф. Др Гордани Коцић и Проф. Др Лазару Тодоровићу, са Медицинског факултета у Нишу, као и Проф. Др Ани Ђорђевић Дикић, са Медицинског факултета у Београду, на корисним саветима и сугестијама при изради докторске тезе.

Велику помоћ током обраде и праћења болесника пружили су ми колеге и особље са Клинике за Кардиологију и особље Лабораторије Института "Нишка Бања". Овом приликом им се најљубазније захваљујем.

На крају, највећу снагу, подршку и стрпљење добио сам од својих најдражих, супруге Катарине, сина Вељка и ћерке Иве. Овом приликом им се најтоплије захваљујем.

Ментор:	Проф. др Марина Дељанин Илић, Универзитет Ниш, Медицински факултет
Наслов:	Прогностички параметри једногодишњег морталитета хоспитализираних болесника са срчаном инсуфицијенцијом
Резиме:	Стратификација клиничког ризика код пацијената хоспитализованих због акутне срчане инсуфицијенције коришћењем биомаркера: BNP, тропонин I и C-реактивни протеин, може допринети раном постављању дијагнозе и нижим стопама смртности. Примарни циљ истраживања био је одредити утицај демографских и клиничких параметара, биомаркера (тропонин I, C-реактивни протеин, BNP), ехокардиографских и електрофизиолошких параметара и присуство коморбидитета на предвиђање исхода болесника хоспитализованих због срчане инсуфицијенције. Клиничка група обухватила је 124 узастопна неселектована пацијента, старости 30-89 година, који су лечени на Коронарној јединици „Института Нишка Бања“ у Нишу. Одмах по пријему урађен је клинички преглед, током прва 24 часа наком пријема лабораторијске анализе; BNP, TnI и hsCRP мерени су у серуму наشته. Током болничког лечења урађен је и ехокардиографски преглед и Холтер ЕКГ-а. Пацијенти су праћени годину дана након отпуста. Свеукупни једногодишњи морталитет износио је 29,8%. Утврдили смо неколико клиничких и биохемијских прогностичких фактора ризика униваријантном и мултиваријантном анализом. Независни предиктори једногодишњег морталитета били су: BNP, TnI, депресија, хипотензија, хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ), ејекциона фракција (ЕФ), систолни притисак у десној преткомори, док hsCRP не показује статистичку значајност. Значајни предиктори морталитета били су и величина леве коморе и леве преткоморе, присуство блока леве гране, дужина QTC интервала и већа вредност Lowp-ове класификације вентрикуларних аритмија. Најбољу дискриминативну вредност од тестираних параметара има BNP (гранична вредност 905,77 pg/mL).
Научна област:	Кардиологија
Научна дисциплина:	Срчана инсуфицијенција
Кључне речи:	биохемијски маркер, срчана слабост, студија
УДК:	616.12-008.46-089.17-036.88(043.3)
CERIF класификација:	В 530 Кардиоваскуларни систем
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. dr Marina Deljanin Ilić, University of Niš, Faculty of Medicine
Title:	Prognostic parameters of the one-year mortality in patients hospitalized for heart failure.
Abstract:	The stratification of the clinical risk in patients hospitalized for acute heart failure using biomarkers: BNP, troponin I and C-reactive protein, can contribute to the early diagnosis and decreased mortality rates. The aim of this study was to determine the impact of demographic and clinical parameters, biomarkers (TnI, hsCRP, BNP), echocardiographic and electrophysiological parameters and the presence of comorbidity on predicting the outcome of patients hospitalized for heart failure. The clinical group consisted of 124 consecutive random patients, aged 30-89 years, who were treated at the Coronary Care Unit at The Institute of "Niška Banja". Immediately after the admission the patients underwent clinical examination performed during the first 24 hours after the admission. Laboratory analyses, BNP, TnI and hsCRP were measured in fasting serum. The procedures performed during the hospitalization included echocardiography and Holter ECG. The patients were being followed for one year after being discharged. The overall one-year mortality rate was 29.8%. BNP concentration was significantly higher in deceased patients compared to survivors, while hsCRP and TnI were higher among the deceased patients, with no statistically significant difference. The independent predictors of one-year mortality rate obtained by univariate and multivariate analysis were: BNP, TnI, depression, hypotension, chronic renal failure (CRF), ejection fraction (EF) and systolic pressure in the right atrium. Significant predictors of mortality were: the size of the left ventricle and left atrium, the presence of the left bundle branch block, the length of QTC interval and decreased value of Lown's classification of ventricular arrhythmias. Out of the tested parameters, BNP showed the best discriminant value (The limit value <i>Cuf-off</i> was 905.77 pg/mL).
Scientific Field:	Cardiology
Scientific Discipline:	Heart failure
Key Words:	Biochemical marker, heart failure, study,
UDC:	616.12-008.46-089.17-036.88(043.3)
CERIF Classification:	B 530 Cardiovascular system
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

С А Д Р Ж А Ј

I	УВОД	1
1.1	Срчана инсуфицијенција	1
1.1.1	Дефиниција и подела срчане инсуфицијенције	1
1.1.2	Преваленција и инциденција срчане инсуфицијенције	3
1.1.3	Етиологија и патогенеза срчане инсуфицијенције	3
1.1.4	Прогноза и морталитет болесника са срчаном инсуфицијенцијом	6
1.1.5	Лечење болесника са срчаном инсуфицијенцијом	9
1.2	Коморбидитети удружени са срчаном инсуфицијенцијом	14
1.3.	Инфламација у срчаној инсуфицијенцији	17
1.4	Неурохуморална активација и срчана инсуфицијенција	20
1.5	Биомаркери у срчаној инсуфицијенцији	24
1.5.1	Биомаркери оксидативног стреса	24
1.5.2	Биомаркери ремоделовања екстрацелуларног матрикса	25
1.5.3	Биомаркери оштећења миоцита	25
1.5.4	Нови биомаркери	26
II	РАДНА ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	28
2.1	Радна хипотеза	28
2.2	Циљеви истраживања	29
III	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	30
3.1	Врста студије	30
3.2	Популација и узорковање	30
3.2.1	Критеријуми за неукључивање	30
3.2.2	Груписање испитаника	30

3.3 Методе	30
3.3.1 Анамнестички подаци и клинички преглед	31
3.3.2 Анализа присуства фактора ризика	32
3.3.3 Рентгенски преглед срца и плућа	32
3.3.4 Ехокардиографски преглед	32
3.3.5 Антропометријска мерења	33
3.3.6 Електрокардиографија	33
3.3.7 Лабораторијска испитивања	33
3.3.8 24-часовни Холтер мониторинг	35
3.3.9 Статистичка обрада података	35
IV РЕЗУЛТАТИ	36
4.1 Карактеристике испитиване групе и резултати у односу на пол	36
4.2 Резултати у односу на рехоспитализацију	42
4.3 Резултати у односу на смртни исход	48
4.4 Анализа преживљавања	54
4.4.1 Kaplan-Meier-ова крива преживљавања	54
4.4.2 COX регресиона анализа преживљавања	61
4.4.3 Анализа ROC криве	63
4.4.4 Потенцијални предиктори рехоспитализације	65
4.5 Анализа преживљавања код пацијената који су имали рехоспитализације	67
V ДИСКУСИЈА	71
VI ЗАКЉУЧЦИ	86
VII ЛИТЕРАТУРА	88
VIII ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА	110
IX БИОГРАФИЈА	113
ПРИЛОЗИ (Изјаве аутора)	-
1. Изјава о ауторству	-
2. Изјава о истоветности штампаног и електронског облика докторске дисертације	-
3. Изјава о коришћењу	-

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом "Прогностички параметри једногодишњег морталитета хоспитализираних болесника са срчаном инсуфицијенцијом", која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио ауторска права, нити злоупотребио интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Дејан Б. Петровић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

"Прогностички параметри једногодишњег морталитета
хоспитализираних болесника са срчаном инсуфицијенцијом"

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам
предао за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан
штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Дејан Б. Петровић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

"Прогностички параметри једногодишњег морталитета хоспитализираних болесника са срчаном инсуфицијенцијом"

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Дејан Б. Петровић

І У В О Д

1.1. Срчана инсуфицијенција

1.1.1 Дефиниција и подела срчане инсуфицијенције

Срчана инсуфицијенција (СИ) представља абнормалност у срчаној структури или функцији, која доводи до немогућности срца да допреми кисеоник у количини сразмерној захтевима метаболичких ткива, упркос нормалном притиску пуњења. Клинички посматрано, СИ представља синдром, у коме пацијент има типичне симптоме (осећај кратког даха, отоци скочних зглобова и замор) и знаке срчане слабости (повишен југуларни венски притисак, пукоти на плућима или померен удар срчаног врха), што је последица поремећаја у структури или функцији срца.

Међу клиничким лекарима, веома раширена подела на акутну и хроничну срчану инсуфицијенцију, постепено бива замењена новим поделама. Новије поделе, засноване на основу клиничке презентације, разликују три форме срчане инсуфицијенције: новонастала, транзиторна и хронична.

Новонастала срчана инсуфицијенција се односи на срчану слабост, која се по први пут испољава, било акутно или са постепеним почетком.

Транзиторна срчана инсуфицијенција представља манифестну срчану слабост, која је присутну у одређеном временском интервалу и захтева адекватно лечење.

Хронична срчана инсуфицијенција (ХСИ) је најчешћа форма срчане слабости и може бити стабилна, у погоршању и декомпензована (1).

Ентитете систолна и дијастолна СИ у последње време знатно ређе користе. Према ранијим дефиницијама, дијастолна СИ подразумева присуство симптома и/или знакова СИ и очувану глобалну контрактилну функцију миокарда, тј. $EF > 40-50\%$ (2). Огледа се у прекомерном порасту притиска у коморама у току пуњења и неспособности коморе да адекватно прихвати крв у дијастоли. Будући да велики број пацијената има симптоме и знаке и систолне и дијастолне инсуфицијенције, ове ентитете не би требало посматрати одвојено. Данас се користи већи број термина који се односе на дијастолну СИ, као што су: СИ са очуваном ејекционом фракцијом и СИ са нормалном ејекционом фракцијом.

Покушавајући да ближе дефинише ову форму СИ, Европско удружење кardiолога је 2007. године предложило критеријуме за дијагнозу дијастолне срчане слабости:

- ⇒ присуство симптома или знакова конзистентних са СИ,
- ⇒ присуство очуване систолне функције леве коморе ($EF > 50\%$) и
- ⇒ доказ о постојању поремећене релаксације леве коморе, пуњења, дијастолне дистензибилности или крутости, доступним инвазивним или неинвазивним методама (3).

Овај вид СИ је чешћи код старијих особа, жена и особа са хипертензијом или дијабетесом. Новији подаци говоре да око 50% особа са СИ, има очувану ЕФ. Такође, постоје подаци који указују да је прогноза ове форме СИ идентична прогнози болесника са систолном СИ, или чак и гора (4).

У односу на анатомску локализацију, СИ може бити **инсуфицијенција левог срца, инсуфицијенција десног срца и глобална срчана инсуфицијенција**, уколико етиолошки фактор истовремено и у подједнакој мери оштећује и леву и десну комору.

Данас се у клиничкој пракси користе две функционалне класификације болесника са срчаном слабошћу. У знатно широј употреби је класификација болесника заснована на присуству и интензитету симптома и физичкој активности, тзв. **NYHA функционална класификација** (*the New York Heart Association*) (5):

Класа I: Нема ограничења у физичкој активности. Уобичајна физичка активност не доводи до појаве замора, палпитација или диспнеје.

Класа II: Благо ограничење физичких активности. Без симптома у миру, док уобичајна физичка активност доводи до замора, палпитације или диспнеје.

Класа III: Значајно ограничење физичких активности. Без симптома у миру, али активност мања од уобичајне доводи до замора, палпитација или диспнеје.

Класа IV: Симптоми у миру. Немогућност да се обави било која активност без дискомфора.

Класификација предложена од стране Америчког удружења кардиолога се заснива на симптомима и структурним оштећењима срчаног мишића (6):

- Стадијум А: Болесници на високом ризику за настанак срчане слабости. Нема структурних или функционаних абнормалности; нема симптома и знакова СИ.
- Стадијум В: Постојање структурних оштећења срца, која су у вези са развојем СИ, али без симптома и знакова срчане слабости.
- Стадијум С: Симптоматска СИ удружена са постојећим оштећењем срца.
- Стадијум D: Уснапредовала срчана слабост, са израженим симптомима СИ у миру, упркос интензивној медикаментној терапији.

1.1.2 Преваленција и инциденција срчане инсуфицијенције

Срчана инсуфицијенција је водећи узрок умирања у савременом свету и од ње болује око 23 милиона особа. У земљама чланицама Европског удружења кардиолога, који обухвата 900 милиона становника, живи око 15 милиона особа са СИ. Ако се узме у обзир да је преваленца асимптоматских особа са СИ слична као и код симптоматских, сматра се да је тај број много већи и да чини око 4% популације (1).

Према неким подацима, између 4 и 6 милиона Американаца болује од срчане слабости, 400 000 до 500 000 нових случајева се открија сваке године, а скоро 300 000 пацијената умире (7). Подаци добијени из *Framingham Heart*-студије говоре да је инциденца СИ 10% у популацији особа старијих од 65 година, да три четвртине ових особа има хипертензију и да особе са вредностима крвног притиска изнад 160/90 mmHg имају двоструко већи ризик за настанак СИ, у односу на особе са вредностима крвног притиска испод 140/90 mmHg (8).

Према већини епидемиолошких студија преваленца СИ расте прогресивно са старењем, тако да је просечна старост особе која има СИ, у Европи, око 74 године. Стога је СИ данас најчешћа отпусна дијагноза у животној доби после 65 године. Код млађих мушкараца СИ је чешћа, јер се најважнији етиолошки фактор за њен настанак, исхемијска болест срца (ИБС) јавља много раније него код жена (9). Код старијих особа преваленца је иста код оба пола (1). Такође је примећено да је преваленца СИ чешћа код црнаца у односу на белце, што се може објаснити присуством већег броја фактора ризика (9). Генерално, преваленца СИ је у порасту због пораста удела старијих особа у популацији, дужег преживљавања пацијента након акутног коронарног синдрома (АКС) и одлагања појаве коронарних догађаја ефикаснијим спровођењем мера превенције код вискоризичних особа (10). Просечна инциденца СИ износи 15/1000 становника код особа старијих од 55 година и значајно расте са старошћу, тако да код особа старијих од 75 година износи 25/1000 становника годишње (11,12).

1.1.3 Етиологија и патогенеза срчане инсуфицијенције

У индустријски развијеним земљама, исхемијска болест срца је најчешћи узрок срчане слабости, како код мушкараца, тако и код жена и она је присутна код 60-75% особа са СИ (13). Са друге стране хипертензија доводи до развоја СИ код 75% пацијената, укључујући и оне са ИБС. Присутне заједно ИБС и хипертензија повећавају ризик за настанак СИ.

Такође је показано да постојање електрокардиографских знакова за хипертрофију леве коморе, у присуству хипертензије, носи 15 пута већи ризик за настанак срчане слабости. У наредним годинама праћења популације примећен је пораст преваленце ИБС и да она постаје водећи узрок настанка СИ, тако де је 70-тих година била присутна код око 70% болесника са СИ (14). Валвуларне болести срца су узрок СИ код 7-10% болесника (15). Насупрот овоме, у земљама Латинске Америке водећи узрок настанка СИ јесте Чагасова болест (16).

У 20-30% болесника са СИ и смањеном контрактилном функцијом, прави узрок се не може тачно одредити. Уколико је узрок непознат, ова врста срчане слабости је означена као неисхемијска, дилатантна или идиопатска кардиомиопатија. Многе форме дилатантне кардиомиопатије су урођене и наслеђују се аутозомно-доминантно (17). Претходне вирусне инфекције, излагање токсинима (нпр. алкохол), или употреба хемиотерапеутских лекова, могу довести до развоја срчане слабости. Екседесивно узимање алкохола током више година доводи до развоја кардиомиопатије, док узимање алкохола у мањим количинама насупрот овоме, чак и штити од настанка срчане слабости (18). У последње време бележи се повећан број пацијената који развијају СИ након цитостатке терапије у лечењу малигних болести. Употреба антрациклина (доксорубицин, даунорубицин, епирубицин, идарубицин), који се налазе у склопу различитих онколошких протокола за терапију карцинома, је од посебног значаја (19). Кардиотоксичност антрациклина је дозно зависна и делом предвидљива (20).

Поједини аутори су мишљења да СИ треба посматрати као неурохуморални модел, у којем прогресија СИ настаје као резултат прекомерне експресије биолошки активних молекула, који су у стању да доведу до различитих оштећења, на нивоу срчаног мишића и циркулације. Активација компензаторних мехенизама обухвата активацију адренергичког нервног система, и систем ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС), који је одговоран за одржавање адекватног ударног волумена, периферну артеријску вазоконстрикцију и повећану контрактилност, као и активацију инфламаторних медијатора који су одговорни за ремоделовање срчаног мишића (21).

Смањење ударног волумена у СИ активира серију компензаторних механизма са циљем да се одржи кардиоваскуларна хомеостаза. Симпатички (адренергички) систем се активира у најранијим фазама, на почетку клиничког тока срчане слабости. Притом је повећана концентрација циркулишућег норадреналина, услед повећаног ослобађања од стране нервних завршетака, али са друге стране и због смањеног преузимања овог неурохормона. У односу на здраве особе, код болесника са срчаном слабошћу концентрација циркулишућег норадреналина је 2-3 пута већа.

Међутим, како СИ напредује, тако се и концентрација норадреналина значајно смањује, тако да код особа са терминалном СИ, имамо ниске концентрације норадреналина. Прекомерна симпатичка активација бета₁-адренергичких рецептора доводи до повећања срчане фреквенције и снаге мишиће контракције. Истовремена активација миокардних алфа₁-адренергичких рецептора доводи до умереног инотропног ефекта, као и до периферне вазоконстрикције. Повећан симпатички тонус доводи до повећане потрошње O₂, што може узроковати исхемију, а истовремено може бити окидач за настанак вентрикуларне тахикардије, или чак за настанак изненадне срчане смрти, посебно у присуству миокардне исхемије (22,23).

За разлику од адренергичког нервног система, систем ренин-ангиотензин (RAS) се активира касније, у току развоја срчане инсуфицијенције. Кључни моменат за активацију RAS система у СИ је ренална хипоперфузија, што је аактивирајући сигнал, заједно са повећаном адренергичком стимулацијом бубрега, за појачано ослобађање ренина. Ренин делује на циркулишући ангиотензиноген, који се синтетише у јетри, трансформишући га у ангиотензин I, који се уз помоћ ангиотензин-конвертујућег ензима претвара у ангиотензин II. Ангиотензин II испољава своје ефекте преко рецептора AT1 и AT2 рецептори. Активација AT1 рецептора доводи до вазоконстрикције, ћелијског раста, секреције алдостерона и ослобађања катехоламина, док активација AT2 рецептора доводи до вазодилатације, инхибиције ћелијског раста, натриурезе и ослобађања брадикинина. Студије су показале да код особа са СИ, AT1 рецептори и mRNK подлежу нисходној регулацији, док се број AT2 рецептора повећава или остаје непромењен. Ангиотензин II има неколико важних улога за одржавање циркулторне хомеостазе у краћем периоду. Међутим, прекомерно ослобађање ангиотензина II доводи до фиброзе срца, бубрега и осталих органа, као и до појачаног ослобађања норадреналина из периферних нервних завршетака и секреције алдостерона (24).

Један од знакова узрапредовале срчане слабости је повећано задржавање соли и воде од стране бубрега. Смањење ефективног ударног волумена крви, као и редистрибуција крви, заједно са смањењем инхибиторних сигнала од стране кардиопулмоналних и артеријских барорецептора доводе до непрекидне активације симпатичког нервног система и RAS. Симпатичка стимулација може довести и до неосмотског ослобађања вазопресина, који доводи до смањене секреције воде, погоршава периферну вазоконстрикцију и повећава ослобађање ендотелина (25).

Ремоделовање леве коморе је континуирани и прогресиван процес који је директно повезан са смањеном контрактилношћу леве коморе и доводи до промене у морфологији и функцији кардиомиоцита, до промена немиоцитних компоненти миокарда и до измене геометрије и архитектуре леве коморе (26). Потврђено је да код хипертрофије кардиомиоцита, као прве карике у настанку СИ, долази до реактивације великог броја гена, који нису били постнатално у функцији. Као резултат овог тз. „ феталног генског програма“ јавља се појачана синтезе феталних изоформи миозинских лакхих и тешких ланаца, феталних изоформи тропонина Т, до смањења Са канала, појачане синтезе Na-Са измењивача и до смањења бета₁-адренергичких рецептора, а повећања синтезе бета₂ и алфа₁-адренергичких рецептора (27). У цитоскелету кардиомиоцита особа са СИ долази до измена у саставу протеина. Код особа са дилатантном кардиомиопатијом смањена је синтеза протеина титина, а повећана синтеза дезмина, винкулина и дистрофина. Скорашње студије су показале да је протолитичка дигестија молекула дистрофина могући реверзибилни узрок срчане слабости (28). Потврђено је да и прогресивни губитак кардиомиоцита кроз процес некрозе, апоптозе или аутофагије доводи до смањења миокардне функције и ремоделовања леве коморе (29).

1.1.4 Прогноза и морталитет болесника са срчаном инсуфицијенцијом

Иако постоје саопштења да се морталитет болесника са срчаном слабошћу смањује, ипак је он и даље висок и превазилази морталитет код већине карцинома, укључујући и карцином мокраћне бешике, дојке, утеруса и простате. У Фраминганској студији просечно преживљање испитаника је било 1,7 година за мушкарце и 3,2 године за жене, док је само 25% мушкараца и 38% жена преживело 5 година (15). Каснија истраживања морталитета болесника са СИ из Фраминганске студије су показала да постоји дугорочни тренд у смањењу морталитета и код мушкараца и код жена, и то за 12% за сваку деценију од 1950. до 1999. године. Према истим изворима, жене са СИ имају бољу прогнозу у односу на мушкарце (30). У САД-у, преваленца СИ код црнаца је око 3%, док је у општој популацији око 2%. Код Афроамериканаца водећи узрок СИ јесте хипертензија, док је код белаца то ИБС (31). Ипак се сматра да је старост болесника један од најзначајнијих предиктора морталитета болесника са СИ (30).

Остали утицајни фактори на морталитет болесника са СИ, који имају прогностички значај, приказани су у **Табели 1**.

Табела 1. Фактори лоше прогнозе болесника са срчаном инсуфицијеницијом

Демографски	Клинички	Електро-физиолошки	Функционални	Лабораторијски	Снимљени
Старост*	Хипотензија*	Тахикардија Q талас	Смањена радна способност, снижен ниво кисеоника*	Изражено повећање BNP/NT pro- BNP*	Смањена функција леве коморе*
Етиологија исхемије*	NYHA функционална класа III-IV**	Широк QRS*		Хипо- натријемија *	
Оживљавање Спречавање смртог исхода*	Предходно лечење болести срца*	ХЛК Сложена аритмија*		Повишен тропонин* Повишени биомаркери, неурохумо- рална активација	
Смањена толерантност	Тахикардија	Ниска срчана фреквенца, Успорени рад срца, Фибрилација предкоморе	Смањена 6.- то мин. стаза за кретање	Повишени креатинин/ уреа	Увећање леве коморе
Бубрежна дисфункција	Плућни застој, Опструкција плућа	Т-талас алтернанс	Поремећај VE/VCO ₂	Повишени билорубин, Анемија	Низак срчани индекс
Дијабетес	Стеноза аорте		Периодично дисање	Повећана мокраћна киселина	Високи притисак пуњења ЛК
Анаемија	Снижен ВМІ				Смањено пуњење, плућна ХТ
ХОБП	Поспаност- повезаност поремећаја у дисању				Смањена функција десне коморе
Депресија					

Јака, директна корелација је потврђена између преживљавања и плазматске концентрације норадреналина, ренина, алдостерона, аргинин-вазопресина, ендотелина-1, атријалног (ANP) и можданог натриуретског хормона (BNP), као и инфламаторних маркера као што су тумор некрозис фактор (TNF), TNF рецептора, С реактивног протеина (CRP) и брзине седиментације еритроцита (БСЕ). Од осталих предиктора лоше прогнозе треба споменути ох-LDL холестерол, мокраћну киселину, тропонин Т и тропонин I (TnI), ниску концентрацију Hgb (32).

У клиничкој пракси је понекад веома тешко идентификовати све варијабле које могу утицати на клинички ток и прогнозу болесника са СИ. Стога је направљено неколико прогностичких модела, са циљем да се процени ризик од смрти код болесника са срчаном слабошћу. Један од таквих мултиваријантних прогностичких модела је *Seattle Heart Failure Model*, који на основу клиничких, фармаколошких, лабораторијских и демографских показатеља, даје процену о 1-год, 2-год. и 3-годишњем преживљавању болесника са СИ (33). *Aaronsen* и сарадници су конструисали неинвазивни модел за идентификацију болесника са узнапредованом СИ, који је погодан за трансплантацију срца (34). Студија *United Kingdom Evaluation and Assessment of Risk Trial* (UK-HEART) дефинисала је предикторе укупног mortalитета код болесника са СИ (серумски натријум, serumски креатинин, старост, енд-сistolни дијаметар леве коморе, ЕКГ знаци ХЛК, non-sustained вентрикуларна тахикардија, SDNN), предикторе mortalитета код прогресивне СИ (серумски натријум и креатинин, SDNN) и предикторе напрасне смрти (кардио-торакални индек, non-sustained VT на холтеру, QT дисперзија у одводима V1-V6 и QRS дисперзија на 12-каналном ЕКГ-у) (35).

Прогноза СИ је углавном лоша. Половина пацијената са дијагнозом СИ умреће у току 4 године, а више од 50% пацијената са тешком СИ умреће у наредних годину дана. Неке од студија су показале и на веома лошу дугорочну прогнозу болесника са асимптоматском дисфункцијом леве коморе (36).

Прогноза СИ углавном је лоша и годишња смртност у различитим групама болесника се креће од 15 до 60%. Поједини параметри овог статуса као што су ејекциона фракција леве коморе (ЕФ), затим волумени леве коморе на крају систоле и дијастоле, стрес леве коморе, представљају добре предикторе mortalитета односно преживљавања. Доказано је да је смртност болесника после преживелог инфаркта срца са ЕФ испод 25% била око 50% за годину дана. Код болесника након инфаркта срца са ЕФ око 55% mortalитет на годишњем нивоу је био око 10% (37).

Међутим, када се анализира група болесника са најтежом дисфункцијом леве коморе (са ЕФ мањом од 30%), тада уобичајни хемодинамски параметри више нису тако добри показатељи преживљавања, већ су се хипонатријемија, висок ренин и висок норадреналин, као и преткоморски натриуретски фактор, показали као фактори који указују на пораст смртности (38).

1.1.5 Лечење болесника са срчаном инсуфицијенијом

Савремено лечење СИ подразумева не само ублажавање симптома већ и спречавање преласка асимптоматске СИ у симптоматску, заустављање прогресије СИ и смањење смртности.

Терапија инсуфицијенције срца је разноврсна:

- ⇒ нефармаколошка (нпр. општа упутства и мере, физичка активност и тренинг),
- ⇒ фармаколошка (АСЕ-инхибитори, диуретици, дигиталис, бета-блокатори, вазодилатори, лекови са позитивним инотропним дејством, антиаритмици, антикоагулантна терапија итд),
- ⇒ хируршко лечење и методе интервентне кардиологије (хируршка реваскуларизација, замена валвула, ресинхронизациона терапија, имплантација кардиовертер дефибрилатора и пејсмејкера).

Кључну улогу у фармакотерапији СИ имају лекови који показују неурохуморални антагонизам: инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (АСЕ-инхибитори); антагонисти ангиотензинских рецептора (блокатори АТ рецептора), блокатори бета-адренергичких рецептора (бета-блокатори) и антагонисти минералокортикоидних рецептора (39).

Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима, уколико не постоје контраиндикације, требало би се применити код свих болесника са СИ и $EF \leq 40\%$, заједно са бета-блокаторима (1). CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) и SOLVD-Treatment (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) су најзначаније студије којима је доказана улога АСЕ-инхибитора у редукацији морталитета и ризика од поновне хоспитализације (40,41).

ATLAS студија је показала да код болесника са умереном и тешком СИ, примена великих доза лизиноприла доводи до редукације релативног ризика за 15% у погледу смртности или хоспитализације у односу на пацијенте који узимају мање дозе лизиноприла (42). АСЕ-инхибитори имају повољан ефекат и у болесника са асимптоматском дисфункцијом леве коморе, и код постинфарктних болесника. Њихова примена понекад може довести до погоршања бубрежне функције, хиперкалијемије, симптоматске хипотензије, сувог кашља или ретко ангиоедема. Због тога би АСЕ-инхибиторе требало користити код болесника са адекватном бубрежном функцијом (креатинин $\leq 221 \mu\text{mol/l}$ или $\leq 2,5 \text{ mg/dl}$ или ГФР $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и нормалним нивоом серумског калијума.

Блокатори бета-адренергичких рецептора (бета-блокатори) би се према најновијим препорукама требало давати заједно са АСЕ-инхибиторима (или блокаторима АТ рецептора, уколико се АСЕ-инхибитори не толеришу), свим пацијентима са $EF \leq 40\%$, да би се смањио ризик од хоспитализације због погоршања срчане слабости или ризик од напрасне срчане смрти (1).

Кључне студије које су промовисале примену бета-блокатора код болесника са срчаном слабошћу су биле: *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II* (CIBIS II), *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICUS) и *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure* (MERIT-HF) (43,44,45). Примена небиволола код особа старијих од 70 година са СИ доводи до смањења ризика од смрти или хоспитализације због кардиоваскуларних разлога, али са друге стране не доводи до смањења морталитета (46). Бета-блокаторе би требало применити у болесника са хроничном, стабилном СИ, док код болесника са скорашњим епизодама срчане декомпензације треба бити обазрив.

Код пацијената са епизодама декомпензације дозу бета-блокатора треба смањити, а код болесника са кардиогеним шоком или тешком срчаном слабошћу треба комплетно обуставити. Према подацима великих студија, сигурна и ефикасна примена бета-блокатора у СИ доказана је за бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат (CR/XL) и небиволол, уз наведена ограничења.

Антагонисти минералокортикоидних/алдостеронских рецептора (MRA антагонисти) блокирају рецепторе за који се везује алдостерон и остали минералокортикоиди и на тај начин испољавају ефекте. Најважнији представници ове групе лекова су спиронолактон и еплеренон. MRA антагонисти би се требало давати свим пацијентима са перзистирајућим симптомима (NYHA класа II-IV) и ЕФ $\leq 35\%$, упркос примени АСЕ-инхибитора (или антагониста АТ рецептора, уколико постоји нетолеранција на АСЕ-инхибиторе) и бета-блокаторе у циљу смањења ризика од хоспитализације због срчане слабости или смањења ризика од превремене смрти. У RALES студији (*The Randomized Evaluation Study*) примена спиронолактона у дози од 25-50 mg/dan, заједно са конвенционалном терапијом, код болесника са ЕФ $\leq 35\%$, NYHA класе III, довела је до смањења релативног ризика у погледу смртности за 30% и ризика од хоспитализације због СИ за 35% након две године од почетка примене (47). У групи пацијената са постинфарктном СИ, ЕФ $\leq 40\%$, еплеренон у дози од 25-50 mg, уведен у терапију 3 до 14-ог дана од акутног инфаркта миокарда, заједно са АСЕ-инхибитором (или блокатором АТ рецептора) и бета-блокатором, доводи до смањења релативног ризика у погледу смрти за 15% (48). Примена MRA антагониста може довести до хиперкалијемије или погоршања бубрежне функције, посебно код старијих особа, као и до увећања дојки и болова у њима, чак у 10% мушкараца.

Блокатори ангиотензинских рецептора (АРБ) представљају алтернативу инхибиторима АСЕ и њихова примена се препоручује пацијентима са СИ и ЕФ $\leq 40\%$ уколико не толеришу АСЕ-инхибиторе због сувог кашља, а у циљу редукције ризика од хоспитализације или редукције ризика од превремене смрти.

АРБ лекови се могу користити и у болесника са $EF \leq 40\%$ и перзистентним симптомима (NYHA класа II-IV), који су на терапији бета-блокатором, а не толеришу MRA антагонисте, у циљу смањења ризика од хоспитализације. Примена валсартана у Val-HeFT студији (*Valsartan Heart Failure Trial*) довела је до смањења ризика од хоспитализације због СИ за 24% у групи болесника са симптоматском СИ, лечених стандардном медикаментном терапијом (49). У *CHARM-added* студији, поред смањења ризика од хоспитализације због СИ, кандесартан је довео и до редукције релативног ризика у погледу кардиоваскуларне смрти за 16% у групи болесника, који су поред стандардне терапије, добијали и овај лек (50). Лосартан у дози од 150 mg/дан доводи до смањења релативног ризика за 10 % у погледу смрти или хоспитализације због СИ, након периода праћења од 4, 7 година (51). АРБ се користе једино код пацијената са нормалном функцијом бубрега и нормалном серумском концентрацијом калијума; редовно праћење електролита и бубрежне функције је неопходно, посебно ако се АРБ користе заједно са АСЕ-инхибиторима.

Ивабрадин је инхибитор I_f канала у синусном чвору и његов фармаколошки ефекат се огледа у смањењу срчане фреквенције у болесника са синусним ритмом. На основу резултата SHIFT (*The Systolic Heart Failure Treatment*) студије, ивабрадин се може применити у циљу смањења ризика од хоспитализације због СИ у болесника са синусним ритмом и $EF \leq 35\%$, и срчаном фреквенцијом $\geq 70/\text{min}$, и перзистентним симптомима (NYHA класа II-IV), упркос примени бета-блокатора, АСЕ-инхибитора (или АРБ) и MRA (или АРБ) у дозама предвиђеним од стране актуелних водича (или у максималној дози коју болесник толерише) (52). Као нежељени ефекти помињу се симптоматска брадикардија и визуелни ефекти-фосфони.

