

# Novi kardiovaskularni biljezi u bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca

---

**Bogdanović, Katarina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:171349>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Katarina Bogdanović

**NOVI KARDIOVASKULARNI BILJEZI U BOLESNIKA  
HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJIVANJA SRCA**

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Katarina Bogdanović

**NOVI KARDIOVASKULARNI BILJEZI U BOLESNIKA  
HOSPITALIZIRANIH ZBOG ZATAJIVANJA SRCA**

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: nasl.doc.dr.sc. Teodora Zaninović Jurjević prim.dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Vjekoslav Tomulić, dr.med.

2. izv.prof.dr.sc. Lidija Orlić, dr.med.

3. doc.dr.sc. Tomislav Jakljević, dr.med.

Rad sadrži 45 stranica, 2 slike, 10 tablica, 50 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Teodori Zaninović Jurjević prim.dr.med. na strpljenju, podršci i vodstvu tijekom izrade mog diplomskog rada. Smjernice i sugestije koje sam dobivala od doc. Zaninović Jurjević su bile od neprocjenjive važnosti u procesu istraživanja i pisanja, a njena predanost i stručnost su mi iznova bili inspiracija da dajem svoj maksimum.

Također bih željela zahvaliti svim osobama koje su bile uz mene kroz cijeli studij, bez čije podrške, vjere i ljubavi, postizanje ovog cilja ne bi bilo moguće.

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| <b>1. UVOD</b> .....   | 1  |
| <b>1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA</b> .....         | 1  |
| <b>1.2.EPIDEMIOLOGIJA</b> .....                                    | 2  |
| <b>1.3. KLASIFIKACIJA ZATAJIVANJA SRCA</b> .....                   | 3  |
| <b>1.4 KLINIČKA SLIKA</b> .....                                    | 4  |
| <b>1.5 DIJAGNOSTIKA</b> .....                                      | 5  |
| <b>2. BILJEZI</b> .....  | 6  |
| <b>2.1 DEFINICIJA</b> .....  | 6  |
| <b>2.2. KLASIFIKACIJA BILJEGA</b> .....                            | 7  |
| <b>2.2.1. NATRIURETSKI PEPTIDI</b> .....                           | 8  |
| <b>2.2.2. TROPONIN</b> .....                                       | 10 |
| <b>2.2.3 GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 (GDF-15)</b> .....       | 11 |
| <b>2.2.4. SOLUBLE SUPPRESSION OF TUMORIGENICITY 2 (sST2)</b> ..... | 11 |
| <b>2.2.5.GALEKTIN-3</b> .....                                      | 12 |
| <b>2.2.6. CRP</b> .....  | 12 |
| <b>2.2.7. CYSTATIN C</b> .....                                     | 13 |
| <b>3. LIJEČENJE</b> .....  | 13 |
| <b>3.1 NEFARMAKOLOŠKE MJERE</b> .....                              | 13 |
| <b>3.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE</b> .....                           | 13 |

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>3.3. NAPREDNO LIJEČENJE .....</b>  | <b>14</b> |
| <b>4. SVRHA RADA .....</b>            | <b>14</b> |
| <b>5. ISPITANICI I POSTUPCI .....</b> | <b>15</b> |
| <b>5.1 ISPITANICI.....</b>            | <b>15</b> |
| <b>5.2. STATISTIČKA ANALIZA .....</b> | <b>15</b> |
| <b>6. REZULTATI .....</b>             | <b>15</b> |
| <b>7. RASPRAVA.....</b>               | <b>30</b> |
| <b>8. ZAKLJUČCI .....</b>             | <b>32</b> |
| <b>9. SAŽETAK .....</b>               | <b>33</b> |
| <b>10. SUMMARY .....</b>              | <b>34</b> |
| <b>11. LITERATURA .....</b>           | <b>34</b> |
| <b>12. ŽIVOTOPIS .....</b>            | <b>43</b> |

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ACC/AHA – American College of  
Cardiology/American Heart Association

ACE - inhibitori angiotenzin konverter  
enzima

AH – arterijska hipertenzija

ARB - angiotenzin receptor blokator

ARNI – inhibitor  
neprilizina/angiotenzinskih receptora

Hs CRP – visokoosjetljiv C reaktivni  
protein

CVI- cerebrovaskularni inzult

EF – ejekcijska frakcija

GDF-15 – eng. growth differentiation  
factor 15, faktor diferencijacije rasta

HFmrEF - zatajivanje srca s blago  
smanjenom ejekcijskom frakcijom

HFpEF - zatajivanje srca s očuvanom  
ejekcijskom frakcijom

HFrEF - zatajivanje srca sa smanjenom  
ejekcijskom frakcijom

Hs cTnT – visoko-senzitivni srčani  
troponin

MRA- mineralokortikoid receptor  
blokatori

NT-proBNP - N-terminalni prohormon  
moždanog natriuretskog peptida

NYHA – New York Heart Association

PAB- periferna arterijska bolest

SGLT2- inhibitor kontransportera Na-  
Glukoza 2

sST2 – engl. soluble suppression  
tumorigenicity 2

UZV – ultrazvuk

ZS – zatajivanje srca



## 1. UVOD

### 1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA

Zatajivanje srca (ZS) je progresivni klinički sindrom i manifestira se kroz višestruke epizode akutizacije, a povezan je s visokom smrtnosti. Zbog visoke prevalencije, vodeći je razlog hospitalizacije u starijih i danas jedan od vodećih javnozdravstvenih problema razvijenih zemalja. Prema nastupu simptoma podjela je na akutno i kronično ZS koji predstavlja širok spektar stanja s heterogenom kliničkom slikom, često životno ugrožavajućom, koje obično karakteriziraju ili brzi početak ili progresivno pogoršanje znakova i simptoma, što zahtjeva hitno liječenje i dovodi do hitne hospitalizacije. U grupi sa kroničnim ZS su bolesnici koji dobivaju specifičnu terapiju, a simptomi su im stabilni i nepromijenjeni tijekom prethodnih mjeseci (1,2).

ZS nije jedinstvena patološka dijagnoza, već klinički sindrom koji se sastoji od ključnih simptoma kao što su otežano disanje, oticanje nogu i umor, koji mogu biti popraćeni tipičnim znakovima poput povišenog jugularnog venskog tlaka, plućnih krepitacija i perifernih edema. Ovaj sindrom nastaje uslijed strukturalnih i/ili funkcionalnih abnormalnosti srca koje dovode do povišenih intrakardijalnih tlakova i/ili smanjenog udarnog volumena u mirovanju i/ili tijekom fizičkog napora. Prepoznavanje etiologije je ključno u dijagnostici ZS jer specifična patologija određuje daljnje liječenje. Najčešće, ZS nastaje zbog bolesti miokarda, potom valvularne bolesti srca, bolesti perikarda i endokarda te abnormalnosti srčanog ritma i provodnog sustava koji također mogu uzrokovati ili doprinijeti razvoju ZS. U bolestima miokarda dominantna je ishemijska bolest srca, zatim toksično oštećenje miokarda, potom imunološki posredovano oštećenje, infiltrativne bolesti miokarda, metaboličke bolesti i prilično specifična skupina nasljednih kardiomiopatija. Abnormalni uvjeti punjenja nastaju u arterijskoj hipertenziji (AH), valvularnim bolestima srca i stanjima s velikim udarnim

volumenom. Disfunkcija desne klijetke može biti izolirana, a češće je posljedica bolesti lijevog srca. Reverzibilni uzroci su neke toksične kardiomiopatije, Takotsobu kardiomiopatija i peripartalna kardiomiopatija. Pri evaluaciji bolesnika sa ZS važno je utvrditi ne samo osnovni uzrok nego i precipitirajući faktor. Kliničke manifestacije ZS često se javljaju prvi put tijekom nekog akutnog poremećaja koji dodatno opterećuje već kronično preopterećen miokard. Takvo srce može biti dobro kompenzirano u normalnim uvjetima, ali bez ikakve dodatne rezerve, pa precipitirajući čimbenik dovodi do pogoršanja. Deset najčešćih od tih faktora su: infekcije, aritmije, infarkt miokarda, anemije, neregulirana AH, tireotoksikoza i trudnoća, infektivni endokarditis, plućna embolija (2).

## 1.2.EPIDEMIOLOGIJA

ZS je složen sindrom, koji vlada kao neka vrsta svjetske epidemije, s dugoročnim posljedicama, već nekoliko desetljeća. Zbog rasta broja stanovništva, posebno starije životne dobi, ukupni broj pacijenata sa ZS i dalje nastavlja rasti (3). Porast se bilježi i u mlađih dobnih skupina, što se dijelom pripisuje pretilosti, odnosno nezdravom načinu života. Broj pacijenata sa ZS može se javljati i u zemljama lošijeg socioekonomskog statusa uz kombinaciju prenosivih bolesti kao i u onih Zapadnog svijeta.

Prema podacima iz novih Smjernica za dijagnostiku i liječenje zatajivanja srca (koje su objavljene nedavno na ESC kongresu 2021.), u nekim razvijenim zemljama incidencija ZS-a je moguće u padu radi boljeg liječenja KV bolesti, no zbog starenja populacije opća incidencija se povećava. Incidencija ZS-a u Europi je oko 3/1000 osoba godišnje ili oko 5/1000 među odraslom populacijom. Prevalencija ZS-a iznosi 1 – 2% u odraslih. Studije obično uključuju dijagnosticirane slučajeve ZS-a, te je moguće da je prava prevalencija još i

viša. Prevalencija raste s dobi: kreće se u rasponu od 1% u dobi < 55 godina, do > 10% u dobi iznad 70 godina (2,4).

### 1.3. KLASIFIKACIJA ZATAJIVANJA SRCA

Najkorištenija podjela ZS je prema ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke (LVEF). ZS možemo podijeliti u 3 skupine, a to su zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFrEF, engl. Heart failure with reduced ejection fraction), zatajivanje srca s blago smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFmrEF, engl. Heart failure with mildly reduced ejection fraction) i zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF, engl. Heart failure with preserved ejection fraction).

