

# Povezanost omjera C reaktivnog proteina i albumina s ehokardiografskim obilježjima i ishodom u hospitaliziranih bolesnika sa srčanim zatajenjem

---

Dragila, Željka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:749999>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Željka Dragila**

**POVEZANOST OMJERA C-  
REAKTIVNOG PROTEINA I  
ALBUMINA S EHOKARDIOGRAFSKIM  
OBILJEŽJIMA I ISHODOM U  
HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA SA  
SRČANIM ZATAJENJEM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Željka Dragila**

**POVEZANOST OMJERA C-  
REAKTIVNOG PROTEINA I  
ALBUMINA S EHOKARDIOGRAFSKIM  
OBILJEŽJIMA I ISHODOM U  
HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA SA  
SRČANIM ZATAJENJEM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021**

Rad je ostvaren na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc.dr.sc. Lana Maričić, dr.med.

Rad ima 35 listova i 10 tablica.

## **ZAHVALA**

Zahvaljuljem se mentorici doc.dr.sc. Lani Maričić, dr.med., na strpljenju, pomoći i savjetima pruženima tijekom pisanja ovog rada.

Hvala profesoricu Vesni Ilakovic na savjetima i pomoći pri statističkoj obradi podataka.

Veliko hvala mojim roditeljima i bakama na bezuvjetnoj podršci i ljubavi koju su mi pružili. Danas sam to što jesam zahvaljujući njima.

Zahvaljuljem se i prijateljima s fakulteta koji su mi uljepšali ovih šest godina.

Posebno se zahvaljuljem svojem dečku Branimiru na neprekidnoj potpori, razumijevanju i ljubavi koju mi je pružio. Hvala mu jer nikada nije sumnjao u mene i jer me gurao naprijed kada mi je to bilo najpotrebnije. Moj je najveći oslonac.

## SADRŽAJ

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.    | UVOD .....   | 1  |
| 1.1   | Srčano zatajenje .....   | 1  |
| 1.1.1 | Dijagnoza .....  | 2  |
| 1.1.2 | Liječenje .....  | 2  |
| 1.1.3 | Prognoza .....   | 3  |
| 1.2   | Biomarkeri u srčanom zatajenju .....                                 | 3  |
| 1.3   | C-reaktivni protein .....  | 4  |
| 1.4   | Albumin .....  | 4  |
| 1.5   | Omjer C-reaktivnog proteina i albumina .....                         | 5  |
| 2.    | HIPOTEZA .....   | 7  |
| 3.    | CILJEVI .....  | 8  |
| 4.    | ISPITANICI I METODE .....  | 9  |
| 4.1   | Ustroj studije .....   | 9  |
| 4.2   | Ispitanici .....   | 9  |
| 4.3   | Metode .....   | 9  |
| 4.4   | Statističke metode .....   | 9  |
| 5.    | REZULTATI .....  | 11 |
| 5.1   | Omjer C-reaktivnog proteina i albumina .....                         | 11 |
| 5.2   | Tromjesečni ishod nakon hospitalizacije zbog srčanog zatajenja ..... | 15 |
| 6.    | RASPRAVA .....   | 19 |
| 7.    | ZAKLJUČAK .....  | 27 |
| 8.    | SAŽETAK .....  | 28 |
| 9.    | SUMMARY .....  | 29 |
| 10.   | LITERATURA .....   | 30 |
| 11.   | ŽIVOTOPIS .....  | 35 |

## POPIS KRATICA

|               |   |
|---------------|---|
| ACE inhibitor | inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. <i>Angiotensin Converting Enzyme inhibitors</i> ) |
| ADH           | antidiuretski hormon  |
| CRP           | C-reaktivni protein   |
| EF            | ejekcijska frakcija   |
| HFpEF         | engl. <i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>   |
| HFrEF         | engl. <i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>   |
| KOPB          | kronična opstruktivna plućna bolest   |
| MRA           | antagonist mineralokortikoidnih receptora (engl. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonist</i> )       |
| NT-proBNP     | engl. <i>N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide</i>  |
| NYHA          | engl. <i>New York Heart Association</i>   |
| RDW           | engl. <i>Red blood cell Distribution Width</i>  |
| TAPSE         | engl. <i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>   |
| TNF- $\alpha$ | faktor nekroze tumora-alfa (engl. <i>Tumor Necrosis Factor-alfa</i> )                                 |

## POPIS TABLICA

|   |    |
|---|----|
| Tablica 1. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina sa spolom i komorbiditetima bolesnika .....   | 11 |
| Tablica 2. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina s terapijom koju su bolesnici uzimali pri prijemu.....                                    | 12 |
| Tablica 3. Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) omjera C-reaktivnog proteina i albumina s laboratorijskim pokazateljima.....                         | 13 |
| Tablica 4. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina s e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke .....   | 14 |
| Tablica 5. Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) omjera C-reaktivnog proteina i albumina s ehokardiografskim pokazateljima .....                      | 14 |
| Tablica 6. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina s brojem hospitalizacije i tromjesečnim ishodom .....                                     | 15 |
| Tablica 7. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije sa spolom, komorbiditetima bolesnika, brojem hospitalizacije i e젝cijskom frakcijom..... | 16 |
| Tablica 8. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije s terapijom koju su bolesnici uzimali pri prijemu.....                                  | 17 |
| Tablica 9. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije s laboratorijskim pokazateljima.....  | 18 |
| Tablica 10. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije s ehokardiografskim obilježjima .....  | 18 |



## 1. UVOD

### 1.1 Srčano zatajenje

Srčano zatajenje jest složeni klinički sindrom koji se može definirati kao nemogućnost opskrbe tkiva krvlju i kisikom potrebnim za njihov metabolizam zbog strukturnih i/ili funkcionalnih promjena miokarda. Radi se o sindromu koji znatno opterećuje zdravstvene sustave zbog visoke prevalencije, potrebe za rehospitalizacijama te visokog mortaliteta. Prevalencija srčanog zatajenja u razvijenim zemljama jest 1 do 2 % odrasle populacije. U 45. godini rizik za razvijanje srčanog zatajenja do 95. godine života iznosi do 42 % u muškaraca i do 39 % u žena. Srčano zatajenje dominantno je bolest starije populacije. Naime, prevalencija srčanog zatajenja udvostruči se za svako desetljeće života. Najčešći uzrok srčanog zatajenja u razvijenim zemljama jest koronarna bolest srca, a najčešći rizični čimbenici jesu: hipertenzija, diabetes mellitus, bolesti srčanih zalistaka, pretilost i pušenje (1).

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2016. godine, ovisno o nalazu ejskijske frakcije (EF) lijeve klijetke, srčano zatajenje dijeli se na: srčano zatajenje sa sniženom EF (< 40 %), "mid range" EF (40 – 49 %) i očuvanom EF ( $\geq$  50 %) (2). Bolesnici sa srčanim zatajenjem s očuvanom EF (engl. *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*, HFpEF) češće su stariji, ženskog spola, pretili te češće imaju hipertenziju i atrijsku fibrilaciju koje su u podlozi srčane disfunkcije. S druge strane, bolesnici sa srčanim zatajenjem sa sniženom EF (engl. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*, HFrEF) češće imaju koronarnu bolest srca i bolest srčanih zalistaka kao uzročni čimbenik.