Дигоксин се може користити код болесника са СИ и атријалном фибрилацијом у циљу контроле коморске фреквенције, као и код болесника у синусном ритму и симптоматском СИ, са $EF \leq 40\%$. DIG студија (*Digitalis Investigation Group*) је показала да примена дигоксина у болесника са $EF \leq 45\%$ и NYHA класом II-IV доводи до смањења релативног ризика од хоспитализације због СИ за 28% унутар 3 године од почетка лечења, као и поправља симптоме и функционални статус, али нема утицај на смањење укупног морталитета (53). Дигоксин може да доведе до појаве атријалних и вентрикуларних аритмија, нарочито у присуству хипокалијемije.

Комбинација хидралазина/исосорбид динитрата (H-ISDN) се може користити код симптоматских болесника са ЕФ $\leq 40\%$, уколико постоји нетолеранција на АСЕ-инхибиторе или АРБ, као алтернатива. У *A-HeFT* студији, која је обухватила Афро-Американце, NYHA класе III или IV, додаток H-ISDN стандардној терапији, након 10.-то месечног периода праћења, довео је до значајног смањења морталитета и ризика од хоспитализације (54). Најчешћи нежељени ефекти настали применом ове комбинације су главобоља, хипотензија и наузеја. Артрагија која може довести до прекида терапије или смањења дозе H-ISDN се јавља код 5-10% пацијената, а пораст антинуклеарних антитела у 2-3% пацијената (сам лупус-лике синдром је веома редак).

Диуретици се дужи низ година користе у лечењу пацијената са СИ, без обзира на ЕФ, јер отклањају диспнеу и периферне отоке. Диуретици Хенлеове петље доводе до много јачег и краћег диуретског одговора, него тиазидни диуретици. Примена диуретика мора бити строго контролисана, како би се избегао ризик од дехидратације, која доводи до хипотензије и реналне дисфункције. Већина болесника са СИ би се требало обучити да самостално коригује дозу диуретика, у зависности од симптома/знакова конгестије или дневног уноса и губитка течности. Тиазиди се у случају резистентних едема могу комбиновати са диуретицима Хенлеове петље, уз праћење да се избегне дехидратација, хиповолемија, хипонатријемија и хипокалијемија.

Код симптоматских болесника са систолном СИ, NYHA класе II-IV, требало би избегавати примену следећих група лекова или комбинација: тиазолидендиони (глитазони) јер могу узроковати погоршање СИ и повећати ризик од хоспитализације; већину блокатора калцијумових канала, уз изузетак амлодипина и фелодипина, јер имају негативан инотропни ефекат и могу довести до погоршања срчане слабости; нестероидни антиинфламаторне лекове (NSAIDs) и COX-2 инхибиторе, пошто могу довести до ретенције натријума и воде, погоршавајући бубрежну функцију и СИ; комбинација АРБ (или инхибитора ренина) са АСЕ-инхибитором и антагонистом минералокортикоидних рецептора се не препоручује због ризика за настанак реналне дисфункције и хиперкалијемије. Не постоје поуздани докази о ефикасности примене омега-3 полинезасићених масних киселина у групи пацијената са срчаном слабошћу (1).

У току је већи број испитивања, у којима су укључени натриуретски пептиди (несеритид, уларитид), инхибитори ренина (алискирен), инхибитори неутралне ендопептидазе и ендотелин конвертујућег ензима (NEP+ECE)-daglutril, као и антагонисти аденозинских A1 рецептора (SLV 320 и KW-3902) (55).

Приближно половина болесника са СИ, посебно они са мање израженим симптомима, умиру изненада и неочекивано, а код већине њих у основи стоје вентрикуларни поремећаји срчаног ритма (ређе брадикардија и асистолија). Стога је превенција напрасне смрти један од најважнијих циљева у лечењу болесника са СИ.

Поред лекова који делују на неурохуморални статус и смањују ризик од напрасне смрти код болесника са СИ, у последње време придаје се велики значај употреби **имплантабилних кардиовертер дефибрилатора (ICD)**. У секундарној превенцији, у циљу смањења ризика од напрасне смрти, ICD се препоручује свим пацијентима са вентрикуларним аритмијама, које доводе до хемодинамске нестабилности, који су доброг функционалног статуса и којима је очекивано трајање живота више од једне године.

У примарној превенцији ICD се препоручује пацијентима са симптоматском СИ (NYHA класа II-III) и ЕФ $\leq 35\%$, који упркос оптималној фармаколошкој терапији у периоду од три месеца остају симптоматични, који су доброг функционалног статуса и код којих је очекивано трајање живота дуже од годину дана, а у циљу смањења ризика од напрасне смрти. ICD се може применити у код болесника са исхемијском болешћу срца, али тек након 40 дана од преживелог инфаркта миокарда, док се не предлаже употреба ICD код пацијената са терминалном СИ, NYHA IV, са тешким на лекове резистентним симптомима, који нису кандидати за ресинхронизациону терапију, примену вентрикуларних „девице“ или трансплантацију срца (1).

Кардијална ресинхронизациона терапија (ЦРТ) представља савремени вид лечења болесника са СИ и његова примена обухвата пацијенте који су у синусном ритму, NYHA класе III и IV, са ширином QRS комплекса ≥ 120 msec, QRS морфологијом по типу блока леве гране (или са ширином QRS комплекса ≥ 150 msec, без обзира на морфологију QRS комплекса) и ЕФ $\leq 35\%$, којима је очекивано трајање живота дуже од једне године, који су доброг функционалног статуса, а у циљу редукције ризика од превремене смрти или смањења хоспитализације због СИ. Примена ЦРТ у ових болесника поправља симптоме, квалитет живота и вентрикуларну функцију. ЦРТ, првенствено ЦРТ са функцијом дефибрилатора, се препоручује и болесницима NYHA класе II, који су у синусном ритму, са ширином QRS комплекса ≥ 130 msec, QRS морфологијом по типу блока гране (или са ширином QRS комплекса ≥ 150 msec, без обзира на морфологију QRS комплекса) и ЕФ $\leq 30\%$, којима је очекивано трајање живота дуже од једне године, који су доброг функционалног статуса, а у циљу редукције ризика од превремене смрти или смањења хоспитализације због СИ (56,57).

Хируршка (или перкутана) коронарна реваскуларизација је индикована у циљу ублажавања симптома ангине пекторис у болесника са редукованом или сниженом ЕФ. Аорто-коронарни by-pass се препоручује болесницима са ангином и значајном „*left main*“ стенозом, који су иначе погодни за хируршку интервенцију и имају очекивано трајање живота дуже од једне године, и који су доброг функционалног статуса, у циљу смањења ризика од напрасне смрти. Хируршка реваскуларизација миокарда се препоручује и болесницима са двосудовном и тросудовном коронарном болешћу (58,59).

Трансплантација срца је прихваћени вид лечења за терминалну срчану слабост. Трансплантација срца се препоручује болесницима са „*end-stage*“ СИ, озбиљним симптомима, лошом прогнозом и без могућности осталих видова лечења. Пацијенти, кандидати за трансплантацију би требало да буду мотивисани, добро информисани и емоционално стабилни, способни да адекватно сарађују у постоперативном периоду. У односу на стандардне видове лечења, трансплантација срца повећава преживљавање болесника са СИ, поправља квалитет живота и физички капацитет и омогућава повратак на посао (59,60).

У последње време широку примену у лечењу болесника са СИ нашли су урађаји за **механичку потпору циркулацији (MCS)**. Код пацијента са терминалном СИ они служе за премошћавање до трансплантације, или у последње време као дефинитивна и дуготрајна терапија. Примена MCS се препоручује строго селектованим болесницима са терминалном СИ, који су и поред оптималне медикаментне терапије симптоматични и који су погодни за трансплантацију срца, а у циљу поправљања симптома и смањења ризика од хоспитализације због погоршања СИ, или смањења ризика од превремене смрти, у периоду док чекају трансплантацију (1).

1.2. Коморбидитети удружени са срчаном инсуфицијенцијом

Хронична срчана слабост је често удружена са бројним хроничним, некардијалним болестима. Постојање коморбидитета код особа са СИ има велики утицај на ток, прогнозу и терапију, а такође је повезано и са ризиком за хоспитализацију.

Најчешћа хронична обољења, која се јављају код особа са СИ су: хронична обструктивна болест плућа (ХОБП); хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ), *diabetes mellitus* (ДМ), анемија, депресивни и когнитивни поремећаји, кахексија и гихт.

Хронична обструктивна болест плућа је доста честа појава међу болесницима са СИ и према подацима из литературе сматра се да 20%-30% пацијената са СИ има и ХОБП (61). Пацијенти са ХОБП имају значајно повећан ризик за настанак СИ и независни је фактор ризика за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет.

Такође је потврђено да ХОБП погоршава прогнозу хоспитализовних болесника са СИ (62). Болесници са СИ имају рестриктивни поремећај вентилације и оштећену дифузију плућа, док болесници са ХОБП имају прогресивну обструкцију дисајних путева и деструкцију плућног паренхима. Истовремено присуство СИ и ХОБП представља у већини случајева дијагностичке потешкоће, због преклапања симптома и знакова ових болести. Повишена серумска концентрација натриуретских пептида (BNP, NT-proBNP) је обично корисна за диференцирање различитих узрока диспнеје, али се она може јавити и код болесника са хроничним плућним срцем. Код одређеног броја лекара још увек постоји неоправдани страх од прописивања бета-адренергичких блокатора, без обзира што је њихова сигурност и безбедност у овој категорији болесника доказана (63).

Diabetes mellitus је један од најважнијих коморбидитета код болесника са СИ. Основна клиничка карактеристика СИ у дијабетесу је њена неупадљивост, спора прогресија и одсуство симптома, који се јављају тек у одмаклим фазама. Преваленца срчане инсуфицијенције у општој популацији се креће између 1-4%, у зависности од старости болесника, док је преваленција типа 2 ДМ у општој популацији између 4-7%, док 0.3-0.5% особа има оба обољења. Преваленца дијабетеса код болесника хоспитализованих због СИ је била знатно већа и износила је до 40% (64). Доказано да је СИ код болесника са ДМ 2-3 пута чешћа него код особа које немају шећерну болест. Директан метаболички утицај ДМ на миокард може да доведе до срчане инсуфицијенције, од којих за неке механизме постоје клинички, а за већину само експериментални докази. Хиперинсулинемија се сматра једним од главних разлога за настанак хипертрофије миокарда и дисфункције леве коморе. Хомеостаза калцијума и других јона је поремећена у кардиомиоцитима дијабетичара, док је густина рецептора за ангиотензин II и активност mRNK повећана у овој категорији болесника.

Болесници са ДМ, а посебно они са албуминуријом, се знатно чешће хоспитализују због СИ у поређењу са болесницима без дијабетеса (65). Такође је доказано да је дијабетес независан предиктор морталитета код болесника са СИ, без обзира на пол. Метформин је лек избора код гојазних дијабетичара са СИ, уколико имају очувану реналну функцију ($EF > 30\%$), док су тиазолидинедиони (глитазони), због способности да стварају периферне едеме контраиндиковани код пацијента NYHA класе III-IV (66).

Бубрежна дисфункција је често удружена са срчном слабошћу и њена преваленца је у тесној вези са старошћу болесника, тежином срчане слабости, као и присуством артеријске хипертензије и шећерне болести. Око 40% пацијента са срчаном слабошћу има процењену гломеруларну филтрацију мању од $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (67).

Висока преваленца хроничне ХБИ код болесника са СИ настаје као резултат хипоперфузије бубрега и везана је за постојање истих фактора ризика, као што су артеријска хипертензија и шећерна болест.

У срчаној слабости ХБИ је независни предиктор повећаног морталитета или хоспитализација због погоршања СИ. Ови пацијенти су често резистентни на уобичајне дозе диуретика, те се предлаже употреба већих доза ових лекова. Употреба АСЕ инхибитора, блокатора АТ1 рецептора, инхибитора ренина и антагониста минерокортикоидних рецептора мора бити обазрива због могућности транзитивног погоршања бубрежне функције.

Примена антагониста алдостерона може довести до хиперкалијемije код појединих пацијената.

Анемија је пратећи коморбидитет хроничне срчане слабости. Према литературним подацима од 4-71% болесника са СИ има анемију (68). Преваленција анемијског синдрома међу овом групом болесника расте са старашћу, женским полом, постојањем бубрежног обољења и тежином СИ. Етиологија анемије у хроничној СИ није у потпуности разјашњена и сигурно је мултифакторијална. Највећу улогу у настанку ове анемије има инхибиција еритропоетина. Малнутриција, исхемија костне сржи и примена АСЕ-инхибитора могу бити доприносиоци фактори у настанку анемије (69).

Кардијална кахексија је веома озбиљна компликација која се јавља код 10-15% болесника са терминалном срчаном слабошћу. Кардијална кахексија се дефинише као инволутивни, не-едематозни губитак телесне тежине за $\geq 6\%$ од укупне телесне масе у периоду од 6-12 месеци. Патофизиологија кардијалне кахексије још увек није довољно јасна, али значајан удео имају смањен апетит, мала абсорпција, хормонска резистенција, проинфламаторна активација имуног одговора и поремећај у анаболичким процесима. Морталитет болесника са кардијалном кахексијом је већи од морталитета код појединих малигних обољења (70).

Депресивни поремећаји различитог степена се региструју код 13-48% болесника са СИ који се лече амбулантно, па чак и до 77% болесника који су хоспитализовани. Клинички симптоми депресије, као што су умор, губитак апетита или губитак либида, често се приписују срчаној слабости или нежељеним ефектима терапије, па стога депресија често бива препозната и нелечена. Депресија је повезана са тежом клиничком сликом СИ, већим бројем хоспитализација и већим трошковима лечења ових болесника у поређењу са болесницима без депресије (71).

1.3. Инфламација у срчаној инсуфицијенцији

Хронична срчана инсуфицијенција представља мултисистемски поремећај, који не захвата само кардиоваскуларни, већ и мускулоскелетни, ренални, неуроендокрини и имуни систем. У последње две деценије дошло се до сазнања да значајан удео у етиопатогенези СИ има инфламација. Инфламаторни процеси доводи до миокардног оштећења, док инфламаторни агенси могу довести до погоршања и прогресије СИ. Први подаци о вези СИ и инфламације потичу још из 1955. године, када је потврђена директна корелација између концентрације С-реактивног протеина и тежине СИ (72). Много касније, 1990. године *Levin* и сарадници су потврдили везу између концентрације $\text{TNF-}\alpha$ и СИ (73).

Цитокини представљају широку палету фармаколошки активних протеина, мале молекулске масе. Проинфламаторни цитокини, као што су $\text{TNF-}\alpha$ и интерлеукин-1 (IL-1) се превасходно секретују од стране ћелија имуног договора, али и локално, у миокарду, од стране кардиомиоцита, као одговор на различите степене оштећења миокарда. Иако је примарна улога ових молекула да иницирају поправљање оштећеног миокарда, уколико се секретују у пролонгираном периоду или у ексцесивној количини, могу довести до експресије фенотипа срчане слабости, узрокујући штетне промене у кардиомиоцитима, не-миоцитним ћелијама и миокардном екстрацелуларном матриксу. Примећено је да значајну улогу у овим процесима има ендотоксин (липополисахардид). Имајући у виду ова сазнања, као и резултате експерименталних студија, креиране су и спроведене различите студије у хуманој популацији, са циљем да испитају ефекте антиинфламаторне терапије, на ток и прогнозу болесника са СИ. Нажалост, резултати су били разочаравајући, јер овај вид терапије није довео до очекиваних резултата, а у неким случајевима је дошло и до погоршања срчане слабости (74).

Циркулишући нивои проинфламаторних цитокина, укључујући TNF и IL-6 су повећани код болесника са СИ и корелирају са нежељеним исходима, док је концентрација антиинфламаторних цитокина, као што је IL-10 у плазми смањена и повезана са тежином СИ, сугеришући да неравнотежа између проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина доводи да прогресије СИ (75).

Од практичног значаја, у свакодневном рутинском раду, најчешће коришћени маркери инфламације су: С-реактивни протеин (CRP), број леукоцита (Ле), концентрација фибриногена и брзина седиментације еритроцита (БСЕ).

С-реактивни протеин је име добио захваљујући свом капацитету да преципитира соматски *C-polisaharid Streptococcus pneumoniae*, и први је описани протеински, реактант акутне фазе, врло осетљив системски маркер инфламације и ткивног оштећења. Откривен је давне 1930. године. Он припада породици пентраксин плазматских протеина, који су део лектин суперфамилије калцијум - зависних лиганд - везујућих протеина. Састоји се из 5 идентичних негликолизираних полипептидних субјединица, са по 206 аминокиселинских остатака (76).

У здравих особа, просечна концентрација CRP је око 0,8 mg/L, али под утицајем стимуланса, ова вредност може порасти и 10 000 пута, с обзиром да хепатичка синтеза почиње веома брзо; серумска концентрација почиње да расте након 6 сати и достиже пик након 48 сати од почетка дејства стимулуса. Жене и старије особе имају нешто већу концентрацију CRP у плазми. Ген за синтезу CRP се налази на хромозому 1, а контрола CRP експресије је углавном на нивоу транскрипције, мада су новије *ин vitro* студије откриле и неке друге интрацелуларне сигналне механизме, који су исто укључени у процес секреције CRP (77).

Повећана продукција CRP може рефлектовати инфламацију било где у организму, мада не постоји чврста корелација између CRP и инфекције различитим микрорганизмима, за које се сматра да могу бити повезани са коронарном болешћу (*C. Pneumoniae*, *H.pylori*). Вредности циркулишућег CRP веће од 5-10 mg/L су у тесној вези са повећаним индексом телесне масе, као и са инсулинском резистенцијом и ДМ. Употреба оралних контрацептива и системска, хормонска супституционална терапија у постменопаузалних жена је удружена са повећаним нивоима CRP. Вредности CRP се могу повећати код особа са парадонтопатијом, код пушача, након узимања кафе или у току стреса (78). Губитак телесне тежине доводи до смањења нивоа CRP, као и умерено конзумирање алкохола и физичка активност (79).

Код болесника са инфарктом миокарда без ST сегмент елевације, високе вредности CRP на пријему и отпуста из болнице су маркер краткорочне и дугорочне прогнозе. Код болесника који су примљени у коронарну јединицу под сликом нестабилне ангине пекторис/инфаркт миокарда без ST сегмент елевације или са акутним инфарктом миокарда са ST сегмент елевацијом и који су били подељени на оне са раном инвазивном и групу са агресивном статинском терапијом, снижење нивоа CRP унутар 30 дана и након 4 месеци удружено је са бољим постхоспиталним, касним преживљавањем (80).

Први радови о повезаности повишеног нивоа CRP са СИ објављени су још 90-тих година прошлог века, и то интересовање постоји и данас, што се огледа великим бројем истраживања.

Студија (81), која је обухватила 4691 испитаника, је показала да је ризик од хоспитализације због срчане слабости два пута већи код особа које имају вредности CRP изнад 3 mg/L. Једна од првих студија (82), које је обухватила 188 болесника са СИ и ЕФ $\leq 40\%$ је показала већу смртност у групи која је имала већу концентрацију hs-CRP у односу на болеснике са мањом концентрацијом, након петогодишњег праћења.

Проспективна студија, која је обухватила 6437 амбулантних пацијената у Холандији, показала да је CRP предиктор појаве СИ у мушкараца, чак и ако се узму у обзир и традиционални кардиоваскуларни фактори ризика и коегзистирајућа коронарна болест (83). Код старијих особа, без претходног инфаркта миокарда и СИ, инфламаторни маркери, укључујући и CRP, су повезани са појавом и развојем СИ (84).

Такође је потврђено да је CRP предиктор mortalитета и морбидитета код особа са утврђеном СИ, као и предиктор прогресије СИ код особа након преживелог инфаркта срца. Веће вредности CRP су удружене са вишом NYHA функционалном класом и тежим обликом СИ (85). У *Valsartan Heart Failure Trial (Val-Heft)* студији, CRP је био независни предиктор mortalитета и морбидитета у болесника са потврђеном СИ (86). Скорашња испитивања су показала да је повишена концентрација CRP удружена са повећаним енд-дијастолним притиском леве коморе, у болесника који се подвргнути коронарној ангиографији (87).

Мали број података постоји о **леукоцитима** и њиховим функцијама у болесника са СИ. Студија *Devaux* и сарадника анализирао је миокардно ткиво добијено од пацијената у терминалној срчаној слабости након трансплантације срца (88). Примећено је да у миокардном ткиву ових пацијената постоји обиље CD3⁺ Т лимфоцита и CD68⁺ макрофага, сугеришући улогу адхезионих молекула у хроничној инфламацији.

SOLVD студија (89) је показала везу између базалних вредности леукоцита $>7000/\mu\text{L}$ и високог mortalитета болесника са СИ, посебно исхемијске генезе (RR 1,22; $p=0,001$).

Брзина седиментације еритроцита више од 50 година сматрала се да је у пацијената са конгестивном срчаном слабошћу ниска. Ова тврдња проистиче из рада *Paul Wood*-а објављеног још 1930. године (90). Он је приметио ниску БСЕ иницијално код болесника са акутном плућном конгестијом и периферним едемима, да би касније, након лечења диуретика дошло до значајног пораста у БСЕ. Радови објављени након овога (1950. и 1960.-тих година прошлог века) нису успели да покажу карактеристичне промене у БСЕ код ових болесника (91), тако да је *Wood*-ов налаз остао усамљен. Студија *Sharma*-а и сарадника је показала да БСЕ корелира са концентрацијом TNF- α , TNF солубилним рецепторима и нивоом IL-6. БСЕ ≥ 15 mm у првом сату указује на лошију прогнозу болесника са СИ и већи mortalитет, у односу на болеснике који имају БСЕ <15 mm; релативни ризик је 2,62; независан од старости, NYHA класе, ЕФ леве коморе или потрошње кисеоника (92).

1.4. Неурохуморална активација и срчана инсуфицијенција

Вазоактивни неурохормонски систем је еволуирао милионима година као примарни покушај да се одржи циркулаторна хомеостаза, када је главни узрок малом минутном волумену срца било смањење волумена плазме због искрварења. Активација симпатичког нервног система повећава контрактилност миокарда, повећава срчану фреквенцију и изазива периферну вазоконстрикцију, те врши регионалну расподелу протока крви, смањујући проток кроз бубреге, спланхничку регију, мишиће и кожу, вршићи венску вазоконстрикцију и брже враћање крви у срце, а све у циљу да би се одржао крвни притисак и проток у срцу и мозгу. Није довољно јасно шта и у ком моменту у току еволуције СИ активира симпатички систем (артеријски или кардиопулмонални рецептори), али је установљена позитивна корелација између степена инсуфицијенције леве коморе (и систолне и дијастолне), са концентрацијом норадреналина у циркулацији.

Симпатичка стимулација као и смањен ренални перфузиони притисак стимулативно делују на продукцију ренина, који претвара ангиотензиноген у ангиотензин I, а овај се под утицајем ACE трансформише у ангиотензин II, који делује директно вазоконстрикторно, а повећава и лучење алдостерона, чиме се повећава волумен течности и натријума у циркулацији. RAAS има сличан еволутивни смисао, односно одржавање притиска и протока кроз виталне органе, али сва његова дејства и интеракције са другим системима нису још познати. Зна се да RAAS стимулише лучење вазопресина, а путем позитивне повратне спреге и активацију симпатичког нервног система.

Атријални натриуретски пептид је директна противтежа RAAS, а активира га повећан волумен течности и притисак у преткоморама.

Иако еволутивно разрађен као користан компензаторни заштитни механизам код искрварења, целокупан вазореактивни неурохуморални механизам у току СИ има штетно дејство, јер повећава периферни отпор, односно накнадно оптерећење (стрес, напрезање срца), а такође повећава и претходно оптерећење због повећаног венског прилива због веноконстрикције, што даље погоршава СИ доводећи до успостављања зачараног круга. Због овога се СИ може сматрати једним патофизиолошким парадоксом, при коме се компензаторни механизми, које она индукује, појављују као штетни фактори у даљој прогресији болести (38).

Интересовање за неурохормоне почиње почетком шездесетих година 20. века. Тада је код болесника са срчаном слабошћу нађен повишен ниво норадреналина у фази одмора, а такође и при напору, уз његову повећану екскрецију у урину.

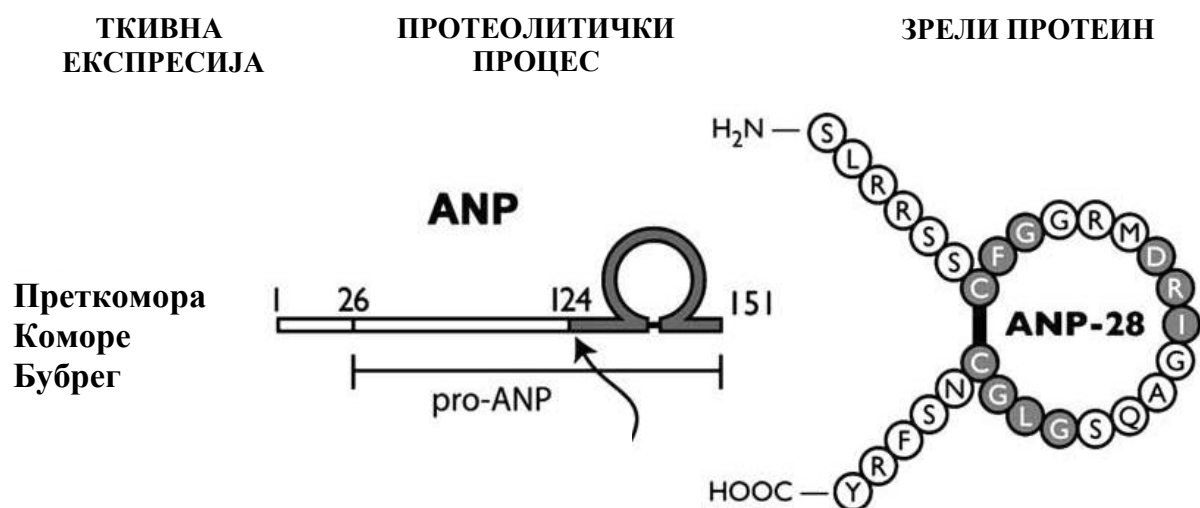
Срце, као ендокрина жлезда, лучи **атријални натриуретски пептид** (атријални натриуретички фактор, А-тип натриуретичког пептида, **ANP**) и **мождани натриуретски пептид** (В-тип натриуретичког пептида, **BNP**). Ови пептиди су у литератури описани пре тридесетак година, а називи су добили по органу из ког су изоловани. За BNP је касније утврђено да се у највећој количини налази у срчаним коморама, тако да назив „*brain natriuretic peptide*“ није одговарајући. Пептиди ANP и BNP су циркулишући хормони са натриуретичким, вазодилаторним, ренин инхибиторним и антимиотичким дејством, односно делују као антагонисти RAA система и симпатичког нервног система. Они су, поред осталог, веома важни регулатори крвног притиска и хомеостазе воде и електролита у организму.

У фамилији натриуретичких пептида налази се и **С-тип натриуретичког пептида (CNP)** и уродилатин. CNP се углавном синтетише у васкуларним ендотелијалним ћелијама и као аутокрини и као паракрини фактор важан је за регулацију васкуларног тонуса; он делује јаче венодилаторно, а слабије дилатира артериоле, међутим његов најважнији ефекат је инхибиција раста миоцита и ћелија ендотела.

Уродилатин је исоформа ANP, локализована у бубрезима и укључена је у локалној реапсорпцији воде и електролита из урина.

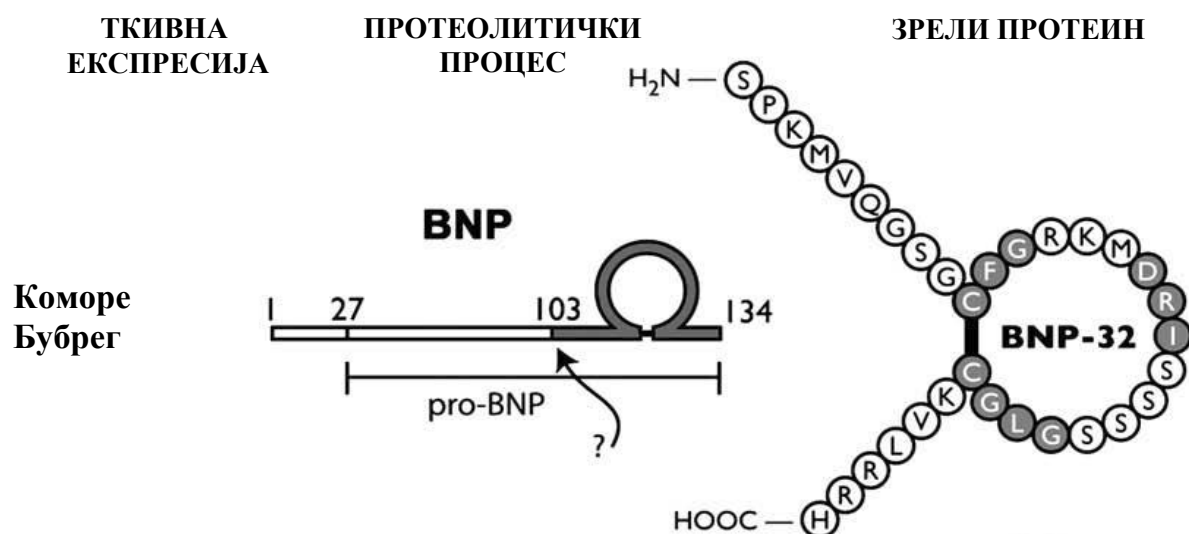
Синтезу перкурсорних прохормона посебно за сваки натриуретски пептид регулишу различити гени. Сви ови пептиди у својој структури садрже ланац од 17 аминокиселина са дисулфидним мостом између два цистеинска остатка. Тај ланац је одговоран за биолошку активност натриуретичких пептида и њихово препознавање од стране рецептора (93).

Атријални натриуретски пептид (ANP) се синтетише као рргоANP (садржи 151 аминокиселину) (**Слика 1**). После одцепљења сигналног пептида, прекурсор рргоANP (126 аминокиселина) се депонује у атријалним гранулама. Повећана тензија преткоморског зида је главни стимуланс за ослобађање рргоANP, који се потом разлаже под утицајем мембранских протеаза (атриопептидазе, корин) на N-терминални рргоANP (NT-ргоANP), који садржи 98 аминокиселина и C-терминални ANP, који садржи 28 аминокиселина. Физиолошки активан хормон је ANP; NT-ргоANP се може разложити на мање фрагменте који имају натриуретичке, диуретичке и вазодилаторне ефекте (94).



Слика 1. Атријални натриуретски пептид (ANP)

Мождани натриуретски пептид (BNP) је откривен од стране *Sudoch*-а у мозгу свиње 1988. године, као супстанца слична преткоморском натриуретичком пептиду- ANP (*ANP like natriuretic peptide*), због чега је и добио назив мождани натриуретски пептид (95). Пар година касније *Mukoyama* са сарадницима доказује да је BNP неурохормон, који се секретује у срцу и да дели исте периферне рецепторе као и ANP (89). Током 1991. године откривено да је његова регулација и синтеза одређана експресијом гена и да се његов највећи део секретује у коморама срца. Хумани BNP ген је лоциран на хромозому 1 и кодира proBNP са 108 аминокиселина као прохормон. Под дејством ензима фурина прохормон proBNP се разлаже на два дела N-терминални неактивни (NT-proBNP), који садржи 76 аминокиселина и физиолошки активан C-терминални пептид (BNP), који садржи 32 аминокиселине (Слика 2). Основне карактеристике BNP-а и NT-proBNP-а приказне су у Табели 2.



Слика 2. Мождани натриуретски пептид (BNP)

КАРАКТЕРИСТИКЕ	BNP	NT-proBNP
Прохормон фрагмент	С-терминални (proBNP 77-108)	N-терминални (proBNP 1-76, pro BNP 1-108)
Молекулска тежина	3,5 kd	8,5 kd
Физиолошка активност	Активан	Неактиван
Механизми разградње	Рецептори; Неутрална ендопептидаза	Непознат; вероватно пасивним проласком кроз многе органе
Полуживот у циркулацији	21 мин	60-120 мин
Стабилност у <i>ин витро</i> условима	24 часа на собној температури	> 3 дана на собној температури

Табела 2. Основне карактеристике BNP-а и NT-proBNP

Натриуретички пептиди се уклањају из циркулације помоћу специфичног рецептора (*natriuretic peptide receptor C*, **NPR-C**). Редослед афинитета према овом рецептору је следећи: ANP>CNP>BNP. Ови рецептори су нарочито заступљени у бубрезима и васкуларном ткиву. Натриуретички пептиди се разграђују и под утицајем једне мембрански везане ендопептидазе (неутрална ендопептидаза-садржи цинк, NEP), до неактивних метаболита. NEP је широко распрострањена у организму, али је највише има у бубрезима, плућима и мозгу. Редослед афинитета за овај ензим: CNP>ANP>BNP. BNP има најмањи афинитет за рецептор као и за NEP, па је његово време полуживота најдуже (20 минута) и око седам пута је дуже од времена ANP (око 3 минута). NT-proANP (око 60 минута) и NT-proBNP (око 1-2 сата) имају дуже биолошко време полуживота у односу на BNP, што објашњава њихове више концентрације код пацијената са хроничном СИ у поређењу са BNP (96).

Основне особине описаних неурохормона приказне су у **Табели 3**.

	ANP	BNP	CNP
Прекурсор са сигналним пептидом	preproANP(1-151)	preproBNP(1-134)	preproCNP (1-126)
Прохормон	proANP(1-126)	proBNP(1-108)	proCNP(1-103)
Циркулишући фрагменти	NT-proANP (proANP 1-98) ProANP 1-30; proANP 31-67; ANP (proANP 99-126)	NT-proBNP (proBNP 1-76); ProBNP 1-108; BNP (proBNP 77-108), BNP 3-32, BNP 7-32	NT-proCNP CNP 1-22 CNP 1-53
Разградња	NPR-C, NEP	NPR-C, NEP	NPR-C, NEP
Полуживот у циркулацији	3 мин	21 мин	3 мин

Табела 3. Основне карактеристике ANP, BNP, CNP

У хроничној СИ неурохуморални систем има важну улогу у прогресији болести (97,98).

Одређивање вредности BNP је значајно у дијагнози и стратификацији ризика пацијента са хроничном СИ и бољи је предиктор mortalитета у односу на норепинефрин или ендотелин 1 (99). *Logeart* је закључио да код пацијената који су хоспитализовани због декомпензације хроничне СИ, вредност BNP пре отпуста је била јак и независан предиктор лоших догађаја након отпуста (100,101).