Smanjena LVEF definira se kao  $\leq 40\%$  ejekcijske frakcije (EF). Ovaj oblik ZS se označava kao HFrEF. Pacijenti s LVEF između 41% i 49% imaju blago smanjenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, što se označava kao HFmrEF. Retrospektivne analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) u HFrEF ili HFpEF koje su uključivale pacijente s ejekcijskom frakcijom u rasponu od 40% do 50% sugeriraju da bi oni mogli imati koristi od sličnih terapija kao i pacijenti s LVEF  $\leq 40\%$ . Ovo podržava preimenovanje HFmrEF iz ZS sa srednjom ejekcijskom frakcijom" u ZS s blago smanjenom ejekcijskom frakcijom".

Bolesnici sa simptomima i znakovima ZS, s dokazima o strukturnim i/ili funkcionalnim srčanim abnormalnostima i/ili povišenim razinama natriuretskih peptida (NP), te s LVEF  $\geq 50\%$ , imaju HFpEF.(5,6).

Procjena EF uglavnom se određuje ehokardiografskim pregledom. Postoje i druge metode (magnetna rezonancija srca, radionuklidna ventrikulografija ili invazivna ventrikulografija). Zbog dostupnosti, izvedivosti i potencijalnih komplikacijama daleko se rijede rade u odnosu na dostupnu, ne štetnu i ponovljivu ehokardiografiju (2,5)

## 1.4 KLINIČKA SLIKA

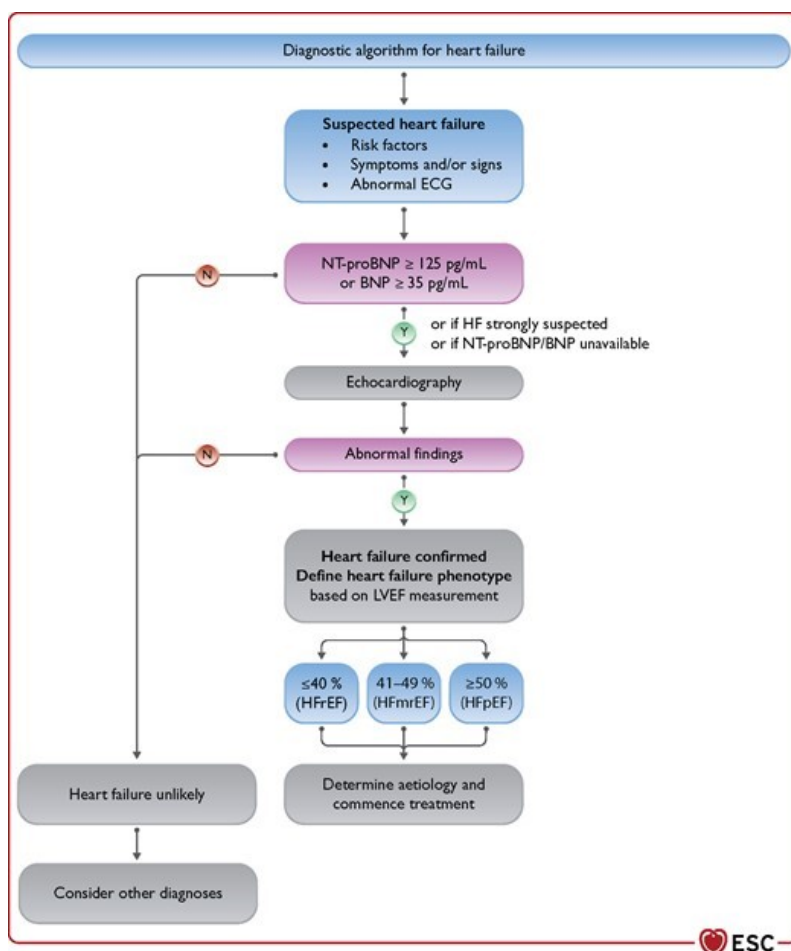
ZS predstavlja složeni klinički sindrom karakteriziran kombinacijom simptoma i znakova koji proizlaze iz nesposobnosti srca da adekvatno pumpa krv kako bi zadovoljilo metaboličke potrebe tijela. Simptomi su subjektivne manifestacije koje pacijent osjeća i prijavljuje, dok su znakovi objektivni nalazi koje liječnik otkriva tijekom fizikalnog pregleda. Kombinacija simptoma i znakova ZS pruža cjelovitu sliku kliničkog sindroma, omogućujući preciznu dijagnozu i usmjeravanje daljnjih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Prepoznavanje i razumijevanje ovih kliničkih manifestacija ključno je za učinkoviti postupak u ovoj bolesti (7)

Tablica 1. Tipični simptomi i znakovi zatajivanja srca (8)

| <b>Symptoms</b>  | <b>Signs</b>  |
|--|---|
| <i>Typical</i>   | <i>More specific</i>  |
| Breathlessness   | Elevated jugular venous pressure  |
| Orthopnoea   | Hepatojugular reflux  |
| Paroxysmal nocturnal dyspnoea                                | Third heart sound (gallop rhythm)   |
| Reduced exercise tolerance                                   | Laterally displaced apical impulse  |
| Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise | Cardiac murmur  |
| Ankle swelling   |   |
| <i>Less typical</i>  | <i>Less specific</i>  |
| Nocturnal cough  | Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal)                                    |
| Wheezing   | Pulmonary crepitations  |
| Weight gain (>2 kg/week)                                     | Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion) |
| Weight loss (in advanced heart failure)                      | Tachycardia   |
| Bloated feeling  | Irregular pulse   |
| Loss of appetite   | Tachypnoea (>16 breaths/min)  |
| Confusion (especially in the elderly)                        | Hepatomegaly  |
| Depression   | Ascites   |
| Palpitations   | Tissue wasting (cachexia)   |

## 1.5 DIJAGNOSTIKA

Pored kliničke slike, za postavljanje dijagnoze ZS nužno je obaviti određene pretrage koje će potvrditi ili odbaciti radnu dijagnozu ustanovljenu fizikalnim pregledom. Europsko Kardiološko društvo predložilo je skup kriterija za postavljanje dijagnoze ZS koji uključuju: prisutnost simptoma i znakova ZS, određivanje serumskih natriuretskih peptida i procjenu srčane funkcije ehokardiografijom (2,9-11).



Slika 1. prikaz algoritma dijagnostike ZS (2)

## 2. BILJEZI

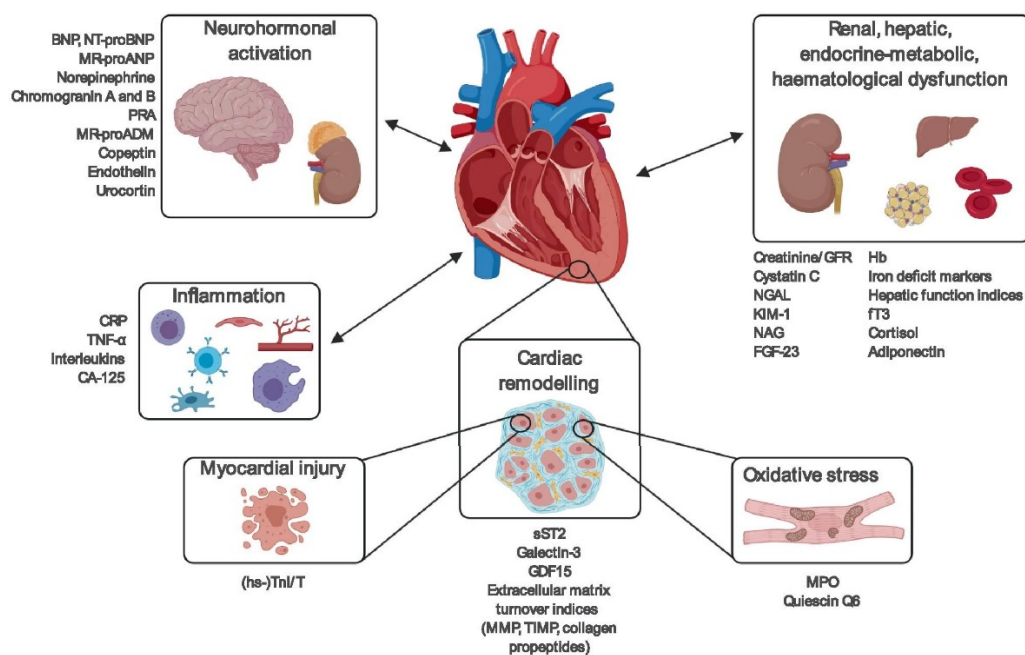
### 2.1 DEFINICIJA

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definira biljege kao "bilo koja tvar, struktura ili proces koji se može mjeriti u tijelu ili njegovim produktima, a koji utječe na incidenciju ili predviđa ishod ili bolest (12)." Nacionalna akademija kliničke biokemije (National Academy of Clinical Biochemistry) izdala je četiri načela za procjenu primjenjivosti biljega za ZS: Moguće ih je izmjeriti uz razumne troškove i u razumnom vremenskom roku,

dodaju nove podatke postojećoj evaluaciji, pomažu u upravljanju ZS, omogućuju liječnicima da utvrde moguću osnovnu patologiju koja uzrokuje ZS, postavljaju dijagnozu ZS, procijene težinu ZS i prognozu (13). Radna skupina za definicije biljega Nacionalnog instituta za zdravlje definira biljeg kao "karakteristiku koja se objektivno mjeri i procjenjuje kao pokazatelj normalnih bioloških procesa, patogenih procesa ili farmakoloških odgovora na terapijsku intervenciju (14)". Biljezi postaju sve važniji u današnjem vremenu jer nude jednostavan način za dijagnosticiranje bolesti ili praćenje napretka (15).

## 2.2. KLASIFIKACIJA BILJEGA

Dekompenzirano ZS uključuje različite patofiziološke puteve, što rezultira povezanošću s brojnim biljezima. Zapravo, od nastanka čimbenika rizika za ZS do progresije sindroma, postoje brojni proteini čija mjerenja predstavljaju značajne informacije o ZS. Usprkos složenosti patofiziologije ZS i preklapanju mehanizama nastanka biljega, kardijalni biljezi kod akutnog ZS mogu se klasificirati kao što je prikazano na slici 2.