Kliničke manifestacije srčanog zatajenja jesu posljedica disfunkcije srca kao pumpe. Disfunkcija lijeve klijetke primarno dovodi do plućne kongestije sa subjektivnim simptomom dispneje te znakovima poput krepitacija tijekom auskultacije pluća, tahipneje i tahikardije. Dispneja se u početku javlja samo u naporu, a kasnije i u mirovanju. Ortopneja označava teškoće disanja u ležećem položaju zbog redistribucije krvotoka iz ekstremiteta i splanhične cirkulacije. Tipičan simptom je i umor. Ostali znakovi srčanog zatajenja jesu: simetrični periferni edemi donjih ekstremiteta, distendirane jugularne vene vrata, treći srčani ton, hepatomegalija i hladni ekstremiteti zbog hipoperfuzije. Najčešće korištena funkcionalna klasifikacija bolesnika sa srčanim zatajenjem po težini simptoma jest NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikacija:

- NYHA I – Nema ograničenja tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje dispneju, umor i palpitacije.

- NYHA II – Blaže ograničenje tjelesne aktivnosti. Nema tegoba u mirovanju. Uobičajena tjelesna aktivnost dovodi do dispneje, umora i palpitacija.
- NYHA III – Znatno ograničenje tjelesne aktivnosti. Nema tegoba u mirovanju, ali i najmanja tjelesna aktivnost može dovesti do dispneje, umora i palpitacija.
- NYHA IV – Nesposobnost provođenja bilo kakve tjelesne aktivnosti bez tegoba. Simptomi srčanog zatajenja prisutni su i u mirovanju, a tegobe se pojačavaju kod bilo kakve tjelesne aktivnosti (3).

### 1.1.1 Dijagnoza

Pri inicijalnom pregledu bolesnika važno je uzeti detaljnu anamnezu i obaviti detaljan klinički pregled. Srčano zatajenje rijetko je prisutno bez predisponirajućih čimbenika koji bi mogli objasniti njegov uzrok. Iako simptomi nisu specifični, zajedno povećavaju mogućnost dijagnoze srčanog zatajenja. Kod bolesnika s tipičnim simptomima i znakovima, određivanje koncentracije NT-proBNP-a (engl. *N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide*) dobar je inicijalni dijagnostički test. Ukoliko su vrijednosti NT-proBNP-a veće od 125 pg/mL (veće od 300 pg/mL u slučaju akutnog srčanog zatajenja), opravdana je ehokardiografija (4).

Transtorakalna ehokardiografija jest široko dostupan test kojim se brzo mogu dobiti informacije o volumenu klijetki te njihovoj sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji, debljini miokarda, stanju srčanih zalistaka i prisutnosti plućne hipertenzije. Procjena sistoličke funkcije lijeve klijetke vrši se izračunavanjem EF lijeve klijetke preko volumena lijeve klijetke na kraju dijastole i na kraju sistole. Poremećaji pokretljivosti dijela miokarda mogu upućivati na preboljeli infarkt miokarda, odnosno koronarnu bolest srca ili na miokarditis kao uzroke srčanog zatajenja. Za procjenu sistoličke funkcije desne klijetke važan je pokazatelj TAPSE (engl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*). Dijastolička funkcija lijeve klijetke procjenjuje se zbirom ehokardiografskih pokazatelja, kao što su: indeks volumena lijevog atrija, indeks mase lijeve klijetke i tlak punjenja lijeve klijetke (5).

### 1.1.2 Liječenje

Glavni ciljevi u liječenju bolesnika sa srčanim zatajenjem jesu: poboljšanje kliničkog statusa i funkcionalnog kapaciteta, poboljšanje kvalitete života, smanjenje broja hospitalizacija te snižavanje mortaliteta. Lijekovi koji se najčešće koriste jesu inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin Converting Enzyme inhibitors*, ACE-inhibitori) i beta blokatori koji dokazano smanjuju smrtnost kod bolesnika s HFrEF. ACE-inhibitori, uz

smanjenje tlačnog i volumnog opterećenja, smanjuju i dugotrajno remodeliranje srca i krvnih žila. Korisni učinci beta blokatora posljedica su prevencije neželjenih učinaka visokih koncentracija katekolamina, kao što su: apoptoza, povišenje srčane frekvencije i remodeliranje srca. Kod simptomatskih bolesnika s EF < 35 % dodaje se antagonist mineralokortikoidnih receptora (engl. *Mineralocorticoid Receptor Antagonist*, MRA), poput spironolaktona i eplerenona, koji također smanjuju smrtnost i potrebu za rehospitalizacijom. Oni blokiraju djelovanje aldosterona te time sprječavaju njegov učinak u nastanku disfunkcije baroreceptora, miokardijalne i vaskularne fibroze. Kombinacija blokatora angiotenzinskog receptora valsartana i inhibitora neprilizina sakubitriila jest nova terapijska mogućnost za bolesnike s EF < 35 % koji imaju simptome unatoč liječenju s tri prethodno navedena lijeka. Inhibiranjem neprilizina povećava se koncentracija natriuretskih peptida koji imaju pozitivno djelovanje smanjivanjem remodeliranja miokarda te poticanjem diureze i relaksacije miokarda. S druge strane, za bolesnike s HFpEF nisu pronađeni lijekovi koji u kliničkim studijama pokazuju uvjerljivo djelovanje u smanjenju broja hospitalizacija i snižavanju mortaliteta. Kako su to često stariji bolesnici, liječenje je ponajviše usmjereno na otklanjanje simptoma i poboljšanje kvalitete života uz liječenje komorbiditeta (2).

### 1.1.3 Prognoza

Prognoza srčanog zatajenja i dalje je loša unatoč napretku u terapijskim mogućnostima. Stopa mortaliteta bolesnika primljenih u bolnicu zbog pogoršanja srčanog zatajenja iznosi 4,2 % za vrijeme trajanja bolničkog liječenja, a 8,6 % u tromjesečnom periodu nakon otpusta. Petogodišnji mortalitet kreće se oko 50 %. Nije pronađena značajna razlika u stopi mortaliteta bolesnika s HFrEF i bolesnika s HFpEF. Bolesnici s HFrEF češće umiru zbog kardiovaskularnih uzroka, nego bolesnici s HFpEF (1, 6). Faktori rizika za smrtni ishod kod bolesnika sa srčanim zatajenjem jesu: starija dob, muški spol, NYHA III/IV, viša frekvencija srca u mirovanju, nizak sistolički tlak te prisutnost komorbiditeta. Diabetes mellitus, kronična bubrežna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), cerebrovaskularna bolest i depresija negativno utječu na preživljenje (7, 8).

## 1.2 Biomarkeri u srčanom zatajenju

Svjetska zdravstvena organizacija predložila je definiciju biomarkera kao bilo koje strukture, tvari ili procesa koji se mogu mjeriti, a koji imaju utjecaja ili predviđaju incidenciju i/ili ishod određene bolesti. Oni mogu biti korisni za postavljanje dijagnoze, prepoznavanje težine bolesti ili njezine progresije te za praćenje odgovora na terapiju. Osim toga, određeni

biomarkeri imaju važnu ulogu u predviđanju prognoze bolesti. Najvažniji biomarker koji se koristi prilikom postavljanja dijagnoze srčanog zatajenja jest NT-proBNP zbog svoje visoke osjetljivosti. Ostali biomarkeri u srčanom zatajenju povezani su s patofiziološkim osnovama bolesti, kao što su: neurohormonalna aktivacija, remodeliranje miokarda, oksidativni stres u sklopu sistemne upale te ozljeda miocita. U toku su brojna istraživanja u kojima se traže novi i podobniji biomarkeri, a jedan od njih, koji bi se mogao koristiti kao pokazatelj sistemne upale i lošije prognoze srčanog zatajenja, jest omjer C-reaktivnog proteina (CRP) i albumina (9).