1.5. Биомаркери у срчаној инсуфицијенцији

Након успешне интеграције натриуретских пептида у клиничку праксу за дијагнозу и лечење срчане инсуфицијенције, истражују се могућности новијих биомаркера који би допунили BNP и његов N-терминални еквивалент (NT-proBNP) и унапредили терапију пацијената са СИ. За напор који се улаже постоји добро образложење: иако су натриуретски пептиди доказали свој значај у дијагностици, прогностици и стратификацији ризика и могу имати улогу у најадекватнијем избору терапије (102), мане натриуретских пептида (висока биолошка варијација, зависност о старосном добу), заједно са вишеструким коморбидитетима код пацијената са СИ који могу утицати на концентрације BNP или NT-proBNP (сепса, бубрежне болести, гојазност) остављају простор за примену нових биомаркера који би унапредили клиничко рад.

1.5.1 Биомаркери оксидативног стреса

Повећан оксидативни стрес последица је дисбаланса између реактивних оксигених супстанци (супероксидни анјон, хидроген пероксид, хидроксилни радикал) и ендогених антиоксидативних одбранбених механизма. Овај дисбаланс може имати утицај на ендотелну функцију али и на патогенезу и прогресију срчане инсуфицијенције (103).

Оксидативни стрес може изазвати некрозу и апоптозу миоцита. Ово је повезано са аритмијама срца, ендотелном дисфункцијом и инактивацијом азот оксида. Запаљење, имуноактивација, активација RAS система и симпатичког нервног система, повећање циркулишућих катехоламина могу повећати оксидативни стрес (104).

С обзиром да је веома тешко мерити реактивне оксигене супстанце директно у хуманој популацији, пронађени су индиректни маркери оксидативног стреса. Ово укључује плазма-оксидишући липопротеин ниске тежине, малондиалдехид, миелопероксидазу, вредности биопирин у урину (оксидативни метаболит билирубина) и вредности изопростана у плазми и урину (105).

Вредности миелопероксидазе (106) и екскреције изопростана корелирају са тежином СИ и представљају независне предикторе mortalитета у срчаној инсуфицијенцији (107). Са повећаном активношћу ксантин оксидазе повећава се и продукција мокраћне киселине. Повећане вредности мокраћне киселине корелишу са хемодинамском нестабилношћу, па су такође независан предиктор лоше прогнозе болесника са срчаном инсуфицијенцијом (108).

1.5.2 Биомаркери ремоделовања екстрацелуларног матрикса

Ремоделовање комора игра важну улогу у прогресији СИ (109). Нормално постоји баланс између металопротеиназа матрикса (протеолитички ензими који разграђују колаген) и ткивних инхибитора металопротеиназа. Повећана синтеза колагена и фиброза редукују срчану и вентрикуларну функцију. Пропептид, проколаген типа I је серумски биомаркер биосинтезе колагена. *Querejeta* и сарадници (110) су доказали да постоји позитивна корелација између вредности проколагена типа I у серуму и фиброзног ткива које је добијено биопсијом срца у пацијента са есенцијалном хипертензијом. *Cicoira* (111) је показао да је вредност проколагена типа III у плазми, у пацијената са СИ, независан предиктор лоших догађаја.

У RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) студији код пацијената са узнапредовалом СИ (112), *Zannad* и сарадници открили су да је примена блокатора алдостерона-спиронолактона била повезана са редукцијом проколагена типа III у плазми и значајним клиничким бенефитом. Примена спиронолактона у пацијената са акутним инфарктом миокарда редукује синтезу колагена у миокарду, што смањује нежељено постинфарктно ремоделовање леве коморе (113).

1.5.3 Биомаркери оштећења миоцита

Током хоспитализације због АСИ, повишен миокардни зидни стрес и повишен енд-дијастолни притисак леве коморе доводе до смањене перфузије миокарда и последичне некрозе миоцита и апоптозе (114). Као последица овог (субклиничког) оштећења миокарда, може доћи до ослобађања тропонина из цитосола кардиомиоцита у циркулацију (115). Тропонин је срчани регулаторни протеин који контролише интеракцију актина и миозина (116).

Тропонински комплекс се састоји од I, T и C комплекса, који се могу пронаћи на актинским филаментима (117). Тропонин C није специфичан маркер срца, међутим тропонини T и I су специфични маркери миокардног оштећења (116) и могу потврдити дијагнозу АЦС-а (118) и процене величину инфаркта (119).

Оштећење миоцита је најчешће последица озбиљне исхемије, али и других облика „стресова“ миокарда (запаљење, оксидативни стрес, неурохормонална активација). Током последње две деценије, протеини миофибрила-срчани тропонини T и I постали су сензитивни и специфични маркери оштећења миоцита, значајни за дијагнозу, стратификацију ризика и лечење пацијената са акутним коронарним синдромом.

Latini и сарадници су применом стандарног узорка, повишен тропонин T открили у 10% пацијената са хроничном СИ, али применом високо сензитивног узорка повишен тропонин T је регистрован у 92% ових пацијената (120). Овако одређиван тропонин T био је удружен са повећаним ризиком смрти.

1.5.4 Нови биомаркери

СТ2 члан је породице рецептора интерлеукина-1; протеин који секретују моноцити због механичког напрезања миоцита (121). Лиганд овог рецептора је интерлеукин 33, који се као BNP ослобађа у „развученим“ и оштећеним миоцитима. Америцки колеџ за кардиологију/Америцка асоцијација за срце (ACC/AHA) недавно је ажурирала водич клиничке праксе и дала препоруку класе IIb за мерење солубилног ST2 (sST2) код АСИ и ХСИ, у циљу процене ризика и прогнозе код пацијената са СИ (122).

У комплетној анализи предиктора једногодишњег морталитета, sST2 је био најјачи биомаркер током *PRIDE* студије, двоструко јачи од NT-proBNP. Ово запажање потврђено је и након 4 године (123). У одвојеној студији (124), пацијенти са повишеним вредностима sST2 и NT-proBNP имали су највећи ризик од смрти у периоду од једне године (>40%). У групи пацијената са узнапредовалом СИ само је sST2 био значајан предиктор смрти или трансплатације у периоду од 90 дана (125). Међу 3428 субјеката Фрамингамске студије (126), повишен ниво sST2 је независно повезан са појавом СИ, кардиоваскуларним догађајима или морталитетом током праћења здравственог стања у просечном временском интервалу од 11 година; ова предиктивна вредност може се објаснити способношћу sST2 да предвиди појаву систолне хипертензије (127).

Недавно је указано на више значајних интеракција између sST2 и терапијских интервенција СИ. Код пацијената са ХСИ, дошло је до пада концентрације sST2 након терапије високим дозама бета-блокатора (128). Терапија Валсартаном, током клиничког испитивања пацијената са СИ, (Val-HeFT) довела је до снижења концентрације sST2 у поређењу са плацебо терапијом (129). *Maisel* и сарадници (130) указали су на терапијску интеракцију између повишеног sST2 и терапије антагонистима минералокортикоида.

Галектин-3 је лектин који је обично присутан у ниским нивоима, али у случајевима повреда или стреса, продукција галектина-3 се повећава. Галектин-3 има вишеструку улогу у адхезији ћелија, запаљењу и фибрози ткива (131). Сходно томе, галектин-3 значајно рефлектује тежину и степен СИ (132). Скорашње студије су потврдиле последичну регулацију галектина-3 код више животињских модела миокардне (133), васкуларне (134) и бубрежне (135) фиброзе и дисфункције. Прва хумана студија која је указала да вредности галектина-3 представљају биомаркер СИ, била је анализа *PRIDE* студије, која је обухватила 209 пацијената са АСИ, галектин-3 се показао као снажнији прогностички маркер 60-дневног mortalитета у поређењу са NT-proBNP (136). Недавно рађена збирна анализа три АСИ студије, показала је да галектин-3 може бити доследан и снажан предиктор mortalитета и рехоспитализација у кратком и средњем року (30-120 дана) (137). Ипак, интеракција са бубрежном функцијом чини се веома значајном (138,139). Повишене концентрације галектина-3 претходе хроничној бубрежној болести у општој популацији (140). Указано је да галектин-3 има снажнију прогностичку вредност код пацијената са оштећеном функцијом бубрега у односу на пацијенте са нормалном бубрежном функцијом (141).

У Фрамингамској студији (3353 пацијената) галектин-3 је био независни предиктор за развој нове СИ и укупног mortalитета током 10 година праћења, и након корекција за BNP и бубрежну функцију (142). Поврх тога, међу старијим особама без икакве кардиоваскуларне болести, повишени нивои галектина-3 независно су повезани са укупним и кардиоваскуларним mortalитетом у периоду од 11 година праћења (143).

Копептин је С-терминални сегмент прохормона аргинин вазопресина (AVP) и стабилан је сурогат маркер за AVP. Копептин је сензитивни маркер прогресије СИ и значајан предиктор укупног mortalитета пацијената са АСИ (144,145). Предиктивна вредност била је приближна С-терминалном ендотелину-1, проатријском натриуретском пептиду (MR-proANP) и BNP. Униваријантном анализом откривено је да серијско мерење копептина може бити независни предиктор mortalитета или трансплатације (145).

II РАДНА ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

2.1 РАДНА ХИПОТЕЗА

На основу дилема и различитих ставова о утицају различитих параметара на предвиђање тока и исхода болести код пацијената хоспитализованих са симптомима и знацима срчане инсуфицијенције постављена је следећа научна хипотеза:

Биомаркери (тропонин, С-реактивни протеин, BNP), ехокардиографски параметри (дијаметар и систолна функција леве коморе, величина и систолни притисак десне коморе), електрофизиолошки параметри (вентрикуларни поремећаји срчаног ритма, варијабилност срчане фреквенце), бубрежна дисфункција, старост болесника и број претходних хоспитализација представљају значајне параметре за прогнозу хоспитализованих болесника са срчаном инсуфицијенцијом.

2.2 ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Из наведене хипотезе постављени су следећи циљеви истраживања:

1. Одредити утицај демографских и клиничких параметара (старосна доб, пол, број претходних хоспитализација, тахикардија, хипотензија, NYHA функционална класа) на предвиђање исхода болесника хоспитализованих због срчане инсуфицијенције.
2. Испитати прогностички значај биомаркера (тропонин Т, С-реактивни протеин, BNP) на учесталост кардиоваскуларних догађаја у болесника хоспитализованих због срчане инсуфицијенције.
3. Одредити утицај ехокардиографских параметара (величина и систолна функција леве коморе, величина и систолни притисак десне коморе) на предвиђање исхода болесника хоспитализованих због срчане инсуфицијенције.
4. Одредити утицај електрофизиолошких параметара (комплексне вентрикуларне аритмије и снижена варијабилност срчане фреквенце) на предвиђање исхода лечења болесника хоспитализованих због погоршања срчане инсуфицијенције.
5. Одредити утицај присутних коморбидитета на предвиђање исхода лечења болесника хоспитализованих због погоршања срчане инсуфицијенције.

III МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Врста студије: Клиничко - проспективна студија.

Испитивање је спроведено у Институту за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања" у времену од 01. јула 2010. године до 01. јула 2013. године и одобрено је од стране Етичког комитета Института за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања".

3.2 Популација и узорковање: Испитивање је обухватило 124 консекутивна болесника оба пола у оквиру неселектоване популације, старости 30-89 година, који су примљени у коронарну јединицу Клинике за Кардиологију Института "Нишка Бања" са симптомима и знацима АСИ. Дијагноза АСИ постављана је на пријему према препорукама Европског удружења за кардиологију (146), а приликом отпуста из болнице дијагноза АСИ морала је бити потврђена. Болесници су током и након хоспитализације били лечени адекватном медикаментном терапијом срчане инсуфицијенције у складу препорука водича за дијагнозу и терапију хроничне срчане инсуфицијенције Европског удружења кардиолога (146).

3.2.1 Критеријуми за неукључивање:

- ⇒ пацијенти са доказаном малигном болешћу,
- ⇒ пацијенти који учествују у неком другом клиничком испитивању новог или постојећег лека,
- ⇒ пацијенти којима је у периоду праћења неопходан већи хируршки захват у пределу груди или на срцу (бај пас коронарне артерије, перкутана интервенција, операција валвула, трансплантација срца или механичка потпора),
- ⇒ пацијенти са акутним коронарним синдромом, без симптома и знакова СИ,
- ⇒ пацијенти са озбиљним психијатријским обољењима,
- ⇒ пацијенти са историјом злоупотребе дрога или алкохола,
- ⇒ трудноћа,
- ⇒ пацијенти са акутном бубрежном инсуфицијенцијом или су на хроничном програму дијализе,
- ⇒ пацијенти са преживелим ЦВИ у претходна 3 месеца и
- ⇒ пацијенти који нису потписали писани пристанак за учешће у студији.

3.2.2 Груписање испитаника за потребе анализа вршено је према полној структури, коморбидитетима, рехоспитализацији и смртном исходу.

3.3 Методе: Непосредно по пријему у болницу извршен је клинички преглед болесника (анамнеза и клинички преглед, антропометријска мерења, регистровање крвног притиска и анализа стандардног електрокардиограма), анализа узрока акутног попуштања срца, преципитирајућих фактора и клиничка презентација АСИ.

Током болничког лечења свим испитаницима урађена су следећа испитивања и анализе:

- Клинички преглед,
- Мерење телесне тежине, телесне висине и израчунавање Body mass index-а (BMI),
- Мерење вредности срчане фреквенце, систолног и дијастолног крвног притиска у миру,
- Стандарни електрокардиограм,
- Рентгенски преглед срца и плућа (кардиоторакални индекс),
- Основне лабораторијске анализе (крвна слика, гликемија, липидограм, уреа, кретаинин, укупни билирубин, трансаминазе, натријум и калијум),
- Одређивање вредности биомаркера (Тропонин Т, BNP и hsC-реактивни протеин),
- НИНА функционална класа,
- Ехокардиографски преглед (енддијастолни дијаметар леве коморе, ендсistolни дијаметар леве коморе, ејекциона фракција леве коморе, величина и систолни притисак десне коморе) и
- 24-часовни Холтер мониторинг (учесталост и комплексност вентрикуларних аритмија, као и параметри варијабилности срчане фреквенције).

Из анамнезе и физичког прегледа анализирани су старост болесника, пол, трајање болести, број претходних хоспитализација, главне тегобе, фактори ризика за кардиоваскуларне болести, присуство других болести и етиологија срчане инсуфицијенције (вишегодишња хипертензија, дилатантна кардиомиопатија или коронарна болест).

Након отпуста из болнице пацијенти су праћени годину дана. Током овог периода праћена је врста и учесталост кардиоваскуларних догађаја (погоршање срчане инсуфицијенције, исхемија миокарда, некроза миокарда, мождани инсульт), укључијући и смртни исход.

Сви важнији лекови за које је доказан користан ефекат у лечењу СИ били су у високом проценту прописивани болесницима у току хоспитализације, при отпусту из болнице и у периоду праћења.

3.3.1 Анамнестички подаци и клинички преглед

Детаљни анамнестички подаци узимани су према протоколу истраживања, директно од болесника и из њихових историја болести и налаза. Обавезан клинички преглед садржао је неколико поступака. Мерење срчане фреквенце и крвног притиска рађено је у седећем положају, након краћег одмора у току рутинског клиничког прегледа. Мерење крвног притиска вршено је на надлактици леве или десне руке (где су вредности биле веће), а узимана је средња вредност из најмање три узастопна мерења.

3.3.2 Анализа присуства фактора ризика

На основу анамнезе и медицинске документације анализирано је присуство променљивих и непроменљивих фактора ризика за кардиоваскуларне болести: хипертензија, гојазност, хиперлипидемија, пушење, пол и старосно доба. Хипертензија је дефинисана на основу анамнестичких података, медицинске документације, измерених вредности систолног крвног притиска преко 140 mmHg и дијастолног крвног притиска преко 90 mmHg, или узимања антихипертензивних лекова. Испитаници са вредностима укупног холестерола преко 5,0 mmol/l и/или триглицерида преко 1,7 mmol/l, или који су узимали хиполипемичку терапију су детерминисани да имају хиперлипидемију. Присуство дијабетес мелитуса је потврђено на основу анамнестичких података, медицинске документације, измерених повишених вредности гликемије наше, или узимања оралних хипогликемика или инсулинске терапије. У категорију особа са прекомерном телесном тежином су сврстани испитаници са $BMI \geq 25$ и преко 30 kg/m² као гојазне особе. Верификовано је присуство активног, или ранијег пушења.

3.3.3 Рентгенски преглед срца и плућа

Рентгенски преглед срца и плућа рађен је на апарату *Philips superior* и свим болесницима је одређиван торакокардијални индекс, као количник дужине базалног пречника грудног коша и дужине пречника ширине срчане сенке.

3.3.4 Ехокардиографски преглед

Током првих 48 сати хоспитализације свим болесницима урађен је ехокардиографски преглед на апарату марке *My lab 60*, сондом од 2,5 MHz. Сва испитивања урадила су два искусна кардиолога у складу са препорукама Европског удружења за ехокардиографију. Преглед је извршен у парастерналном уздужном и попречном пресеку као и апикалном положају сонде, при том користећи пресек са четири и две срчане шупљине. При прегледу је регистрован и митрални проток пулсним доплером из апикалног пресека четири срчане шупљине, при чему је запремински узорак постављан у тачки максимално отворених митралних валвула и континуирани у положају регистравања митралног и аортног протока. Приликом извођења ехокардиографског прегледа регистровани су следећи параметри: енддијастолни дијаметар леве коморе (ЕДД) у (mm), ендсistolни дијаметар леве коморе (ЕСД) у (mm), величина леве преткоморе (ЛП) у (mm), Е зубац и А зубац. Ејекциона фракција је одређивана методом по *Simpson-у*, дијаметар ДК у (mm) стандардним ехокардиографским мерењем М-модом, а вредност систолног притиска у десној комори (СПДК) континуираним Доплером на нивоу трикуспидне валвуле.

3.3.5 Антропометријска мерења

Антропометријска мерења су обухватила мерење телесне тежине (ТТ) и телесне висине (ТВ) код свих испитаника, да би се добио увид у стање њихове ухрањености/гојазности.

Мерење телесне тежине и висине је урађено одмах по пријему, у лаганој одећи, без обуће, на електронској ваги са висинометром, марке *Shollex, Србија*.

Израчунавање индекса телесне масе BMI (kg/m^2) вршено је као количник телесне масе (kg) и квадрата телесне висине (m^2), а процена степена ухрањености/гојазности на основу критеријума Светске здравствене организације (WHO) из 1998 године (147).

3.3.6 Електрокардиографија

У свих болесника је урађен дванаестоканални EKG на апарату марке *Cardiovit AT-2 plus, Schiller, Швајцарска*, који је детаљно анализиран у смислу постојања: ST елевације, ST депресије више од 1 mm, поремећаја срчаног ритма и спровођења (атријалне фибрилације, коморски поремећаји ритма, AV блок II–III степена), присуство блока леве гране (БЛГ), ширина QRS комплекса и дужина QTC интервала у msec.

3.3.7 Лабораторијска испитивања

Анализа лабораторијских параметара урађена је у Лабораторији Института "Нишка Бања". Стандардне лабораторијске анализе, као и анализе специфичних биомаркера (BNP, TnI и hsCRP), извршене су у прва 24 сата по пријему. Узорци венске крви узимани су ујутру, наште, након осмочасовног ноћног одмора и без исхране, из кубиталне вене, у седећем положају.

Биохемијска испитивања урађена су на анализатору *HumaStar 600 System, Human, Wiesbaden, Немачка*. Нормалне вредности лабораторије за поједине биохемијске параметре су следеће:

- ⇒ Глукоза 4,1 - 6,4 mmol/l,
- ⇒ Уреа 1,7 - 8,3 mmol/l,
- ⇒ Креатинин 45-120 $\mu\text{mol/l}$,
- ⇒ Аланин-аминотрансфераза (АЛТ) 25 - 41 U/l,
- ⇒ Аспартат-амиотрансфераза (АСТ) 25 - 40 U/l,
- ⇒ Укупни холестерол (TC) 3,89 - 5,16 mmol/l,
- ⇒ Триглицериди (TG) 0,5 - 1,9 mmol/l,
- ⇒ HDL холестерол 0,7 - 1,7 mmol/l,
- ⇒ Мокраћна киселина (acid uric) 155 - 430 mmol/l,
- ⇒ Натријум (Na) 135 - 150 mmol/l и
- ⇒ Калијум (K) 3,6 - 5,5 mmol/l.

Клиренс креатинина (ClCre) је одређиван према *Cockroft-Gault*-овој формули.

Код мушкараца: Клиренс креатинина (ml/min) = $140 - \text{старост (год.)} \times \text{телесна маса (kg)} / 0,814 \times \text{C креатинин (серум) } (\mu\text{mol/l})$. Код жена је уведен корекциони фактор 0,85 (148).

Концентрација LDL холестерола је одређивана *Friedewald*-овом формулом:

$\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - (\text{TG}/2,2)$, у случају да су вредности $\text{TG} < 4,5 \text{ mmol/l}$.

Нормалне вредности LDL-холестерола су биле у распону од 2,1-3,9 mmol/l (149).

Одређивање атерогених индекса обухватило је израчунавање односа TC/HDL-C, "nonHDL" = $\text{TC} - \text{HDL-C}$, $(\text{TC} - \text{HDL-C}) / \text{HDL-C}$ и $\text{LDL-C} / \text{HDL-C}$, на основу препорука NCEP ATP III водича (150).

Високосензитивни С-реактивни протеин (hs-CRP) је одређиван на анализатору *HumaStar 180 System, Human, Wiesbaden, Nemačka*. Коришћена је ELISA метода, „sandwich“ тип, која се базира на апсорптивној имобилизацији анти-CRP антитела из чвртсе фазе и њиховом везивању са CRP-ом из серума. CRP је детектован преко секундарних антитела против CRP-а, обележених ензимом-пероксидазом. Мерења су урађена при нижем опсегу концентрације (1-27 mg/l) и вишем опсегу концентрација (18.5-500 mg/ml), а референтне вредности за hs-CRP су 1-5 mg/l.

Мождани натриуретски пептид (BNP), односно његов фрагмент (8-29), одређиван је на апарату *Elysis Uno, Human, Wiesbaden, Nemačka*. Коришћена је ELISA метода за квантитативно одређивање BNP-фрагмената у биолошким течностима, са сетом реагенса и произвођача, *Biomedica Gruppe, Wien, Austrija*. Граница детекције је 5,0 pg/ml, а референтне вредности за BNP су 0 - 2400 pg/ml.

Тропонин I (TnI) је одређиван на апарату *Elysis Uno, Human* и коришћена је ELISA метода за квантитативно одређивање срчаног тропонина у серуму. Мерења су урађена при концентрацији 30 pg/ml, а референтне вредности за TnI су 0 - 1,30 ng/ml.

Хематолошке анализе одређиване су на апарату *Celly*, произвођача *Biocode Hycel, Le Rheu Cedex, Francuska*. Референтне вредности појединих хематолошких анализа су следеће:

- ⇒ Број еритроцита $3,5 - 6,0 \times 10^{12} / \text{l}$,
- ⇒ Број леукоцита $4,0 - 10,0 \times 10^9 / \text{l}$,
- ⇒ Број тромбоцита $110 - 410 \times 10^9 / \text{l}$,
- ⇒ Хематокрит 0,32 - 0,54 и
- ⇒ Хемоглобин 110-165 g/l.

Узорци крви за анализу натриуретских пептида узимани су ујутру, наشته, након ноћног одмора и без исхране након 8 сати, из кубиталне вене, у седећем положају, након 15 минута одмора.

3.3.8 24-часовни Холтер мониторинг

Током болничког лечења свим болесницима урађен је и 24-часовни Холтер мониторинг на апарату *Del Mar* и анализирана је учесталост и комплексност вентрикуларних аритмија, као и параметри варијабилности срчане фреквенције.

3.3.9 Статистичка обрада података

Прикупљени подаци су верификовани од стране аутора, кодирани и унети у формирану базу података (писана и електронска форма у Exel-у и SPSS-у). Добијени резултати су обрађени, табеларно и графички приказани. Статистичка обрада података вршена је дескриптивном и аналитичком методом. Дескриптивном методом за непрекидне (континуиране) променљиве су одређивани статистички параметри: аритметичка средина ($\bar{X}$), стандардна девијација (SD), минимална (Min) и максимална (Max) вредност, коефицијент варијације (Cv) и 95% интервал поузданости (95% CI), а за категоријске (квалитативне) променљиве учесталост и проценат (%). Средње вредности параметара су приказане као аритметичка средина $\bar{X} \pm SD$. Провера нормалности расподеле (дистрибуције) континуираних променљивих вршена је *Kolmogorov-Smirnov*-им тестом. За тестирање разлике средњих вредности у две/више група коришћен је *Студент t*-тест/анализа варијансе (ANOVA) са *Post-Hoc* тестом вишеструких поређења (за нормалну дистрибуцију) и непараметарски *Mann-Whitney/Kruskal-Wallis* test. За одређивање учесталости и процентуалне заступљености код квалитативних променљивих и одређивање статистичке значајности разлика апсолутних фреквенција коришћен је χ^2 -тест. Индетификација предиктора једногодишњег преживљавања/морталитета и фактора ризика за рехоспитализације вршена је помоћу (уни)мултиваријантне *Сох*-ове регресионе анализе. Анализа преживљавања међу испитиваним групама у односу на присуство коморбидитета, НИНА класификацију и рехоспитализације вршена је *Kaplan-Meier*-овом методом.

За испитивање међусобне повезаности променљивих коришћен је *Pearson*-ов коефицијент линеарне корелације (за нормалну дистрибуцију података) и *Spearman,s*-ов коефицијент корелације (када није испуњен услов за линеарну корелацију).

Испитивање биомаркера (BNP, TnI и CRP) и СПДК, као предиктора морталитета, вршено је помоћу ROC-криве одређивањем површине испод криве AUROC (*Area Under Receive Operating Characteristic Curve*) и статистичке значајности за $p < 0,05$. За граничну вредност (*cut-off*) узета је вредност за оптималан производ специфичности и сензитивности.

Све статистичке анализе вршене су за ниво статистичке значајности $p < 0,05$.

За статистичку анализу коришћен је програм SPSS Statistics version 20.0.

Величина студијског узорка је $N=124$ испитаника, уз услов $\alpha=0,05$; интервала поверења 95%, стандард. величине ефекта $E/S=0,57$ и снаге студије $P=0,80$ (програм *G*Power3.0-Faul* 2010).

IV РЕЗУЛТАТИ

4.1 Карактеристике испитиване групе и резултати у односу на пол

У истраживање је укључено 124 пацијента: 76 (61,30%) пацијената мушког пола (М) и 48 (38,70%) пацијената женског пола (Ж), старости од 30 до 89 година (просечна старост $70,69 \pm 9,76$ година). Пацијенти женског пола су знатно старији од пацијената мушког пола (Табела 4).

Табела 4. Демографске и клиничке карактеристике испитиване групе (и према полу)

КАРАКТЕРИСТИКА	УКУПНО (N=124)	Мушки (N=76)	Женски (N=48)	t	p
Старост (год.)	70,69 $\pm$ 9,76	68,91 $\pm$ 10,30	73,50 $\pm$ 8,19	2,748	0,007
Трајање СИ (год.)	2,82 $\pm$ 3,02	2,90 $\pm$ 3,41	2,70 $\pm$ 2,31	0,388	0,699
Број претходних хоспитализација	1,80 $\pm$ 1,84	1,87 $\pm$ 1,91	1,69 $\pm$ 1,75	0,541	0,590
ВМИ (kg/m ²)	27,41 $\pm$ 4,88	27,03 $\pm$ 4,10	28,01 $\pm$ 5,91	1,004	0,319

Трајање СИ и број претходних хоспитализација је уједначен у односу на пол ($p > 0.05$).

У обе групе пацијената (М/Ж) већина има декомпензацију (71,05%/56,25%), знатно мање остала стања СИ (Табела). По учесталости следи едем плућа (14,47%/22,92%), затим хипертензивна СИ (7,89%/10,42%), АКС/СИ (5,26%/10,42%) и код мушкараца кардиогени шок (1,30%) (Табела 5). Не постоји значајна разлика учесталости свих стања СИ према полу ($p > 0,05$).

Табела 5. Класификација СИ у односу на пол

Класификација СИ	УКУПНО N=124	Мушки N=76	Женски N=48	χ^2	p
Декомпензација	81(65,32)	54 (71,05)	27 (56,25)	2.230	0.135
Едем плућа	22 (17,74)	11 (14,47)	11 (22,92)	0.917	0.338
Хипертензивна СИ	11 (8,87)	6 (7,89)	5 (10,42)	0.025	0.875
АКС/СИ	9 (7,26)	4 (5,26)	5 (10,42)	0.521	0.470
Кардиогени шок	1 (0,81)	1 (1,30)	0	0.000	0.613

Погоршање стања је било код 87 пацијената (70.16%) и то код 65,80% мушкараца и 77,10% жена (Табела 6), али између њих није било разлике у погоршању стања ($p > 0,05$).

Табела 6. Погоршање у односу на пол

ПОГОРШАЊЕ	Мушки N=76	Женски N=48	χ^2	P
Новонастали	26 (34,20)	11 (22,90)	1,294	0,255
Погоршање	50 (65,80)	37 (77,10)		

Ниво хемоглобина и вредности хематокрита су значајно више код мушкараца у односу на жене ($p < 0,01$), као и број еритроцита, ГФР и вредности acidum uricum ($p < 0,05$), док је гликемија значајно већа код жена ($p < 0,05$). Нема значајне разлике вредности осталих општих биохемијских параметара (Табела 7).

Табела 7. Општи биохемијски параметри у односу на пол

ПАРАМЕТАР	Мушки N=76	Женски N=48	t	P
Број еритроцита ($\times 10^{12}/l$)	4,48 $\pm$ 0,65	4,19 $\pm$ 0,63	2,533	0,013
Хемоглобин (g/L)	132,82 $\pm$ 18,79	121,85 $\pm$ 19,10	3,133	0,002
Хематокрит	0,38 $\pm$ 0,06	0,34 $\pm$ 0,06	2,761	0,007
Број леукоцита ($\times 10^9/l$)	9,80 $\pm$ 4,70	10,80 $\pm$ 5,03	1,115	0,268
Број тромбоцита ($\times 10^9/l$)	240,22 $\pm$ 67,94	266,46 $\pm$ 99,87	1,601	0,114
Уреа (mmol/L)	8,45 $\pm$ 4,17	8,84 $\pm$ 5,40	0,415	0,679
Креатинин (mmol/L)	121,62 $\pm$ 45,83	113,13 $\pm$ 64,90	0,789	0,432
ГФР (ml/min/1.73 m ²)	65,33 $\pm$ 29,14	53,79 $\pm$ 25,54	2,319	0,022
Acidum uricum (mmol/l)	495,61 $\pm$ 165,66	436,19 $\pm$ 142,76	2,119	0,036
АСТ (U/l)	37,85 $\pm$ 27,54	39,12 $\pm$ 22,82	0,280	0,780
АЛТ (U/l)	33,00 $\pm$ 23,48	30,85 $\pm$ 24,51	0,482	0,631
Гликемија (mmol/L)	6,97 $\pm$ 2,82	8,56 $\pm$ 3,94	2,436	0,017
Na (mmol/L)	141,42 $\pm$ 4,35	151,52 $\pm$ 5,13	0,112	0,911
K (mmol/L)	4,61 $\pm$ 0,72	4,62 $\pm$ 0,94	0,019	0,985

У липидном статусу не постоји статистички значајна разлика у односу на пол (Табела 8). Липидни статус код оба пола је у границама нормалних референтних вредности, сем HDL-холестерола код женског пола ($HDL < 1,29$ mmol/L), што се одражава и на повећање вредности атероиндекса у благо повишеном ризику, али статистички није значајно.

Табела 8. Липидни статус у односу на пол

Параметар	Мушки N=76	Женски N=48	t	p
TC (mmol/L)	4,56±1,40	4,72±1,27	0,629	0,531
LDL (mmol/L)	2,94±1,11	3,10±1,05	0,791	0,431
HDL (mmol/L)	1,07±0,35	1,12±0,35	0,793	0,430
TG (mmol/L)	1,49±1,03	1,29±0,54	1,399	0,164
Атероиндекси				
TC/HDL	4,51±1,32	4,39±1,18	0,488	0,626
nonHDL (mmol/L)	3,50±1,23	3,60±1,09	0,484	0,629
(TC-HDL)/HDL	3,51±1,33	3,40±1,18	0,488	0,626
LDL/HDL	2,91±1,04	2,88±1,02	0,156	0,876

У испитиваној популацији најчешћи коморбидитет је хипертензија, присутна код 76,30% мушкараца и 77,10% жена, даље према учесталости: инфаркт миокарда (46,10%/47,90%), ангина пекторис (42,10%/54,20%), ДМ (35,50%/45,80%), ХБИ (32,90%/35,40%) и ПАБ (34,20%/41,70%), док је учесталост осталих коморбидитета мања (Табела 9).

Присуство ХОБП код жена је значајно веће ($p < 0,05$), док разлике учесталости осталих коморбидитета у односу на пол нису статистички значајне ($p > 0,05$).

Табела 9. Присуство коморбидитета у односу на пол

ПАРАМЕТАР	Мушки N=76	Женски N=48	χ^2	p
ХТА	58 (76,30)	37 (77,10)	0,010	0,922
ХБИ	25 (32,90)	17 (35,40)	0,009	0,925
ЦВИ	14 (18,40)	5 (10,40)	0,901	0,342
ИМ	35 (46,10)	23 (47,90)	0,041	0,839
АП	32 (42,10)	26 (54,20)	1,269	0,260
ПАБ	26 (34,20)	20 (41,70)	0,418	0,518
ДМ	27 (35,50)	22 (45,80)	0,912	0,340
ХОБП	16 (21,10)	21 (43,80)	6,196	0,013
Алкохолизам	16 (21,10)	16 (33,30)	1,720	0,131
Lezio hepatis	19 (25,00)	8 (16,70)	0,760	0,383
Аритмија	22 (28,90)	21 (43,80)	2,230	0,093
Депресија	18 (23,70)	15 (33,30)	0,518	0,472

Вредности већине кардиолошких параметара су уједначене у односу на пол (Табела 10) и не постоје статистички значајне разлике ($p>0,05$).