## Slika 2. klasifikacija biljega (16)

Glavni patofiziološki putevi uključeni u ZS i njihovi najreprezentativniji biljezi uključuju niz različitih tvari koje ukazuju na različite aspekte bolesti. Među najvažnijim biljezima su BNP (moždani natriuretski peptid), CA125 (tumorski antigen 125), CRP (C-reaktivni protein), FGF-23 (faktor rasta fibroblasta-23), fT3 (trijodotironin), GDF15 (faktor diferencijacije rasta), GFR (brzina glomerularne filtracije), hs-TnI/T (visokoosjetljivi troponin I/T), KIM-1 (molekula ozljede bubrega-1), MMP (metaloproteinaze matriksa), MPO (mijeloperoksidaza), MR-proADM (srednji regionalni pro-adrenomedulin), MR-proANP (srednji regionalni pro-atrijalni natriuretski peptid), NAG (N-acetil- $\beta$ -(D)-glukozaminidaza), NGAL (lipokalin povezan s gelatinazom neutrofila), NT-proBNP (N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid), PRA (aktivnost plazmatskog renina), sST2 (topivi supresor tumorogeneze-2), TIMP (tkivni inhibitor metaloproteinaza) i TNF- $\alpha$  (faktor nekroze tumora alfa) (16).

### 2.2.1. NATRIURETSKI PEPTIDI

Natriuretski peptidi proizvode se kao odgovor na rastezanje miokarda putem stimulacije B-tip natriuretskih peptidnih receptora u klijetkama, što dovodi do povećanja natriureze i smanjenju učinka neurohormonalnog sustava (17). Ovi peptidi nastaju povećanom ekspresijom gena za natriuretski peptid B, koji generira pre-proBNP. Pre-proBNP se zatim konvertira u proBNP, koji se dalje razgrađuje u BNP i NT-proBNP (N-terminalni B-tip natriuretski peptid). Moždani natriuretski peptid (BNP) i NT-proBNP, su biomarkeri koji se najviše koriste u kliničkoj praksi i s kojima se drugi markeri stalno uspoređuju.

Natriuretski peptidi smatraju se najvažnijim biomarkerima za dijagnozu i prognozu bolesnika sa ZS. Korisni su za praćenje pacijenata sa ZS kako u bolničkim, tako i u ambulantnim uvjetima. Natriuretski peptidi su snažni indikatori prognoze ZS, pri čemu su niske razine povezane s povoljnijim ishodima. Unatoč opsežnoj uporabi natriuretskih peptida



u dijagnostici, liječenju, praćenju i procjeni ishoda kod akutnog dekompenziranog ZS, njihova interpretacija mora biti prilagođena odgovarajućim kliničkim okolnostima. Postoji niz srčanih i sistemskih stanja koja mogu utjecati na razinu natriuretskih peptida i posljedično, na njihovu interpretaciju (18)

Tablica 2. Stanja povezana s visokim i niskim razinama BNP-a i NT-proBNP-a (17)

| <b>Conditions Associated with Lower levels of BNP or NT-proBNP</b>  | <b>Conditions Associated with higher levels of BNP or NT-proBNP</b>   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesity</li> <li>• Flash pulmonary edema</li> <li>• Pericardial tamponade</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> <li>• Right heart failure</li> <li>• Renal failure</li> <li>• Valvular disorders</li> <li>• Arrhythmias</li> <li>• Coronary artery diseases</li> <li>• Cardiomyopathies</li> <li>• Liver disease</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Subarachnoid Hemorrhage</li> <li>• Trauma</li> <li>• Stroke</li> <li>• Anemia</li> <li>• Adult respiratory distress syndrome</li> </ul> |

*Legenda:* BNP – moždani natriuretski peptid; NT-proBNP – N- N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

### **2.2.2. TROPONIN**

Postoje izvješća o većoj učestalosti nekroze ili ozljede miocita u ZS, što može proizlaziti iz ishemije tkiva povezane s koronarnim i nekoronarnim bolestima te staničnom smrću u ZS zbog neurohormonalne aktivacije, upale ili apoptoze. Najčešće korišteni tipovi troponina u kliničkoj praksi su srčani troponin T (cTnT), troponin I, i visokoosjetljivi srčani troponin T (hs-cTnT), koji omogućava detekciju srčanog troponina na razinama nižih vrijednosti (18).

Abnormalne koncentracije markera ozljede ili nekroze miocita usko su povezane sa smanjenim udarnim volumenom, visokim endodijastoličkim tlakom i tlakom u plućnoj cirkulaciji, potom antineoplastičnim lijekovima, induciranom smrću miocita i kardiotoksičnošću, kao i gubitkom kontraktilnosti miocita. Iako prekid uobičajene membrane srčanih miocita uzrokuje oslobađanje nekoliko staničnih i strukturnih proteina poput srčanog proteina koji veže masne kiseline, kreatin kinaze, mioglobina i troponina, samo su se potonji pokazali kao standardni markeri za utvrđivanje prisutnosti infarkta miokarda (19). Iako je primarna indikacija dijagnoza akutnog infarkta miokarda, indicirano je određivanje hs-cTnT - a u akutnom ZS zbog dg, pridruženog infarkta tip1. i zbog prognoze u bolesnika sa akutnim ZS. Treba imati na umu da razna klinička stanja uzrokuju povećane vrijednosti hs-cTnT kao što su između ostalog aritmije, bolest štitnjače, moždani udar, plućna embolija sepsa i šok (20).

### **2.2.3 GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 (GDF-15)**

Poznato je da GDF-15 regulira mitohondrijsku funkciju širokog spektra stanica uključenih u upalu, oksidativni stres, apoptozu, imunološke reakcije, fibrozu, oporavak tkiva i maligne bolesti. Kao odgovor na ozbiljna oštećenja srca, bubrega, jetre i pluća, koncentracije GDF-15 se povećava. U modelima kardiovaskularnih bolesti, GDF-15 je poznat po svojim antiapoptotičkim, protuupalnim i antihipertrofičkim učincima (21,22). Kempf i suradnici su mjerili razine GDF-15 u cirkulaciji kod pacijenata s kroničnim ZA i otkrili da je otprilike 342 od 445 ispitanika imalo visoke razine GDF-15, što je bilo snažno povezano s povećanom težinom ZS i višestruko većim rizikom od smrti nakon dvogodišnjeg praćenja (23). Zaključno, iz dobro provedenih istraživanja i mnogih drugih važnih studija jasno je da je GDF-15 snažan prediktor nepovoljnih ishoda kao i novonastalog ZS (24,25).

### **2.2.4. SOLUBLE SUPPRESSION OF TUMORIGENICITY 2 (sST2)**

sST2 je član obitelji IL-1 receptora i vezuje se kompetitivno na interleukin -33 (IL-33), sprječava zaštitni učinak i potiče fibrozu miokarda. Poznat je kao biljeg upale, hemodinamskog stresa i naprežanja kardiomiocita, povišen je u infarktu miokarda(26). Podaci iz PRIDE studije pokazali su da pacijenti s višim koncentracijama sST2 imaju povećan rizik od smrti unutar jedne godine, a više koncentracije predviđaju znatan rizik razvoja ZS (27). U preporukama American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) iz 2017. godine, sST2 je kategoriziran kao marker fibroze miokarda za dodatnu stratifikaciju rizika uz natriuretske peptide (NP). Studije nisu uspjele dokazati značaj mjerenja sST2 u dijagnostici akutnog ZS (28). Međutim, smanjenje sST2 kod pacijenata s akutnim ZS pokazalo se povezanim sa smanjenom smrtnošću, jer na njega ne utječu dob, bubrežna disfunkcija, pretilost ili atrijske aritmije (29). sST2 je uključen u smjernice ACC/AHA za ZS

kao biljeg prognostičke vrijednosti (30). Ipak, studija koju su proveli Mueller i Jaffe zaključila je da sST2 nije specifičan za primjenu u kliničkoj praksi za određena medicinska stanja, već je općenit marker bolesti i mortaliteta (31).

### **2.2.5. GALEKTIN-3**

Galektini su prepoznatljivi po specifičnom vezanju za topive  $\beta$ -galaktozide, proizvode ga makrofagi i poznato je da imaju ključnu ulogu u regulaciji upale, imuniteta i raka, stimuliraju fibrozu, preoblikovanje miokarda i oštećenje bubrega (32). U Framinghamskoj kohortnoj studiji otkriveno je da su povišene razine galektina-3 (Gal-3) značajno povezane s povećanim rizikom za nastanak ZS i sveukupnom smrtnošću, čak i nakon prilagodbe za nekoliko kliničkih čimbenika, uključujući BNP (33,34). Visoke vrijednosti Gal-3 su bile udružene sa lošijom prognozom u ZS (35). Biljezi za preoblikovanje srčanog mišića i fibrozu, kao što su topljivi ST2 i gal-3 je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove za opisivanje fibroze i preoblikovanje miokarda, koji su ključni u patofiziologiji ZS (31).

### **2.2.6. CRP**

C-reaktivni protein (CRP), nespecifični marker upale, primarno se sintetizira u jetri pod stimulacijom interleukina-6 (IL-6). Upala u ZS može biti potaknuta izravnim oštećenjem kardiomiocita (npr. zbog ishemije ili preopterećenja tlakom) ili može odražavati sistemsko upalno stanje povezano s komorbiditetima. Čini se da je ovaj drugi mehanizam ključan kod HFpEF-a (ZS s očuvanom ejskijskom frakcijom (36). Upala je postala predmet interesa u ZS kada je C-reaktivni protein (CRP) pronađen kod otprilike 75% pacijenata s kroničnim ZS, a više razine CRP-a otkrivene su kod pacijenata s težim oblikom bolesti (37).

### **2.2.7. CYSTATIN C**

Oštećenje bubrežne funkcije je često u akutnom ZS i biljeg je lošije prognoze. Cystatin C (Cist C) je 13-kDa protein koji se stvara konstantno iz svih stanica sa jezgrom, filtrira se i katabolizira u tubularnim stanicama bubrega. Radovi s Cist C i ishodom akutnog ZS i rizikom rehospitalizacije su pokazali bolju predikciju ishoda i ponovne hospitalizacije u odnosu na ureju i kreatinin (38,39).

## **3. LIJEČENJE**

Ne postoji jednostavno pravilo za liječenje svih bolesnika sa ZS zbog različite etiologije, hemodinamskih značajki, kliničkih simptoma i težine bolesti. Liječenje se može podijeliti na pet dijelova: opće mjere, korekcija osnovnog uzroka, uklanjanje precipitirajućih faktora, prevencija pogoršanja srčane funkcije i kontrola stanja (40).