### 1.3 C-reaktivni protein

C-reaktivni protein jest protein akutne faze sintetiziran primarno u hepatocitima kao odgovor na povećano lučenje proinflammatoryh citokina. Glavni regulator sinteze CRP-a jest interleukin-6, a interleukin-1 i faktor nekroze tumora-alfa (TNF- $\alpha$ ) ubrzavaju njegovu sintezu. Masno tkivo ima ulogu u povišenju serumske razine CRP-a preko proinflammatoryh citokina koje luči. Naime, hiperleptinemija i hipoadiponektinemija povezane su s povišenim razinama CRP-a kod bolesnika koji su pretili. Nakon poticaja za sintezu, CRP se otpušta u krv, brzo raste idućih 6 – 8 sati dosežući maksimalne koncentracije nakon 24 – 48 sati (10). Kod bakterijskih infekcija CRP se povisi i do 1000 puta. Prosječna koncentracija CRP-a u serumu zdravih ljudi bijele rase jest 0,8 mg/L. Ta vrijednost vrlo je varijabilna te može ovisiti o spolu, dobi, masi i pušačkom statusu. Djelovanje CRP-a jest aktivacija imunskog odgovora putem djelovanja na aktivaciju komplementa i staničnog imunskog odgovora.

Trajno blago povišene vrijednosti CRP-a povezane su sa stanjem sistemne upale te su povezane s prognozom bolesti kod bolesnika s aterosklerozom, srčanim zatajenjem, fibrilacijom atrijske i transplantiranim srcem, što ukazuje na njegovo sudjelovanje u patofiziologiji ovih kardiovaskularnih bolesti (11). Studije su pokazale kako vrijednosti CRP-a pozitivno koreliraju s kliničkim i laboratorijskim markerima težine srčanog zatajenja, poput NYHA klasifikacije i NT-proBNP-a. Nezavisni je prediktor ukupne smrtnosti, a posebno je snažan prediktor smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (12).

### 1.4 Albumin

Albumin jest protein sintetiziran u jetri koji sačinjava više od polovice humanog seruma. Sinteza albumina potaknuta je inzulinom, povećanim unosom aminokiselina i sniženim koloidno osmotskim tlakom. Nasuprot tome, visok koloidno osmotski tlak, diabetes mellitus, malnutricija, upala, sepsa i bolest jetre dovode do smanjene sinteze albumina. Referentne

vrijednosti u serumu su 34 – 54 g/L. Koncentracije albumina fiziološki su nešto niže u žena. Brojne su uloge albumina u fiziološkim procesima u ljudskom organizmu. On služi kao nosač za anorganske ione (kalcij), masne kiseline, vitamine, bilirubin, hormone, steroide te brojne lijekove. Nadalje, albumin se smatra najvažnijim antioksidansom u krvi zbog posjedovanja tiolnih skupina. S druge strane, njegovo protuupalno djelovanje nije posve razjašnjeno. On stvara koloidno osmotski tlak koji održava stabilnost kapilarne membrane i uspostavlja ravnotežu tekućine preko kapilarne stijenke (13).

Hipoalbuminemija je povezana s lošijim ishodom kod kardiovaskularnih bolesnika, uključujući i bolesnike sa srčanim zatajenjem. Prevalencija hipoalbuminemije u tih bolesnika je od 18 do 25 %. Brojni su potencijalni uzroci niskog albumina kod bolesnika sa srčanim zatajenjem, od kojih su najvažniji upala i malnutricija. Preopterećenost tekućinom dovodi do hemodilucije koja pogoršava stanje hipoalbuminemije. S druge strane, niski albumin pogoršava kongestiju, tj. edeme zbog sniženog koloidno osmotskog tlaka, a povećan je oksidativni stres i upala zbog gubitka njegovog antioksidativnog i protuupalnog djelovanja. Brojne studije pokazale su kako je hipoalbuminemija negativan prognostički čimbenik u srčanom zatajenju, neovisno o dobi, EF i drugim prognostičkim čimbenicima (14, 15).

### **1.5 Omjer C-reaktivnog proteina i albumina**

CRP kao pozitivni protein akutne faze upale i albumin kao negativni protein akutne faze upale istraživani su u studijama kao mogući prognostički čimbenici u raznim bolestima, uključujući i kardiovaskularne bolesti. Pokazano je kako se kombinacija ta dva biomarkera može koristiti kao snažniji prediktor mortaliteta u septičnih bolesnika, bolesnika s malignim bolestima te kardiovaskularnih bolesnika. Kod septičnih bolesnika omjer CRP-a i albumina pri otpustu jest pokazatelj ostatne upale te korelira s tromjesečnim mortalitetom. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i stabilnom anginom pectoris viši omjer CRP-a i albumina pokazatelj je težeg stupnja bolesti koronarnih arterija kao odraz upalnog stanja koje je u podlozi svih stadija ateroskleroze. Pokazano je kako CRP ometa fibrinolizu, aktivira sustav komplementa, povećava degradaciju kolagena u monocitima, a mogao bi biti povezan s unosom LDL-a u makrofage i posljedičnom pretvorbom u pjenušave stanice. S druge strane, hipoalbuminemija je povezana s disfunkcijom endotela i povećanom viskoznosti krvi (16 – 19).

Upalni procesi imaju važnu ulogu u patofiziologiji srčanog zatajenja, a karakteristike upalnih procesa razlikuju se u HFpEF i HFrEF. Naime, smatra se da je HFpEF posljedica kronične sistemne upale u sklopu komorbiditeta, tj. hipertenzije, diabetesa mellitusa i pretilosti,

što dovodi do endotelne disfunkcije i povišenog oksidativnog stresa. Pro-upalno stanje potiče remodeliranje miokarda (koncentrična hipertrofija) koje završava s fibrozom intersticija. S druge strane, smatra se da je HFrEF posljedica direktne ozljede miokarda kod ishemije ili miokarditisa koja u konačnici također dovodi do upalnog odgovora uzrokujući fokalnu fibrozu na mjestu ozljede te dilataciju klijetki (ekscentrična hipertrofija) (20). Kombiniranjem pokazatelja sistemne upale, kao u slučaju omjera CRP-a i albumina, mogao bi se bolje predvidjeti daljnji tijek bolesnika sa srčanim zatajenjem od korištenja tih pokazatelja upale pojedinačno.

**2. HIPOTEZA**

Omjer C–reaktivnog proteina i albumina povezan je s tromjesečnim preživljenjem i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke kod bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja.

### 3. CILJEVI

Ispitati povezanost omjera C–reaktivnog proteina i albumina s biljegom srčanog zatajenja, bubrežnom funkcijom, elektrolitskim statusom, ritmom rada srca i primjenom terapije u liječenju srčanog zatajenja.

Ispitati povezanost omjera C–reaktivnog proteina i albumina s ehokardiografskim obilježjima kod bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja.

Ispitati povezanost omjera C–reaktivnog proteina i albumina s tromjesečnim ishodom kod bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja.



## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1 Ustroj studije

Istraživanje je kohortna studija s povijesnim podacima bolesnika liječenih na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek (21). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

### 4.2 Ispitanici

U studiju su uključeni bolesnici liječeni zbog srčanog zatajenja na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 1. listopada 2020. godine. Isključeni su bolesnici s akutnim infarktom miokarda i aktivnom malignom bolesti. Kriterije je zadovoljilo 145 ispitanika odrasle dobi od 36 do 96 godina. Podatak o tromjesečnom preživljenju nakon hospitalizacije bio je dostupan za 141 ispitanika.