Табела 10. Кардиолошки параметри

ПАРАМЕТАР	Мушки N=76	Женски N=48	t	p
СФ (/min)	95,67±25,36	95,88±25,50	0,043	0,965
СКП (mmHg)	135,13±29,13	137,29±35,26	0,355	0,724
ДКП (mmHg)	80,26±15,60	84,48±19,90	1,246	0,216
ЕФ (%)	31,32±11,44	33,44±11,66	0,995	0,322
ДДЛК (mm)	63,50±9,88	64,06±10,53	0,297	0,767
СДЛК (mm)	47,07±10,83	47,58±12,16	0,241	0,810
СПДК (mmHg)	42,18±14,36	45,13±13,95	1,130	0,261
ЛП (mm)	50,96±8,36	52,44±8,35	0,959	0,340
Фибрилација преткомора	0,63±0,49	0,50±0,50	1,434	0,155
БЛГ	0,41±0,50	0,31±0,47	1,081	0,282
QTC-интервал (msec)	420,92±72,37	431,29±77,05	0,747	0,457
QRS-комплекс (msec)	90,79±24,25	92,60±24,42	0,404	0,687
Lowp-класификација	2,99±1,25	2,92±1,01	0,344	0,732

Дијастолна дисфункција је утврђена код 53 (69,7%) мушкарца и 40 (83,3%) жена ($p>0,05$). Хипотензија на пријему је утврђена код 8 (10,50%) мушкараца и 10 (20,80%) жена ($p>0,05$).

На пријему (Табела 11) већина испитаника без обзира на пол имала је NIHA III (59,20%/64,60%), затим NIHA IV (27,60%/20,80%) и NIHA II (13,20%/14,60%).

Табела 11. NIHA класификација на пријему и отпусту у односу на пол

	NIHA	Мушки N=76	Женски N=48	χ^2	p
Na prijemu	I	0	0	0,726	0,696
	II	10 (13,20)	7 (14,60)		
	III	45 (59,20)	31 (64,60)		
	IV	21 (27,60)	10 (20,80)		
Na otpustu	I	17 (22,40)	9 (18,80)	1,512	0,680
	II	34 (44,70)	25 (52,10)		
	III	18 (23,70)	8 (16,70)		
	IV	7 (9,20)	6 (12,50)		

На отпуста већина испитаника је имала НИНА II (44,70%/52,10%). Повећање у односу на пријем било је и код испитаника са НИНА I (22,40%/18,80%), док се смањила учесталост НИНА III (23,70%/16,70%) и НИНА IV (9,20%/12,50%). Није утврђена значајна разлика учесталости НИНА различитих нивоа у односу на пол на пријему и отпуста ($p>0,05$).

Већина испитаника (100,00%/97,90%) су примали диуретике (Табела 12), затим према учесталости бета блокаторе (92,10%/97,90%) и АСА (76,30%/79,20%). Статини и Плавикс су се значајно чешће примењивали код жена ($p<0,05$), док се остала терапија скоро равномерно примењивала код оба пола.

Табела 12. Терапија у односу на пол

ПАРАМЕТАР	Мушки N=76	Женски N=48	χ^2	P
Бета блокатори	70 (92,10)	47 (97,90)	0,934	0,334
Диуретици	76 (100,00)	47 (97,90)	0,054	0,816
АРБ	3 (3,90)	0	0,630	0,427
Кардиогликозиди	40 (52,60)	17 (35,40)	2,851	0,091
Статини	30 (39,50)	30 (62,50)	5,358	0,021
АСА	58 (76,30)	38 (79,20)	0,022	0,881
Антикоагулантна th	56 (73,70)	33 (68,80)	0,152	0,697
Амиодарон	35 (46,10)	22 (45,80)	0,001	0,981
Нитрати	19 (25,00)	17 (35,40)	1,085	0,298
Са анатгонисти	13 (17,10)	5 (10,40)	0,590	0,442
Плавикс	11 (14,50)	15 (31,30)	4,035	0,045
АСЕ	49 (64,50)	36 (75,00)	1,063	0,302

Вредности BNP, Tnl и hsCRP су више код мушкараца него код жена, али нема статистички значајне разлике ($p>0,05$). Концентрација hsCRP је повећана код оба пола (Табела 13).

Табела 13. Параметри BNP, Tnl и CRP у односу на пол

ПАРАМЕТАР	Мушки N=76	Женски N=48	t	P
BNP (pg/ml)	915,29±507,22	896,62±533,63	0,193	0,847
Tnl (ng/ml)	2,20±8,63	0,98±2,37	1,161	0,249
hsCRP (mg/l)	14,77±18,14	11,84±8,74	1,202	0,232

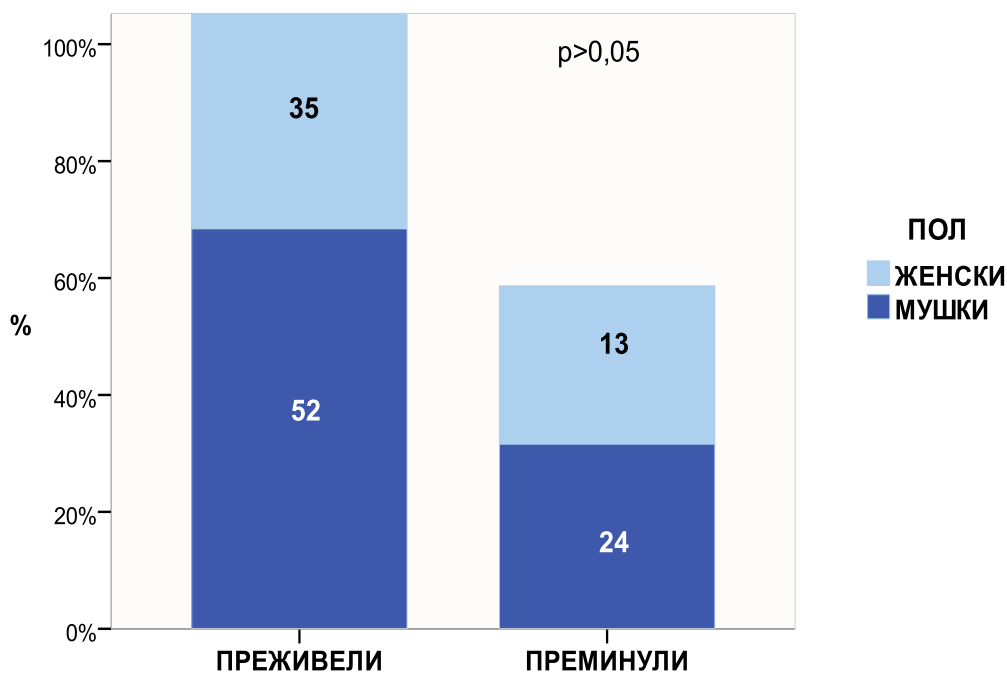
Скоро трећина испитаника (32,30%) није имала рехоспитализације. Највише је имало једну (38,70%), затим две (23,40%), три (4,80%) и четири рехоспитализације (0,80%). Број рехоспитализација се значајно не разликује у односу на пол (**Табела 14**).

Просечно време до рехоспитализације било је код мушкараца $6,35 \pm 3,82$ месеци, а код жена $7,64 \pm 3,90$ месеци (мин-мах 1-12 месеци), што није статистички значајно ($p > 0,05$).

Табела 14. Број рехоспитализација у односу на пол

БРОЈ РЕХОСПИТАЛИЗАЦИЈА	Укупно N=124	Мушки N=76	Женски N=48	χ^2	P
Без	40 (32,30)	23 (30,30)	17 (35,40)	0,16	0,426
Једна	48 (38,70)	31 (40,80)	17 (35,40)	0,25	0,432
Две	29 (23,40)	19 (25,00)	10 (20,80)	0,10	0,413
Три	6 (4,80)	2 (2,60)	4 (8,30)	1,02	0,306
Четири	1 (0,80)	1 (1,30)	0	-	-

Током годину дана преминуло је 37 (29,80%) пацијената; 24 (31,60%) мушкарца и 13 (27,10%) жена (**Графикон 1**). Утврђено је да не постоји статистички значајна разлика учесталости смртог исхода у односу на пол ($p > 0,05$).



Графикон 1. Смртни исход у односу на пол

4.2 Резултати у односу на рехоспитализацију

Током годину дана 84 испитаника (67,70%) је имало једну или више рехоспитализација.

У односу на рехоспитализације код свих карактеристика (**Табела 15**) није било статистички значајне разлике ($p>0,05$).

Табела 15. Демографске и клиничке карактеристике у односу на рехоспитализације

КАРАКТЕРИСТИКА	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	t	p
Старост	70,42±9,26	71,25±10,85	0,418	0,677
Трајање СИ	2,73±2,92	3,01±3,26	0,450	0,654
Број претходних хоспитализација	1,79±1,77	1,83±2,01	0,106	0,916
ВМИ	27,64±4,74	26,92±5,19	0,747	0,457

Према класификацији СИ (**Табела 16**) у обе групе пацијената са/без рехоспитализације, већина има декомпензацију (60,7%/75,0%), затим према учесталости следи едем плућа (19%/15%), хипертензивна СИ (10,7%/5,0%), АКС/СИ (8,3%/5,0%) и код пацијената са рехоспитализацијом кардиогени шок (1,2%).

У односу на рехоспитализације не постоји значајна разлика учесталости различитих стања ($p>0,05$).

Табела 16. Класификација СИ у односу на рехоспитализације

КЛАСИФИКАЦИЈА СИ	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	χ^2	p
Декомпензација	51 (60,70)	30 (75,00)	1,851	0,174
Едем плућа	16 (19,00)	6 (15,00)	0,090	0,764
Хипертензивна СИ	9 (10,70)	2 (5,00)	0,502	0,479
АКС/СИ	7 (8,30)	2 (5,00)	0,089	0,765
Кардиогени шок	1 (1,20)	0	-	-

Погоршање је било присутно код укупно 59 (70,2%) пацијената са рехоспитализацијом и 28 (70,0%) пацијената без рехоспитализације, што није статистички значајно (**Табела 17**).

Табела 17. Погоршање у односу на рехоспитализације

ПОГОРШАЊЕ	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	χ^2	p
Новонастали	25 (29,80)	12 (30,00)	0,001	0,978
Погоршање	59 (70,20)	28 (70,00)		

Концентрација урее је значајно већа код пацијената који нису имали рехоспитализације ($p < 0,05$). Вредности осталих општих биохемијских параметара (Табела 18) не разликују се значајно у односу на рехоспитализације ($p > 0,05$).

Табела 18. Општи биохемијски параметри у односу на рехоспитализације

ПАРАМЕТАР	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	t	p
Број еритроцита ($\times 10^{12}/l$)	4,35 $\pm$ 0,65	4,40 $\pm$ 0,66	0,368	0,714
Хемоглобин (g/L)	128,83 $\pm$ 19,14	128,03 $\pm$ 20,72	0,208	0,836
Хематокрит	0,37 $\pm$ 0,06	0,36 $\pm$ 0,07	0,443	0,659
Број леукоцита ($\times 10^9/l$)	9,99 $\pm$ 4,60	10,61 $\pm$ 5,33	0,634	0,528
Број тромбоцита ($\times 10^9/l$)	246,81 $\pm$ 80,48	257,88 $\pm$ 86,86	0,679	0,499
Уреа (mmol/L)	7,98 $\pm$ 4,23	9,92 $\pm$ 5,29	2,039	0,046
Креатинин (mmol/L)	116,59 $\pm$ 49,51	122,00 $\pm$ 62,71	0,478	0,634
ГФР (ml/min/1.73 m ²)	63,00 $\pm$ 29,46	56,37 $\pm$ 25,32	1,291	0,200
Acidum uricum (mmol/l)	471,77 $\pm$ 167,96	474,38 $\pm$ 141,27	0,090	0,928
АСТ (U/l)	40,58 $\pm$ 28,50	33,63 $\pm$ 18,06	1,646	0,102
АЛТ (U/l)	33,45 $\pm$ 26,00	29,46 $\pm$ 18,38	0,982	0,329
Гликемија (mmol/L)	7,87 $\pm$ 3,69	7,00 $\pm$ 2,55	1,524	0,130
Na (mmol/L)	142,02 $\pm$ 4,49	140,28 $\pm$ 4,80	1,935	0,057
K (mmol/L)	4,59 $\pm$ 0,79	4,66 $\pm$ 0,86	0,427	0,671

У липидном статусу (**Табела 19**) не постоји статистички значајна разлика у односу на рехоспитализације ($p>0,05$). Липидни статус је код обе групе пацијената у границама нормалних референтних вредности.

Табела 19. Липидни статус у односу на рехоспитализације

ПАРАМЕТАР	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	t	p
TC (mmol/L)	4,72±1,37	4,43±1,29	1,134	0,260
LDL (mmol/L)	3,04±1,09	2,91±1,08	0,634	0,528
HDL (mmol/L)	1,09±0,37	1,09±0,32	0,006	0,996
TG (mmol/L)	1,50±1,01	1,24±0,44	1,981	0,050
Атероиндекси				
TC/HDL	4,57±1,26	4,25±1,28	1,304	0,196
nonHDL (mmol/L)	3,63±1,17	3,34±1,17	1,285	0,203
(TC-HDL)/HDL	3,57±1,26	3,25±1,28	1,304	0,196
LDL/HDL	2,95±0,99	2,79±1,10	0,744	0,459

Учесталост свих коморбидитета (**Табела 20**) се не разликује значајно у односу на рехоспитализације ($p<0,05$).

Табела 20. Присуство коморбидитета у односу на рехоспитализације

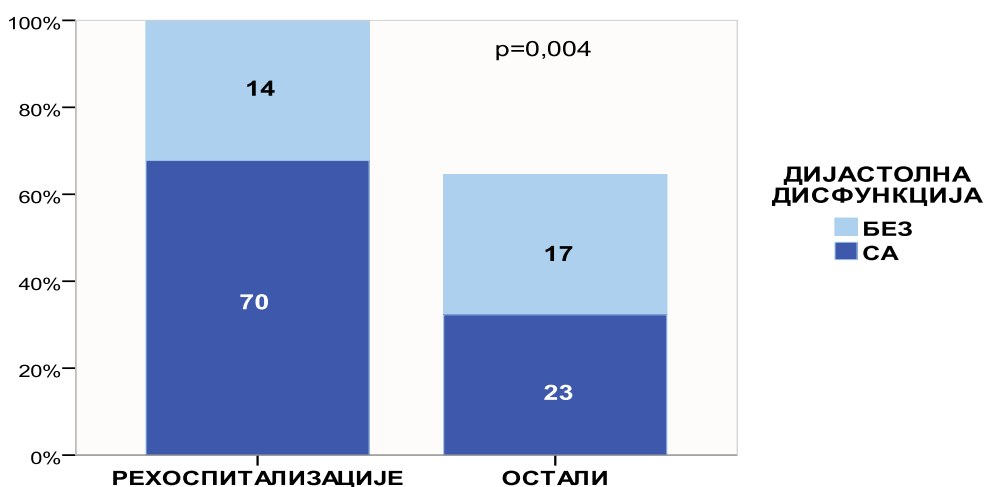
ПАРАМЕТАР	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	χ^2	p
ХТА	64 (76,20)	31 (77,50)	0,026	0,872
ХБИ	30 (35,70)	12 (30,00)	0,181	0,670
ЦВИ	17 (20,20)	2 (5,00)	3,746	0,053
ИМ	41 (48,80)	17 (42,50)	0,217	0,641
АП	38 (45,20)	20 (50,00)	0,093	0,761
ПАБ	34 (40,50)	12 (30,00)	0,865	0,352
ДМ	31 (36,90)	18 (45,00)	0,443	0,506
ХОБП	24 (28,60)	13 (32,50)	1,056	0,813
Алкохолизам	23 (27,40)	9 (22,50)	0,130	0,718
Лезио хепатис	22 (26,20)	5 (12,50)	2,232	0,135
Аритмија	28 (33,30)	15 (37,50)	0,064	0,800
Депресија	24 (28,60)	9 (22,50)	0,248	0,619

Вредности Lowп-класификације (**Табела 21**) су значајно веће код пацијената који су имали рехоспитализације ($p<0,05$), док су све остале вредности кардиолошких параметара уједначене у односу на рехоспитализације ($p>0,05$).

Табела 21. Кардиолошки параметри

ПАРАМЕТАР	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	t	p
СФ (/min)	95,54±25,00	96,20±26,26	0,134	0,894
СКП (mmHg)	132,80±31,62	142,63±30,66	1,652	0,103
ДКП (mmHg)	80,60±17,47	84,63±17,26	1,211	0,230
ЕФ (%)	31,35±11,75	33,80±10,98	1,138	0,259
ДДЛК (mm)	64,33±10,30	62,43±9,66	1,006	0,317
СДЛК (mm)	47,76±11,77	46,23±10,36	0,738	0,462
СПДК (mmHg)	44,00±14,69	41,90±13,24	0,796	0,428
ЛП (mm)	51,54±9,22	51,53±6,23	0,008	0,994
Фибрилација преткомора	0,62±0,49	0,50±0,51	1,238	0,220
БЛГ	0,36±0,48	0,40±0,50	0,454	0,651
QTC-интервал (msec)	428,00±76,24	418,50±69,81	0,687	0,494
QRS-комплекс (msec)	91,49±25,64	91,50±21,28	0,003	0,998
Lowп-класификација	3,11±1,15	2,65±1,12	2,103	0,039

Дијастолна дисфункција је била присутна код 70 (83,3%) пацијената који су имали рехоспитализације и 23 (57,5%) пацијената који нису имали рехоспитализације (**Графикон 2**), што је значајна разлика ($p<0,01$). Хипотензија на пријему је утврђена код 13 (15,5%) пацијената који су имали рехоспитализације и 5 (12,5%) пацијената који нису имали рехоспитализације, што није статистички значајна разлика ($p>0,05$).



Графикон 2. Присуство дијастолне дисфункције у односу на рехоспитализације

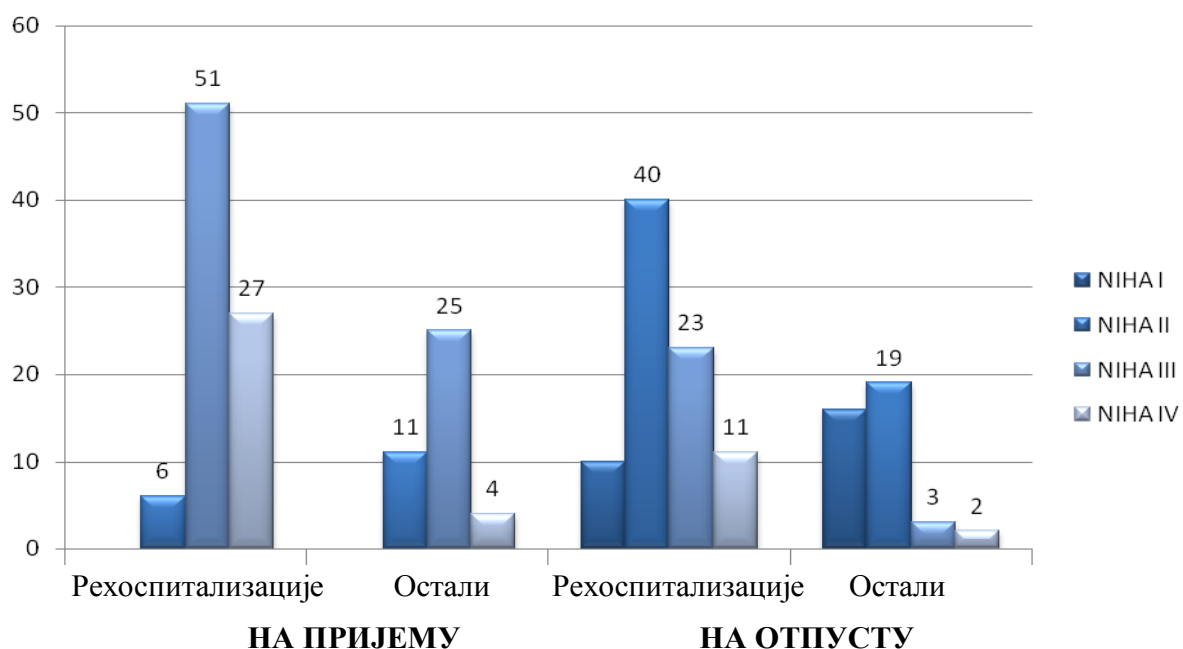
На пријему (**Табела 22, Графикон 3**) већина испитаника без обзира на пол је имала NIHA III (60,7%/62,5%). Број пацијената са NIHA IV је значајно већи у групи која је имала рехоспитализације ($p<0,01$).

На отпусту већина испитаника је имала NIHA II (47,6%/47,5%). Са NIHA I било је 11,9% пацијента који су имали рехоспитализације и 40% осталих пацијената, док се учесталост NIHA III смањила (27,4%/7,5%) и NIHA IV (13,1%/5,0%).

Утврђена је статистички значајна разлика учесталости NIHA различитих нивоа на пријему и отпусту у односу на рехоспитализације ($p<0,01$).

Табела 22. NIHA класификација на пријему и отпусту у односу на рехоспитализације

	NIHA	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	χ^2	p
		0	0		
На пријему	I			13,745	0,001
	II	6 (7,10)	11 (27,50)		
	III	51 (60,70)	25 (62,50)		
	IV	27 (32,10)	4 (10,00)		
На отпусту	I	10 (11,90)	16 (40,00)	17,386	0,001
	II	40 (47,60)	19 (47,50)		
	III	23 (27,40)	3 (7,50)		
	IV	11(13,10)	2 (5,00)		



Графикон 3. NIHA на пријему и отпусту у односу на рехоспитализације

Сви пацијенти са рехоспитализацијом (100,00%) и већина без рехоспитализације (97,50%) су примали диуретике, бета блокаторе 94,00%, односно 95,00% и АСА 77,40%, односно 77,50% пацијената. Учесталост примењиване терапије (**Табела 23**) не разликује се значајно у односу на рехоспитализације ($p>0,05$).

Табела 23. Терапија у односу на рехоспитализације

ПАРАМЕТАР	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	χ^2	p
Бета блокатори	79 (94,00)	38 (95,00)	0,046	0,830
Диуретици	84 (100,00)	39 (97,50)	2,177	0,146
АРБ	2 (2,40)	1 (2,50)	0,002	0,968
Кардиогликозиди	40 (47,60)	17 (42,50)	0,117	0,732
Статини	40 (47,60)	20 (50,00)	0,003	0,955
АСА	65 (77,40)	31 (77,50)	0,000	0,988
Антикоагулантна th	62 (73,80)	27 (67,50)	0,267	0,606
Амиодарон	42 (50,00)	15 (37,50)	1,239	0,266
Нитрати	24 (28,60)	12 (30,00)	0,027	0,870
Са анатгонисти	11 (13,10)	7 (17,50)	0,143	0,705
Плавикс	19 (22,60)	7 (17,50)	0,175	0,675
АСЕ	56 (66,70)	29 (72,50)	0,200	0,655

Код пацијената који су имали рехоспитализације (**Табела 24**) концентрација BNP је значајно већа ($p<0,001$), гранично већа TnI ($p=0,072$) и нижа концентрација hsCRP, али без статистичке значајности ($p>0,05$).

Табела 24. Параметри BNP, TnI и CRP у односу на рехоспитализације

ПАРАМЕТАР	Са рехоспитализацијом N=84	Без рехоспитализације N=40	t	p
BNP (pg/ml)	1041,46±497,50	627,93±438,91	4,694	<0,001
TnI (ng/ml)	2,28±8,27	0,55±1,91	1,819	0,072
hsCRP (mg/l)	12,43±11,94	16,18±20,44	1,076	0,287

Током годину дана преминуло је више од трећине пацијената (30 пацијената - 35,70%) који су имали рехоспитализације и 7 осталих пацијената (17,50%). Утврђено је да не постоји значајна разлика у учесталости смртог исхода у односу на рехоспитализације ($\chi^2=3,468$; $p=0,063$).

4.3 Резултати у односу на смртни исход

Током годину дана преминуло је 37 (29,80%) пацијената просечне старости $70,11 \pm 9,26$ година (Табела 25). У односу на преживеле пацијенте ($70,93 \pm 10,02$ година) не постоји значајна разлика старости у односу на смртни исход ($p < 0,05$). Пацијенти су били уједначени према трајању СИ, број претходних хоспитализација и ВМИ без обзира на смртни исход ($p < 0,05$).

Табела 25. Демографске и клиничке карактеристике у односу на смртни исход

Карактеристика	Преминули N=37	Преживели N=87	t	p
Старост	70,11±9,26	70,93±10,02	0,442	0,660
Трајање СИ	3,14±3,33	2,69±2,89	0,713	0,478
Број претходних хоспитализација	1,86±2,06	1,77±1,76	0,245	0,807
ВМИ (kg/m ²)	27,92±5,39	27,19±4,66	0,712	0,479

У обе групе већина пацијената има декомпензацију (67,60%/64,40%). По учесталости следи едем плућа код 16,20% преминулих и 18,40% преживелих, затим хипертензивна СИ (8,10% односно 9,20%), АКС/СИ (8,10% односно 6,90%) и 1,10% кардиогени шок код преживелих пацијената (Табела 26).

Није утврђена значајна разлика учестлости различитих стања у односу на смртни исход.

Табела 26. Класификација СИ у односу на смртни исход

Класификација СИ	Преминули N=37	Преживели N=87	χ^2	p
Декомпензација	25 (67,60)	56 (64,40)	0,019	0,892
Едем плућа	6 (16,20)	16 (18,40)	0,001	0,974
Хипертензивна СИ	3 (8,10)	8 (9,20)	0,038	0,846
АКС/СИ	3 (8,10)	6 (6,90)	0,057	0,812
Кардиогени шок	0	1 (1,10)	-	-

Погоршање је било присутно код 27 (73,00%) преминулих пацијената и 60 (69,00%) преживелих пацијената (Табела 27), што статистички није значајно погоршање у односу на смртни исход ($p > 0,05$).

Табела 27. Погоршање у односу на смртни исход

ПОГОРШАЊЕ	Преминули N=37	Преживели N=87	χ^2	p
Новонастали	10 (27,00)	27 (31,00)	0,054	0,817
Погоршање	27 (73,00)	60 (69,00)		

Општи биохемијски параметри (Табела 28) се не разликују значајно у односу на смртни исход ($p>0,05$).

Табела 28. Општи биохемијски параметри у односу на смртни исход

ПАРАМЕТАР	Преминули N=37	Преживели N=87	t	p
Број еритроцита ($\times 10^{12}/l$)	4,29 $\pm$ 0,62	4,40 $\pm$ 0,67	0,885	0,379
Хемоглобин (g/L)	128,70 $\pm$ 20,15	128,52 $\pm$ 19,45	0,047	0,962
Хематокрит	0,36 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,07	0,172	0,864
Број леукоцита ($\times 10^9/l$)	9,58 $\pm$ 3,43	10,44 $\pm$ 5,32	1,075	0,285
Број тромбоцита ($\times 10^9/l$)	247,78 $\pm$ 77,14	251,48 $\pm$ 84,95	0,237	0,813
Уреа (mmol/L)	8,91 $\pm$ 4,77	7,89 $\pm$ 4,40	1,149	0,254
Креатинин (mmol/L)	121,21 $\pm$ 59,71	111,57 $\pm$ 36,75	1,095	0,276
ГФР (ml/min/1.73 m ²)	64,29 $\pm$ 27,40	59,40 $\pm$ 28,65	0,897	0,373
Acidum uricum (mmol/l)	490,33 $\pm$ 144,04	465,07 $\pm$ 165,54	0,854	0,396
АСТ (U/l)	41,16 $\pm$ 27,13	37,14 $\pm$ 25,18	0,770	0,444
АЛТ (U/l)	36,13 $\pm$ 29,82	30,48 $\pm$ 20,71	1,049	0,299
Гликемија (mmol/L)	7,26 $\pm$ 2,94	7,73 $\pm$ 3,54	0,767	0,445
Na (mmol/L)	141,70 $\pm$ 4,84	141,36 $\pm$ 4,58	0,370	0,712
K (mmol/L)	4,46 $\pm$ 0,75	4,68 $\pm$ 0,83	1,505	0,137

У липидном статусу (Табела 29) не постоји значајна разлика у односу на рехоспитализације ($p>0,05$). Код обе групе пацијената липидни статус је у границама нормалних референтних вредности, сем нешто нижих вредности HDL-холестерола.

Табела 29. Липидни статус у односу на смртни исход

ПАРАМЕТАР	Преминули N=37	Преживели N=87	t	p
TC (mmol/L)	4,56±1,17	4,65±1,43	0,384	0,702
LDL (mmol/L)	2,90±0,88	3,04±1,16	0,733	0,465
HDL (mmol/L)	1,05±0,37	1,10±0,34	0,648	0,519
TG (mmol/L)	1,39±0,61	1,42±0,97	0,245	0,807
Ateroindeksi TC/HDL	4,57±1,32	4,42±1,25	0,599	0,551
nonHDL (mmol/L)	3,50±0,98	3,55±1,25	0,230	0,819
(TC-HDL)/HDL	3,57±1,32	3,42±1,25	0,599	0,551
LDL/HDL	2,94±1,09	2,88±1,00	0,292	0,772

Код преминулих пацијената најчешћи коморбидитети су били хипертензија (78,40%), ХБИ (56,80%), АП (51,40%), ИМ и ПАБ (48,60%), док код преживелих пацијената хипертензија (75,90%). Постоји значајна разлика учесталости ХБИ ($p<0,01$) и депресије ($p<0,05$) у односу на смртни исход (Табела 30).

Табела 30. Присуство коморбидитета у односу на смртни исход

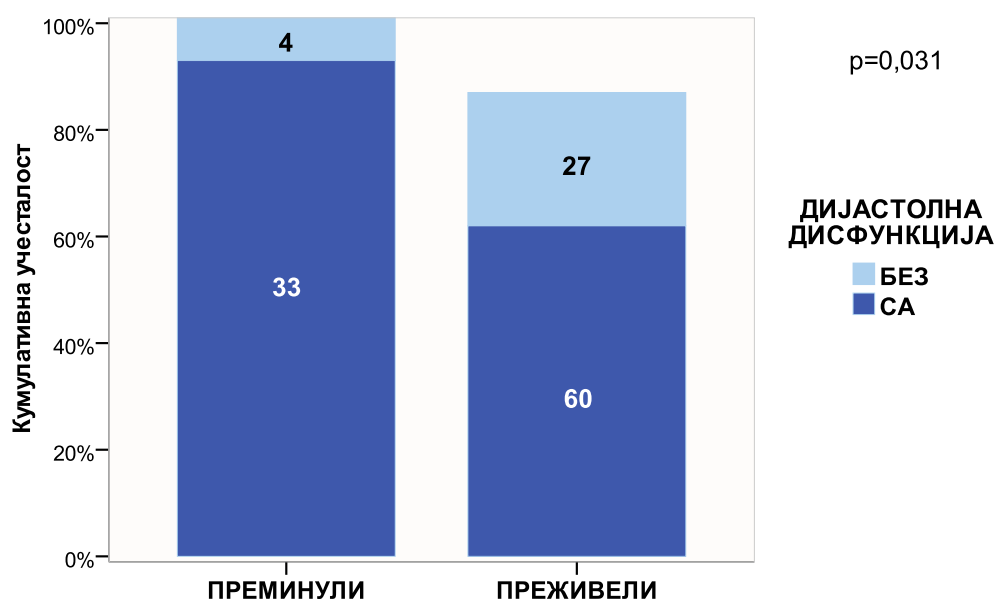
ПАРАМЕТАР	Преминули N=37	Преживели N=87	χ^2	p
ХТА	29 (78,40)	66 (75,90)	0,005	0,943
ХБИ	21 (56,80)	21 (24,10)	10,918	0,001
ЦВИ	6 (16,20)	13 (14,90)	0,032	0,857
ИМ	18 (48,60)	40 (46,00)	0,006	0,939
АП	19 (51,40)	39 (44,80)	0,220	0,639
ПАБ	18 (48,60)	28 (32,20)	2,351	0,125
ДМ	13 (35,10)	36 (41,40)	0,203	0,653
ХОБП	12 (32,40)	25 (28,70)	0,039	0,844
Алкохолизам	9 (24,30)	23 (26,40)	0,061	0,806
Лезио хепатис	8 (21,60)	19 (21,80)	0,001	0,979
Аритмија	11 (29,70)	32 (36,80)	0,301	0,583
Депресија	16 (43,20)	17 (19,50)	6,303	0,012

Преминули пацијенти су имали значајно мање вредности СКП, ДКП и ЕФ (Табела 31) у односу на преживеле пацијенте ($p<0,001$), као и значајно веће вредности кардиолошких параметара: ДДЛК ($p<0,01$), СДЛК ($p=0,05$), СПДК ($p<0,01$), као и ЛП, БЛГ, QTC-интервала, QRS-комплекса и Lown-класификације ($p<0,01$).