### **3.1 NEFARMAKOLOŠKE MJERE**

U bolesnika sa ZS se preporuča redukcija soli i masnoća životinjskog podrijetla, prestanak pušenja, redovna umjerena tjelesna aktivnost u skladu s funkcionalnim statusom bolesnika (2).

### **3.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE**

Obzirom na aktivaciju neurohormonskog sustava i dalekosežnog nepovoljnog učinka istih, primjenjuju se lijekovi koji blokiraju sustav. To su inhibitori angiotenzin konverter enzima (ACE), beta blokatori, antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA), inhibitori neprilizina/angiotenzinskih receptora (ARNI) i inhibitori kontransportera natrija, glukoza 2-

SGLT 2 inhibitori. Ograničavajući čimbenici primjene preporučenih lijekova u dozi kojom se postiže maksimalni učinak su niže vrijednosti krvnog tlaka, bubrežna bolest, hiperkalijemija, intolerancija na ACE inhibitore i viši stupnjevi atrioventrikularnog bloka. U skupinu lijekova koji smanjuju simptome ZS spadaju diuretici (uglavnom Henleove petlje, rjeđe tiazidski diuretici). U posebnim indikacijama se koriste digitalis, inotropni lijekovi (dobutamin, dopamin, levosimendan, milirinon) i vazodilatatori (nitroglicerina, natrijev nitroprusid, hidralizin, izosorbid dinitrat i izosorbid mononitrat) (2).

### **3.3. NAPREDNO LIJEČENJE**

U bolesnika s određenim karakteristikama farmakološka terapija se nadopunjuje uređajima za resinkronizaciju srca, implantabilnim kardioverter defibrilatorima, mehaničkom cirkulatornom potporom, kao što su „ventricular assist device“ – VAD koja može služiti kao put do oporavka („bridge to recovery“), put do transplantacije („bridge to transplantation“) ili konačna terapija („destination therapy“) te kao ultimativno liječenje transplantacija srca. (1,9,41).

## **4. SVRHA RADA**

Svrha rada je istražiti potencijal u ishodu bolničkog liječenja, prognozi odnosno kliničkom praćenju bolesnika hospitaliziranih zbog vodeće dijagnoze ZS na Klinici za bolesti srca i krvnih žila koristeći standardne (NT-proBNP, hs cTnT) i nove humoralne biljege: sST2, Gal-3, GDF-15 i Cist C.

## **5. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **5.1 ISPITANICI**

Za potrebe ovog rada analizirali smo demografske, kliničke, laboratorijske analize, dijagnostički pristup, terapiju i hospitalni ishod u 76 bolesnika koji su uzastopno hospitalizirani od 4.1. 2024. do 4.3.2024. na Klinici za bolesti srca i krvnih žila s vodećom dijagnozom AZS. U Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Rijeka uz rutinske laboratorijske analize određivani su uz standardne (NP-proBNP, hs cTnT) i novi humoralni biljezi u prvih 24h po prijemu (sST2, Gal-3, GDF-15 i Cist C).

Nakon tri mjeseca od hospitalizacije gore navedenih bolesnika, uvidom u integrirani bolnički informatički sustav (IBIS), analizirali smo ponovne hospitalizacije, bolničku i vanbolničku smrtnost tijekom tromjesečnog razdoblja po otpustu nakon prve hospitalizacije.

### **5.2. STATISTIČKA ANALIZA**

Prikupljene podatke smo statistički obradili koristeći SPSS program (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2013.; [www.ibm.com](http://www.ibm.com)).

## **6. REZULTATI**

U tablici 3 prikazani su epidemiološki podaci, komorbiditeti, New York Heart association klasifikacija (NYHA), EF i lijekovi po otpustu. Vodeći komorbiditeti u bolesnika hospitaliziranih zbog zatajivanja srca su bile arterijska hipertenzija (85.5%), akutna i kronična bubrežna bolest (56.6) te dijabetes (43%).

Tablica 3. epidemiološki podaci, komorbiditeti, NYHA klasifikacija, EF i lijekovi po otpustu

| <b>Parametar</b>                           | <b>Svi pacijenti</b> |
|--|----------------------|
| Broj bolesnika – N                         | 76                   |
| DOB, godine*                               | 77,34 ±11            |
| SPOL, ženski/muški - N (%)                 | 36/40 – m= 52.6%     |
| Indeks tjelesne mase – kg/m <sup>2</sup> * | N= 72, 27.9          |
| EF UTZ N=74 bolesnika                      |                      |
| HFpEF - N (%)                              | 45, 60.8%            |
| HFmrEF - N (%)                             | 7, 9.5%              |
| HFrEF - N (%)                              | 22, 29.7%            |
| NYHA klasifikacija                         |                      |
| I – N                                      | 2, 2.6%              |
| II – N                                     | 5, 6.6%              |
| III – N                                    | 46, 60.5%            |
| IV – N                                     | 23, 30.3%            |
| <b>Komorbiditeti (N, %)</b>                | <b>76, 100%</b>      |
| Hipertenzija                               | 65, 85.5%            |
| Dijabetes                                  | 33, 43%              |
| KOPB                                       | 3, 3.9%              |
| Anemija                                    | 32, 42%              |
| Neoplazma                                  | 19, 25%              |
| Endokrina                                  | 15, 19.7%            |
| Bubrežna bolest                            | 43, 56.6%            |
| CVI  | 12, 15.8%            |



|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| PAB                              | 8, 10.5%        |
| Blok lijeve grane, N (%)         | 8, 10.5%        |
| Blok desne grane, N (%)          | 3, 3.9%         |
| <b>Terapija po otpustu (N,%)</b> | <b>70, 100%</b> |
| Beta blokatori, N (%)            | 60, 85.7%       |
| ACE/ARB, N (%)                   | 32, 45,7%       |
| MRA, N (%)                       | 17, 24.3%       |
| ARNI, N (%)                      | 21, 30%         |
| SGLT2, N (%)                     | 23, 32.9%       |

*Legenda:* EF-ejekcijska frakcija, UTZ-ultrazvuk, HFpEF-heart failure preserved ejection fraction, HFmrEF-heart failure midley reduced ejection fraction, HPrEF- heart failure preserved ejection fraction, NYHA-New York Heart Association, CVI- cerebrovaskularni inzult, PAB- periferna arterijska bolest, ACE/ARB- inhibitori angiotenzin konverter enzima/angiotenzin receptor blokator, MRA- mineralokortikoid receptor blokator, ARNI- inhibitori neprilizina/ angiotenzinskih receptor, SGLT2- inhibitor kontransportera Na-Glukoz

2

Tablica 4. Usporedba rezultata preživjelih i preminulih pacijenata s obzirom na vrijednosti CRP-a, TnT-a, NTproBNP-a, Cist C, Gal-3 i sST2 unutar prve hospitalizacije

|               | <b>Smrtnost u bolnici</b> | <b>N</b> | <b>M±SD</b> | <b>P</b> |
|---------------|---------------------------|----------|-------------|----------|
|               | <b>0 (NE) /1 (DA)</b>     |          |             |          |
| hs-CRP (mg/L) | 0                         | 70       | 51,54±69,25 | 0,70     |
|               | 1                         | 6        | 63,38±89,77 |          |

|                      |   |    |                   |             |
|----------------------|---|----|-------------------|-------------|
| cTnT (ng/L)          | 0 | 69 | 176,61±822,78     | 0,38        |
|                      | 1 | 6  | 798,67±1580,30    |             |
| NT-proBNP (ng/L)     | 0 | 69 | 9001,00±11280,86  | 0,31        |
|                      | 1 | 6  | 20761,17±25200,67 |             |
| Cistatin C (mg/L)    | 0 | 66 | 1,87±0,73         | 0,27        |
|                      | 1 | 6  | 2,24±1,09         |             |
| Galektin (ng/L)      | 0 | 70 | 47,48±14,78       | 0,52        |
|                      | 1 | 6  | 55,78±29,22       |             |
| GDF-15 (pg/ml)       | 0 | 70 | 5952,01±3273,24   | <b>0,05</b> |
|                      | 1 | 6  | 8777,53±3849,29   |             |
| Soluble -ST2 (pg/ml) | 0 | 70 | 513,42±539,48     | 0,28        |
|                      | 1 | 6  | 767,95±725,13     |             |

*Legenda:* hsCRP - visokoosjetljivi C-reaktivni protein; cTnT – srčani troponin , NTproBNP -

N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; GDF-15 – faktor diferencijacije

rasta; sST2 - topljivi suppression tumorigenicity; M - aritmetička sredina; SD - standardna

devijacija; p - statistička značajnost

Nije dobivena statistički značajna razlika između skupine preminulih i preživjelih pacijenata

tijekom prve hospitalizacije u odnosu na hsCRP, cTnT, NTproBNP, Cist C, Gal-3 i sST2.

Statistički značajnu razliku je pokazao GDF-15 ( $t=-2,01$ ;  $p<,05$ ) između navedenih grupa

bolesnika, na način da pacijenti preminuli u bolnici imaju značajno viši GDF-15.