### 4.3 Metode

Demografski i klinički podaci prikupljeni su iz povijesti bolesti pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava. Zabilježeni su podaci o dobi, spolu, komorbiditetima (hipertenzija, diabetes mellitus, kronična opstruktivna plućna bolest i fibrilacija atrijska), frekvenciji rada srca pri prijemu, broju hospitalizacije, terapiji koju je bolesnik uzimao pri prijemu (beta blokator, ACE inhibitor, sacubitril/valsartan, MRA, diuretik, blokator kalcijevih kanala, antriagregacijska i antikoagulatna terapija) i preživljenju tri mjeseca nakon hospitalizacije zbog srčanog zatajenja. Iz laboratorijskih nalaza pratili su se podaci o vrijednostima leukocita, neutrofila, limfocita, eritrocita, RDW-a (engl. *Red blood cell distribution width*), hemoglobina, kreatinina, urata, CRP-a, albumina, NT-proBNP-a, natrija i kalija. Iz ultrazvučnog nalaza zabilježeni su podaci o EF lijeve klijetke, dijametru lijevog atrijskog, dijametru lijeve klijetke u dijastoli i sistoli te prisutnosti aortne stenoze, mitralne i trikuspidalne regurgitacije. Ispitanici su podijeljeni u skupine ovisno o preživljenju tri mjeseca nakon hospitalizacije zbog srčanog zatajenja te u skupine prema EF lijeve klijetke – ispitanici s EF < 40 %, ispitanici s EF  $\geq$  40 % i < 50 % te ispitanici s EF  $\geq$  50 %.

### 4.4 Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli ispitane su  $\chi^2$ -testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli

ispitana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina ispitane su Mann-Whitneyevim U testom. Povezanost varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho) (22). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

## 5. REZULTATI

### 5.1 Omjer C-reaktivnog proteina i albumina

U istraživanje je uključeno 145 bolesnika, od kojih je 67 (46,2 %) muškaraca i 78 (53,8 %) žena. Medijan dobi bolesnika bio je 74 godine (interkvartilnog raspona od 65 do 82 godine), u rasponu od 36 do 96 godina. Od komorbiditeta, najzastupljeniji su bili hipertenzija (121 bolesnik, 83,4 %) i fibrilacija atrijska (85 bolesnika, 58,6 %). Nije pronađena značajna razlika između omjera C-reaktivnog proteina i albumina te spola i komorbiditeta uključenih bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina sa spolom i komorbiditetima bolesnika

| Spol                    | C-reaktivni protein/albumin<br>Medijan (Interkvartilni raspon) |                    | <i>P</i> * | Ukupno<br>Broj (%) |
|-------------------------|--|--------------------|------------|--------------------|
|                         | Muški  | Ženski             |            |                    |
|                         |  | 2,98 (1,49 – 6,88) | 0,64       | 67 (46,2)          |
|                         |  | 3,33 (1,3 – 6,27)  |            | 78 (53,8)          |
| <b>KOMORBIDITETI</b>    |  |                    |            |                    |
| Hipertenzija            | Da   | 3,32 (1,38 – 6,84) | 0,79       | 121 (83,4)         |
|                         | Ne   | 3,36 (1,46 – 6,02) |            | 24 (16,6)          |
| Šećerna<br>bolest       | Da   | 4,33 (1,99 – 8)    | 0,09       | 45 (31)            |
|                         | Ne   | 2,87 (1,28 – 6,36) |            | 100 (69)           |
| Koronarna<br>bolest     | Da   | 3,51 (1,75 – 6,56) | 0,31       | 49 (33,8)          |
|                         | Ne   | 2,97 (1,2 – 6,98)  |            | 96 (66,2)          |
| Fibrilacija<br>atrijska | Da   | 3,32 (1,3 – 6,56)  | 0,72       | 85 (58,6)          |
|                         | Ne   | 3,23 (1,42 – 6,86) |            | 60 (41,4)          |
| KOPB                    | Da   | 3,88 (1,43 – 9,4)  | 0,54       | 20 (13,8)          |
|                         | Ne   | 3,21 (1,39 – 6,45) |            | 125 (86,2)         |
| Aortna<br>stenoza       | Da   | 4,72 (2,27 – 9,7)  | 0,15       | 34 (23,4)          |
|                         | Ne   | 2,87 (1,28 – 6,4)  |            | 111 (76,6)         |
| <b>UKUPNO</b>           |  |                    |            | 145 (100)          |

KOPB = Kronična opstruktivna plućna bolest

\* Mann Whitney U test

Najčešće korišteni lijekovi bili su beta blokatori (100 bolesnika, 69 %) i ACE inhibitori (87 bolesnika, 60 %) te diuretici Henleove petlje (85 bolesnika, 58,6 %). Omjer CRP-a i albumina bio je značajno viši u bolesnika koji su primali MRA (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ) te u onih koji su bili na terapiji diureticima Henleove petlje (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina s terapijom koju su bolesnici uzimali pri prijemu

|  |    | C-reaktivni protein/albumin<br>Medijan (Interkvartilni raspon) | <i>P</i> *  | Ukupno<br>Broj (%) |
|--|----|--|-------------|--------------------|
| Beta blokator  | Da | 3,49 (1,48 – 7,75)   | 0,36        | 100 (69)           |
|  | Ne | 2,79 (1,38 – 5,11)   |             | 45 (31)            |
| ACE inhibitor  | Da | 2,98 (1,37 – 6,73)   | 0,99        | 87 (60)            |
|  | Ne | 3,4 (1,44 – 6,56)  |             | 58 (40)            |
| MRA  | Da | 4,63 (2,16 – 8,8)  | <b>0,02</b> | 46 (31,7)          |
|  | Ne | 2,79 (1,2 – 5,95)  |             | 99 (68,3)          |
| Sacubitril/valsartan                                   | Da | 3,24 (1,65 – 5,22)   | 0,99        | 16 (11)            |
|  | Ne | 3,34 (1,36 – 6,91)   |             | 129 (89)           |
| Diuretik Henleove<br>petlje (furosemid i<br>torasemid) | Da | 3,62 (1,71 – 8,5)  | <b>0,04</b> | 85 (58,6)          |
|  | Ne | 2,39 (1,18 – 4,85)   |             | 60 (41,4)          |
| Ostali diuretici†                                      | Da | 2,79 (1,25 – 4,78)   | 0,33        | 27 (18,6)          |
|  | Ne | 3,5 (1,44 – 7,6)   |             | 118 (81,4)         |
| Blokator kalcijjskih<br>kanala‡                        | Da | 1,99 (1,2 – 4,76)  | 0,12        | 29 (20)            |
|  | Ne | 3,53 (1,45 – 7,75)   |             | 116 (80)           |
| Antiagregacijska<br>terapija                           | Da | 4,88 (1,6 – 9,21)  | 0,18        | 40 (27,6)          |
|  | Ne | 3,16 (1,3 – 5,97)  |             | 105 (72,4)         |
| Antikoagulantna<br>terapija§                           | Da | 3,47 (1,71 – 5,97)   | 0,91        | 49 (33,8)          |
|  | Ne | 2,85 (1,35 – 8,28)   |             | 96 (66,2)          |
| UKUPNO   |    |  |             | 145 (100)          |

ACE inhibitor = Inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima; MRA = Antagonist mineralokortikoidnih receptora

\* Mann Whitney U test

† Indapamid, hidroklorotiazid

‡ Osim verapamila

§ Niskomolekularni heparin, novi oralni antikoagulantni lijekovi, varfarin

Medijan sistoličkog tlaka iznosio je 128 mmHg (interkvartilnog raspona 110 – 150 mmHg), a dijastoličkog tlaka 80 mmHg (interkvartilnog raspona 70 – 88 mmHg). Medijan NT-proBNP-a bio je 6530 pg/L (interkvartilnog raspona 2681 – 12407 pg/L). Uočena je značajna pozitivna korelacija omjera CRP-a i albumina s postotkom neutrofila, RDW-om, NT-proBNP-om, uratima i dozom furosemida. Značajna negativna korelacija uočena je između omjera CRP-a i albumina te dijastoličkog tlaka, postotka limfocita, hemoglobina, protrombinskog vremena i natrija (Tablica 3).