Табела 31. Кардиолошки параметри

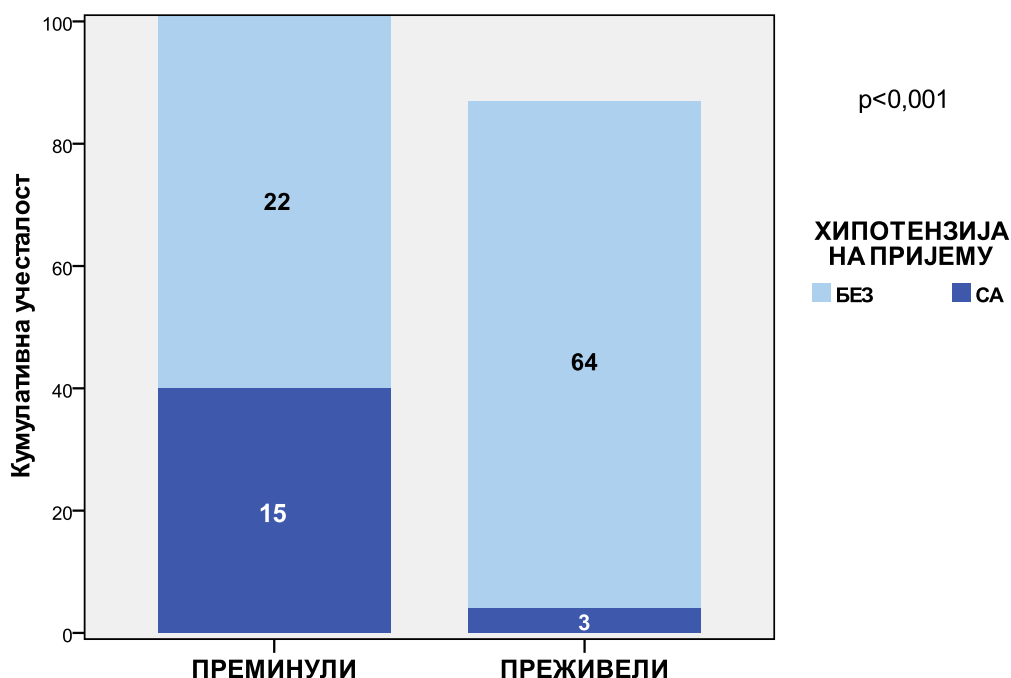
ПАРАМЕТАР	Преминули N=37	Преживели N=87	z	p
СФ (/min)	93,43±23,85	96,74±25,98	1,019	0,312
СКП (mmHg)	116,62±30,14	144,20±28,49	4,552	<0,001
ДКП (mmHg)	73,11±17,92	85,63±15,90	4,109	<0,001
ЕФ (%)	25,73±10,58	34,86±10,85	4,021	<0,001
ДДЛК (mm)	68,11±10,94	61,85±9,17	2,902	0,004
СДЛК (mm)	52,08±13,39	45,22±9,69	2,520	0,012
СПДК (mmHg)	52,86±10,31	39,26±10,32	4,682	<0,001
ЛП (mm)	55,68±10,31	49,77±6,68	3,157	0,002
Фибрилација преткомора	0,68±0,48	0,54±0,50	1,393	0,164
БЛГ	0,73±0,45	0,22±0,42	5,372	<0,001
QTC-интервал (msec)	493,81±51,39	395,63±61,90	6,740	<0,001
QRS-комплекс (msec)	111,62±23,16	82,93±19,15	5,742	<0,001
Lown-класификација	3,78±0,88	2,61±1,08	5,230	<0,001

Дијастолна дисфункција је била присутна код 33 (89,20%) преминулих пацијената и код 60 (69,00%) преживелих пацијената (Графикон 4), што је значајна разлика учесталости дијастолне дисфункције у односу на смртни исход ($\chi^2=4,635$; $p=0,031$).



Графикон 4. Присуство дијастолне дисфункције у односу на смртни исход

Хипотензија на пријему (**Графикон 5**), је утврђена код 15 преминулих пацијената (40,50%) и 3 преживела пацијента (3,40%). Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у хипотензији на пријему у односу на смртни исход ($\chi^2=1,043$; $p<0,001$).

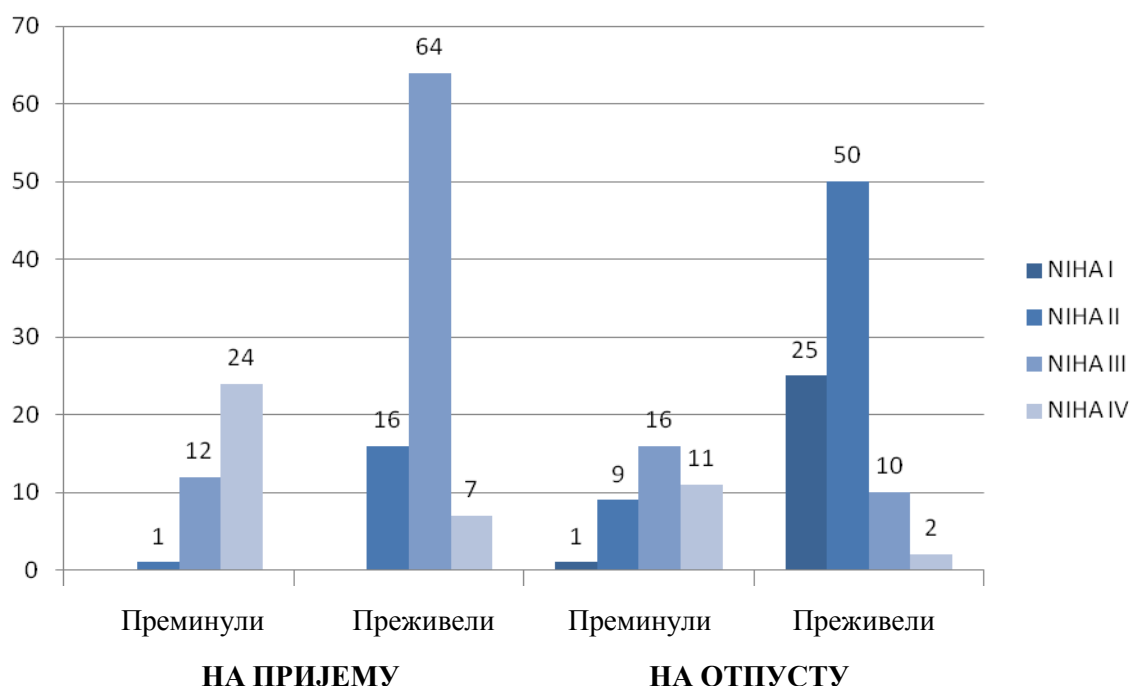


Графикон 5. Присуство хипотензије на пријему у односу на смртни исход

На пријему (**Табела 32**) већина преживелих пацијената је имала NIHA III (73,60%), а већина преминулих пацијената имала је NIHA IV (64,90%), док на отпусту (**Графикон 6**) повећао се број преживелих пацијената који су имали NIHA I (28,70%) и NIHA II (57,50%), а смањио број пацијената који су имали NIHA III (11,50%) и NIHA IV (2,30%).

Табела 32. NIHA класификација на пријему и отпусту у односу на смртни исход

	NIHA	Premинули N=37	Preživeli N=87	χ^2	p
Na prijemu	I	0	0	45,349	<0,001
	II	1 (2,70)	16 (18,40)		
	III	12 (32,40)	64 (73,60)		
	IV	24 (64,90)	7 (8,00)		
Na otpustu	I	1 (2,70)	25 (28,70)	46,471	<0,001
	II	9 (24,30)	50 (57,50)		
	III	16 (43,20)	10(11,50)		
	IV	11(29,70)	2 (2,30)		



Графикон 6. NIHA на пријему и отпustu у односу на смртни исход

У групи пацијената који су преминули у периоду од годину дана на отпustu повећао се број пацијената са NIHA II (24,30%) и NIHA III (43,20%), а смањио број пацијената са NIHA IV (29,70%). Утврђена је статистички значајна разлика учесталости NIHA различитих нивоа на пријему и отпustu у односу на смртни исход ($p < 0,001$).

Табела 33. Терапија у односу на смртни исход

ПАРАМЕТАР	Преминули N=37	Преживели N=87	χ^2	p
Бета блокатори	35 (94,60)	82 (94,30)	0,006	0,940
Диуретици	37 (100,00)	86 (98,90)	0,429	0,513
АРБ	1 (2,70)	2 (2,30)	0,018	0,893
Кардиогликозиди	16 (43,20)	41 (47,10)	0,040	0,841
Статини	17 (45,90)	43 (49,40)	0,025	0,874
АСА	29 (78,40)	67 (77,00)	0,028	0,868
Антикоагулантна th	30 (81,10)	59 (67,80)	1,648	0,199
Амиодарон	19 (51,40)	38 (43,70)	0,345	0,557
Нитрати	11 (29,70)	25 (28,70)	0,012	0,911
Са анатгонисти	2 (5,40)	16 (18,40)	2,559	0,110
Плавикс	7 (18,90)	19 (21,80)	0,015	0,901
АСЕ	19 (51,40)	66 (75,90)	6,142	0,013

Сви преминули пацијенти (100,00%) и већина преживелих пацијената (98,90%) су примали диуретике и бетаблокаторе (94,60% преминулих и 94,30% преживелих пацијената). Учесталост већине примењиване терапије (**Табела 33**) се не разликује значајно у односу на смртни исход, сем значајне учесталости примене АСЕ код преживелих пацијената ($75,90\% > 51,40\%$; $p < 0,05$).

Концентрација BNP је значајно већа код преминулих пацијената у односу на преживеле ($1353,83 \pm 507,83 > 718,49 \pm 387,69$ pg/ml; $p < 0,001$). Концентрација hsCRP и Tnl (**Табела 34**) је већа код преминулих пацијената, али није било статистички значајне разлике ($p > 0,05$).

Табела 34. Параметри BNP, Tnl и CRP у односу на смртни исход

ПАРАМЕТАР	Преминули N=37	Преживели N=87	t	p
BNP (pg/ml)	1353,83±507,83	718,49±387,69	6,812	<0,001
Tnl (ng/ml)	3,26±11,94	1,07±2,72	1,101	0,278
hsCRP (mg/l)	15,10±13,21	13,02±16,04	0,752	0,454

Током годину дана 30 (81,10%) преминулих и 54 (62,10%) преживела пацијента имало је рехоспитализације. Време до рехоспитализације код преминулих пацијената је значајно краће у односу на преживеле пацијенте ($3,88 \pm 3,17 < 6,42 \pm 4,59$ месеци; $p < 0,01$).

4.4 Анализа преживљавања

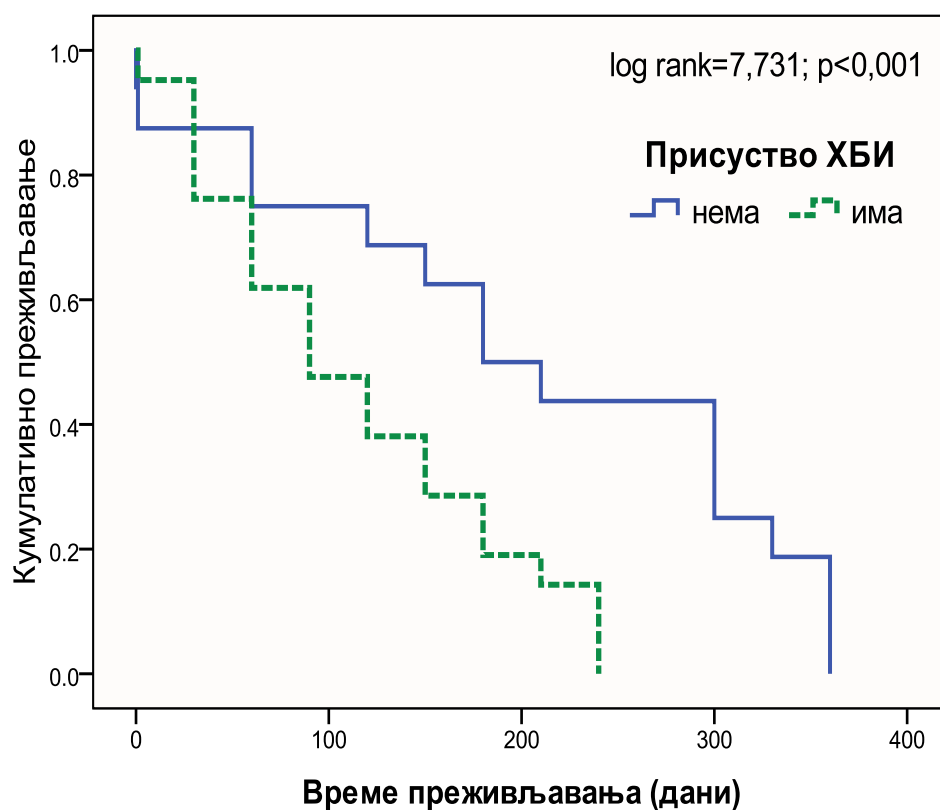
У периоду од годину дана умрло је 37 пацијената (29,84%). Просечно време до смртог исхода је $153,30 \pm 111,23$ дана (Медијана 147,00 дана; мин-мах 1-365 дана). Једногодишње преживљавање код испитиване популације је 70,16%.

4.4.1 Kaplan-Meier-ова крива преживљавања

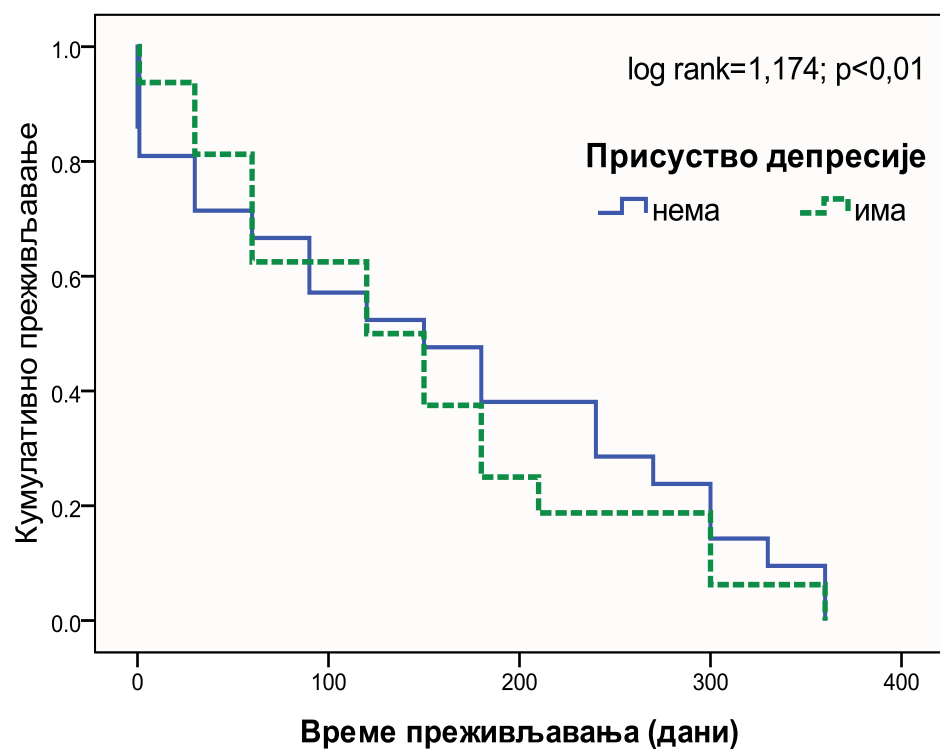
Просечно преживљавање у односу на пол и старост је уједначено ($p > 0,05$). Време преживљавања опада са старошћу (**Табела 35**). Најзначајнији утицај на преживљавање ($p < 0,001$) има ХБИ (**Графикон 7**). Значајно краће преживљавање ($p < 0,01$) имају пацијенти са депресијом (**Графикон 8**) и АП (**Графикон 9**), пацијенти са ПАБ (**Графикон 10**), вентрикуларном аритмијом, *lezio hepatis* (**Графикон 11**) и погоршаним стањем СИ ($p < 0,05$), док присуство осталих коморбидитета има утицај на преживљавање, али није статистички значајно ($p > 0,05$).

Табела 35. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања у односу на пол, старост и присуство коморбидитета

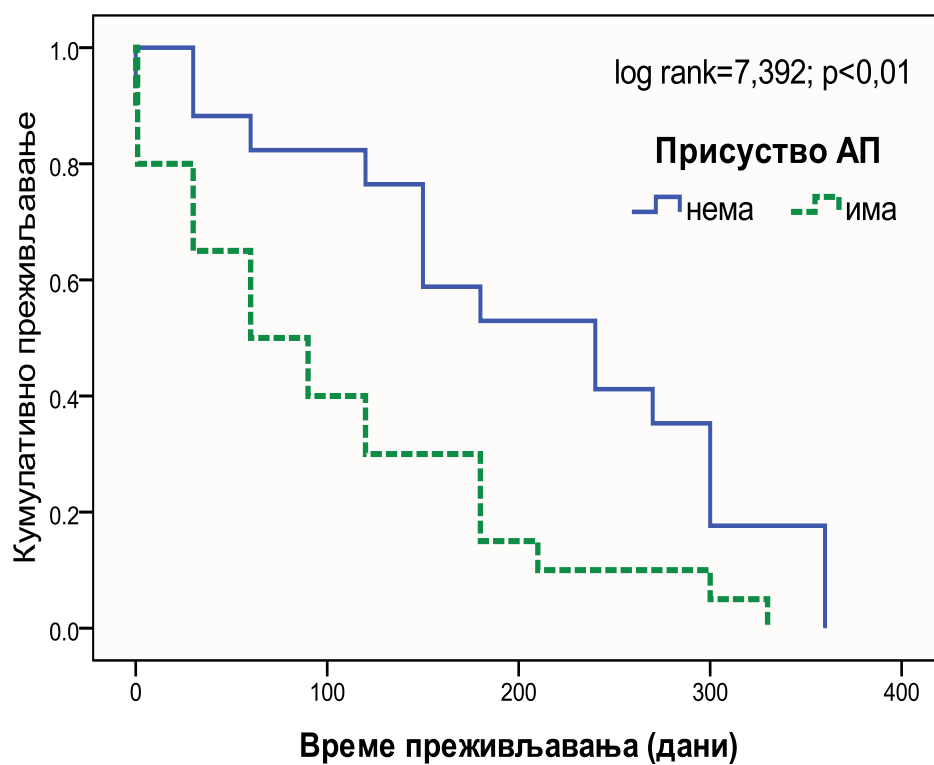
ПАРАМЕТАР		Просечно преживљавање	95% CI	p
Пол	Мушки	161,29±116,57	111,22-213,86	0,547
	Женски	138,54±103,48	64,70-203,14	
Старост	1	232,50±115,87	48,13-416,87	0,504
	2	147,58±121,56	70,35-224,82	
	3	118,02±44,61	45,14-263,44	
	4	99,57±26,67	77,58-192,56	
Погоршање	1	219,00±110,50	139,95-298,05	0,035
	2	113,28±21,80	83,04-172,66	
ХБИ	Има	223,19±126,20	155,94-290,43	<0,001
	Нема	98,62±78,82	62,74-134,50	
ЦВИ	Има	150,06±122,15	105,26-194,87	0,782
	Нема	165,00±105,21	54,58-275,42	
ИМ	Има	174,07±122,65	106,14-241,99	0,367
	Нема	137,77±115,82	86,42-189,13	
АП	Има	210,00±116,19	150,26-269,74	0,005
	Нема	103,60±98,42	57,54-149,66	
ХТА	Има	142,50±130,53	59,56-225,44	0,727
	Нема	157,28±114,54	110,00-204,56	
ПАБ	Има	170,00±125,58	100,45-239,55	0,046
	Нема	140,54±114,55	89,76-191,33	
ДМ	Има	162,68±130,43	99,82-225,55	0,597
	Нема	141,72±106,76	88,63-194,81	
ХОБП	Има	163,88±117,90	116,26-211,50	0,375
	Нема	125,54±120,51	44,59-206,50	
Алкохолизам	Има	152,35±117,81	104,76-199,93	0,991
	Нема	152,82±125,35	68,61-237,03	
Lezio hepatitis	Има	180,04±107,60	136,58-223,50	0,027
	Нема	87,36±121,76	5,57-168,16	
Аритмија	Има	159,58±141,67	91,30-227,86	0,030
	Нема	145,00±91,02	99,74-190,26	
Депресија	Има	158,62±128,68	100,05-217,19	0,004
	Нема	144,44±106,80	113,03-191,94	



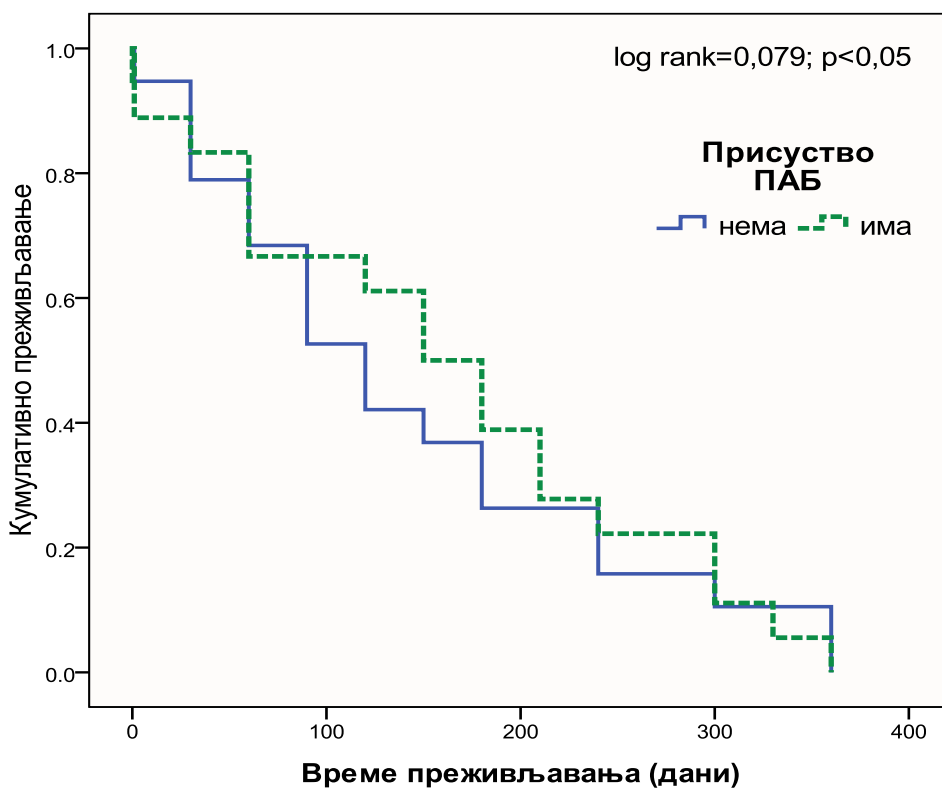
Графикон 7. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања у односу на присуство ХБИ



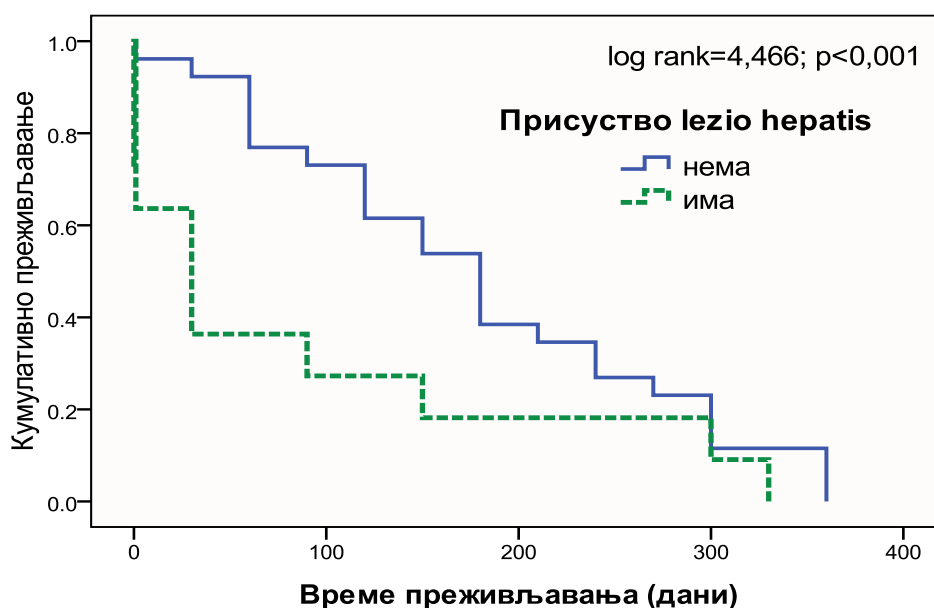
Графикон 8. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања у односу на присуство депресије



Графикон 9. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на присуство АП



Графикон 10. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на присуство ПАБ



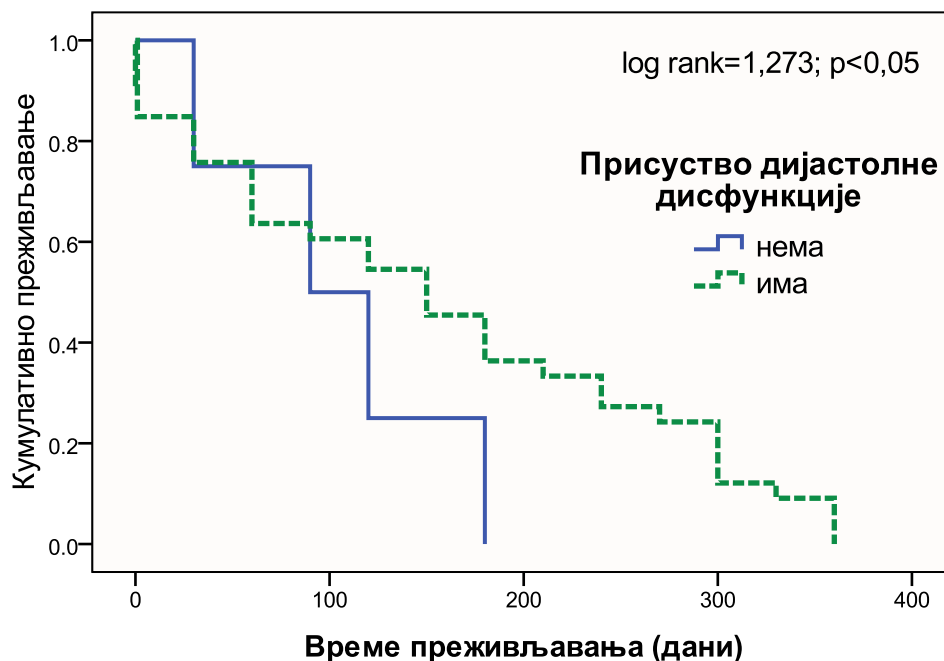
Графикон 11. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на присуство lezio hepatis

На пријему пацијенти са дијастолном дисфункцијом (**Графикон 12**) имају значајно краће преживљавање ($p < 0,05$), пацијенти са хипотензијом (**Графикон 13**) имају значајније краће преживљавање, и пацијенти са NIHA IV на пријему (**Графикон 14**) и на отпustu (**Графикон 15**) имају најкраће преживљавање ($p < 0,01$).

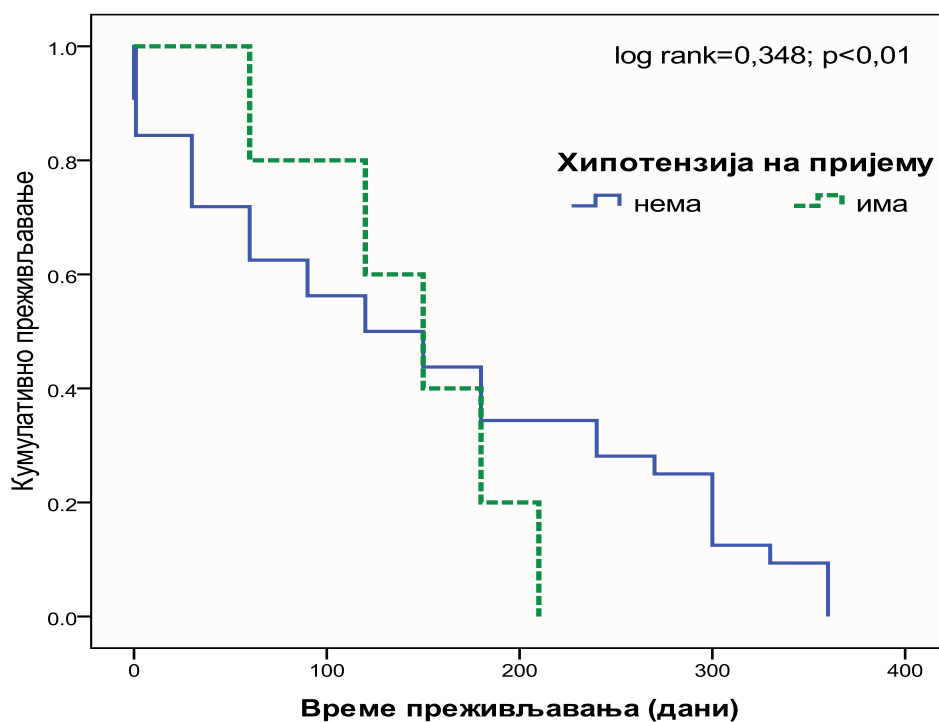
Табела 36. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на присуство дијастолне дисфункције, NIHA класификацију на пријему и отпustu и рехоспитализације

ПАРАМЕТАР		Просечно преживљавање	95%CI	p
Дијастолна дисфункција	Има	105,00±62,45	5,63-204,37	0,025
	Нема	122,76±21,37	114,71-201,77	
Хипотензија на пријему	Има	153,81±125,77	108,47-199,16	0,001
	Нема	144,00±57,71	72,35-215,65	
NIHA на пријему	II	360,00±00,00	-	0,002
	III	147,58±115,34	74,30-220,87	
	IV	146,29±116,74	96,99-195,59	
	I	360,00±00,00	-	
NIHA на отпustu	II	193,33±93,81	121,23-265,44	0,006
	III	157,56±126,96	89,91-225,21	
	IV	92,82±97,08	27,60-158,03	
	I	360,00±00,00	-	
Рехоспитализације	Има	143,14±48,26	1,49-87,77	0,088
	Нема	178,00±115,50	134,87-221,13	

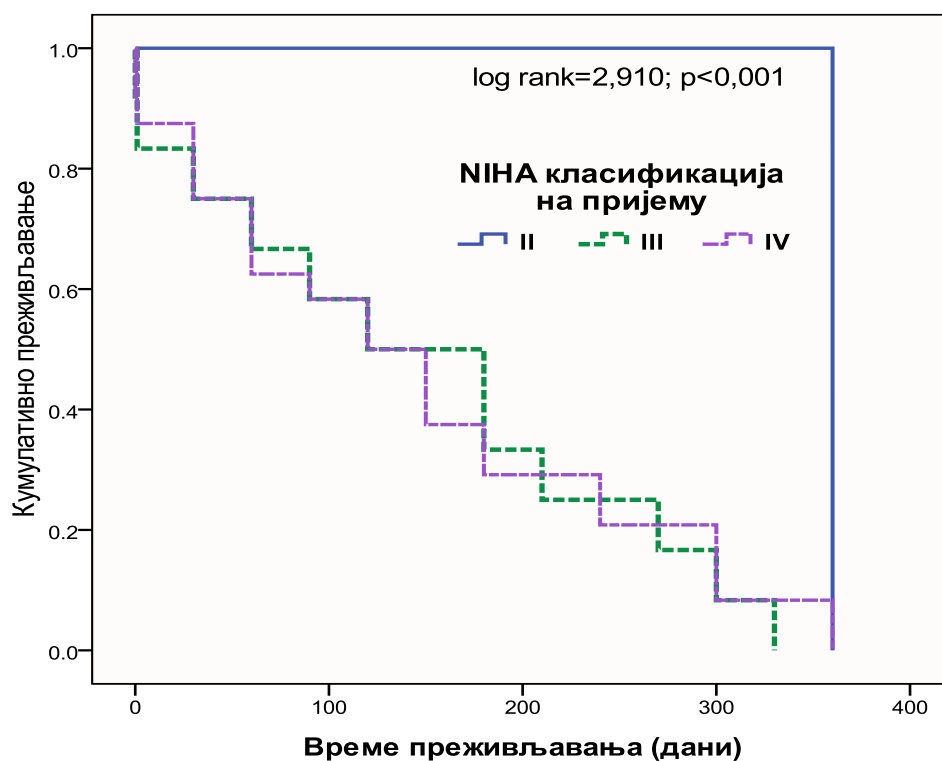
Постоји статистички значајна разлика у преживљавању у односу на NHA класификацију ($p < 0,01$). Пацијенти са рехоспитализацијама имали су краће преживљавање (Табела 36), али није било статистички значајне разлике у односу на пацијенте који нису имали рехоспитализације ($p > 0,05$).



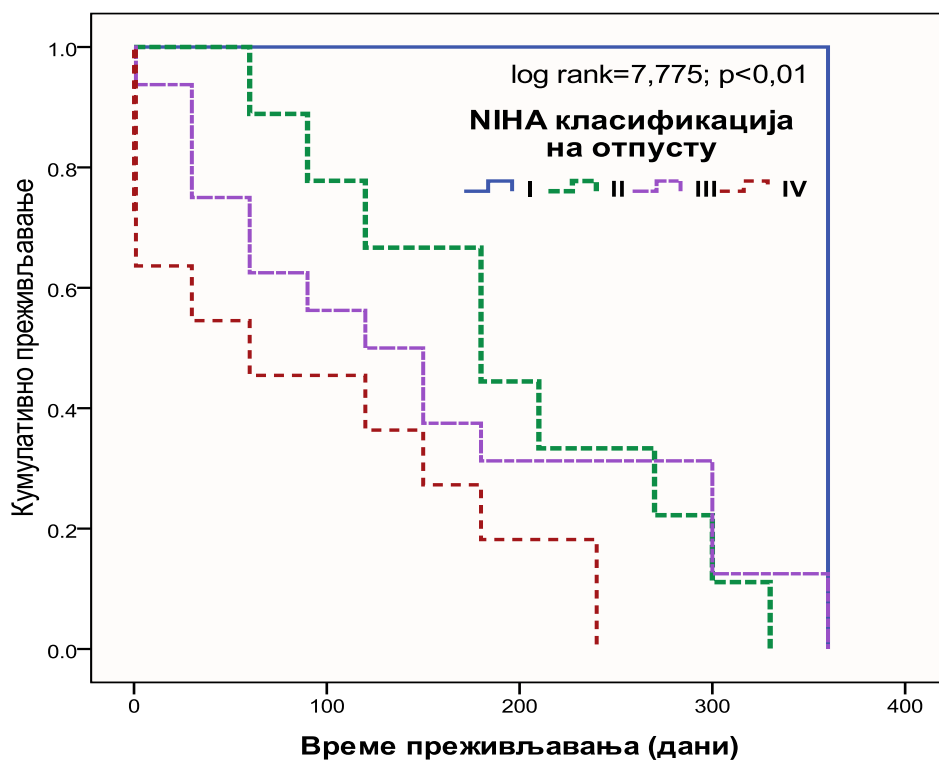
Графикон 12. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на присуство дијастолне дисфункције



Графикон 13. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на присуство хипотензије на пријему



Графикон 14. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања у односу на NIHA класификацију на пријему



Графикон 15. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања у односу на NIHA класификацију на отпусту

4.4.2 COX регресиона анализа преживљавања

У униваријантној Сох регресионој анализи као независни предиктори смртности издвојили су се бројни параметри (Табела 37). Као најјачи и најзначајнији предиктор смртности у овој популацији издвојила се хипотензија на пријему (HR 7,226), БЛГ (HR 5,708) и присуство ХБИ (3,780), а као заштитини фактор издвојио се THQ индекс ($p < 0,001$).