Tablica 5. Usporedba rezultata preživjelih i preminulih pacijenata, unutar 3 mjeseca od hospitalizacije, s obzirom na vrijednosti CRP-a, TnT-a, NTproBNP-a, Cist C, Galektina i sST2 dobivene unutar prve hospitalizaciji

|                      | <b>Smrtnost unutar 3<br/>mjeseca<br/>0 (NE) / 1 (DA)</b> | <b>N</b> | <b>M±SD</b>       | <b>p</b>      |
|----------------------|--|----------|-------------------|---------------|
| hs-CRP (mg/L)        | 0  | 55       | 50,49±67,07       | 0,81          |
|                      | 1  | 15       | 55,40±79,17       |               |
| cTnT (ng/L)          | 0  | 54       | 196,02±922,73     | 0,71          |
|                      | 1  | 15       | 106,73±241,22     |               |
| NT-proBNP (ng/L)     | 0  | 54       | 6668,28±6303,63   | <b>0,051*</b> |
|                      | 1  | 15       | 17398,80±19265,78 |               |
| Cistatin C (mg/L)    | 0  | 52       | 1,78±0,60         | 0,19          |
|                      | 1  | 14       | 2,20±1,06         |               |
| Galektin (ng/ml)     | 0  | 55       | 47,16±13,38       | 0,73          |
|                      | 1  | 15       | 48,68±19,61       |               |
| GDF-15 (pg/ml)       | 0  | 55       | 5659,86±3074,43   | 0,15          |
|                      | 1  | 15       | 7023,22±3844,78   |               |
| Soluble -ST2 (pg/ml) | 0  | 55       | 479,65±534,11     | 0,32          |
|                      | 1  | 15       | 637,25±559,62     |               |

*Legenda:* hsCRP - visokoosjetljivi C-reaktivni protein; cTnT – srčani troponin , NTproBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; GDF-15 – faktor diferencijacije rasta; sST2 - topljivi suppression tumorigenicity; M - aritmetička sredina; SD - standardna devijacija; p - statistička značajnost; \* - granična statistička značajnost

U usporedbi preživjelih pacijenata i preminulih unutar 3 mjeseca dobivena je jedino statistički značajna razlika u vrijednost NT-proBNP-a analizirana prilikom prijama bolesnika kod prve hospitalizacije. Bolesnici sa smrtnim ishodom unutar 3 mjeseca po otpustu iz bolnice imali su statistički značajno više vrijednosti NT-proBNP-a ( $t=-2,13$ ;  $p=,051$ ), no razlika je granične značajnosti te je treba interpretirati s oprezom.

Između pacijenata koji su rehospitalizirani unutar 3 mjeseca od prve hospitalizacije nije dobivena statistički značajna razlika niti u jednom ispitanom biljegu (hsCRP-a, cTnT-a, NTproBNP-a, Cist C, Gal-3, GDF-15 i sST2) između preživjelih i preminulih pacijenata. Iz tog razloga rezultati nisu prikazani tabelarno.

Tablica 6. Usporedba rezultata preživjelih i preminulih pacijenata s obzirom na vrijednosti CRP-a, TnT-a, NTproBNP-a, Cist C, Gal-3 i sST2 kod bolesnika s nepovoljnim ishodom u rehospitalizaciji (unutar 3 mjeseca od prve hospitalizacije)

|                  | <b>Smrtnost u rehospitalizaciji<br/>0 (NE) / 1 (DA)</b> | <b>N</b> | <b>M±SD</b>       | <b>P</b>      |
|------------------|---|----------|-------------------|---------------|
| hs-CRP (mg/L)    | 0   | 15       | 22,93±46,77       | <b>0,051*</b> |
|                  | 1   | 3        | 100,00±106,51     |               |
| cTnT (ng/L)      | 0   | 15       | 63,27±74,34       | 0,89          |
|                  | 1   | 3        | 57,00±5,00        |               |
| NT-proBNP (ng/L) | 0   | 15       | 13313,87±18530,59 | 0,60          |

|                      |      |    |                 |             |
|----------------------|------|----|-----------------|-------------|
|                      | 1    | 3  | 7360,33±4492,67 |             |
| Cistatin C (mg/L)    | 0    | 14 | 1,91±0,83       | 0,53        |
|                      | 1    | 3  | 2,25±0,70       |             |
| Galektin (ng/ml)     | 0 15 | 15 | 43,17±8,61      | <b>0,01</b> |
|                      | 1    | 3  | 59,27±6,63      |             |
| GDF-15 (pg/ml)       | 0    | 15 | 5774,40±3568,59 | 0,60        |
|                      | 1    | 3  | 6931,43±1683,30 |             |
| Soluble -ST2 (pg/ml) | 0    | 15 | 598,99±623,69   | 0,10        |
|                      | 1    | 3  | 266,44±171,34   |             |

*Legenda:* hsCRP - visokoosjetljivi C-reaktivni protein; cTnT – srčani troponin , NTproBNP -

N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; GDF-15 – faktor diferencijacije

rasta; sST2 - topljivi suppression tumorigenicity; M - aritmetička sredina; SD - standardna

devijacija; *p* - statistička značajnost; \**p* - granična statistička značajnost

U usporedbi preživjelih pacijenata i preminulih u rehospitalizaciji, dobivena je jedino statistički značajna razlika u vrijednost Gal-3. Bolesnici s nepovoljnim ishodom tijekom rehospitalizacije imali su statistički značajno više razine Gal-3 markera ( $t=-3,03$ ;  $p<,01$ ).

Također je dobivena granično značajna razlika, u vrijednostima hs-CRP-a koji je značajno viši kod preminulih pacijenata. Kako je razlika granične značajnosti, a broj ispitanika je mali (N=3) dobivene rezultate potrebno je interpretirati s oprezom.

Tablica 7. Usporedba rezultata preživjelih i preminulih pacijenata s obzirom na vrijednosti laboratorijskih nalaza, NYHA klasifikaciju, tlak i puls kod prijama u bolnicu i elektrokardiografske promjene (blok grane) unutar prve hospitalizacije

|                                 | <b>Smrtnost u bolnici</b><br><b>0 (NE) / 1 (DA)</b> | <b>N</b> | <b>M±SD</b>  | <b>P</b>    |
|---------------------------------|---|----------|--------------|-------------|
| NYHA                            | 0   | 70       | 3,19±0,62    | 0,95        |
|                                 | 1   | 6        | 3,17±1,17    |             |
| puls /min                       | 0   | 70       | 91,56±20,81  | 0,68        |
|                                 | 1   | 6        | 95,50±35,12  |             |
| Sistolički tlak (mmHg)          | 0   | 70       | 136,53±27,13 | 0,40        |
|                                 | 1   | 6        | 127,00±17,15 |             |
| Diastolički tlak (mmHg)         | 0   | 70       | 78,16±16,58  | 0,51        |
|                                 | 1   | 6        | 73,50±14,75  |             |
| Block L grane;<br>Block D grane | 0   | 70       | 0,17±0,45    | 0,43        |
|                                 | 1   | 6        | 0,33±0,82    |             |
| Eritrociti (1e12)/L             | 0   | 70       | 4,38±0,53    | 0,08        |
|                                 | 1   | 6        | 3,97±0,55    |             |
| Hemoglobin (g/L)                | 0   | 70       | 126,51±17,42 | <b>0,01</b> |
|                                 | 1   | 6        | 103,00±24,17 |             |
| Glukoza (mmol/L)                | 0   | 68       | 8,65±3,86    | 0,98        |
|                                 | 1   | 6        | 8,70±3,73    |             |
| eGFR (ml/min)                   | 0   | 70       | 55,26±23,35  | 0,29        |
|                                 | 1   | 6        | 44,67±25,73  |             |
| Na (mmol/L)                     | 0   | 70       | 135,44±4,80  | 0,39        |

|                    |   |    |              |             |
|--------------------|---|----|--------------|-------------|
|                    | 1 | 6  | 133,67±5,57  |             |
| Bilirubin (µmol/L) | 0 | 58 | 17,57±14,45  | 0,52        |
|                    | 1 | 5  | 22,00±15,18  |             |
| AST (U/L)          | 0 | 67 | 31,16±27,91  | 0,38        |
|                    | 1 | 6  | 42,00±40,77  |             |
| ALT (U/L)          | 0 | 68 | 25,71±27,37  | 0,35        |
|                    | 1 | 6  | 37,17±42,94  |             |
| ALP (U/L)          | 0 | 66 | 92,23±44,02  | <b>0,10</b> |
|                    | 1 | 5  | 125,20±24,85 |             |
| GGT (U/L)          | 0 | 60 | 67,00±136,39 | 0,92        |
|                    | 1 | 6  | 61,67±36,44  |             |
| LDL (mmol/L)       | 0 | 61 | 2,30±0,93    | 0,24        |
|                    | 1 | 5  | 1,78±0,98    |             |

*Legenda:* New York Heart Association; eGFR– procjenjena brzina glomerularne filtracije; Na -natrij; AST- aspartat-aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; ALP-alkalna fosfataza ; GGT- gama-glutariltransferaza; LDL – lipoproteini male gustoće

Osim novih biljega u hospitaliziranih bolesnika analizirali smo standardne laboratorijske nalaze, NYHA klasifikaciju, tlak i puls kod prijama u bolnicu i elektrokardiografske promjene (blok grane). U usporedbi svih ispitanih parametara nije bilo razlike u bolesnika koji su preminuli tijekom hospitalizacije, osim razlike u razini hemoglobina. Pacijenti koji su preminuli tijekom prve hospitalizacije imali su statistički značajno niže razine hemoglobina u usporedbi s preživjelim bolesnicima ( $t=3,08$ ;  $p<,01$ ).

Tablica 8. Usporedba rezultata preživjelih i preminulih pacijenata, unutar 3 mjeseca od hospitalizacije, s obzirom na vrijednosti laboratorijskih nalaza, NYHA klasifikaciju, tlak i puls kod prijama u bolnicu i elektrokardiografske promjene (blok grane) dobivene unutar prve hospitalizaciji

|                                 | <b>Smrtnost unutar 3 mjeseca 0 (NE) / 1 (DA)</b> | <b>N</b> | <b>M±SD</b>  | <b>P</b>    |
|---------------------------------|--|----------|--------------|-------------|
| NYHA                            | 0  | 55       | 3,16±0,60    | 0,57        |
|                                 | 1  | 15       | 3,27±0,70    |             |
| Puls /min                       | 0  | 55       | 93,09±20,56  | 0,24        |
|                                 | 1  | 15       | 85,93±21,46  |             |
| Sistolički tlak (mmHg)          | 0  | 55       | 139,13±29,16 | <b>0,03</b> |
|                                 | 1  | 15       | 127,00±14,98 |             |
| Dijastolički tlak (mmHg)        | 0  | 55       | 79,29±17,01  | 0,28        |
|                                 | 1  | 15       | 74,00±14,66  |             |
| Block L grane;<br>Block D grane | 0  | 55       | 0,20±0,49    | 0,16        |
|                                 | 1  | 15       | 0,07±0,26    |             |
| Eritrociti (1e12)/L             | 0  | 55       | 4,41±0,53    | 0,46        |
|                                 | 1  | 15       | 4,29±0,55    |             |
| Hemoglobin (g/L)                | 0  | 55       | 128,47±16,14 | 0,07        |
|                                 | 1  | 15       | 119,33±20,50 |             |
| Glukoza (mmol/L)                | 0  | 53       | 8,77±4,04    | 0,64        |
|                                 | 1  | 15       | 8,24±3,25    |             |
| eGFR (ml/min)                   | 0  | 55       | 55,84±21,99  | 0,74        |



|                    |   |    |              |      |
|--------------------|---|----|--------------|------|
|                    | 1 | 15 | 53,13±28,56  |      |
| Na (mmol/L)        | 0 | 55 | 135,55±5,22  | 0,73 |
|                    | 1 | 15 | 135,07±2,89  |      |
| Bilirubin (µmol/L) | 0 | 48 | 17,79±15,00  | 0,80 |
|                    | 1 | 10 | 16,50±12,10  |      |
| AST (U/L)          | 0 | 53 | 29,58±21,06  | 0,37 |
|                    | 1 | 14 | 37,14±46,18  |      |
| ALT (U/L)          | 0 | 54 | 24,04±19,90  | 0,33 |
|                    | 1 | 14 | 32,14±46,81  |      |
| ALP (U/L)          | 0 | 52 | 91,50±47,44  | 0,79 |
|                    | 1 | 14 | 94,93±29,15  |      |
| GGT (U/L)          | 0 | 47 | 72,62±153,19 | 0,28 |
|                    | 1 | 13 | 46,69±30,55  |      |
| LDL (mmol/L)       | 0 | 49 | 2,36±0,96    | 0,27 |
|                    | 1 | 12 | 2,03±0,77    |      |