Tablica 3. Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) omjera C-reaktivnog proteina i albumina s laboratorijskim pokazateljima

|                                   | Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) omjera C-reaktivnog proteina i albumina |                           |        |                  |
|-----------------------------------|---|---------------------------|--------|------------------|
|                                   | Rho   | Interval pouzdanosti 95 % |        | P                |
|                                   |   | Od                        | Do     |                  |
| Dob (godine)                      | 0,008   | -0,155                    | 0,171  | 0,93             |
| Frekvencija srca (/min)           | -0,035  | 0,197                     | 0,128  | 0,67             |
| Sistolički tlak (mmHg)            | -0,158  | -0,313                    | 0,005  | 0,06             |
| Dijastolički tlak (mmHg)          | -0,227  | -0,376                    | -0,066 | <b>0,006</b>     |
| Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)   | 0,079   | -0,085                    | 0,239  | 0,34             |
| Neutrofili (%)                    | 0,182   | 0,013                     | 0,341  | <b>0,04</b>      |
| Limfociti (%)                     | -0,240  | -0,394                    | -0,074 | <b>0,005</b>     |
| Eritrociti (x10 <sup>12</sup> /L) | -0,158  | -0,313                    | 0,005  | 0,06             |
| RDW (%)                           | 0,361   | 0,211                     | 0,495  | <b>&lt;0,001</b> |
| Hemoglobin (g/L)                  | -0,172  | -0,326                    | -0,009 | <b>0,04</b>      |
| Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)  | 0,154   | -0,009                    | 0,309  | 0,06             |
| Protrombinsko vrijeme (s)         | -0,178  | -0,332                    | -0,016 | <b>0,03</b>      |
| Glukoza (mmol/L)                  | -0,101  | -0,260                    | 0,063  | 0,23             |
| NT-proBNP (pg/L)                  | 0,238   | 0,079                     | 0,386  | <b>0,004</b>     |
| Urea (mmol/L)                     | 0,107   | -0,057                    | 0,265  | 0,20             |
| Kreatinin (μmol/L)                | 0,122   | -0,042                    | 0,280  | 0,14             |
| Urati (μmol/L)                    | 0,282   | 0,109                     | 0,437  | <b>0,002</b>     |
| Natrij (mmol/L)                   | -0,190  | -0,343                    | -0,028 | <b>0,02</b>      |
| Kalij (mmol/L)                    | 0,132   | -0,032                    | 0,289  | 0,11             |
| Doza furosevida (mg/dan)          | 0,171   | 0,009                     | 0,325  | <b>0,04</b>      |

RDW = engl. *red blood cell distribution width*; NT-proBNP = engl. *N-terminal pro b-type natriuretic peptide*

Kod većine bolesnika na transtorakalnoj ehokardiografiji zabilježena je mitralna (142 bolesnika, 97,9 %) i trikuspidalna (136 bolesnika, 93,8 %) regurgitacija, dok je aortna stenoza zabilježena kod manjeg broja bolesnika (34 bolesnika, 23,4 %). Najčešće se radilo o aortnoj stenozu teškog stupnja (20 bolesnika, 58,8 %). Medijan EF lijeve klijetke bio je 35 % (interkvartilnog raspona 30 – 45 %), u rasponu od 15 do 79 %. Omjer CRP-a i albumina bio je najmanji u skupini bolesnika s EF  $\geq$  50 %. Nije pronađena značajna povezanost omjera CRP-a i albumina s EF-om lijeve klijetke (Tablica 4).

Tablica 4. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina s ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke

|                        |           | C-reaktivni protein/albumin<br>Medijan (Interkvartilni raspon) | $P^*$ | Ukupno<br>Broj (%) |
|------------------------|-----------|--|-------|--------------------|
| Ejekcijska<br>frakcija | < 40 %    | 3,27 (1,44 – 7,28)   | 0,79  | 90 (62)            |
|                        | 40 – 50 % | 3,47 (1,46 – 6,24)   |       | 31 (21,4)          |
|                        | ≥ 50 %    | 2,62 (1,27 – 6,09)   |       | 24 (16,6)          |
| UKUPNO                 |           |  |       | 145 (100)          |

\* Kruskal Wallis test

Dijametar lijevog atrija i lijeve klijetke pozitivno je korelirao s omjerom CRP-a i albumina, dok su EF lijeve klijetke i TAPSE negativno korelirali. Nije uočena značajna korelacija omjera CRP-a i albumina s tim ehokardiografskim pokazateljima (Tablica 5).

Tablica 5. Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) omjera C-reaktivnog proteina i albumina s ehokardiografskim pokazateljima

|   | Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) omjera C-reaktivnog proteina i albumina |                           |       |      |
|---|---|---------------------------|-------|------|
|   | Rho   | Interval pouzdanosti 95 % |       | $P$  |
|   |   | Od                        | Do    |      |
| Lijevi atrij (mm)                       | 0,089   | -0,075                    | 0,248 | 0,29 |
| Lijeva klijetka dijastola (mm)          | 0,058   | -0,106                    | 0,219 | 0,49 |
| Lijeva klijetka sistola (mm)            | 0,062   | -0,103                    | 0,223 | 0,46 |
| Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (%) | -0,096  | -0,255                    | 0,068 | 0,25 |
| TAPSE (mm)                              | -0,076  | -0,237                    | 0,088 | 0,36 |

TAPSE = engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*

Kod većeg broja bolesnika radilo se o rehospitalizaciji, ali nije pronađena značajna razlika u omjeru CRP-a i albumina u odnosu na prvu hospitalizaciju ili rehospitalizaciju. Od 141 bolesnika, njih 35 (24,8 %) umrlo je u tromjesečnom periodu nakon hospitalizacije zbog srčanog zatajenja. Ti bolesnici imali su značajno viši omjer C-reaktivnog proteina i albumina (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost omjera C-reaktivnog proteina i albumina s brojem hospitalizacije i tromjesečnim ishodom

|                                   |    | C-reaktivni protein/albumin<br>Medijan (Interkvartilni raspon) | <i>P</i> *  | Ukupno<br>Broj (%) |
|-----------------------------------|----|--|-------------|--------------------|
| Prva<br>hospitalizacija           | Da | 2,59 (1,08 – 6,84)   | 0,18        | 69 (47,6)          |
|                                   | Ne | 3,53 (1,76 – 6,64)   |             | 76 (52,4)          |
| UKUPNO                            |    |  |             | 145 (100)          |
| Preživljenje<br>nakon tri mjeseca | Da | 2,69 (1,21 – 5,94)   | <b>0,04</b> | 106 (75,2)         |
|                                   | Ne | 4,3 (2,2 – 8,61)   |             | 35 (24,8)          |
| UKUPNO                            |    |  |             | 141 (100)          |