Међу најзначајнијим предикторима смртности је BNP ($p < 0,001$) и мање значајан TnI ($p < 0,01$), док hsCRP не показује статистичку значајност ($p > 0,05$).

Табела 37. Предиктори смртог исхода – униваријантна Сох регресиона анализа

ПРЕДИКТОР	HR	95%CI	p
Старост	0,999	0,967-1,033	0,961
Пол	0,788	0,394-1,577	0,501
BNP (pg/ml)	1.166	1.034-1.311	<0,001
TnI (ng/ml)	1,042	1,011-1,074	0,007
hsCRP (mg/l)	1,008	0,991-1,024	0,375
СКП (mmHg)	0,967	0,953-0,981	<0,001
ДКП (ммХг)	0,948	0,924-0,973	<0,001
ХБИ	3,780	1,943-7,356	<0,001
ПАБ	2,906	1,496-5,643	0,002
Вентрикуларне аритмије	2,115	1,099-4,071	0,025
Депресија	2,602	1,346-5,029	0,004
ЕФ (%)	0,925	0,889-0,962	<0,001
ДДЛК (mm)	1,056	1,022-1,091	0,001
СДЛК (mm)	1,050	1,021-1,081	0,001
СПДК (mmHg)	1,066	1,043-1,089	<0,001
ЛП (mm)	1,052	1,025-1,081	<0,001
БЛГ	5,708	2,746-11,863	<0,001
QTC-интервал (msec)	1,021	1,015-1,027	<0,001
QRS-комплекс (msec)	1,036	1,024-1,049	<0,001
Lowп-класификација	2,459	1,727-3,503	<0,001
Дијастолна дисфункција	2,946	1,048-8,383	0,041
Хипотензија на пријему	7,226	3,692-14,143	<0,001
THQ индекс	0,004	0,001-0,037	<0,001

HR (*hazard ratio*) - Exp(B) - однос ризика

95%CI (*confidence interval*) - 95% интервал поверења

На основу униваријантне COX анализе формирана су два мултиваријантна модела. У првом моделу тестирани су: BNP, TnI, hsCRP, присуство ХБИ, ГФР и ЕФ, а у другом моделу је тестирано присуство следећих коморбидитета: ХБИ, ДМ, ЦВИ, депресије и ХОБП.

У I мултиваријантном моделу (**Табела 38**) као најзначајнији предиктори смртности издвојили су се BNP ($p < 0,001$), TnI и EF ($p < 0,05$).

Табела 38. Мултиваријантна COX регресиона анализа - I модел

ПРЕДИКТОР	HR	95%CI	p
BNP (pg/ml)	1,166	1,034 - 1,311	<0,001
TnI (ng/ml)	1,041	1,002 - 1,082	0,039
hsCRP (mg/l)	1,001	0,970 - 1,033	0,956
Присуство ХБИ	1,723	0,821 - 3,617	0,151
ГФР (ml/min/1.73 m ²)	0,996	0,983 - 1,009	0,519
ЕФ (%)	0,960	0,923 - 0,998	0,040

У II мултиваријантном моделу (**Табела 39**), као најзначајнији предиктори смртности, кориговани за остале испитиване параметре у моделу, издвојили су се присуство ХБИ (HR 3,300; $p < 0,01$), који повећава за смртни исход 3,3 пута и присуство депресије (HR 2,050, $p < 0,05$), која повећава ризик за смртни исход 2 пута.

Табела 39. Мултиваријантна COX регресиона анализа - II модел

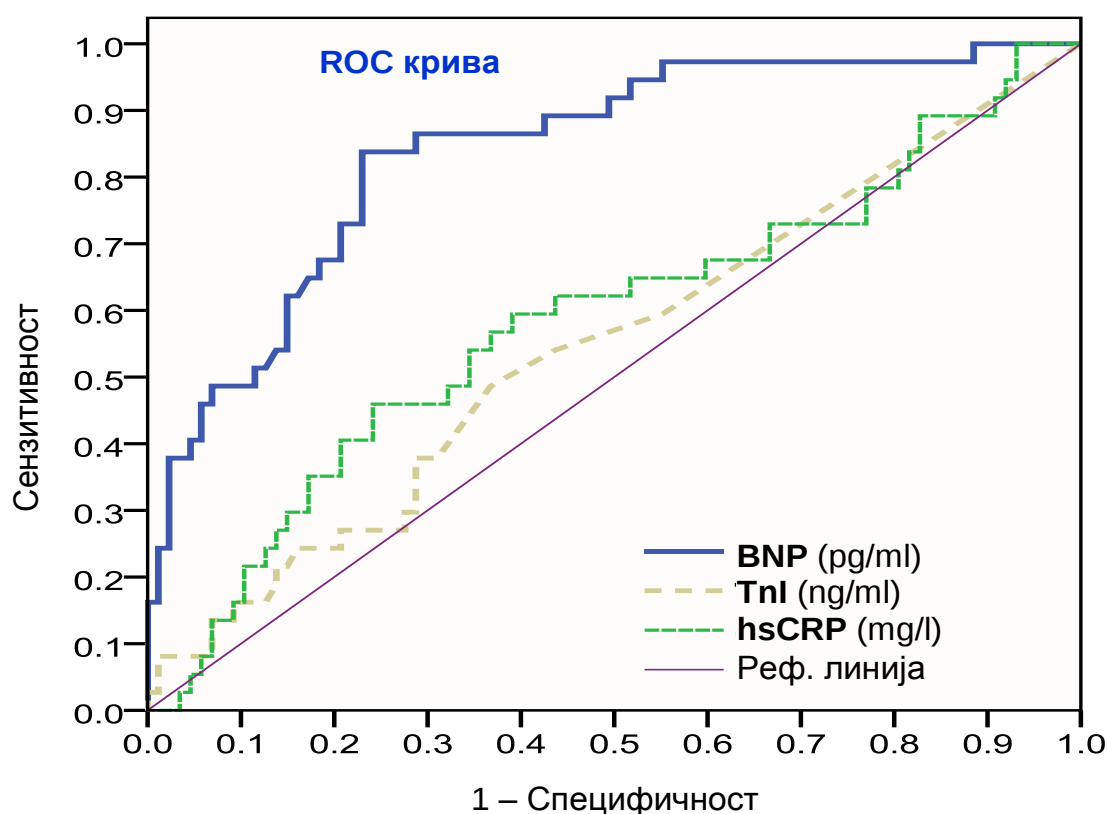
Предиктор	HR	95%CI	p
Присуство ХБИ	3,300	1,662 - 6,550	0,001
Присуство ДМ	1,124	0,562 - 2,248	0,741
Присуство ЦВИ	0,957	0,389 - 2,353	0,924
Присуство депресије	2,050	1,021 - 4,117	0,043
Присуство ХОБП	0,972	0,473 - 1,999	0,939

4.4.3 Анализа ROC криве

Најбољу дискриминативну вредност од тестираних параметара има BNP (AUC 0,840, $p < 0,001$) и може бити значајан маркер (Графикон 16). Гранична вредност (*Cuf off*) за BNP је 905.77 pg/ml, уз сензитивност 83,80% и специфичност 77,00%. Остала два потенцијална маркера немају статистички значајну дискриминативну вредност (Табела 40).

Табела 40. Параметри анализе ROC криве за BNP, TnI и CRP

ПРЕДИКТОР	Cut off	Сензитивност	Специфичност	AUC	95%CI	p
BNP (pg/ml)	905.77	83.80%	77.00%	0.840	0.765-0.915	<0.001
TnI (ng/ml)	0.04	51.40%	59.80%	0.546	0.432-0.659	0.422
hsCRP (mg/l)	8.97	59.50%	60.90	0.584	0.469-0.699	0.140



Графикон 16. Анализа ROC криве за BNP, TnI и hsCRP

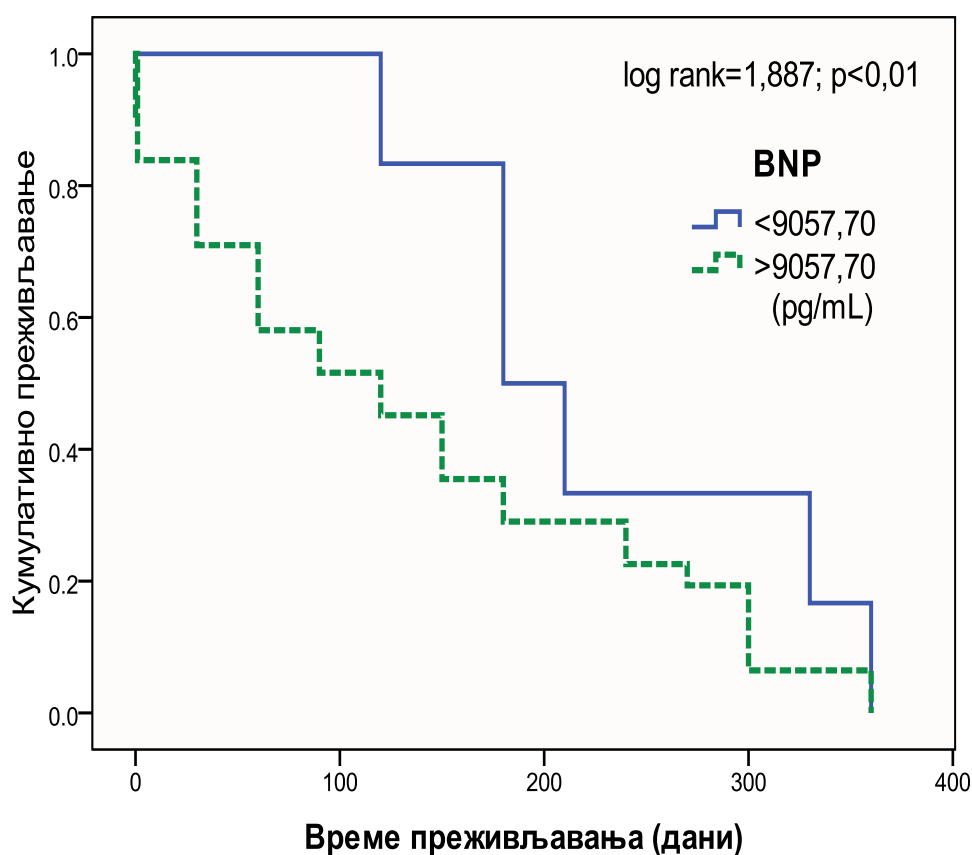
Концентрација BNP ≥ 905.77 pg/ml удружена је са повећаним ризиком од смртог исхода. На основу граничних вредности могућих маркера, пацијенти су подељени у две групе за сваки испитивани маркер (Табела 41) и испитано је просечно преживљавање по групама.

Табела 41. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на граничне вредности BNP, TnI и hsCRP

ПРЕДИКТОР	Група	Просечно преживљавање	SE	95% CI	P
BNP (pg/ml)	< 905,77	230,00	38,47	131,11-328,89	0,006
	≥ 905,77	138,45	19,64	98,33-178,57	
TnI (ng/ml)	< 0,04	159,58	25,10	106,85-212,31	0,729
	≥ 0,04	146,67	27,32	89,03-204,31	
hsCRP (mg/l)	< 8,97	188,07	27,66	128,74-247,39	0,118
	≥ 8,97	129,59	23,46	80,81-178,38	

Пацијенти који имају BNP ≥ 905,77 pg/mL имају значајно краће преживљавање ($p < 0,01$) у односу на пацијенте који имају ниже од граничних вредности BNP (**Графикон 17**).

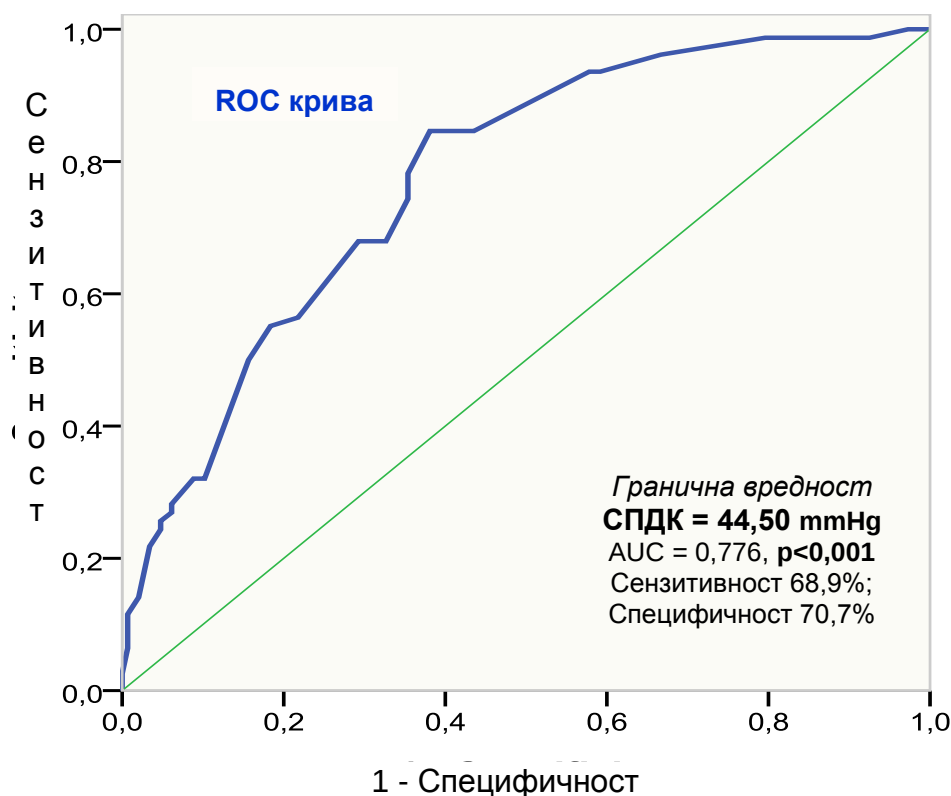
Пацијенти са вишим од граничних вредности TnI и hsCRP (**Табела 41**) имају знатно краће преживљавање, али није статистички значајно ($p > 0,05$).



Графикон 17. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на граничну вредност BNP

Поред BNP, значајан и независан предиктор смртог исхода може бити СПДК (AUC=0,776; $p<0,001$; сензитивност 68,9% и специфичност 70,7%) и са предиктивном (граничном) вредношћу од СПДК = 44,50 mmHg (**Графикон 18**).

СПДК $\geq 44,50$ mmHg удружен је са повећаним ризиком од смртог исхода.



Графикон 18. Анализа ROC криве за BNP, TnI и hsCRP

4.4.4 Потенцијални предиктори рехоспитализације

У униваријантном регресионом моделу тестирани су потенцијални фактори ризика за рехоспитализације (**Табела 42**). Као најјачи независни фактор ризика за рехоспитализације издвојили су се пацијенти са ЦВИ (OR 4,821; $p<0,05$) са скоро 5 пута већим ризиком за рехоспитализацију, пацијенти са $BNP \geq 905,77$ pg/ml са 4,40 пута већим ризиком (OR 4,400; $p=0,001$), пацијенти са вентрикуларним аритимијама са 3,5 пута већим ризиком (OR 3,536; $p<0,01$), као и пацијенти са дијастолном дисфункцијом са 3,7 пута већим ризиком за рехоспитализацију (OR 3,696; $p<0,01$). Као независни фактори ризика још су се издвојили: алкохолизам, QTC-интервал, ширина QRS-комплекса, Lowp-класификација и $TnI \geq 0,04$ ng/ml (OR 2,765; $p=0,015$).

Табела 42. Потенцијални фактори ризика за рехоспитализације

Фактор ризика	OR	95%CI	p
Старост	0,991	0,953-1,031	0,656
Мушки пол	0,791	0,367-1,705	0,550
Број претходних хоспитализација	0,988	0,806-1,213	0,911
ХБИ	1,296	0,577-2,915	0,530
ЦВИ	4,821	1,056-22,004	0,042
ИМ	1,111	0,522-2,366	0,785
Вентрикуларне аритмије	3,536	1,405-8,899	0,007
Алкохолизам	2,684	1,006-7,161	0,049
БЛГ	2,250	0,975-5,191	0,057
QTC-интервал (msec)	1,006	1,001-1,011	0,027
QRS-комплекс (msec)	1,018	1,000-1,035	0,045
Lowp-класификација	1,461	1,041-2,052	0,028
ЕФ (%)	0,978	0,946-1,010	0,175
ДДЛК (mm)	1,027	0,988-1,068	0,174
СДЛК (mm)	1,013	0,979-1,048	0,458
СПДК (mmHg)	1,012	0,984-1,042	0,396
Дијастолна дисфункција	3,696	1,580-8,645	0,003
Хипотензија на пријему	2,681	0,729-9,861	0,138
BNP $\geq$ 905,77 (pg/ml)	4,400	1,816-10,663	0,001
TnI $\geq$ 0,04 (ng/ml)	2,765	1,224-6,248	0,015
hsCRP $\geq$ 8,97 (mg/l)	0,714	0,335-1,522	0,383

На основу резултата униваријанте регресионе анализе формирана су два мултиваријантна модела. Резултати ове анализе показују да је најјачи фактор ризика BNP $\geq$ 905,77 pg/ml, коригиван за остале факторе у моделу (Табела 43), тако да пацијенти који имају ове вредности BNP имају 3,5 пута већи ризик за рехоспитализацију (OR 3,569; p=0,017).

Табела 43. Мултиваријанта регресиона анализа потенцијалних фактора ризика за рехоспитализације - I

Фактор ризика	OR	95%CI	p
BNP $\geq$ 905,77 (pg/ml)	3,569	1,261-10,106	0,017
Дијастолна дисфункција	2,222	0,873-5,657	0,094
Хипотензија на пријему	0,921	0,202-4,211	0,916
ЦВИ	4,184	0,877-19,961	0,073

У овом моделу (**Табела 44**) као најјачи фактор ризика, коригован за све остале факторе, издвојило се присуство вентрикуларних аритмија, тако да пацијенти са аритмијама имају 3 пута већи ризик за рехоспитализације (OR 3,034; $p < 0,05$) и пацијенти са вредностима $TnI \geq 0,04$ ng/ml и повећаним ризиком за рехоспитализације 2,5 пута (OR 2,465; $p < 0,05$).

Табела 44. Мултиваријанта регресиона анализа потенцијалних фактора ризика за рехоспитализације - II

Фактор ризика	OR	95% CI	p
Вентрикуларне аритмије	3,034	1,154-7,978	0,024
Дијастолна дисфункција	2,435	0,940-6,309	0,069
TnI $\geq 0,04$ (ng/ml)	2,465	1,037-5,859	0,041
Lowp-класификација	1,241	0,854-1,803	0,258

4.5 Анализа преживљавања код пацијената који су имали рехоспитализације

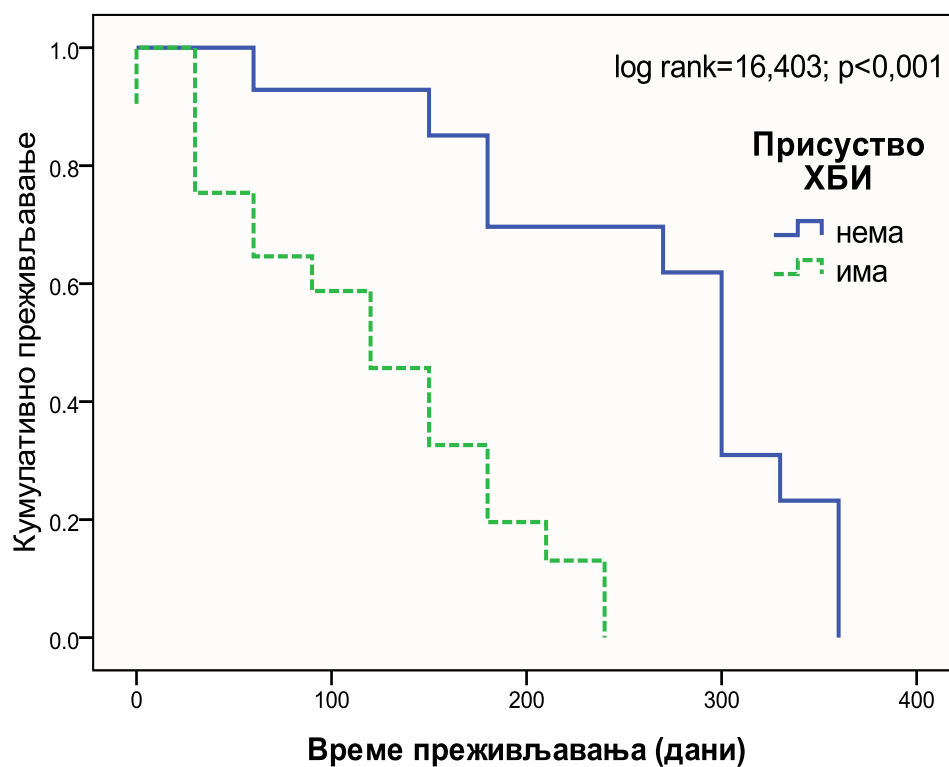
У групи пацијената који су имали рехоспитализације у току годину дана праћења умрло је 30 пацијената (35,71%). Просечно преживљавање у односу на пол и старост (**Табела 45**) је уједначено ($p > 0,05$), али знатно опада са старошћу.

Значајно краће преживљавање имају пацијенти са ХБИ (**Графикон 19**) у односу на пацијенте који немају ХБИ ($p < 0,001$), пацијенти са АП (**Графикон 20**) и пацијенти са присутном депресијом (**Графикон 21**) у односу на пацијенте који немају АП и депресију ($p < 0,01$), као и пацијенти са присутном ПАБ, вентрикуларним аритмијама, погоршањима и ИМ ($p < 0,05$), и нешто краће преживљавање код пацијената са присутним *lezio hepatis* (**Графикон 22**).

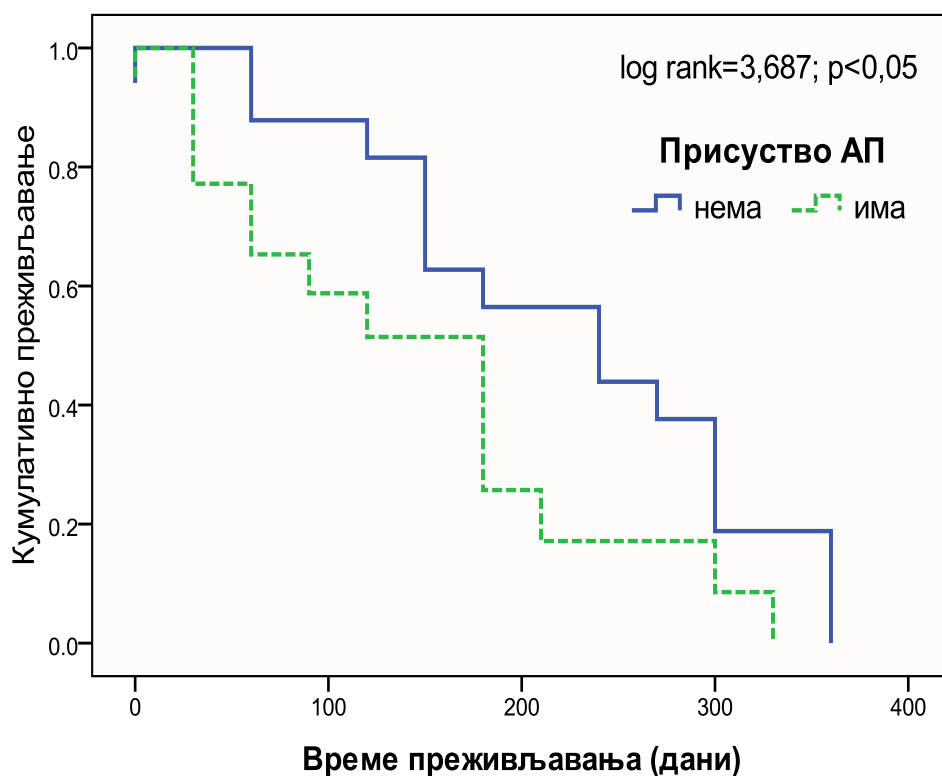
Утицај осталих коморбидитета на преживљавање није статистички значајно ($p > 0,05$).

Табела 45. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на пол, старост и присуство коморбидитета код пацијената са рехоспитализацијама

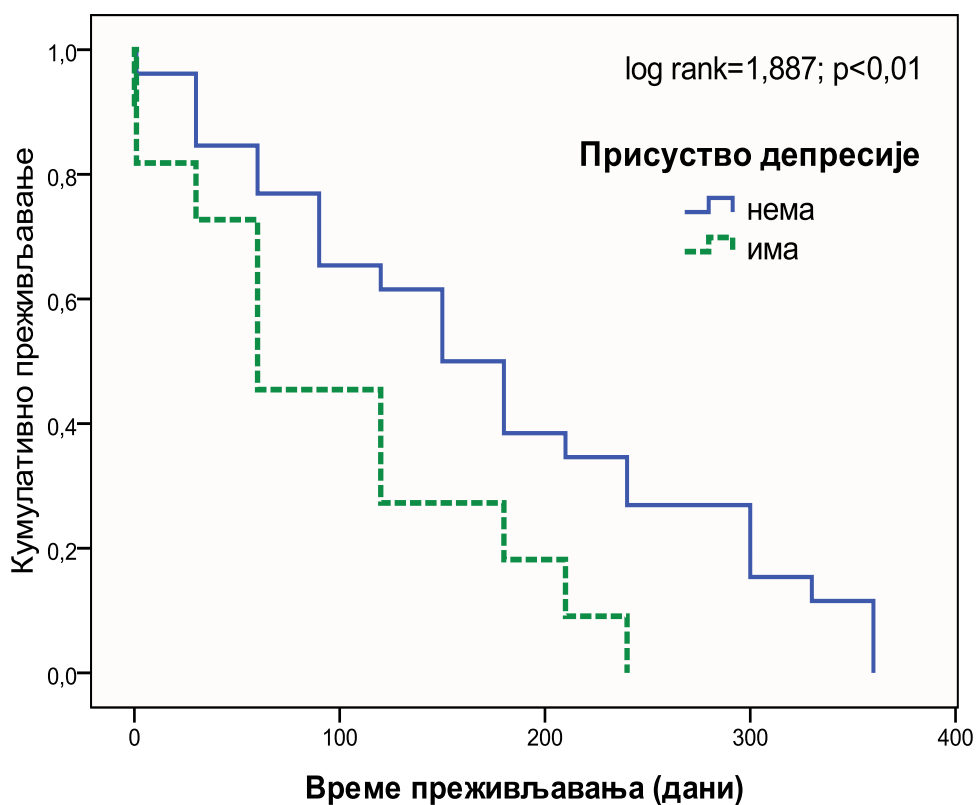
ПАРАМЕТАР		Просечно преживљавање	95% CI	р
Пол	Мушки	184,50±120,11	128,29-240,71	0,671
	Женски	165,00±110,68	85,82-244,18	
Старост	1	270,00±108,17	1,30-365,00	0,254
	2	192,00±115,93	109,07-274,93	
	3	177,27±99,91	110,15-244,39	
	4	110,00±132,36	28,91-248,91	
Погоршање	1	258,75±80,08	191,80-325,70	0,018
	2	148,64±113,57	98,28-198,99	
ХБИ	Има	265,38±93,95	208,61-322,16	<0,001
	Нема	111,18±81,31	69,37-152,98	
ЦВИ	Има	175,20±121,14	125,19-225,21	0,772
	Нема	192,00±91,49	78,40-305,60	
ИМ	Има	191,54±120,34	118,82-264,26	0,050
	Нема	167,65±114,27	108,90-226,40	
АП	Има	221,25±110,02	162,62-279,88	0,026
	Нема	128,57±104,21	68,40-188,74	
ХТА	Има	155,45±128,56	69,09-241,82	0,426
	Нема	191,05±108,72	138,65-243,46	
ПАБ	Има	177,86±126,44	104,85-250,86	0,995
	Нема	178,13±109,25	119,91-236,34	
ДМ	Има	194,00±127,21	123,55-264,45	0,458
	Нема	162,00±26,96	104,18-219,82	
ХОБП	Има	188,57±116,63	135,48-241,66	0,454
	Нема	153,33±115,65	64,44-242,23	
Алкохолизам	Има	174,29±119,48	119,90-228,67	0,793
	Нема	186,67±112,03	100,56-272,78	
Lezio hepatitis	Има	203,18±98,82	159,37-247,00	0,046
	Нема	108,75±136,01	4,96-222,46	
Вентрикуларне аритмије	Има	207,86±133,37	130,85-284,86	0,190
	Нема	151,88±93,90	101,84-201,91	
Депресија	Има	193,13±126,31	125,81-260,44	0,453
	Нема	160,71±103,66	100,86-220,57	



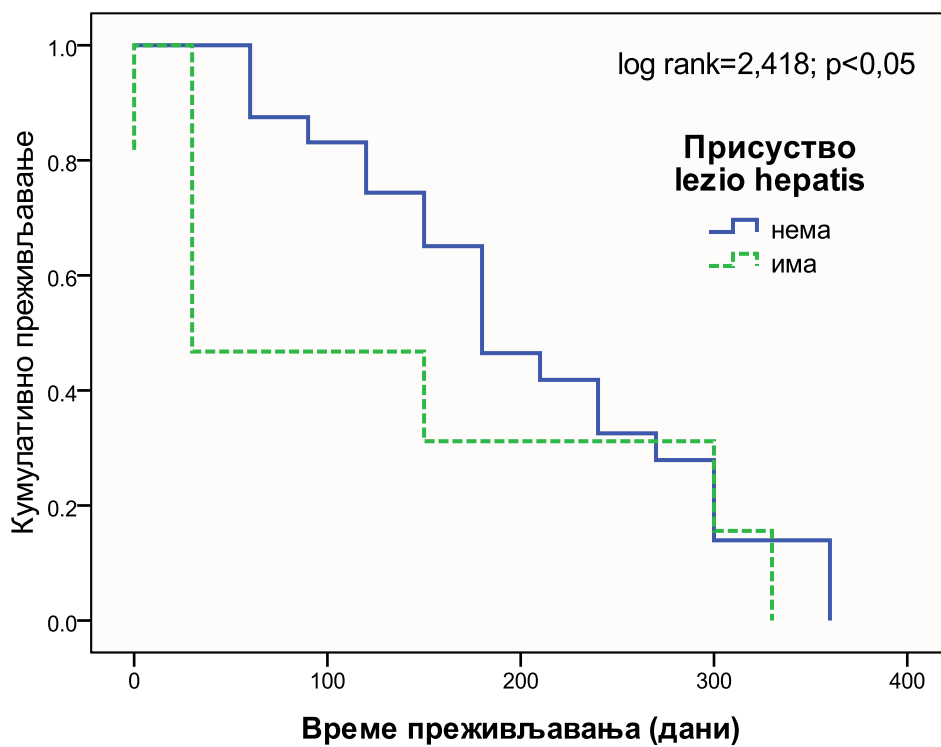
Графикон 19. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања у односу на присуство ХБИ код пацијената који су имали рехоспитализације



Графикон 20. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања у односу на присуство АП код пацијената који су имали рехоспитализације



Графикон 21. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу присуство депресије код пацијената који су имали рехоспитализације



Графикон 22. Kaplan-Meier-ова крива преживљавања у односу на lezio hepatitis код пацијената који су имали рехоспитализације

V ДИСКУСИЈА

Срчана инсуфицијенција је сложена болест чија се патофизиологија темељи на више фактора. Пацијенти који су хоспитализовани због убрзаног погоршања већ постојеће СИ или акутне декомпензоване СИ тешки су за лечење, стопа смртности у њиховом случају остаје висока, а посебан изазов представља предвиђање ризика за пацијенте индивидуално. Последњих година СИ постала је један од највећих здравствених и социјалних проблема у области кардиоваскуларне медицине, који захтева решавање, како од стране здравственог система, тако и од стране целокупног друштва, због високог морталитета и високих трошкова лечења. Сматра се да је то најскупља кардиоваскуларна болест у западној цивилизацији.

Ипак, ограничен је број података о епидемиологији, лечењу и прогнози болесника са АСИ. Највеће Европско истраживање, *Euro Heart Failure Survey*, које је обухватило 11 327 болесника, испитивало је и оне са АСИ, али доминантно болеснике са ХСИ. Неколико прогностичких фактора, попут година старости, коронарне болести, смањене ејекционе фракције леве коморе и реналне дисфункције, идентификовано је код болесника са ХСИ (32,151), као и да се за лош исход везују и анемија, хипонатремија, мушки пол и дијабетес (152,153), али је значај поменутих фактора знатно мање испитан код болесника са АСИ.

Срчана инсуфицијенција је водећи узрок смрти у развијеним земљама. Претпоставља се да 1-2% одрасле популације у развијеним земљама има срчану слабост, а преваленца расте са годинама и код особа старијих од 70 година износи више од 10% (154). Сматра се да у свету од СИ болује око 23 милиона болесника, а од тога 15 милиона Европљана (1).

Према већини епидемиолошких студија преваленца СИ прогресивно расте са старењем, тако да је просечна старост особе која има СИ у Европи око 74 године, док је просечна старост испитаника у овој студији била 70,7 година. Стога је СИ данас најчешћа отпусна дијагноза у животной доби после 65 године. Код млађих мушкараца СИ је чешћа, јер се најважнији етиолошки фактор за њен настанак, исхемијска болест срца, много раније јавља него код жена (155). Код старијих особа преваленца је иста код оба пола. У овој студији пацијенти мушког пола су заступљенији, док су пацијенти женског пола знатно старији од пацијената мушког пола.

Трајање СИ и број претходних хоспитализација уједначен је у односу на пол, рехоспитализације и смртни исход. У тренутку постављања дијагнозе СИ, жене су обично старије од мушкараца и имају већи број коморбидитета. У нашој студији није било разлике у учесталости коморбидитета пацијената мушког и женског пола и најзаступљенији коморбидитети били су артеријска хипертензија (75% код мушкараца и 79,2% код жена), а затим инфаркт миокарда, ангина пекторис, дијабетес мелитус и хронична бубрежна инсуфицијенција.