*Legenda:* New York Heart Association; eGFR – procjenjena brzina glomerularne filtracije;

Na -natrij; AST- aspartat-aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; ALP-alkalna fosfataza ; GGT- gama-glutariltransferaza; LDL – lipoproteini male gustoće

Analizirali smo razliku u smrtnosti unutar 3 mjeseca po otpustu glede standardnih laboratorijskih nalaza, NYHA klasifikacije, elektroardiografskih promjena (blokovi grana) i tlaka i pulsa kod prijama (prva hospitalizacija). Bolesnici koji su preživjeli u usporedbi s preminulima unutar 3 mjeseca, imaju statistički značajno viši sistolički tlak u usporedbi s onima koji su preminuli ( $t=2,20$ ;  $p<,05$ ). Drugim riječima, među bolesnicima s nižim

sistoličkim tlakom tijekom prijama kod prve hospitalizacije, više je preminulih unutar 3 mjeseca.

Tablica 9. Analizirali smo vrijednosti laboratorijskih nalaza, NYHA klasifikaciju, tlak i puls kod prijama u bolnicu i elektrokardiografske promjene (blok grane) dobivene unutar prve hospitalizacije u bolesnika koji su bili rehospitalizirani unutar 3 mjeseca po otpustu

|                                     | <b>Rehospitalizacija</b><br><b>0 (NE) / 1 (DA)</b> | <b>N</b> | <b>M±SD</b>  | <b>p</b>    |
|-------------------------------------|--|----------|--------------|-------------|
| NYHA                                | 0  | 48       | 3,23±0,59    | ,72         |
|                                     | 1  | 18       | 3,17±0,70    |             |
| Puls /min                           | 0  | 48       | 94,02±21,30  | ,22         |
|                                     | 1  | 18       | 86,72±21,05  |             |
| Sistolički tlak<br>(mmHg)           | 0  | 48       | 142,19±29,44 | <b>0,01</b> |
|                                     | 1  | 18       | 124,00±16,86 |             |
| Dijastolički tlak<br>(mmHg)         | 0  | 48       | 81,46±17,20  | <b>0,03</b> |
|                                     | 1  | 18       | 71,17±13,16  |             |
| 1-Block L grane;<br>2-Block D grane | 0  | 48       | 0,17±0,48    | 1,00        |
|                                     | 1  | 18       | 0,17±0,38    |             |
| Eritrociti<br>(1e12)/L              | 0  | 48       | 4,34±0,53    | 0,38        |
|                                     | 1  | 18       | 4,48±0,60    |             |
| Hemoglobin<br>(g/L)                 | 0  | 48       | 125,77±17,85 | 0,54        |
|                                     | 1  | 18       | 128,83±18,14 |             |
| Glukoza<br>(mmol/L)                 | 0  | 47       | 8,97±4,19    | 0,19        |
|                                     | 1  | 17       | 7,56±2,24    |             |

|                       |   |    |              |      |
|-----------------------|---|----|--------------|------|
| eGFR (ml/min)         | 0 | 48 | 56,56±21,76  | 0,63 |
|                       | 1 | 18 | 53,50±25,43  |      |
| Na (mmol/L)           | 0 | 48 | 135,73±4,21  | 0,57 |
|                       | 1 | 18 | 134,94±6,47  |      |
| Bilirubin<br>(µmol/L) | 0 | 38 | 17,55±13,69  | 0,78 |
|                       | 1 | 18 | 18,72±16,64  |      |
| AST (U/L)             | 0 | 46 | 33,15±32,82  | 0,53 |
|                       | 1 | 18 | 28,11±11,17  |      |
| ALT (U/L)             | 0 | 47 | 26,68±29,50  | 0,76 |
|                       | 1 | 18 | 24,28±23,40  |      |
| ALP (U/L)             | 0 | 46 | 95,24±49,38  | 0,18 |
|                       | 1 | 17 | 78,41±22,94  |      |
| GGT (U/L)             | 0 | 42 | 79,71±161,49 | 0,29 |
|                       | 1 | 15 | 34,53±14,43  |      |
| LDL – (mmol/L)        | 0 | 41 | 2,28±0,89    | 0,73 |
|                       | 1 | 17 | 2,38±1,08    |      |

*Legenda:* New York Heart Association; eGFR– procjenjena brzina glomerularne filtracije; Na -natrij; AST- aspartat-aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; ALP-alkalna fosfataza; GGT- gama-glutariltransferaza; LDL – lipoproteini male gustoće

Bolesnici koji su rehospitalizirani unutar 3 mjeseca, imali su statistički značajno niži sistolički ( $t=3,13$ ;  $p<,01$ ) i dijastolički tlak ( $t=2,30$ ;  $p<,05$ ) kod prijama u prvoj hospitalizaciji u usporedbi s bolesnicima koji nisu rehospitalizirani.

Tablica 10. smrtnost u rehospitalizaciji

|                                 | <b>Smrtnost u<br/>rehospitalizaciji<br/>0 (NE) / 1 (DA)</b> | <b>N</b> | <b>M±SD</b>  | <b>P</b>    |
|---------------------------------|---|----------|--------------|-------------|
| NYHA                            | 0   | 15       | 3,33±0,49    | 0,27        |
|                                 | 1   | 3        | 2,33±1,15    |             |
| Puls/min                        | 0   | 15       | 85,80±22,76  | 0,69        |
|                                 | 1   | 3        | 91,33±10,02  |             |
| Sistolički tlak<br>(mmHg)       | 0   | 15       | 122,47±18,04 | 0,41        |
|                                 | 1   | 3        | 131,67±5,77  |             |
| Dijastolički tlak<br>(mmHg)     | 0   | 15       | 71,07±13,70  | 0,95        |
|                                 | 1   | 3        | 71,67±12,58  |             |
| Block L grane;<br>Block D grane | 0   | 15       | 0,20±0,41    | 0,08        |
|                                 | 1   | 3        | 0,00±00      |             |
| Eritrociti (1e12)/L             | 0   | 15       | 4,48±0,64    | 0,96        |
|                                 | 1   | 3        | 4,46±0,37    |             |
| Hemoglobin (g/L)                | 0   | 15       | 128,80±18,97 | 0,99        |
|                                 | 1   | 3        | 129,00±16,70 |             |
| Glukoza (mmol/L)                | 0   | 15       | 7,51±2,39    | 0,83        |
|                                 | 1   | 2        | 7,90±0,57    |             |
| eGFR (ml/min)                   | 0   | 15       | 56,53±26,79  | <b>0,04</b> |
|                                 | 1   | 3        | 38,33±7,64   |             |
| Na (mmol/L)                     | 0   | 15       | 134,07±6,67  | 0,21        |
|                                 | 1   | 3        | 139,33±3,05  |             |

|                                 |   |    |                   |      |
|---------------------------------|---|----|-------------------|------|
| Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 0 | 15 | 19,47 $\pm$ 18,21 | 0,68 |
|                                 | 1 | 3  | 15,00 $\pm$ 2,65  |      |
| AST (U/L)                       | 0 | 15 | 28,40 $\pm$ 11,38 | 0,82 |
|                                 | 1 | 3  | 26,67 $\pm$ 12,22 |      |
| ALT (U/L)                       | 0 | 15 | 26,33 $\pm$ 25,23 | 0,42 |
|                                 | 1 | 3  | 14,00 $\pm$ 3,00  |      |
| ALP (U/L)                       | 0 | 15 | 76,33 $\pm$ 23,60 | 0,32 |
|                                 | 1 | 2  | 94,00 $\pm$ 8,49  |      |
| GGT (U/L)                       | 0 | 12 | 34,17 $\pm$ 15,10 | 0,85 |
|                                 | 1 | 3  | 36,00 $\pm$ 14,11 |      |
| LDL (mmol/L)                    | 0 | 14 | 2,23 $\pm$ 0,87   | 0,23 |
|                                 | 1 | 3  | 3,07 $\pm$ 1,86   |      |

*Legenda:* New York Heart Association; eGFR – procjenjena brzina glomerularne filtracije;

Na -natrij; AST- aspartat-aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; ALP-alkalna fosfataza ; GGT- gama-glutariltransferaza; LDL – lipoproteini male gustoće

U usporedbi preživjelih i preminulih pacijenata u rehospitalizaciji, dobivena je jedino statistički značajna razlika u vrijednost eGFR-a. Bolesnici s nepovoljnim, odnosno smrtnim ishodom tijekom rehospitalizacije imali su statistički značajno niže vrijednosti eGFR-a ( $t=2,20$ ;  $p<,05$ ). Kako je broj preminulih ispitanika iznimno mali ( $N=3$ ), dobivene rezultate potrebno je interpretirati s oprezom.

## 7. RASPRAVA

Natriuretski peptidi se smatraju najvažnijim biljezima u dijagnozi, liječenju i prognozi hospitaliziranih i ambulantnih bolesnika sa ZS. Mnogi radovi pokazuju da smanjenje koncentracije natriuretskih peptida po prijemu predviđaju bolji ishod dok je veća vjerojatnost da će bolesnici s relativno konstantnim ili povišenim vrijednostima BNP-a doživjeti ponovni prijam ili imati veću smrtnosti (42,43,44).