\* Mann Whitney U test

## 5.2 Tromjesečni ishod nakon hospitalizacije zbog srčanog zatajenja

Podaci o tromjesečnom preživljenju bili su dostupni za 141 ispitanika, od kojih je 35 umrlo u tom razdoblju. Nije preživjelo 19 (29,2 %) muškaraca i 16 (21,1 %) žena, što ne čini značajnu razliku. Od 117 bolesnika s hipertenzijom, smrtni ishod je zabilježen kod njih 30 (25,6 %). Važan komorbiditet obzirom na ishod bila je i fibrilacija atrijska, gdje je 24 (29,3 %) od 82 bolesnika imalo smrtni ishod. Uočena je značajna razlika u broju bolesnika s povoljnim ishodom obzirom na postojanje KOPB-a kao komorbiditeta ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ). Naime, 45 % (9) bolesnika s KOPB-om je umrlo. Nije uočena značajna razlika u ishodu obzirom na broj hospitalizacije i EF-e lijeve klijetke (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije sa spolom, komorbiditetima bolesnika, brojem hospitalizacije i ejekcijskom frakcijom

|                      |           | Preživljenje tri mjeseca nakon hospitalizacije n (%) |           | <i>P</i> *  | Ukupno Broj (%) |
|----------------------|-----------|--|-----------|-------------|-----------------|
|                      |           | DA   | NE        |             |                 |
| Spol                 | Muški     | 46 (70,8)  | 19 (29,2) | 0,26        | 65 (46,1)       |
|                      | Ženski    | 60 (78,9)  | 16 (21,1) |             |                 |
| <b>KOMORBIDITETI</b> |           |  |           |             |                 |
| Hipertenzija         | Da        | 87 (74,4)  | 30 (25,6) | 0,62        | 117 (83)        |
|                      | Ne        | 19 (79,2)  | 5 (20,8)  |             |                 |
| Šećerna bolest       | Da        | 36 (83,7)  | 7 (16,3)  | 0,12        | 43 (30,5)       |
|                      | Ne        | 70 (71,4)  | 28 (28,6) |             |                 |
| Koronarna bolest     | Da        | 39 (79,6)  | 10 (20,4) | 0,38        | 49 (34,8)       |
|                      | Ne        | 67 (72,8)  | 25 (27,2) |             |                 |
| Fibrilacija atriya   | Da        | 58 (70,7)  | 24 (29,3) | 0,15        | 82 (58,2)       |
|                      | Ne        | 48 (81,4)  | 11 (18,6) |             |                 |
| KOPB                 | Da        | 11 (55)  | 9 (45)    | <b>0,02</b> | 20 (14,2)       |
|                      | Ne        | 95 (78,5)  | 26 (21,5) |             |                 |
| Aortna stenoza       | Da        | 23 (69,7)  | 10 (30,3) | 0,41        | 33 (23,4)       |
|                      | Ne        | 83 (76,9)  | 25 (23,1) |             |                 |
| Prva hospitalizacija | Da        | 55 (82,1)  | 12 (17,9) | 0,07        | 67 (47,5)       |
|                      | Ne        | 51 (68,9)  | 23 (31,1) |             |                 |
| Ejekcijska frakcija  | < 40 %    | 67 (75,3)  | 22 (24,7) | 0,72        | 89 (63,1)       |
|                      | 40 – 50 % | 22 (71)  | 9 (29)    |             |                 |
|                      | ≥ 50 %    | 17 (81)  | 4 (19)    |             |                 |
| UKUPNO               |           | 106 (75,2)   | 35 (24,8) |             | 141 (100)       |

KOPB = Kronična opstruktivna plućna bolest

\*  $\chi^2$  test

Upotreba ACE inhibitora i beta blokatora nije značajno utjecala na tromjesečni ishod bolesnika nakon hospitalizacije. Od 45 bolesnika kojima je terapija pri prijemu uključivala MRA, njih 19 (42,2 %) doživjelo je smrtni ishod, što čini značajnu razliku ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ). Terapija diureticima Henleove petlje bila je značajno češća u bolesnika koji nisu preživjeli ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ). Blokatori kalcijevih kanala (osim verapamila) značajno su češće bili u terapiji bolesnika koji su preživjeli (26, 96,3 %) nego u onih koji nisu ( $\chi^2$  test,  $P = 0,005$ ) (Tablica 8).



Tablica 8. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije s terapijom koju su bolesnici uzimali pri prijemu

|   |    | Preživljenje tri mjeseca nakon hospitalizacije n (%) |           | P*           | Ukupno Broj (%) |
|---|----|--|-----------|--------------|-----------------|
|   |    | DA   | NE        |              |                 |
| Beta blokator                           | Da | 70 (71,4)  | 28 (28,6) | 0,12         | 98 (69,5)       |
|   | Ne | 36 (83,7)  | 7 (16,3)  |              | 43 (30,5)       |
| ACE inhibitor                           | Da | 61 (73,5)  | 22 (26,5) | 0,58         | 83 (58,9)       |
|   | Ne | 45 (77,6)  | 13 (22,4) |              | 58 (41,1)       |
| MRA                                     | Da | 26 (57,8)  | 19 (42,2) | <b>0,001</b> | 45 (31,9)       |
|   | Ne | 80 (83,3)  | 16 (16,7) |              | 96 (68,1)       |
| Sacubitril/valsartan                    | Da | 12 (75)  | 4 (25)    | 0,99         | 16 (11,3)       |
|   | Ne | 94 (75,2)  | 31 (24,8) |              | 125 (88,7)      |
| Diuretik Henleove petlje (furosemid)    | Da | 58 (69)  | 26 (31)   | <b>0,04</b>  | 84 (59,6)       |
|   | Ne | 48 (84,2)  | 9 (15,8)  |              | 57 (40,4)       |
| Ostali diuretici <sup>†</sup>           | Da | 21 (80,8)  | 5 (19,2)  | 0,47         | 26 (18,4)       |
|   | Ne | 85 (73,9)  | 30 (26,1) |              | 115 (81,6)      |
| Blokator kalcijevih kanala <sup>‡</sup> | Da | 26 (96,3)  | 1 (3,7)   | <b>0,005</b> | 27 (19,1)       |
|   | Ne | 80 (70,2)  | 34 (29,8) |              | 114 (80,9)      |
| Antiagregacijska terapija               | Da | 29 (72,5)  | 11 (27,5) | 0,64         | 40 (28,4)       |
|   | Ne | 77 (76,2)  | 24 (23,8) |              | 101 (71,6)      |
| Antikoagulantna terapija <sup>§</sup>   | Da | 34 (70,8)  | 14 (29,2) | 0,39         | 48 (34)         |
|   | Ne | 72 (77,4)  | 21 (22,6) |              | 93 (66)         |
| UKUPNO                                  |    | 106 (75,2)   | 35 (24,8) |              | 141 (100)       |

ACE inhibitor = Inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima; MRA = Antagonist mineralokortikoidnih receptora

\*  $\chi^2$  test

<sup>†</sup> Indapamid, hidroklorotiazid

<sup>‡</sup> Osim verapamila

<sup>§</sup> Niskomolekularni heparin, novi oralni antikoagulantni lijekovi, varfarin