Прогноза СИ углавном је лоша и годишња смртност у различитим групама болесника се креће од 15 до 60%. Постоји слаба корелација између симптома и тежине дисфункције миокарда (37), као и између симптома и прогнозе (156). Као што се може закључити из најновије класификације Њујоршког кардиолошког друштва, прогноза болесника са СИ зависи од свеукупног кардиолошког статуса. Данас је познато да поједини параметри овог статуса, као што су ејекциона фракција леве коморе, затим волумени леве коморе на крају систоле и дијастоле, стрес леве коморе, су добри предиктори морталитета (157). Болесници са срчаном слабошћу и редукованом ејекционом фракцијом леве коморе испод 30% имају значајно већи једногодишњи морталитет.

Укупни једногодишњи морталитет у испитиваној групи био је висок 29,80%, нешто виши проценат нађен је него у претходним студијама сличног дизајна (158,159) у којима је укупан број болесника био већи. Једногодишњи морталитет био је већи у групи пацијената који су имали рехоспитализације; у току годину дана праћења умрло је 30 пацијената (35,71%). У већини епидемиолошких студија показано је да жене са СИ имају боље преживљавање него мушкарци. У *FHS*-студији, годишњи морталитет жена са СИ је био 36%, у односу на мушкарце где је био око 43% (160), док је у овој студији једногодишњи морталитет мушкараца био 31,6% у односу на жене где је био 27,1%. Висок морталитет болесника са АСИ, показан у свим досадашним студијама, сигуран је знак теже терапијске контроле у лечењу овог синдрома.

Једна од опсежних студија, које је проучавала присуство фактора ризика код особа хоспитализованих због срчане слабости, је показала да је 66% испитаника имало претходну анамнезу артеријске хипертензије (161), док је у овој студији тај проценат нешто већи 76,6%. Добро је познато да је артеријска хипертензија, *per se*, фактор ризика за настанак СИ и да примена антихипертензивне терапије значајно смањује инциденцију СИ, са изузетком алфа-адренергичких блокатора, који су мање ефикасни у превенцији СИ у односу на остале антихипертензивне лекове (162). Хипертензија се налази у око 2/3 особа старих 65 и више година, а од посебног значаја је присуство систолне хипертензије.

Око 50% хипертензивних болесника умире од исхемијске болести срца или конгестивне срчане инсуфицијенције, око 33% од цереброваскуларног инсульта и 10-15% од бубрежне инсуфицијенције (163). У истраживању здравственог стања становништва Србије из 2000. године преваланца хипертензије је код одраслог становништва износила 44,5%, а у истом истраживању из 2006. године 46,5% (164).

У западним земљама дисфункција миокарда је најчешће изазвана исхемијском болешћу срца, првенствено инфарктом миокарда. Једна од метаанализа је показала да је код 62% пацијената са срчаном слабошћу етиолошки фактор била исхемијска болест срца (165). Инфаркт миокарда повећава ризик за настанак СИ два до три пута (166). Валвуларне болести срца су узрок СИ код 7-10% болесника (15). Насупрот овоме, у неким земљама Латинске Америке водећи узрок настанка СИ је Чагасова болест (16). Најчешћи узрок АСИ у посматраној популацији била је коронарна болест (55%), затим валвуларна обољења (19%) и дилатациона кардиомиопатија непознате етиологије (19%).

Примећено је да је **хиперлипидемија**, коју карактерише повишен однос укупног холестерола/HDL холестерола, сам по себи фактор ризика за настанак СИ. У овој студији овај однос је такође повишен и износи 4,51 код пацијената мушког пола у односу на 4,39 код пацијената женског пола. Такође је доказано да повишен ниво non-HDL холестерола и низак ниво HDL холестерола код особа без коронарне болести представља независни фактор ризика за настанак СИ и ова повезаност је независна од утицаја хиперлипидемије за настанак инфаркта миокарда (167). Болесници у узрапредовалим стадијумима имају често ниске концентрације LDL холестерола, који је удружен са лошом прогнозом. У овој студији вредности LDL холестерола биле су благо повишене и нису се значајно разликовале у односу на пол. Нажалост, није доказано да примена росувастатина код особа са СИ доводи до смањења укупног морталитета, појаве инфаркта миокарда, možданог удара или броја хоспитализација (168,169).

Анализа коморбидитета показала да је у овом истраживању **ДМ** присутан код 39,6% свих болесника са СИ. Доказано је да код болесника млађих од 65 година шећерна болест повећава ризик од настанка СИ код мушкараца за четири, а код жена за осам пута, док је у *NHANES* студији потврђено да је дијабетес био независни фактор ризика за настанак СИ (170). *Varela-Roman* и сарадници показали су да дијабетес мелитус погоршава прогнозу болесника са СИ у односу на болеснике са СИ без дијабетеса са медијаном преживљавања 3,6 на 5,4 година (171). ДМ у овој студији био је подједнако заступљен у пацијената оба пола, али и заступљенији у преминулих пацијената са СИ (48,6% / 35,6%), без статистичке значајности. Мултиваријантна COX регресиона анализа није показала да је присуство ДМ значајан предиктор смртности у групи пацијената који су хоспитализовани са СИ.

Нешто мање од трећине наших болесника (29,8%) је поред СИ, боловала и од **хроничне обструктивне болести плућа**. ХОБП може узроковати дијагностичке потешкоће, посебно код болесника који имају СИ са очуваном ејекционом фракцијом (172). Такође је доказано да истовремено присуство СИ и ХОБП значајно смањује толеранцију физичког напора у овој категорији болесника (173). Према резултатима истраживања здравственог стања одраслог становништва Србије у 2006. години, ХОБП је имало 3,6% мушкараца и 4,9% жена, односно, било је регистровано око 320 000 оболелих (174). Према подацима различитих студија сваки пети болесник са ХОБП има непрепознату срчану слабост (175).

У овој студији није било значајне разлике у учесталости ХОБП у односу на пол и рехоспитализацију; подједнако је био заступљен у групама преминулих и преживелих пацијената, а мултиваријантна СОХ регресиона анализа није показала да је присуство ХОБП значајан предиктор смртности у нашој групи пацијената са СИ.

Ранијим студијама је доказано да је **прекомерна телесна тежина** фактор ризика за настанак СИ (176). Повећан ризик за настанак СИ код гојазних особа је независан, у односу на присуство или одсуство исхемијске болести срца, дијабетес мелитуса и хипертензије. Подаци истраживања из 2006. године, који се односе на ухрањеност одраслог становништва, показали су да чак свака друга одрасла особа у Србији има прекомерну телесну масу (54,5%), односно 36,2% одрасле популације је прекомерено ухрањено ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), а 18,3% је гојазно ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (174). У овој студији просечна вредност BMI била је $27,4 \text{ kg/m}^2$, BMI је био уједначен у односу на пол, рехоспитализације и смртни исход. Иако је потврђено да је гојазност један од фактора ризика за настанак СИ, сматра се да гојазни болесници са СИ имају бољу прогнозу. Ова повезаност гојазности, традиционалног фактора ризика и повољног киничког тока код болесника са СИ је означана као „*obesity paradox*“.

Од осталих коморбитдитета, присуство **хроничне бубрежне инсуфицијенције** и депресије показали су се статистички значајним и независним предикторима морталитета наших болесника са АСИ. Већа учесталост дисфункције бубрега јасно је показана и код болесника са ХСИ (177). У нашој студији 42 испитаника (33,9%) је поред срчане имало и ХБИ. ХБИ је доста честа код особа са СИ и њена преваленца расте са тежином СИ, старошћу, присутном хипертензијом или дијабетес мелитусом. Код особа са СИ, бубрежна слабост је предиктор повећаног морбидитета и морталитета (178). Код ових особа бубрежна дисфункција може бити и потенцијално реверзибилна, уколико је узрок дехидратација, хипотензија, или примена медикамената, као што су нестероидни анти-инфламаторни лекови, АСЕ-инхибитори или блокатори АТ рецептора.

Једна од скорашњих студија *Vaz Perez A* и сарадника (179) је показала да је концентрација креатинина при пријему у болницу код особа са акутно декомпензованом СИ, јак предиктор средњерочног и дугорочног морталитета након хоспитализације и може послужити као клинички маркер за идентификацију болесника са СИ који носе ризик од смртог исхода. У овој студији присуство бубрежне слабости било је значајно чешће у групи умрлих болесника са АСИ у односу на групу преживелих болесника (56,8% / 24,1%), док се вредности креатинина, урее и гломеруларне филтрације нису значајно разликовале између преминулих и преживелих болесника са АСИ, али су биле нешто више у групи умрлих. Униваријантна СОХ регресиона анализа је показала да је један од значајнијих независних предиктора смртности и присуство ХБИ (HR 3,780), док је мултиваријантна анализа показала да присуство ХБИ повећава шансу за смртни ризик чак 3,3 пута. Прогресивно погоршање ХИС, удружено са бубрежном слабошћу, познато је као “кардио-ренални синдром”. Кардиоренални синдром се дефинише као синдром у којем акутна или хронична поремећена функција срца или бубрега изазива акутну или хроничну дисфункцију овог другог органа. Ради бољег разумевања, дефинисано је пет типова кардиореналног синдрома, што зависи од тога да ли је прво настала срчана, односно бубрежна дисфункција, и да ли је еволуција поремећаја акутна или хронична (180). Велике клиничке студије недавно су показале да је чак и блага бубрежна инсуфицијенција предиктор морталитета, независно од срчане функције (181). Дакле, бубрежна функција је поуздан и независан предиктор прогнозе болесника са срчаном инсуфицијенцијом, што је потврђено и у овој студији.

Депресија је честа код болесника са СИ, посебно код старих особа и повезана је са тежим клиничким статусом и лошом прогнозом (182). Данас је депресија успостављена као независни фактор ризика лоших догађаја и морталитета код пацијената са коронарном болешћу срца (183-185). Учесталост депресије код пацијената са ХИС је од 24%-42% (186,187). У овој студији депресија је била присутна у 19,5% преживелих болесника са АСИ у односу на 43,2% преминулих болесника са АСИ, што је статистички значајно. Већи број студија су показале да је депресија велики и независни фактор ризика рехоспитализације и морталитета код пацијената са конгестивном СИ (187-189). У пацијената са депресијом утврђена је повећана концентрација циркулишућих катехоламина, проинфламаторних и анти-инфламаторних цитокина (190), што може бити разлог лошије прогнозе. Сматра се да дисрегулација мреже цитокина, заједно са активацијом сигналних молекула апоптозе, има значај у патофизиологији хроничног стреса и депресије код пацијената са СИ.

У униваријантној Сох-регресионој анализи као независни предиктор смртности издвојила се и депресија, а мултиваријантни модел је показао да присуство депресије у пацијената са АСИ повећава шансу за смртни исход 2 пута (HR 2,050, $p < 0.05$). Што се тиче медикаментне терапије депресивних поремаћаја ових особа са СИ, предност се даје селективним инхибиторима поновног преузимања серотонина, у односу на трицикличне антидепресиве. Особе са декомпензованом СИ, посебно старије животне доби, имају и знаке деменције и когнитивне дисфункције, који настају као резултат смањеног ударног волумена и мождане хипоперфузије. Након стабилизације стања, ове функције се поправљају, али не и нормализују (191). Сигурно је да боље сагледавање и лечење депресије у овој групи болесника поправља њихову кардиолошку прогнозу.

Анемија (хемоглобин < 13 g/dl код мушкараца и < 12 g/dl код жена), честа је у СИ, нарочито код хоспитализованих болесника са СИ, жена, старијих и оних са бубрежном инсуфицијенцијом (192). Резултати не тако екстензивних испитивања последњих година, показали су да око 40% болесника са СИ има анемију, односно вредности $Hb < 12$ g/dl, а статистички подаци се крећу између 3-61% (193). Примећено је да код пацијената са СИ, пад вредности хемоглобина од само 1 g/dl доводи до повећања заједничког ризика за морталитет и број хоспитализација за чак 13% (194). Инсуфицијентни миокард је много осетљивији на хипоксију него нормалан срчани мишић, а присуство анемије је повезано са великим функционалним променама, повећаним бројем хоспитализација и повећаним ризиком од смрти у поређењу са пацијентима без анемије. У овој студији није било значајне разлике у вредности хемоглобина између преживелих и преминулих испитаника, док су вредности хемоглобина биле значајно веће код испитаника мушког пола.

Висока преваленција **вентрикуларних аритмија** и вентрикуларне тахикардије код узнапредовале СИ је утврђена у неколико великих клиничких студија (195), али није потврђено да ли су вентрикуларне аритмије сигуран предиктор изненадне смрти код ових болесника. У *Gesica* студији, код болесника са краткотрајном вентрикуларном тахикардијом утврђени су тежи облици СИ, повећана смртност и већа инциденција изненадне срчане смрти (196). У нашој групи болесника са АСИ, Сох регресиона анализа је показала да су вентрикуларне аритмије биле статистички значајан предиктор једногодишње смртности. Класификација вентрикуларних аритмија по *Lown*-у била је значајно виша у групи преминулих болесника са АСИ у односу на групу преживелих (3,8 / 2,6). Једногодишње преживљавање код испитиване популације било је 70,16%. *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања показала је значајно краће преживљавање пацијентата са вентрикуларном аритмијом. Мултиваријантна регресиона анализа је показала да пацијенти са вентрикуларним аритмијама имају и 3,5 пута већи ризик за рехоспитализације.

Учесталост фибрилације предкомора у АИМ је између 6 и 21%, и чешће се јавља код особа старије животне доби, код особа са симптомима срчане слабости и смањеном функцијом леве коморе. Њено присуство током АИМ је удружено са повећаним mortalитетом и повећаном инциденцом можданог удара, посебно код болесника са инфарктом предњег зида (197). ФП је најчешћа аритмија код болесника са СИ; повећава ризик од настанка тромбо-емболијских компликација, посебно можданог удара, и може довести до погоршања симптома. ФП се јавља код 15 до 30% пацијената са СИ, и чест је узрок срчане декомпензације. Потенцијални преципитирајући фактори доводе до појаве ФП код особа са срчаном слабошћу, те је неопходна њихова ургентна идентификација и корекција (нпр. електролини поремећаји, хипертиреоза, конзумирање алкохола, болести митралне валвуле, кардијална хирургија, акутно плућно обољење, инфекције). Лечење болесника са ФП и СИ подразумева следеће циљеве: контрола срчане фреквенције, контрола срчаног ритма и превенција тромбоемболизма (198). Новије анализе су показале да је ФП предиктор повећаног mortalитета код особа са конгестивном СИ и или смањеном функцијом леве коморе у АИМ (199). Учесталост ФП у нашој групи испитаника са АСИ била је нешто већа у групи преминулих, али без статистичке значајности, док је подједнако заступљена у пацијената оба пола.

Болесници са **блоком гране** у АИМ ређе добијају тромболитичку терапију, аспирин и бета-блокаторе и имају повећан хоспитални mortalитет у односу на болеснике са АИМ без блока гране (200). БЛГ био је значајно чешћи у групи преминулих болесника. Сох регресиона анализа преживљавања као снажне предикторе смртности у овој популацији издвојила је и присуство БЛГ. Такође је и дужина QTC интервала била значајно већа у групи преминулих пацијената са АСИ, а Сох регресиона анализа је показала да је дужина QTC интервала значајан предиктор смртности.

На пријему и отпусту вршена је функционална класификација болесника заснована на присуству и интензитету симптома и физичкој активности, према NYHA класификацији. На пријему већина преживелих пацијената је имала NIHA III, а већина преминулих пацијената имала је NIHA IV, док на отпусту се повећао број преживелих пацијената који су имали NIHA I и NIHA II, а смањено се број пацијената који су имали NIHA III и NIHA IV. На пријему и отпусту пацијенти са NIHA IV имају најкраће преживљавање. Постоји значајна разлика у преживљавању у односу на NIHA класификацију. Учесталост хипотензије на пријему није се значајно разликовала у односу на пол и рехоспитализације, али је била значајно чешћа у групи преминулих пацијената. Пацијенти са хипотензијом на пријему имају значајније краће преживљавање, а униваријантна Сох регресиона анализа издвојила је хипотензију на пријему у овој популацији, као најзначајнијег предиктора смртности.

Веза између раније хоспитализације због срчаног обољења и лошије прогнозе тих болесника је логична и битна, будући да су то најчешће болесници са већ оштећеним срчаним мишићем и следствено, смањеном адаптивном способности срчаног мишића за нова обољења и оптерећења истог, што је показала и финска студија (201). Насупрот, у овој студији преминули и преживели пацијенти били су уједначени према трајању СИ и броју претходних хоспитализација.

С обзиром на комплексност имуно/инфламаторно/пролиферативне етиопатогенезе СИ, генерализовану природу и прогресивни ток болести значајно је пратити ниво и промену нивоа специфичних биомаркера (BNP, TnI, hsCRP), пошто њихове вредности могу да рефлектују тежину, прогресију болести, прогнозу, као и да утичу и на терапијски ток.

Након хоспитализовања због АСИ, биомаркери могу бити од додатног значаја приликом предвиђања ризика. Биомаркер може бити било који објективно измерен биолошки маркер, који рефлектује нормалне биолошке процесе, патогене процесе или фармаколошке реакције терапијских интервенција. Дефинисати савршени биомаркер је веома тешко, првенствено што СИ има више различитих узрока, који се могу одразити путем низа различитих биомаркера. За свакодневну клиничку примену једног биомаркера потребно је омогућити основна и поновна мерења по приступачној цени. Друго, маркери би требало да пруже информације које нису добијене клиничком проценом. Стога је веома значајно одредити појединачне прогностичке варијабле, које би наводиле процес клиничког одлучивања и терапијског збрињавања. Тачна прогностика може бити од помоћи у одређивању пацијената који су под већим ризиком и којима је потребно интензивније праћење у односу на оне пацијенте који су под мањим ризиком и не захтевају тако интензивно праћење.

У овој студији као снажни предиктори mortalитета хоспитализованих пацијената са СИ показали су се: повишена концентрација BNP, хипотензија на пријему, присуство ХБИ, снижена вредност ЕФ, систолни и дијастолни крвни притисак на пријему, присуство БЛГ, вредност СПДК и величина ЛП. Слабији али такође статистички значајни предиктори mortalитета су: TnI, вентрикуларне аритмије, депресија, дијастолни и систолни дијаметар леве коморе и дијастолна дисфункција.

Најзначајнији независни фактори ризика за рехоспитализације су пацијенти са ЦВИ, који имају скоро 5 пута већи ризик за рехоспитализацију, пацијенти са $BNP \geq 905,77$ pg/ml са 4,4 пута већим ризиком, пацијенти са вентрикуларним аритмијама са 3,5 пута, као и пацијенти са дијастолном дисфункцијом са 3,7 пута већим ризиком за рехоспитализацију.

У пацијената који су хоспитализовани због погоршања СИ, **висок ниво BNP** удружен је са лошијом прогнозом. Велики број досадашњих истраживања, као и ово, показала су да је BNP независни предиктор mortalитета код пацијената са систолном и дијастолном срчаном слабашћу (202).

Сличне резултате овој студији показала је и скорашња пилот студија на студијском узорку од 187 испитаника и показала да је BNP независни предиктор лоших догађаја пацијената са акутним погоршањем хроничне СИ (203). У другој студији (159) вредност BNP и NTproBNP на пријему није се показала као предиктор једногодишњег mortalитета код болесника са АСИ. Друга истраживања су показала да серијско мерење BNP у току хоспитализације, као и мерење BNP непосредно пре отпуста болесника из болнице, имају већи прогностички значај него мерење BNP непосредно по пријему у болницу (204,205). У студији *OPTIMIZE-HF*, где су анализирани хоспитализовани пацијенти са СИ, вредност BNP на отпусту, више него на пријему, била је најважнији предиктор једногодишњег mortalитета и рехоспитализација (206). Задњих година стандардизована је гранична (*cut-off*) вредност $BNP > 100 \text{ pg/ml}$ за дијагнозу АСИ са високом тачношћу од 85% и снажним предвиђањем СИ, надмашујући клиничке критеријуме. Слични резултати су добијени и за NT-proBNP у *PRIDE* студији, где су повишене концентрације NT-proBNP снажни предиктори СИ у поређењу са традиционалним проценама. Такође је стандардизована *cut-off* вредност и за NT-proBNP од 900 pg/ml (207). *Maisel* и сарадници су показали да је одређивањем вредности BNP значајно повећана тачност дијагнозе СИ код пацијената са диспнејом; код ових пацијената вредности BNP веће од 100 pg/ml указују на вероватну дијагнозу СИ, док вредности BNP преко 400 pg/ml чине дијагнозу сигурном (208). Вредности се могу разликовати код пацијената са АСИ и ХСИ. На пример, у једној серији пацијената са симптоматском хроничном СИ, сваки пети је имао вредност BNP испод 100 pg/ml (209).

Процентна промена вредности BNP и NT-proBNP чини се значајнијом у односу на апсолутне вредности при отпусту (210). *PROTECT* студија, показала је да је терапија вођена вредностима биомаркерима код пацијената са АСИ била веома корисна: смањења вредност NT-proBNP за 50% доводи до готово 50% мање вероватноће другог кардиоваскуларног догађаја (211). У поређењу са стандардним дијагностичким и терапијским мерама, стратегија лечења применом и мерењем вредности BNP или NT-pro BNP у пацијената са акутном диспнејом резултовала је краћим боравком у болници и нижом ценом лечења (212).

У *STARS-BNP* студији анализирани су пацијенти хоспитализовани због погоршања ХСИ (213). Контролну групу чинили су пацијенти који су лечени у складу са тренутним клинички стањем и они су упоређивани са групом пацијената која је лечена са циљем смањења вредности BNP.

Примарни циљ (смрт или рехоспизализација због СИ) регистрован је код 24% пацијената код којих су вредности BNP биле смањене 52% у односу на контролну групу, сугеришући да је терапија вођена вредностима BNP супериорнија у односу на терапију вођену тренутним клиничким стањем пацијента. Дакле у пријемној амбуланти, одлука о болничком или амбулантном лечењу болесника са могућом СИ зависи од вредности натриуретског пептида. Код пацијената са ХСИ, терапија вођена вредностима BNP и NT-proBNP-ом и даље остаје контроверзна. Сигурно је да су пацијенти са СИ и повишеном концентрацијом BNP или NT-proBNP на повећаном ризику. Да ли ће намерно и циљано смањивање BNP или NT-proBNP терапијом бета блокаторима, АСЕ инхибиторима, вазодилаторима или антагонистима минералокортикоида резултирати бољом прогнозом остаје тема која се интензивно истражује. Терапија третманом појачаним биомаркерима која се заснива на водећим доказима (*GUIDE-IT*) актуелно је испитивање које се бави овим питањем. Боље разумевање начина на који ће новији биомаркери побољшати терапију у односу на терапију покренуту нетриуретским пептидима биће следећи логичан корак. Због клиничког значаја од нових биомаркера очекивања су подигнута на знатно виши ниво од напростог показивања прогностичких заслуга.

У нашој серији случајева гранична вредност за BNP, односно његов фрагмент (8-29), била је 905,77 pg/ml са сензитивношћу 83,8% и специфичношћу 77%. Пацијенти који имају $BNP \geq 905,77$ pg/ml имају значајно краће преживљавање у односу на пацијенте који имају ниже од граничних вредности BNP. У овој студији вредности BNP биле су нешто веће у групи пацијената мушког пола са АСИ, али без статистичке значајности, док су биле значајно веће у групи рехоспитализованих пацијената и у групи преминулих (1353,8 / 718,5 pg/ml). У униваријантној Соx регресионој анализи и мултиваријантном моделу, као један од најзначајнијих предиктора смртности у нашој популацији, издвојио се BNP. Слабији, али статистички значајан предиктор смртности, био је и тропонин I. Нешто мања статистичка значајност за тропонин може се објаснити да није само исхемија, односно некроза миокарда узрок свих СИ, већ само у 55% болесника, што је утицало и на наше резултате.

Истраживање је показало да постоји директна повезаност између BNP и TnI. Статистички значајна повезаност нивоа сва три биомаркера у испитиваној популацији није нађена, вероватно зато што одражавају различите механизме настанка и прогресије СИ.

Постоји мали број студија које су пратиле истовремени утицај свих испитиваних биомаркера. Када је у питању комбинована примена биомаркера у стратификацији ризика пацијената са СИ, највеће искуство постоји са заједничком применом BNP и Тропонина.

Ishii и сарадници, слично као у овој студији, одређивали су вредности BNP и TnI на пријему и показали су постепено повећање морталитета током 451 дана, преко ниске, умерене и високо ризичне групе пацијената са АСИ (214).

Патофизиолошки механизми у основи пораста **TnI** у **СИ** вероватно су различити од оних који су у основи АКС (215). Благи пораст тропонина често је виђен у озбиљној СИ или током епизода декомпензације ХСИ и то у одсуству АКС или чак значајне коронарне болести. Тропонин, ослобођен у циркулацију, вероватно указује на миокардно оштећење на бази исхемије због дисбаланса између миокардних захтева и дотока кисеоника. За то могу бити одговорни мултипли механизми који укључују инфламацију, интерстицијалну фиброзу, губитак интегритета ћелијске мембране, оксидативни стрес, екстензивну тензију зида која води у субендокардну исхемију, апоптозу или неку комбинацију поменутих механизма (215-217).

Постоје јасни докази да чак и ниски нивои мерљивих TnI у пацијената са СИ имају значајну прогностичку импликацију у односу са морталитет и морбидитет. Ови подаци важе и за пацијенте са акутном декомпензацијом и ХСИ у одсуству АКС. У студијама највиши пораст TnI је био удружен са нижом ЕФ ЛК. *Horwich* (215) је доказао да је TnI већи од 0,04 ng/ml у половини пацијената са узнапредовалом неисхемијском СИ.

Вредности TnI веће од 0,02 ng/ml повезане су са четири пута већим ризиком од смрти у пацијената са СХИ (218). Код пацијената који су испољили клиничко побољшање после пријема, ниво концентрације TnI је постајао немерљив после неколико дана. Међутим, код пацијената са рефрактарном СИ, који су преминули у болници, детектабилни нивои TnI су перзистирали кроз цео болнички ток лечења (217). У већој каснијој студији потврђена је улога TnI у предвиђању нежељних исхода испитиваних 238 пацијената са узнапредовалом СИ, који су били предложени за кардијалну трансплантацију. Пацијенти са детектабилним нивоима TnI од 0,04 ng/ml или више, имали су виши ниво BNP, поремећену хемодинамику и пораст морталитета. Истраживачи из "*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*" (*ADHERE*) испитивали су удруженост нивоа кардијалних TnI и нежељених догађаја у 84872 пацијената са акутном декомпензованом СИ (219). Пацијенти са позитивним нивоима TnI (6,2%) имали су нижи КП на пријему, нижу ЕФ и вишу стопу интрахоспиталног морталитета ($8\% > 2.7\%$, $p < 0.001$) од оних са недетактибиним нивоима TnI (OR 2,55; $p < 0.001$). Студија је потврдила прогностички значај повишених нивоа TnI у предвиђању морталитета у пацијената хоспитализованих са декомпензованом СИ (220).

У нашој популационој групи вредности TnI биле су веће код особа мушког пола, рехоспитализованих и преминулих пацијената са АСИ, али без статистичке значајности. У мултиваријантном моделу, поред BNP и TnI, као значајан предиктор смртности, издвојио се и ЕФ са мањом статистичком значајношћу.

Савремена схватања етиопатогенезе СИ, посматрају СИ као резултат неравнотеже анти-инфламаторних и проинфламаторних цитокина. Инфламација узрокује миокардно оштећење, а инфламаторни агенси доводе до прогресије срчане слабости. Посебно место у том делу припада С-реактивном протеину. Прво интересовање о значају CRP код пацијената са конгестивном СИ датира из давне 1956. године у раду *S. Elster-a* и *E. Braunwald-a* (72). Прогностичка импликација hsCRP код пацијената са ХСИ је испитивана у мултиплим студијама на 6600 пацијената (221). Показана је значајна удруженост између повишених нивоа hsCRP и лошијег КВ исхода, укључујући морталитет и лошију систолну функцију. Ова удруженост се односи и на исхемијске и неисхемијске узроке СИ. Супротно, постоји недовољно података о прогностичком значају hsCRP у АСИ.

За разлику од неких скорашњих истраживања (222,223), студија *Banovića* и сарадника (159), као и ова студија, није показала hsCRP као предиктора морталитета. Разлози томе нису довољно јасни, будући да још увек није сигурно да ли повишен CRP у АСИ одражава само слабљење срчаног мишића или је и резултат придружене инфекције, тако да је могуће да је релативно мали број инфекција, које су имали наши болесници током хоспитализације, одговоран и за овакав резултат. Због тога је CRP мање поуздан прогностички маркер пацијената са СИ и секундарним инфекцијама, а сматра се јако поузданим у предикцији догађаја код пацијената без инфекција (224).

У нашој групи болесника вредности hsCRP-а биле су више код особа мушког пола и преминулих пацијената са АСИ, али без статистичке значајности. Мултиваријантна и униваријантна COX регресиона анализа нису показале да је hsCRP независни предиктор смртности. Пацијенти са вишим од граничних вредности hsCRP имају краће преживљавање, али није статистички значајно.

Треба напоменути да је код сва три специфична лабораторијска параметра (BNP, TnI, hsCRP) постојала тенденција да буду просечно виши код преминулих, те да би у супротном, да је већи број болесника био укључен у студију, вероватно би и hsCRP показао статистичку значајност као предиктор морталитета. Имајући у виду да је етиологија СИ мултифакторијална и да је инфламација само један патогенетски механизам, потребна је евалуација и осталих проинфламаторних маркера. Улога CRP као прогностичког маркера у пацијената хоспитализованих због СИ требало би да буде сигурно потврђена, тако да ограничени подаци сугеришу да он може допуњавати друге биомаркере у предвиђању морталитета и прогнози овог клиничког стања. Анти-инфламаторни тераписјки приступи у СИ углавном су били разочаравајући и задатак будућих истраживања је да разјасне узрочну везу између инфламације и повећаног морталитета код болесника са СИ.

Новији мултимаркерски приступ у времену када постоји читава палета нових биомаркера, омогућиће бољу предикцију mortalитета ове категорије болесника.

Комбинација два биомаркера (нпр. BNP и TnI или BNP и CRP) показала је бољу стратификацију ризика од оне која се постиже само са једним биомаркером (93), посебно када се комбинују биомаркери различитих патофизиолошких путева, чиме се обезбеђују “ортогоналне” информације. Боља стратификација ризика омогућиће оптимизацију терапије, односно употребу агресивније терапије за оне са вишим предиктивним ризиком. Стога се тренутне студије фокусирају на комбиновање биомаркера за предикцију ризика код пацијената са АСИ.

Студија *Zairis*-а (225), праћењем сва три биомаркера једномесечног mortalитета у 577 хоспитализованих пацијената због погоршања ХСИ, NYHA III-IV, показала је да су BNP и hs-CRP независни предиктори КВС mortalитета, за разлику од резултата ове студије, који су показали да су то пре свега BNP и TnI.

Од раније је познато да се mortalитет болесника са ХСИ повећава са смањењем **ЕФ леве коморе** (226). Доказано да је смртност болесника после преживелог инфаркта срца са ЕФ испод 25% била око 50% за годину дана. Код болесника након инфаркта срца са ЕФ око 55% mortalитет на годишњем нивоу је био око 10%. Болесници са ЕФ леве коморе испод 30% имају значајно већи једногодишњи mortalитет (157). У неким ранијим студијама које су се бавиле искључиво АСИ (201,227), ЕФ се није показала као независни предиктор mortalитета. Насупрот томе у овој студији, ЕФ је била значајан и независни предиктор mortalитета болесника са АСИ и била је значајно нижа у групи преминулих болесника у односу на преживеле ($25,7\% < 34,9\%$; $p < 0,01$). На овакве резултате утицало је вероватно то што су сви болесници имали урађене ехокардиографске прегледе током хоспитализације, док је, на пример у финској студији (227), само око 70% болесника имало овакав преглед, као и да је било нешто више болесника са очуваном ЕФ леве коморе него у овој студији. Резултати досадашњих истраживања показали су да су ехокардиографски параметри леве коморе (ејекциона фракција леве коморе, енддијастолни и ендсистолини волумен леве коморе) независни предиктори mortalитета болесника са АСИ (157).

Ехокардиографским прегледом, осим анализе ЕФЛК, СДЛК, ДДЛК, анализирани су и параметри дијастолне функције леве коморе (однос Е/А, децелерационо време и време изоволуметријске релаксације). Утврђено да је у испитиваној популацији дијастолна дисфункција значајно чешћа у групи преминулих и рехоспитализованих болесника и *Kaplan-Meier*-ова крива преживљавања је показала да пацијенти са АСИ на пријему и дијастолном дисфункцијом имају значајно краће преживљавање.

Постоји мали број студија који је испитивао значај параметара **десне коморе (ДК)** у предикцији морталитета болесника са АСИ и њихову повезаност са стандарним биомаркерима СИ, вероватно због специфичне структуре геометрије ДК и неприступачности при извођењу ехокардиографског прегледа (228). Величина ДК је у непосредној зависности од фактора који доводе до оптерећења миокарда ДК. Дуги низ година сматрало се да је плућна хипертензија резултат искључиво примарне плућне етиологије. Насупрот томе, истраживања последњих година посебно показују да је плућна хипертензија компликација других узрока и снажан предиктор левостране срчане слабости (229). СИ ДК је узрокована плућном хипертензијом или левостраном СИ. Инсуфицијенција леве коморе доводи до повећања плућног притиска и последичног оштећења десне стране срца.

Независно од етиологије СИ повећање BNP може бити директна последица повећаног плућног притиска и дисфункције ДК (230). Резултати су управо показали да дисфункција ДК и последично повећање СПДК значајно узрокују пораст вредности BNP. Ови резултати су најпре пронађени од стране *Mariano-Goulart*-а и сарадника (231) код пацијената са СИ ДК. Значај BNP у откривању систолне дисфункције десне коморе потврђен је и након тога независно од етиологије СИ (230).

У испитиваној групи болесника са увећаном ДК и повећаним вредностима СПДК нађене су значајно повишене вредности BNP, док вредности TnI и hsCRP нису биле удружене са параметрима функције ДК. У овој анализи након корекције параметара, осим BNP и TnI, као снажан независан предиктор, издвојио се и СПДК. Са повећањем вредности овог маркера за 1 mmHg повећава се ризик за смртни исход за 8,1%. Недавно је *Bistola*-а студија показала прогностичку вредност заједничке евалуације ДК ткивним доплером и концентрације BNP (232). Свеукупно, тренутна сазнања показују да BNP није повезан само са систолном и дијастолном дисфункцијом ЛК, већ и са плућном хипертензијом и удруженом дисфункцијом ДК, која доводи до даљег повећања BNP, независно од етиологије СИ.