U ovom radu u bolesnika sa akutnim ZS aritmetička sredina NT-proBNP-a mjenog kod prijama bolesnika u vrijeme prve hospitalizacije pokazuje gotovo 2-3 puta veću vrijednost u onih s lošim bolničkim ishodom no međutim nema statističke značajnosti ( $p > 0,05$ ) što možemo tumačiti kao smjer ka značajnosti međutim ograničenje zasigurno predstavlja mali uzorak. Statistički je značajno bila povećana vrijednost NT-proBNP -a  $P = 0.051$  ( $P < 0,05$ ) u bolesnika koji se unutar 3 mjeseca nakon prve hospitalizacije preminuli.

Povišene vrijednosti HS-cTnT (iznad 20 pg/mL) u akutnom ZS, a bez infarkta miokarda je udruženo sa povećanom smrtnosti i hospitalizacijom zbog ZS. (20) U ovom radu nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima hs-cTnT glede intrahospitalne smrtnosti, rehospitalizacije, smrtnosti unutar 3 mjeseca po hospitalizacija i smrtnosti pri ponovnoj hospitalizaciji. Tijekom prve hospitalizacije aritmetička sredina hs-cTnT je bila 4-5x veća u bolesnika koji su preminuli, ali nije imala statističku značajnost.

U radu Bettencourt i suradnika nađeno je da su povišene vrijednosti GDF-15 u akutnom ZS pokazatelj lošijeg ishoda, a ako su također povišeni i natriuretski peptidi i sa povećanom smrtnosti. (26) U ovom radu je smrtnost tijekom prve hospitalizacije zbog akutnog ZS bila statistički značajno veća u bolesnika sa povišenim vrijednostima GDF 15 u odnosu na preživjele bolesnike  $P = 0,049$  ( $P < 0,05$ ), što potvrđuje dosadašnja saznanja o značenju GDF 15 kao pokazatelja upale i oštećenja tkiva.

Neke studije nisu dokazale vrijednost određivanja sST2 u dijagnosticiranju akutnog ZS, iako je to biljeg na kojeg ne utječu dob, zatajivanje bubrega, pretilost i atrijske aritmije (29). Ipak smanjenje vrijednosti sST2 u bolesnika sa akutnim ZS je povezano sa boljim ishodom i manjom smrtnosti (30,45). sST2 je uključen u ACC/AHA smjernice u liječenju ZS kao biljeg koji ima prognostičku vrijednost (11). U ovom radu vrijednost sST2 nije pokazala statistički značajnu razliku glede intrahospitalne smrtnosti, rehospitalizacije, smrtnosti unutar 3 mjeseca po hospitalizaciji i smrtnosti pri ponovnoj hospitalizacija.

U akutnom ZS Gal-3 je bio inferioran u usporedbi s NT-proBNP (46) ali nije bio inferioran u drugim studijama, međutim bez pokazatelja dodatne prognostičke vrijednosti. (47).

Pronađene su visoke razine Gal-3 koje su povezane s lošijom prognozom u ZS (36,45).

Međutim, zbog određenih ograničenja i nedostatka definitivnih dokaza o upotrebi gal-3 nije šire prihvaćen u kliničkoj praksi iako su ACC/AHA dali gal-3 kao biljegu prognoze klasifikaciju IIb za dodatnu stratifikaciju rizika (11). U analiziranoj grupi naših ispitanika vrijednost Gal-3 je bila statistički značajno povećana u bolesnika koji su preminuli tijekom rehospitalizacije  $p=0,008$  ( $P<0,05$ )

Promjene CRP-a u kardiovaskularnim bolestima su odavno prepoznate, dok je povezanost sa citokinima i rizik nastanka ZS kao i prognoze u ZS poznata od 1990 tih godina (48). Hs CRP nije pokazao statistički značajne razlike u analiziranoj skupini bolesnika u ovom radu.

U bolesnika sa akutnim ZS i većom smrtnosti (najmanje 25% u godini dana ) uz određivanje uobičajenih biljega zatajivanja bubrega određivan je i cist C. Povišene vrijednosti Cist C su bile udružene sa značajno većim mortalitetom tijekom godine dana u odnosu na one sa normalnim vrijednostima kreatinina i cist C . Za prognozu ZS, pokazalo se da je cist C dosljedno superioran kreatininu čak i nakon prilagodbe za tradicionalne faktore rizika i BNP (49,50). Međutim u radu i analizi naših ispitanika cist C nije pokazao statističke značajne razlike između svih analiziranih skupina.

## 8. ZAKLJUČCI

1. Zatajivanje srca (ZS) je progresivni klinički sindrom i manifestira se kroz višestruke epizode akutizacije, povezan je s čestim hospitalizacijama i visokom smrtnosti
2. Grupa analiziranih bolesnika (76) hospitaliziranih na Klinici za bolesti srca i krvnih žila zbog ZS, prosječne dobi 77,34 godine, od toga 36 žena i 40 muškaraca, od kojih je najviše bilo u NYHA skupini 3 (60,5%). Najzastupljeniji su bili pacijenti s HFpEF (60,8%)
3. Bolesnici sa ZS su imali brojne komorbiditete, najviše AH (85,5%), zatim bubrežnu bolest (56,6%) i šećernu bolest (43%)
4. Standardni biljeg (NT-proBNP) bio je statistički značajno viši u bolesnika koji su unutar 3 mjeseca nakon otpusta preminuli.  $P = 0.051 (P < 0,05)$
5. Standardni biljeg hs-cTnT nije pokazao statistički značajnu razliku u analizi intrahospitalne smrtnosti, rehospitalizacije i smrtnosti unutar 3 mjeseca nakon hospitalizacije i smrtnosti tijekom rehospitalizacije.
6. sST2, noviji biljeg analiziran u ovom radu nije pokazao statistički značajne razlike glede intrahospitalne smrtnosti, rehospitalizacije, smrtnosti unutar 3 mjeseca po hospitalizaciji i smrtnosti pri ponovnoj hospitalizaciji
7. U analiziranoj grupi naših ispitanika vrijednost novog biljega, Galectina 3 je bila statistički značajno povećana u bolesnika koji su preminuli tijekom rehospitalizacije  $p = 0,008 (P < 0,05)$
8. GDF 15 su imali statistički značajno povišene vrijednosti bolesnici koji su preminuli tijekom prve hospitalizacije u odnosu na preživjele bolesnike  $P = 0,049 (P < 0,05)$
9. Hs-CRP kao i Cist C nisu pokazali statističku značajnost u svim analiziranim skupinama bolesnika



10. Od ranije poznati biljezi lošije prognoze u bolesnika hospitaliziranih zbog ZS, odnosno niži hemoglobin, niži krvni tlak i brži rad srca, te oštećena bubrežna funkcija kod prijama tijekom prve hospitalizacije su u pojedinim analiziranim skupinama bili statistički značajno prediktori lošije prognoze

11. u ovom radu je analizirana mali broj bolesnika što predstavlja važno ograničenje ovom radu i dobivenim rezultatima, te je potrebno svakako u budućnosti učiniti analize na većem broju ispitanika

## 9. SAŽETAK

Zatajivanje srca je povezano je s velikim financijskim opterećenjem za zdravstveni sustav.

Predlaže se uključivanje novijih biljega uz kliničku procjenu za dijagnozu i prognozu akutnog ZS kako bi se smanjile stope hospitalizacije i u konačnici smanjio morbiditet i mortalitet.

Interes za uporabu biljega u ZS raste velikom brzinom. Natriuretski peptidi su i dalje primarni biljezi koji pomažu u dijagnozi akutnog dekompenziranog ZS uz srčani troponin. Također, sST2 i Gal-3 su ušli u smjernice ACC/AHA. Istovremeno GDF 15 pokazuje ohrabrujuće rezultate u prognozi bolesnika sa ZS. Navedenim biljezima često nedostaje specifičnosti, primjerice kod multisistemskih poremećaja kao što su akutno oštećenje bubrega i nekontrolirana hipertenzija. Rezultati vrijednosti biljega mogu biti „pogrešni“, ipak u odgovarajućem kliničkom kontekstu njihova primjena se i dalje može razmotriti. Područje biljega u ZS je vrlo dinamično sa velikim brojem istraživanja novih biljega. Potrebne su nove randomizirane kliničke studije za potvrdu upotrebe novih biljega u širokoj lepezi raznih kliničkih slika sindroma ZS.

Ključne riječi: Biljezi, prognoza, zatajivanje srca

## 10. SUMMARY

Heart failure is associated with a significant financial burden on the healthcare system. It is proposed to include newer biomarkers along with clinical assessment for the diagnosis and prognosis of acute heart failure (HF) to reduce hospitalization rates and ultimately decrease morbidity and mortality. Interest in the use of biomarkers in HF is rapidly growing.

Natriuretic peptides remain the primary biomarkers aiding in the diagnosis of acute decompensated HF alongside cardiac troponin. Additionally, sST2 and Gal-3 have been incorporated into the ACC/AHA guidelines. Concurrently, GDF-15 shows promising results in the prognosis of HF patients. These biomarkers often lack specificity, for instance, in multisystem disorders such as acute kidney injury and uncontrolled hypertension. The biomarker values may be "misleading," but their application can still be considered in the appropriate clinical context. The field of biomarkers in HF is very dynamic, with numerous studies on new biomarkers. New randomized clinical trials are needed to confirm the use of new biomarkers across a wide range of clinical presentations of the HF syndrome.

Key words: biomarkers, Heart failure, prognosis

## 11. LITERATURA

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J i sur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. McGraw-Hill Education; 2018.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm Met al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J [Internet] 21.12.2021. [citirano 22.4.2024.]; 2021; 00, 1-128.

Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>

3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail [Internet] 1.6.2020. [citirano 24.4.2024.]; 2020; 22: 1342-1356. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32483830/>
4. Pongiglione B, Torbica A, Gale CP, Tavazzi L, Vardas P, Maggioni AP. Patient, hospital and country-level risk factors of all-cause mortality among patients with chronic heart failure: prospective international cohort study. PloS ONE [Internet] 10.5.2021. [citirano 24.4.2021]; 2021;16 (5). Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250931>
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 4.4.2023. [citirano 26.4.2024.]; 2023.147(14):e674 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363499/>
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr [Internet] travanj 2016. [citirano 26.4.2024.]; 2016;(4):277-314. Dostupno na: [https://onlinejase.com/article/S0894-7317\(16\)00044-4/fulltext](https://onlinejase.com/article/S0894-7317(16)00044-4/fulltext)
7. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess [Internet] srpanj. 2009. [citirano 28.4.2024.]; 2009; 13(32):1-207 Dostupno na: doi: 10.3310/hta13320.

8 - Watson RD, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Clinical features and complications. BMJ. [Internet] 22.1.2000. [citirano 25.4.2024.]; 2000;320(7229):236-9. Dostupno na: doi:10.1136/bmj.320.7229.236.

9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J [Internet] 20.5.2016. [citirano 2.5.2024.]; 2016;37(27):2129-2200. Dostupno na doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

10. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. Can J Cardiol. [Internet] 6.9.2017. [citirano 2.5.2024.]; 2017;33(11):1342-1433. Dostupno na: [https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(17\)30973-X/fulltext](https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X(17)30973-X/fulltext)

11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation [Internet] 28.4.2017. [citirano 4.5.2024.]; 2017;136(6): e137-e161 Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000509>

12. World Health Organization and International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. 1. izd. World Health Organization; 2001.

13. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. National Academy of Clinical

Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. [Internet]; 31.7.2007. [citirano 4.5.2024.]; 2007;116(5):e99-109. Dostupno na:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185267>

14. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. [Internet] ožujak, 2001.[citirano 4.5.2024.]; 2001;69(3):89-95. Dostupno na: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.

15. Tijssen AJ, Pinto YM, Creemers EE. Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet] 1.11.2012. [citirano 4.5.2024.]; 2012;303:H1085–H95. Dostupno na:

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00191.2012>

16. Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *CFR* [Internet] 11.2.2019. [citirano 5.5.2024.]; 2019;5(1):50–6. Dostupno na:

<https://www.cfrjournal.com/articles/biomarkers-routine-heart-failure-clinical-care>

17. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* [Internet] 18.7.2002. [citirano 7.5.2024.]; 2002; 347(3): 161-7. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124404/>

18. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev* [Internet] 10.6.2019. [citirano 7.5.2024.]; 24(6):867-903.

Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-019-09807-z>

19. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* [Internet] 24.12.2009. [citirano 7.5.2024.]; 2009; 361(26): 2538-47. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805299>

20. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. High-sensitivity troponin T: a biomarker for diuretic response in decompensated heart failure patients. *Cardiol Res Pract* [Internet] 28.8.2014. [citirano 7.5.2024.]; 2014: 269604.

Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/269604>

21. Peake BF, Eze SM, Yang L, Castellino RC, Nahta R. Growth differentiation factor 15 mediates epithelial mesenchymal transition and invasion of breast cancers through IGF-1R-FoxM1 signaling. *Oncotarget*. [Internet] 10.10.2017. [citirano 9.5.]; 2017; 8(55):94393-94406. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706882/>

22. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. [Internet] 1.1.2017. [citirano 9.5.2024.]; 2017;226:53-59. Dostupno na:

[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(16\)33008-X/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(16)33008-X/abstract)

23. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rozenytr P, Drexler H, Anker SD, Wollert KC. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. [Internet] 11.9.2007. [citirano 9.5.2024.] 2007;50(11):1054-60. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707020050?via%3Dihub>

24. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. [Internet] 25.8.2012. [citirano 9.5.2024.]; 2012;126(13):1596-604. Dostupno na:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437>

25. Bettencourt P, Ferreira-Coimbra J, Rodrigues P, Marques P, Moreira H, Pinto MJ et al. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15. *ESC*

Heart Fail. [Internet] 24.8.2024. [citirano 27.6.2024.]; 2018;5(6):1017-1022. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301153/>

26. , Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* [Internet]

11.2.2003. [citirano 11.5.2024.]; 2003; 107(5): 721-6. Dostupno na:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000047274.66749.FE>

27. Dielinger B, Januzzi JL, Jr, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, et al.

Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma: the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta*. [Internet] studeni,

2009. [citirano 11.5.2024.]; 2009;409(1-2):33–40. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898109004409?via%3Dihub>

28. Henry-Okafor Q, Collins SP, Jenkins CA, Miller KF, Maron DJ, Naftilan AJ et al. Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes. *Open Biomark J*. [Internet] 20.4.2012. [citirano 11.5.2024.]; 2012;(5):1-8. Dostupno na:

<https://openbiomarkerjournal.com/VOLUME/5/PAGE/1/>

<https://openbiomarkerjournal.com/VOLUME/5/PAGE/1/>

29. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail*. [Internet] studeni,

2008. [citirano 11.5.2024.]; 2008;14(9):732-8. Dostupno na:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916408005939>

30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013

ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.

*Circulation*. [Internet] 15.10.2013. [citirano 11.5.2024.]; 2013;128(16):e240-327. Dostupno

na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>

31. Mueller T, Jaffe AS (2015) Soluble ST2—analytical considerations. *Am J Cardiol* [Internet] 2.4.2015. [citirano 11.5.2024.]; 2015;115(7 Suppl):8b–21b. Dostupno na: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(15\)00118-6/abstract](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(15)00118-6/abstract)
32. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* [Internet] ožujak, 2010. [citirano 15.5.2024.]; 2010;7(1): 1-8. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11897-010-0004-x>
33. Ueland T, Aukrust P, Broch K, Aakhus S, Skårdal R, Muntendam P et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol*. [Internet] 4.8.2011. [citirano 15.5.2024.]; 2011;4;150(3):361-4. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527311004943>
34. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. [Internet] 2.10.2012. [citirano 15.5.2024.]; 2012;60(14):1249-56. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109712023881?via%3Dihub>
35. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. [Internet] Veljača, 2011. [citirano 15.5.2024]; 2011;43(1):60-8. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2010.538080>
36. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, Saccaro LF, Franzini M, Masi S et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. [Internet] ožujak, 2020. [citirano 16.5.2024.]; 2020;27(5):494-510. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/27/5/494/5924888?login=false>



37. Pye M, Rae AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J*. [Internet] travanj, 1990. [citirano 16.5.2024.]; 1990;63(4):228-30.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1024436/>
38. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi Jr JL. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* [Internet] rujan.2014. [citirano 16.5.2024.]; 2014;42(9): 2109-17. Dostupno na: [https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/2014/09000/when\\_cardiac\\_failure\\_kidney\\_dysfunction\\_and.18.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/2014/09000/when_cardiac_failure_kidney_dysfunction_and.18.aspx)
39. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circ Heart Fail* [Internet] 16.8.2012. [citirano 20.6.2024.]; 2012;5:602–609. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966960>
40. hemed.hr [Internet]. New York: Merck Sharp & Dohme Corp., c2004-12 [citirano 5.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/>
- 41 Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
42. Januzzi JL Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet] 16.1.2012. [citirano 15.6.2024. ]; 2012; 105(1):40–50 Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213611003561?via%3Dihub>
43. Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, Haq N, Park H, Clarke W et al. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* [Internet] 4.2.2011. [citirano 15.6.2024];

2011;107(8):1191–1195 Dostupno na: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(10\)02722-0/abstract](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(10)02722-0/abstract)

44. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi Jr JL et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J* [Internet] 29.5.2012.

[citirano 20.6.2024.]; 2012;33(17): 2197–2205 Dostupno na:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/17/2197/482879?login=false>

45. Binas D, Daniel H, Richter A, Ruppert V, Schlüter KD, Schieffer B et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischæmic heart failure.

*Open Heart* [Internet] 26.2.2018. [citirano 20.6.2024.]; 2018 5(1):e000750. Dostupno na:

<https://openheart.bmj.com/content/5/1/e000750>

46. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF et al.

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*. [Internet] 19.9.2006.

[citirano 15.6.2024.]; 2006;48(6):1217-24. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109706016767?via%3Dihub>

47. Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol*. [Internet]

ožujak,2014. [citirano 15.6.2024.]; 2014;11(1):79-82. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748886/>

48. Richards AM. New biomarkers in heart failure: applications in diagnosis, prognosis and guidance of therapy. *Rev Esp Cardiol*. [Internet] lipanj,2010. [citirano 15.6.2024.];

2010;63(6):635-9. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1885585710701377?via%3Dihub>

49. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. Eur Heart J [Internet] kolovoz, 2007. [citirano 15.6.2024]; 2007;28(15):1841-7.

Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/15/1841/473806?login=false>

50. Matana A, Zaninović JT, Matana KZ. Can the difference in serum concentration of urea and cystatin C be used in diagnosis and prognosis of heart failure?. Medical hypotheses [Internet] 18.7.2014. [citirano 27.6.2024.]; 2014;83 (2014), 3; 401-403. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987714002606?via%3Dihub>

## 12. ŽIVOTOPIS

Katarina Bogdanović je rođena u Splitu, a svoje obrazovanje započela je u osnovnoj školi „Josip Pupačić“ u Omišu. Srednju školu pohađala je u Splitu, u NKG „Don Frane Bulić“, gdje je razvijala ligvističke i glazbene talente. Nakon srednje škole, odlučila se za daljnje obrazovanje te je uspješno završila Medicinski fakultet u Rijeci 2024. godine. Tijekom svog obrazovanja, Katarina je provela mjesec dana na razmjeni u Gironi (Hospital Universari de Girona Doctor Josep Trueta), gdje je stekla neprocjenjivo iskustvo i proširila svoje horizonte. Aktivno je volontirala u KBC Rijeka, u Nacionalnoj memorijalnoj bolnici „dr.Juraj Njavro“ Vukovar pokazujući svoju posvećenost i brigu za druge. U slobodno vrijeme, Katarina svira klavir i orgulje, te je stekla diplomu iz španjolskog jezika na razini B2. Osim toga, perfektno govori engleski jezik na razini B2 te se služi talijanskim jezikom. Bila je demonstrator na kolegijima Medicinska fizika i biofizika i Biostatistika te je aktivno sudjelovala na NEURI kongresu 2024. godine, pokazujući svoj interes za znanost i istraživanje. Kroz svoj rad i angažman, Katarina teži doprinijeti napretku medicinske znanosti i poboljšanju zdravstvene skrbi u zajednici.