Medijan dobi bolesnika sa smrtnim ishodom bio je 75 godina (interkvartilnog raspona 66,3 – 84 godine). Bolesnici koji su preživjeli imali su značajno viši sistolički (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ) i dijastolički tlak (Mann Whitney U test,  $P = 0,008$ ). Koncentracija NT-proBNP-a nije značajno utjecala na preživljenje, za razliku od ureje (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ) i kreatinina (Mann Whitney U test,  $P = 0,003$ ), koji su bili značajno niži u bolesnika koji su imali povoljan ishod. Bolesnici koji nisu preživjeli imali su značajno više vrijednosti urata i veće doze furosemida. Nije uočena značajna razlika u koncentraciji natrija i kalija obzirom na ishod bolesnika (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije s laboratorijskim pokazateljima

|                                   | Preživljenje tri mjeseca nakon hospitalizacije<br>Medijan (Interkvartilni raspon) |                       | P*           |
|-----------------------------------|---|-----------------------|--------------|
|                                   | DA  | NE                    |              |
| Dob (godine)                      | 73,5 (64 – 81)  | 75 (66,3 – 84)        | 0,28         |
| Frekvencija srca (/min)           | 100 (78 – 120)  | 100 (76,5 – 112,5)    | 0,52         |
| Sistolički tlak (mmHg)            | 130 (112 – 157)   | 120 (102,3 – 140)     | <b>0,03</b>  |
| Dijastolički tlak (mmHg)          | 80 (70 – 90)  | 72 (60 – 80)          | <b>0,008</b> |
| Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)   | 8,7 (7,2 – 12)  | 8,7 (7,1 – 10,5)      | 0,63         |
| Neutrofili (%)                    | 73 (66 – 80)  | 70 (66 – 80)          | 0,67         |
| Limfociti (%)                     | 16,5 (11 – 22)  | 17 (10 – 24)          | 0,11         |
| Eritrociti (x10 <sup>12</sup> /L) | 4,4 (4,1 – 4,8)   | 4,3 (3,8 – 4,9)       | 0,49         |
| RDW (%)                           | 14,6 (13,6 – 16)  | 14,9 (13,9 – 16,2)    | 0,52         |
| Hemoglobin (g/L)                  | 127 (114 – 141)   | 127 (115,5 – 139)     | 0,92         |
| Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)  | 202 (169 – 273)   | 223 (188 – 246,8)     | 0,71         |
| Protrombinsko vrijeme (s)         | 0,7 (0,4 – 0,9)   | 0,6 (0,4 – 0,8)       | 0,21         |
| Glukoza (mmol/L)                  | 8 (6,3 – 10,7)  | 6,9 (5,9 – 8,9)       | 0,14         |
| NT-proBNP (pg/L)                  | 6098,5 (2436 – 12291)   | 7591 (3817,8 – 17258) | 0,18         |
| Urea (mmol/L)                     | 9,1 (6,9 – 12,7)  | 12,3 (7,8 – 17,8)     | <b>0,04</b>  |
| Kreatinin (μmol/L)                | 100,5 (78 – 127)  | 130 (98 – 154)        | <b>0,003</b> |
| C-reaktivni protein (mg/L)        | 8,9 (4,7 – 21,2)  | 14,1 (7,4 – 29,1)     | 0,06         |
| Urati (μmol/L)                    | 474 (387,5 – 621)   | 586,5 (433 – 751)     | <b>0,02</b>  |
| Albumini (g/L)                    | 36 (32,6 – 38,9)  | 35,1 (32,8 – 37,4)    | 0,24         |
| Natrij (mmol/L)                   | 139 (137 – 141)   | 139 (135,3 – 140)     | 0,11         |
| Kalij (mmol/L)                    | 4,1 (3,8 – 4,5)   | 4,4 (3,8 – 4,8)       | 0,28         |
| Doza furosemida (mg/dan)          | 20 (0 – 40)   | 40 (5 – 80)           | <b>0,03</b>  |

RDW = engl. *red blood cell distribution width*; NT-proBNP = engl. *N-terminal pro b-type natriuretic peptide*

\* Mann Whitney U test

Nije uočena značajna povezanost ehokardiografskih obilježja i tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije (Tablica 10).

Tablica 10. Povezanost tromjesečnog ishoda nakon hospitalizacije s ehokardiografskim obilježjima

|   | Preživljenje tri mjeseca nakon hospitalizacije<br>Medijan (Interkvartilni raspon) |                  | P*   |
|---|---|------------------|------|
|   | DA  | NE               |      |
| Lijevi atrij (mm)                       | 48 (44 – 53)  | 48 (45 – 52)     | 0,62 |
| Lijeva klijetka dijastola (mm)          | 55 (47 – 61)  | 52 (44,3 – 58)   | 0,21 |
| Lijeva klijetka sistola (mm)            | 43 (37 – 52,3)  | 40 (33,5 – 48,8) | 0,13 |
| Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (%) | 35 (30 – 45)  | 35 (23,5 – 45)   | 0,44 |
| TAPSE <sup>†</sup> (mm)                 | 17 (14 – 21,3)  | 17 (13,3 – 20,8) | 0,65 |

TAPSE = engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*

\* Mann Whitney U test

## 6. RASPRAVA

U ovome istraživanju ispitana je povezanost omjera CRP-a i albumina s ehokardiografskim obilježjima te tromjesečnim ishodom bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja s ciljem pronalaska biomarkera koji bi pomogli u određivanju prognoze bolesnicima te pravodobno usmjerili terapijske mogućnosti. Uočeno je da su bolesnici koji su umrli u tromjesečnom periodu nakon hospitalizacije imali značajno više vrijednosti omjera CRP-a i albumina. Nije pronađena značajna razlika u navedenom omjeru prema ehokardiografskim obilježjima. U istraživanju je također proučena povezanost CRP-a i albumina te ishoda s drugim obilježjima bolesnika, kao što su: spol, dob, komorbiditeti, terapija pri prijemu i laboratorijski pokazatelji.

Istraživanje je obuhvatilo 145 bolesnika oba spola, a podaci o tromjesečnom preživljenju bili su dostupni za 141 bolesnika. Ženski spol bio je povezan s višim vrijednostima omjera C-reaktivnog proteina i albumina, ali bez utjecaja na tromjesečno preživljenje. Naime, preživjelo je 78,9 % žena, za razliku od 70,8 % muškaraca. Postoje razlike u kliničkim i neurohormonalnim čimbenicima srčanog zatajenja u žena i muškaraca. Veći udio bolesnika s HFpEF su žene. Bolesnice su češće starije, rjeđe im je u podlozi srčanog zatajenja ishemična kardiomiopatija, češće su pretile i češće imaju hipertenziju. U studiji Meyer i sur. ispitivane su, između ostalog, razlike u koncentracijama biomarkera povezanih s upalnim stanjem. Uočili su da su žene imale značajno niže upalne biomarkere, kao što je CRP i interleukin-6, što nije u skladu s rezultatom ovog istraživanja. Više vrijednosti omjera CRP-a i albumina u žena mogu se objasniti zbog prisutnosti komorbiditeta, poput pretilosti i hipertenzije koji su češći u žena, a koji mogu dovesti do sistemne upale čiji su odraz povišeni CRP i smanjeni albumin. Razlika u preživljenju može biti rezultat razlike u najčešćim etiologijama srčanog zatajenja kod oba spola. Naime, uočeno je bolje preživljenje ukoliko se ne radi o ishemičnoj etiologiji, a koja je češća kod muškaraca (23).