Резултати ове студије могу бити значајни у клиничкој пракси, за разликовање кардиогене од респираторне диспнеје у раној фази хоспитализације. Поменути подаци, свакако, одражавају хемодинамско стање болесника са АСИ. Истовремено одређивање нивоа BNP, TnI и ехокардиографско одређивање функције десне коморе омогућиће бржу диференцијацију болесника са АСИ, посебно препознавање главних патофизиолошких механизма, како левостране тако и деснострани АСИ, бољу клиничку процену, прогнозу и адекватан терапијски приступ ове групе болесника.

Стога, пацијенти са повишеним вредностима BNP, TnI и СПДК без клинички евидентних знакова акутног срчаног попуштања, требало би да буду третирани са посебним опрезом у односу на пацијенте који имају референтне вредности ових маркера.

Код свих пацијената са АСИ, током ране евалуације, потребно је урадити ехокардиографски преглед уз обавезну анализу параметара функције и леве и десне коморе, што ће побољшати прогнозу, дијагностички и терапијски приступ код болесника са срчаном инсуфицијенцијом.

До сада, неупоредиво више научних радова бавило се акутним инфарктом миокарда него акутном срчаном инсуфицијенцијом, иако је интрахоспитални морталитет ових болесника приближно исти, али је зато каснији морталитет болесника са АСИ значајно већи. Време је да се озбиљно позабавимо овом тематиком, јер боље разумевање овог синдрома може помоћи да унапредимо дијагностичке и терапијске стратегије, што ће последично, побољшати прогнозу болесника са АСИ. Заиста, уместо проучавања акутне срчане инсуфицијенције као засебног ентитета, потребне су побољшане клиничке студије, које узимају у обзир разнолике етиологије и манифестације срчане инсуфицијенције. У овом тренутку и даље има простора за напредовање и побољшање дијагностичких и терапијских стратегија описаних у недавно објављеним водичима.

Коначно, док је суштински фокус стављен на коришћење маркера код пацијената са утврђеном срчаном инсуфицијенцијом, верујемо да су прогностичке заслуге ових биомаркера код појединаца са ризиком од срчане инсуфицијенције још важније. Новији подаци који подржавају коришћење BNP у превенцији развоја срчане инсуфицијенције код субјеката под ризиком, подижу ентузијазам за истраживање коришћења других биомаркера у идентификацији и третирању почетног ризика од срчане инсуфицијенције, или прецизније речено, пре него што се дијагноза манифестује. Такви приступи „прецизне медицине“ представљају будућност ове области истраживања.

Испитивање и идентификација свих прогностичких фактора ризика код болесника са срчаном инсуфицијенцијом, укључујући и биомаркере, као и њихово касније праћење, могло би значајно помоћи и побољшати прогнозу и лечење, поготово високоризичних болесника са срчаном инсуфицијенцијом.

VI ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата истраживања може се закључити следеће:

1. Укупан једногодишњи морталитет болесника са АСИ био је висок (29,8%), а у групи рехоспитализованих пацијената морталитет је био још већи (35,7%).
2. Најчешћи узрок АСИ у испитиваној популацији била је коронарна болест (55%), затим валвуларна обољења (19%) и дилатациона кардиомиопатија непознате етиологије (19%).
3. Број пацијената са НИНА IV класом на пријему значајно је већи у групи пацијената која је имала рехоспитализације и који су преминули.
4. Хипотензија на пријему била је значајно чешћа у групи преминулих пацијената.
5. Код пацијената који су имали рехоспитализације концентрација BNP је значајно већа и гранично већа концентрација TnI.
6. Концентрација BNP била је значајно већа код преминулих пацијената у односу на преживеле, као и концентрације TnI и hsCRP, али није било статистички значајне разлике.
7. Дијастолна дисфункција била је учесталија код пацијената који су имали рехоспитализације и код преминулих пацијената.
8. У испитиваној популацији најчешћи коморбидитет била је хипертензија (75,0% код мушкараца и 79,2% код жена), коронарна болест, дијабетес и ХБИ.
9. Учесталост коморбидитета у односу на пол је без статистички значајне разлике, код пацијената са рехоспитализацијом значајно су чешће комплексне вентрикуларне аритмије, док су преминули пацијенти имали значајно већу учесталост ХБИ и депресију у односу на преживеле.

10. У униваријантном регресионом моделу, као најјачи независни фактори ризика за рехоспитализације, издвојили су се пацијенти са ЦВИ са скоро 5 пута већим ризиком, пацијенти са $BNP \geq 905,77$ pg/ml са 4,4 пута већим ризиком, пацијенти са дијастолном дисфункцијом са 3,7 пута већим ризиком, као и пацијенти са вентрикуларним аритимијама са 3,5 пута већим ризиком за рехоспитализацију.
11. Преминули пацијенти имали су значајно мање вредности крвног притиска и ЕФ у односу на преживеле пацијенте и значајно веће димензије леве коморе, вредности СПДК, комплексност вентрикуларних аритмија, већу учесталост БЛГ и дужину QTC интервала.
12. Најзначајнији утицај на преживљавање има присуство ХБИ, значајно краће преживљавање имају пацијенти са депресијом, коронарном болешћу и вентрикуларним аритмијама. Пацијенти са дијастолном дисфункцијом, хипотензијом на пријему и пацијенти са NIHA IV имају најкраће преживљавање.
13. Снажни предиктори mortalитета добијени (уни)мултиваријантном регресионом анализом су: концентрација BNP, TnI, снижена вредност ЕФ, хипотензија на пријему, присуство ХБИ и депресије, вредност СПДК, док hsCRP не показује статистичку значајност. Значајни предиктори mortalитета били су и величина леве коморе и леве преткоморе, присуство блока леве гране, дужина QTC интервала и комплексне вентрикуларне аритмије.
14. Најбољу дискриминативну вредност тестираних параметара има BNP и може бити значајан маркер. Гранична вредност (*Cuf-off*) за BNP је 905,77 pg/mL.
15. Предиктивна вредност систолног притиска у десној комори била је 44,50 mmHg.
16. Учесталост примењиване терапије не разликује се значајно у односу на пол, рехоспитализације и смртни исход, сем значајније веће примене ACE инхибитора код преживелих пацијената.

VII Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Society of Cardiology: McMurray J.J.V et al. Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 14:803-869.
2. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? Prog Cardiovasc Dis 2007; 49:275-83.
3. Paulus W, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28:2539-2550.
4. Bhatia RS, Tu Jv, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Eng J Med 2006; 355: 260-269.
5. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assesment of patients with diseases of the heart. Circulation 1994;90:644-645.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report oh the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guideline for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 112:e154-e235.
7. Lloyd. Jones D. Heart disease and stroke statistics: 2010 update: a report from American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009; 119:e1-e161.
8. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure; the Framingham Heart Study. Circulation. 2002; 106:3068-3072.

9. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP et al. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study) *Am J Cardiol.* 2008; 101:1016-1022.
10. Australian Institute of Health and Wellfare and the National Heart Foundation of Australia. Heart, stroke, and vascular diseases-Australian facts 2004. Canberra
11. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure. *NEJM* 2002; 347:1397-402.
12. Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW. Differences between general practitioners and cardiologist in diagnosis and management of heart failure: survey in every-day practice. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:337-44.
13. Fox KF, Cowie MR, Wood DA et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22:228-236.
14. Deljanin Ilic M, Ilic S, Lazarevic G, Kocic et al. Impact of reversible myocardial ischaemia on nitric oxide and asymmetric dimethylarginine production in patients with high risk for coronary heart disease. *Med Sci Monit.* 2010; 7;16(9):CR397-404
15. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5; 167.
16. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. *Int J Cardiol* 2001; 80:213.
17. Elliot P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology, Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-76.
18. Walsh CR, Larson MG, Evans JC et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002; 136:181.
19. Eschenhagen T, Force T, Ewer M. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:1-10.
20. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complication of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-3131.

21. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111:2837-49.
22. Olshansky B, Sabbah H, Hauptman P et al. Parasympathetic nervous system and heart failure: Pathophysiology and potential implication for therapy. *Circulation* 2008; 118: 863-871.
23. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al. The sympathetic nervous system in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1742-1762.
24. Shrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamic in heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341: 577.
25. Hillege H, Van Gilst W, de Zeeuw D et al. Renal function as a predictor of prognosis. *Heart Fail Monit* 2002; 2:78-84.
26. Mann DL. Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev* 2005; 10:95.
27. Margulies K, House SR. Myocyte abnormalities in human heart failure. In Mann DL (ed) *Heart Failure. A Companion to Braunwald Heart Disease*. Philadelphia, Saunders 2003; 41-56.
28. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A et al. Molecular remodelling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet* 2002; 359: 936.
29. Garg S, Narula J, Chandrashekhar Y. Apoptosis and heart failure: Clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38; 73.
30. Lev D, Kenchiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Eng J Med*; 2002; 347: 1397.
31. Yancy CW. Heart failure in Africans Americans: Pathophysiology and treatment. *J Cardi Fail* 2003; 9; S210.
32. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27(1): 65-75.
33. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-33.

34. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95:2660-7.
35. Nolan J, Batin P, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure (UK-HEART study) *Circulation* 1998; 98: 1510-16.
36. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-833.
37. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(1):71-7.
38. Ostojić M. Srčana insuficijencija i principi terapije. U Kažić T, Ostojić M. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, Integra, Beograd, 2004; 385-403.
39. Seferović P, Ristić A; Simeunović D i sar. Savremena medikamentozna terapija srčane insuficijencije: između preporuka i prakse. *Balneoclimatologia* 2005; 29(1): 277-287.
40. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Eng J Med* 1987; 316: 1429-35.
41. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991; 325: 293-302.
42. Packer M, Poole-Wilson PA; Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-18.
43. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.

44. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results on the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-2199.
45. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-1302.
46. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIOR). *Eur Heart J* 2005; 26:215-225.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolacton on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 1999; 314:709-717.
48. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenon, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003; 348: 1309-1321.
49. Cohn JN, Tognoni G.A. A randomized trial oh the angiotenzin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 345:1667-1675.
50. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767-771.
51. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*.2009; 374; 1840-1848.
52. Swedberg K, Komajda M, Bohm M. Ivabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875-885.

53. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Groupe. N. Eng J Med 1997; 336:525-33.
54. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Eng J Med 2004; 351: 2049-57.
55. Mitrović V. Lečenje terminalne srčane insuficijencije: aktuelne preporuke, pravci razvoja i perspektive. Balneoclimatologia, 2007; 31(1):262-4.
56. Tang AS, Wells GA, Talajic M. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to moderate heart failure. N Eng J Med 2010; 363; 2385-95.
57. Djordjevic-Dikic A, Nikcevic G, Raspopovic S. et al. Prognostic role of coronary flow reserve for left ventricular functional improvement after cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. European heart journal-cardiovascular imagine. 2014; 15 (12):1344-1349.
58. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA. Coronary-artery bypass surgery in patients -with left ventricular dysfunction. N Eng J Med 2011; 364: 1607-16.
59. Gradinac S. Hirurško lečenje srčane slabosti. Balneoclimatologia 2007; 31(1):279-281.
60. Otašević P. Transplantacija srca: Kada i kome? Balneoclimatologia 2005; 29(1): 327-332.
61. Le Jemtel TH, Padelletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardio 2007; 49: 171-180.
62. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF; Euro J Heart Fail 2012; 14: 395-403.
63. Egred M, Shaw S, Mohammad B et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Q J Med 2005; 98: 493-97.
64. Seferović-Mitrović J, Lalić N, Seferović P. Dijabetes i srčana insuficijencija: od dijabetesne kardiomiopatije do terminalne faze. Balneoclimatologia 2011; 35:27-35.

65. Hockensmith ML, Estacio RO, Mehler P et al. Albuminuria as a predictor of heart failure hospitalizations in patients with type 2 diabetes. *J Cardi Fail* 2004; 10: 126-31.
66. Ryden L, Standl E, Bartnik M t al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
67. Schreiber BD. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J med Sci* 2003; 325; 179.
68. Kalimanovska-Oštrić D, Spasojević-Kalimanovska V, Dopsaj V. Uticaj anemije na kardiovaskularne bolesti. *Balneoclimatologia* 2007; 31(1):290-303.
69. Anker S, Haehling von S. Aetiology and pathophysiology of anaemia in chronic heart failure. In *Anaemia in chronic heart failure*. UNI-MED Bremen, 2009; 25-43.
70. Springer J, Filippatos G, Akashi YJ et al. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21:229-233.
71. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail*. 2005; 11: 455-63.
72. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1956; 51: 533-541.
73. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323: 236-241.
74. Gullestad L, Aukrust P. Review of trials in chronic heart failure showing broadspectrum anti-inflammatory approaches. *Am J Cardiol* 2005; 95:17C–23C.
75. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*; 2001; 103:255.
76. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42:23-30.

77. Cha-Molstad A, Agrawal A, Zhang D et al. The Real family member P50 mediates cytokine-induced C-reactive protein expression by a novel mechanism. *J Immunol* 2000; 165:4592-7.
78. Da Maat MP, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J* 2001; 2:189-95.
79. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology* 2002;13:561-8
80. Ilić B, Marinković D, Nikolić Lj i sar. Biohemijski markeri u akutnim koronarnim sindromima. *Balneoclimatologia* 2011; 35 ;(1); 3-18.
81. Engstrom G, Melander O, Hedblad B. Carotid intima-media thickness, systemic inflammation, and incidence of heart failure hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1691-1695.
82. Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, et al. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1999; 91:215–9.
83. Kardys I, Knetsch A.M, Bleumink G. S et al. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam study. *Am heart J* 2006; 152:514-20.
84. Vasan R.S, Sullivan L.M, Roubenoff R et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1486-91.
85. Alonso-Martinez J.L, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 331-36.
86. Anand I.S, Latini R, Florea V. G et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112: 1428-34.
87. Shah S.J, Marcus G.M, Gerber I.L et al. High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2006; 12:61-65.

88. Devaux B, Scholz D, Hirche A, et al. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:470–9.
89. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y et al. Brain Natriuretic Peptide as a Novel Cardiac Hormone in Humans. *J ClinInvest* 1991; 87:1402-1412.
90. Wood P. The erythrocyte sedimentation rate in diseases of the heart. *Q J Med* 1936; 5:1-19.
91. Parry EHO. The erythrocyte sedimentation rate in heart failure. *Acta Med Scand* 1961; 169:79-85.
92. Sharma R, Rauchhaus M, Ponikowski P et al. The relationship of the erythrocyte sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:523-8.
93. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008; 358:2148-59.
94. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341:577-585.
95. Sudoh T, Kongawa K, Minamino N et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
96. Dajak M, Ignjatović S, Majkić-Singh N. Značaj određivanja srčanih natriuretskih peptide u srčanoj insuficijenciji. *Jugoslav Med Biohem* 2003; 22:311-17.
97. Mair J, Friedl W, Thomas S et al. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Invest* 1999;(230):132-42.
98. Dodić S, Mirković M, Lukić D et al. Dijagnostički i prognostički značaj natriuretskih peptida u srčanoj insuficijenciji. *Balneoclimatologia*. 2005; 29:(1) 271-5.
99. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006;12:375-80.

100. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41.
101. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362-3.
102. Pang PS, Xue Y, Defilippi C, Silver M, Januzzi J, Maisel A. The role of natriuretic peptides: from the emergency department throughout hospitalization. *Congest Heart Fail* 2012;18 Suppl 1:S5-S8.
103. Ungvari Z, Gupte SA, Recchia FA, Batkai S, Pacher P. Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3:221-9.
104. Zimmet JM, Hare JM. Nitroso-redox interactions in the cardiovascular system. *Circulation* 2006;114:1531-44.
105. Polidori MC, Pratico D, Savino K, Rokach J, Stahl W, Mecocci P. Increased F2 isoprostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity. *J Card Fail* 2004;10:334-8.
106. Tang WH, Brennan ML, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:796-9.
107. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
108. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic function, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
109. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling following myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.

110. Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;101:1729-35.
111. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004;10:403-11.
112. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000;102:2700-6. [Erratum, *Circulation* 2001;103:476.
113. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2559-65.
114. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111:2837–49. This review describes heart failure in different clinical model systems, like a cardiorenal model, a hemodynamic model, and a neurohormonal model.
115. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32:404–11.
116. Adams 3rd JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88:101–6.
117. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:349–55.
118. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–53.
119. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2192-4.

120. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
121. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003;107:721-6.
122. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Masoudi FA, Butler J, McBride PE, Casey DE Jr, McMurray JJ, Drazner MH, Mitchell JE, Fonarow GC, Peterson PN, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–e239.
123. Januzzi JL Jr, Rehman S, Mueller T, van Kimmenade RR, Lloyd-Jones DM. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clin Chem* 2010;56:1814–1821.
124. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1458–1465.
125. Zilinski JL, Shah RV, Gaggin HK, Gantzer ML, Wang TJ, Januzzi JL Jr. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care* 2012;16:R135.
126. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, Ho JE, Fradley MG, Ghorbani A, Xanthakis V, Kempf T, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, Januzzi JL. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012;126:1596–1604.
127. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Vasan RS, Wang TJ, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 predicts elevated SBP in the community. *J Hypertens* 2013;31:1431–1436;discussion 1436.
128. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:1206–1213.

129. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:418–426.
130. Maisel A, Xue Y, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Jaarsma T, Pang PS, Butler J, Pitt B, Clopton P, de Boer RA. Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study). *Am J Cardiol* 2014;114:737–742.
131. Dunic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760:616–635.
132. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, Andre S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004;110:3121–3128.
133. Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B, van der Harst P, Pitt B, Goldstein IJ, Koerts JA, van Veldhuisen DJ, Bank RA, van Gilst WH, Sillje HH, de Boer RA. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 2013;6:107–117.
134. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, Poirier F, Lacolley P, Zannad F, Rossignol P, Lopez-Andres N. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:67–75.
135. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, Liu FT, Hughes J, Sethi T. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008;172:288–298.
136. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1217–1224.
137. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 2014;167:853–860.

138. Gopal DM, Kommineni M, Ayalon N, Koelbl C, Ayalon R, Biolo A, Dember LM, Downing J, Siwik DA, Liang CS, Colucci WS. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure. *J AmHeart Assoc* 2012;1:e000760.
139. Meijers WC, van der Velde AR, Ruifrok WP, Schrotten NF, Dokter MM, Damman K, Assa S, Franssen CF, Gansevoort RT, van Gilst WH, Sillje HH, de Boer RA. Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000962.
140. O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, Vasani RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1470–1477.
141. Drechsler C, Delgado G, Wanner C, et al. Galectin-3, Renal Function, and Clinical Outcomes: Results from the LURIC and 4D Studies. *J Am Soc Nephrol* 2015; DOI: 10.1681/ASN.2014010093.
142. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasani RS, Larson MG, Levy D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1249–1256.
143. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Galectin-3 is independently associated with cardiovascular mortality in community-dwelling older adults without known cardiovascular disease: the Rancho Bernardo Study. *Am Heart J* 2014;167:674–682 e1.
144. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int.* 2010;77:29–36.
145. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy. *Clin Chem.* 2010;56:121–6.
146. "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012," *European Heart Journal*, vol. 33, pp. 1787–1847, 2012.

147. World Health Organization, Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic, World Health Organization, Geneva; 1998.
148. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
149. Savić T. Evaluacija i tretman dislipidemija. U T. Savić. Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija. Punta, Niš, 2004; 9-59.
150. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285:2486-97.
151. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(11): 1115–40.
152. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjoller E, Gustafsson I, Kober L. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:129–135.
153. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223–225.
154. Monsterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-1146.
155. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men-morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001; 249:253-261.
156. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: S204-S215.
157. Kenneth D, Gerasimos F, Piotr P et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure 2008. *European J of Heart Failure* 2008; 10: 933-989.

158. P. Lourenço, A. Ribeiro, M. Pintalhão, S. Silva, and P. Bettencourt, "Predictors of Six-Month Mortality in BNP-Matched Acute Heart Failure Patients," *Am J Cardiol*, vol. 116, no. 5, pp. 744-748, 2015.
159. M. Banović, Z. Vasiljević-Pokrajčić, B. Vujisić-Tešić, S. Stanković, and I. Nedeljković, "Characteristics, outcome and predictors of one year mortality rate in patients with acute heart failure," *Vojno sanit. Pregl*, vol. 68, no. 2, pp. 136-142, 2011.
160. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88:107-115.
161. Dunley SM, Weston SA, Jacobsen SJ et al. Risk factor for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009; 122:1023-8.
162. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283:1967-1975.
163. Victor RG, Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanism and diagnosis. In Braunwald E (ed) *Heart Disease*, W.B Saunders comp. Philadelphia-Tokyo, 1997:1027-1048.
164. Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva u Republici Srbiji. Rezultati istraživanja I deo-karakteristike porodice i domaćinstva u Republici Srbiji. *Glasnik Instituta za zaštitu zdravlja Srbije* 2002; 96:91-129.
165. Gheorghiade M, Sopko G, De Luka et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006; 114:1202-1213.
166. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H et al. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159:1197-1204.
167. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, et al. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120:2345-51.
168. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Eng J Med* 2007; 357:2248-2261.

169. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1231-1239.
170. Jiang H, Ogden L, Bazzano L et al. Risk factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women. NHANES I Epidemiological Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996-1002.
171. A. Varela-Roman, J.R. Gonzalez-Juanatey, P. Basante, R. Trillo, J.Garcia-Seara, J.L. Martinez-Sande, and F. Gude, "Clinical characteristics and prognosis of hospitalised inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction," *Heart*, vol. 88, no. 3, pp. 249-54, 2002.
172. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:130-9.
173. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM et al. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003; 123: 1416-1424.
174. Zdravlje stanovnika Srbije. Analitička studija. 1997-2007. Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“ Beograd 2008.
175. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005; 26:1887–1894.
176. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med.* 1999;106: 605- 612.
177. L. Tavazzi, A.P. Maggioni, D. Lucci, G. Cacciatore, G. Ansalone, F. Oliva, and M. Porcu, "Italian survey on Acute Heart Failure Investigators Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy," *Eur Heart J*, vol. 27, no. 10, pp. 1207-15, 2006.

178. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-1996.
179. Vaz Pérez A, Ottawa K, Zimmerman A et al. The impact of impaired renal function on mortality in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:122-8.
180. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
181. H.L. Hillege, D. Nitsch, M.A. Pfeffer, K. Swedberg, J.J.McMurray, S. Yusuf, et al., "Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure," *Circulation*, vol. 113, pp. 671-8, 2006.
182. C.M. O'Connor, W. Jiang, M. Kuchibhatla, S.G. Silva, M.S. Cuffe, D.D. Callwood et al., "Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial," *J Am Coll Cardiol*, vol. 56, pp. 692–699, 2010.
183. R. Anda, D. Williamson, D. Jones, C. Macera, E. Eaker, A. Glassman et al., "Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults," *Epidemiology*, vol. 4, no. 4, pp. 285-94, 1993.
184. N. Frasure-Smith, F. Lesperance, and M. Talajic. "Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival," *JAMA*, vol. 270, pp. 1819–1825, 1993.
185. F. Lesperance, N. Frasure-Smith, and M. Talajic, "Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences," *Psychosom Med*, vol. 58, 99–110, 1996.
186. E.P. Havranek, M.G. Ware, and B.D. Lowes, "Prevalence of depression in congestive heart failure," *Am J Cardiol*, vol. 84, pp. 348–350, 1999.
187. C.E. Skotzko, C. Krichten, G. Zietowski, L. Alves, R. Freudenberger, S. Robinson, M. Fisher, and S.S. Gottlieb, "Depression is common and precludes accurate assessment of

- functional status in elderly patients with congestive heart failure," *J Card Fail*, vol. 6, no. 4, pp. 300-5, 2000.
188. V. Vaccarino, S.V. Kasl, J. Abramson et al., "Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure," *J Am Coll Cardiol*, vol. 38, no. 1, pp. 199-205, 2001.
 189. W. Jiang, J. Alexander, E. Christopher, M. Kuchibhatla, L.H. Gaulden, M.S. Cuffe et al., "Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure," *Arch Intern Med*, vol. 161, no. 15, pp. 1849-1856, 2001.
 190. J.T. Parissis, K. Fountoulaki, I. Paraskevaidis, and D. Kremastinos, "Depression in chronic heart failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches," *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 14, pp. 567-577, 2005.
 191. Kindermann I, Fischer D, Karbach J et al. Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study. *Euro J Heart Fail* 2012; 14: 404-13
 192. D. Aguilar, A. Deswal, K. Ramasubbu, D.L. Mann, B. Bozkurt, "Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus," *Am J Cardiol*, vol. 105, no. 3, pp. 373-7, 2010.
 193. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A et al. The role of anemia in congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *Perspect Biol Med* 2004; 47:575-89.
 194. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K. Anemia and mortality in heart failure patients: a systemic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-27.
 195. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 101: 40-46.

196. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 3198-3203.
197. Kober L, Swedberg K, McMurrey JJ et al. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation.: A major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 591-598.
198. Efremidis M, Pappas L, Sideris A et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008; 14:232-7.
199. Schmitt J, Durey G, Gersh B et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systemic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30:1038-45.
200. Wong CK, Stewart RA, Gao W et al. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J* 2006; 27:21-28.
201. Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 662–70.
202. Tasic D, Radenkovic S, Kocic G, Ilic MD, and Ignjatovic A. Microinflammation factors in the common diseases of the heart and kidneys. *Dis Markers*, 2015:470589, 2015.
203. Maisel A, Barnard D, Jaski B, Frivold G, Marais J, Azer M et al. Primary results of the HABIT Trial (heart failure assessment with BNP in the home). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61(16): 1726-35.
204. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure," *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43(4):635-41.
205. Sanderson JE. BNP or echocardiography for monitoring heart failure? *Eur Heart J*, 2004; 25(20):1763-4.

206. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail*, 2011; 4:628-36.
207. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*, 2006; 27(3):330-7.
208. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
209. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003;108:2964-6.
210. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168–74.
211. Januzzi Jr JL, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1881–9.
212. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54.
213. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-9.
214. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2002; 89:691-5.

215. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, and Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 2003; 108(7):833-8.
216. Deljanin-Ilić M, Ilić S, and Stoickov V. Effects of continuous physical training on exercise tolerance and left ventricular myocardial function in patients with heart failure. *Srp Arh Celok Lek*, 2007; 135(9-10):516-20.
217. Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, Guiti C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*, 2001; 141:247-53.
218. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004;147:546-52.
219. Sukova J, Ostadal P, and Widimsky P. Profile of patients with acute heart failure and elevated troponin I levels. *Exp Clin Cardiol*, 2007; 12(3):153-156.
220. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358(20):2117-26.
221. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail*, 2009; 15:256-266.
222. Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, and Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J*, 2006; 151(4):845-50.
223. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, and Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail*, 2005; 11: 200-5.
224. Lourenco P, Paulo Araujo J, Paulo C, et al. Higher C-reactive protein predicts worse prognosis in acute heart failure only in noninfected patients. *Clin Cardiol*. 2010;33:708–14.
225. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Georgilas AT, Makrygiannis SS, Adamopoulou EN, Handanis SM et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 2010; 141(3):284-90.

226. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2006; 27(1):65-75.
227. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, and Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J*, 2006; 27:3011-7.
228. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J*. 1994; 128: 301–307.
229. Ghio S, Tavazzi L. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure. *Ital Heart J*. 2005; 6:852-5.
230. Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, Russ K, Olesen UH, Hesse B, et al. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:892–6.
231. Mariano-Goulart D, Eberlé MC, Boudousq V, Hejazi-Moughari A, Piot C, Caderas de Kerleau C, et al. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:481–8.
232. Bistola V, Parissis JT, Paraskevaidis I, Panou F, Nikolaou M, Ikonomidis I, et al. Prognostic value of tissue Doppler right ventricular systolic and diastolic dysfunction indexes combined with plasma B type natriuretic peptide in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105:249-54.

VIII ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА

СИ		Срчана инсуфицијенција
АСИ		Акутна срчана инсуфицијенција
ХСИ		Хронична срчана инсуфицијенција
АИМ	<i>Infarctus myocardii acutus</i>	Акутни инфаркт миокарда
АКС	<i>Acute coronary syndrome</i>	Акутни коронарни синдром
АП	<i>Angina pectoris</i>	Ангина пекторис
АРБ	,ARB	Блокатори ангиотензинских рецептора
АСА	,ASA	Acetil salicilna kiselina
БЛГ	,BLG	Блок леве грање
БСЕ		Брзина седиментације еритроцита
ГФР	<i>Glomerular filtration rate, GFR</i>	Nivo glomerularne filtracije
ДДЛК	,DDLK	Дијастолни дијаметар леве коморе
ДДК		Дијаметар десне коморе
ДКП	<i>Diastolic blood pressure, DBP</i>	Дијастолни крвни притисак
ДМ	<i>Diabetes mellitus</i>	Дијабетес мелитус (шећерна болест)
ЕКГ	<i>Electrocardiogram, ECG</i>	Електрокардиограм
ЕФ	<i>Ejection Fraction, EF</i>	Ејекциона фракција (систолна функција)
ИБС	<i>Ischaemic heart disease</i>	Исхемијска болест срца
ИМ	<i>Infarctus myocardii, IM</i>	Инфаркт миокарда
КБ	<i>Coronary artery disease, CAD</i>	Коронарна болест
КВС	<i>Cardiovascular</i>	Кардиоваскуларни
КП	<i>Blood pressure, BP</i>	Крвни притисак
ДЛП		Дијаметар леве преткоморе
ПАБ	<i>Peripheral arterial disease, PAD</i>	Периферна артеријска болест
СДЛК		Систолни дијаметар леве коморе

СКП	<i>Systolic blood pressure, SBP</i>	Систолни крвни притисак
СПДК		Систолни притисак десне коморе
СФ	<i>Heart rate, HR</i>	Срчана фреквенција
ФП		Фибрилација преткомора
ХБИ	<i>,HBI</i>	Хронична бубрежна инсуфицијенција
ХЛК	<i>Left ventricular hypertrophy, LVH</i>	Хипертрофија леве коморе
ХОБП	<i>,HOBP</i>	Хронична опструктивна болест плућа
ХТА	<i>Hypertension arterialis, HTA</i>	Хипертензија
ЦВИ	<i>Cerebrovascular insult, CVI</i>	Цереброваскуларни инзулт
BNP	<i>B-type natriuretic peptide</i>	Мождани натриуретски пептид
TnI	<i>Troponin-I</i>	Тропонин I
Hs-CRP	<i>High-sensitivity C-reactive protein</i>	Високосензитивни C реактивни протеин
ACE		Ангиотензин-конвертујући ензим
AMPC	<i>Adenosine monophosphate protein kinase</i>	Активирана протеинска киназа
ANP		Атријални натриуретски пептид
AT I (II)		Ангиотензин-1(2)
AU	<i>Acidum uricum</i>	Мокраћна киселина
BMI	<i>Body mass index</i>	Индекс телесне масе
ClCre		Клиренс креатинина
CRF	<i>Chronic renal failure</i>	Хронична бубрежна инсуфицијенција
E/A	<i>Diastolic function</i>	Дијастолна функција
ЕНО	<i>Echocardiograph, ЕНО</i>	Ехокардиографија
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Ензим-повезани имуносорбентни есеј
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	Европско друштво кардиолога
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>	Европско друштво за хипертензију
ET-1	<i>Endothelin-1</i>	Ендотелин-1

HDL	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>	HDL-холестерол
HOL	<i>Cholesterol total</i>	Укупни холестерол
IL	<i>Interleukin</i>	Интерлеукин
K	<i>Kalium</i>	Калијум
LDL	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>	LDL-холестерол
MRA		Минералокортикоидни алдостерон
Na	<i>Sodium</i>	Натријум
NF- κ B	<i>Nuclear factor-kappa B</i>	Нуклеарни фактор- κ B
NIHA	<i>New York Heart Association, NYHA</i>	НИHA функционална класификација
NPR-c	<i>Natriuretic peptide receptor C</i>	
NT-proANP		N-терминални proANP
oxLDL	<i>Oxidized low-density lipoprotein</i>	Оксидовани LDL
RAAS	<i>Renin angiotensin aldosterone system</i>	Ренин ангиотензин алдостерон систем
RAS	<i>Renin angiotensin system</i>	Ренин ангиотензин систем
SNS	<i>Sympatric nerve system</i>	Симпатички нервни систем
TG	<i>Tryglicerides</i>	Триглицериди
TNF- α	<i>Tumour necrosis factor-α</i>	Фактор туморске некрозе-алфа
WHO	<i>World Health Organization</i>	Светска здравствена организација

IX БИОГРАФИЈА

(CURRICULUM VITAE)

Дејан Петровић рођен је у Нишу, Република Србија, 05.07.1969. године, где је завршио основну школу и гимназију “Светозар Марковић“ и био носилац Вукове дипломе.

Медицински факултет у Нишу уписао је школске 1989/90. године, а дипломирао 1994. године са просечном оценом у току студија 9,94. У току студија обављао је послове демонстратора на предмету Хистологија са ембриологијим током четири школске године.

Одлуком Министра за Науку и Технологију Републике Србије од 25.03.1995. године постављен је за члана тима научног пројекта под руководством Проф. др В. Катић.

Дана 19.07.1996. године, засновао је радни однос у Институту за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања" у Нишкој Вањи. Специјалистички испит из Интерне медицине положио је 2006. године са оценом одличан на Медицинском факултету у Нишу.

Одбраном магистарске тезе под називом: **"Ефекти рехабилитације код старих особа које су преживеле акутни инфаркт миокарда"** 2009. године на Медицинском факултету у Нишу стекао је звање магистра медицинских наука.

Од стицања звања специјалисте радио је на Клиници за Кардиологију Института "Нишка Бања", а од 01.01.2011. године радио је на Клиници за Рехабилитацију кардиоваскуларних болести Института "Нишка Бања", на којој од 14. маја 2014. године обавља послове начелника.

Више пута је био предавач континуиране медицинске едукације у организацији Медицинског факултета у Нишу.

Аутор је више научних и стручних радова објављених и саопштених у часописима са рецензијом и на скуповима кардиолога у земљи и иностранству из области кардиологије.

У периоду од 01.10.2012. године до 27.08.2014. радио је као клинички асистент на Медицинском факултету Универзитета у Нишу. Од 01.04.2015. године ради као асистент на предмету Интерна медицина на Медицинском факултету у Нишу.