Brojni komorbiditeti prate srčano zatajenje te su često uzrok lošije prognoze. Najveće razlike u omjeru CRP-a i albumina uočene su između dijabetičara i onih koji nisu imali dijabetes. Omjer je bio viši u bolesnika s navedenim komorbiditetom. Nisu pronađene značajne razlike u odnosu na preživljenje, osim kod KOPB-a, koji je bio povezan s negativnim ishodom. Prevalencija dijabetesa u bolesnika sa srčanim zatajenjem visoka je, kao i mortalitet tih bolesnika. Kod nekih bolesnika koristi se pojam dijabetička kardiomiopatija kada se uoči disfunkcija miokarda bez prisutnosti koronarne srčane bolesti, hipertrofije miokarda ili valvularnih bolesti. Brojni mehanizmi uključeni su u razvoj dijabetičke kardiomiopatije, poput:

oksidativnog stresa, upale, neenzimske glikacije proteina, aktivacije alternativnih metaboličkih puteva te promjene metabolizma miokarda. Uz to, dijabetes se češće pojavljuje u pretilih osoba, što zajedno s navedenim patofiziološkim mehanizmima može objasniti viši omjer CRP-a i albumina u tih bolesnika te lošiji ishod. U DIAMOND studiji promatran je utjecaj dijabetesa na rizik smrtnog ishoda u 5491 bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja. Mortalitet nakon godinu dana bio je 31 % u skupini bolesnika s dijabetesom, a 50 % promatranih bolesnika s dijabetesom umrlo je u trogodišnjem periodu (24). U našem istraživanju tromjesečni mortalitet bolesnika s dijabetesom bio je 16 %. KOPB i srčano zatajenje dijele rizične čimbenike (starija dob, pušenje, pretilost), patofiziološku osnovu (kronična sistemna upala) i simptome (kašalj, dispneja pri naporu), što otežava postavljanje dijagnoze i odabir optimalne terapije. Prevalencija KOPB-a u bolesnika sa srčanim zatajenjem u velikim studijama je 10 – 20 %, što je u skladu s ovim istraživanjem (14,2 % bolesnika imalo je KOPB). Staszewsky i sur. proučavali su ulogu KOPB-a u 5010 bolesnika sa srčanim zatajenjem. Mortalitet od svih uzroka bio je značajno viši u bolesnika s KOPB-om, što je u skladu s našom studijom. Nije pronađena statistički značajna razlika između uzroka smrti, ali su češći bili nekardiovaskularni uzroci (25).

Najveći broj bolesnika pri prijemu je u terapiji imao ACE-inhibitore, beta blokatore i diuretike Henleove petlje (furosemid). ACE-inhibitori i beta blokatori su lijekovi koji dokazano smanjuju dugoročni mortalitet u bolesnika sa srčanim zatajenjem. U ovom istraživanju nije dobivena značajna razlika u mortalitetu bolesnika koji su uzimali ove lijekove, što je vjerojatno posljedica prekratkog praćenja ovih bolesnika.

Diuretik Henleove petlje furosemid jest glavni lijek za olakšavanje simptoma kongestije u bolesnika sa srčanim zatajenjem. U našem istraživanju više od polovice bolesnika imalo je pri prijemu u terapiji furosemid. Oni su imali značajno viši omjer CRP-a i albumina od bolesnika koji nisu uzimali furosemid, značajno ih je više umrlo u tromjesečnom periodu te je uočena značajna pozitivna korelacija doze furosemida s navedenim omjerom. U drugim studijama istraživani su utjecaji dugoročne terapije furosemidom te je uočeno kako dugotrajna terapija furosemidom može dovesti do deficita tiamina koji može uzrokovati smanjenje funkcije klijetki i posljedično pogoršanje simptoma i znakova srčanog zatajenja. Smatra se kako do deficita tiamina dolazi zbog gubitka tiamina bubrezima, što je posljedica diuretskog učinka furosemida. Naime, pronađeno je kako ti bolesnici, unatoč niskim razinama u plazmi, imaju visoke razine tiamina u urinu. U prospektivnoj studiji iz Kanade pokazano je kako je deficit tiamina teži u onih bolesnika koji primaju više dnevne doze ( $\geq 80$  mg) furosemida (26). U

istraživanju na miševima uočeno je kako su miševi s deficitom tiamina imali više razine TNF- $\alpha$  i veći oksidativni stres, što može objasniti viši omjer CRP-a i albumina dobiven u našem istraživanju kod bolesnika na furosemidu. Više razine TNF- $\alpha$  i oksidativni stres dovode do apoptoze kardiomiocita i remodeliranja miokarda (27). U našem istraživanju nije se pratilo trajanje terapije furosemidom prije prijema te je to dobra podloga za buduća istraživanja. Uz to, agresivna terapija furosemidom može dovesti do hipovolemije i hiponatremije koje također mogu negativno utjecati na ishod bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja.

Spironolakton i eplerenon jesu MRA koji poboljšavaju dugoročno preživljenje blokiranjem negativnih učinaka aldosterona, poput vaskularne fibroze i remodeliranja miokarda. U ovome istraživanju, bolesnici koji su imali MRA u terapiji pri prijemu imali su značajno više vrijednosti omjera CRP-a i albumina te značajno lošiji ishod, što nije u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2016. godine, MRA se propisuju bolesnicima s EF < 35 % koji ne reagiraju na dvojnju terapiju ACE-inhibitorima i beta blokatorima. Prema tome, može se pretpostaviti da su ti bolesnici bili duže i teže bolesni što, uz druge čimbenike, negativno utječe na prognozu tih bolesnika. Na težinu bolesti ukazuje to što su još pri prijemu imali u terapiji MRA. Od 46 bolesnika koji su uzimali MRA, o rehospitalizaciji se radilo kod njih 41 (89,1 %). U istraživanju Ford-a i sur. uočeno je kako se rizik za lošiji ishod povećava za 7 do 9 % svake dvije godine života sa srčanim zatajenjem (8).

Blokatori kalcijских kanala jesu lijekovi koji se primarno koriste kao antihipertenzivni lijekovi. Sprječavanjem ulaska kalcija u stanicu dovode do vazodilatacije i snižavanja arterijskog tlaka. Potiču natriurezu povećanjem protoka krvi kroz bubreg te smanjuju albuminuriju smanjivanjem bubrežnog perfuzijskog tlaka i/ili poboljšanjem selektivnosti glomerularne bazalne membrane. Uobičajeno se ne preporučuju bolesnicima sa srčanim zatajenjem, ali je pokazano kako dodavanje dugodjelujućeg dihidropiridina, poput amlodipina ne utječe značajno na prognozu bolesti (28). Povoljno djeluju na endotelnu disfunkciju zbog svog antioksidativnog djelovanja, čime štite endotelne stanice od slobodnih kisikovih radikala. Povećavaju i aktivnost sintaze dušikovog oksida. Pokazano je i kako amlodipin može smanjiti razinu CRP-a u bolesnika s hipertenzijom (29). Posljedično, omjer CRP-a i albumina u bolesnika koji uzimaju blokatore kalcijских kanala trebao bi biti niži, što je u skladu s rezultatom dobivenim u ovome istraživanju. Kod bolesnika koji su imali blokator kalcijских kanala u terapiji pri prijemu zabilježen je značajno bolji tromjesečni ishod, što nije u skladu s dosadašnjim rezultatima. Mogući razlog je prekratko praćenje bolesnika.

Važan cilj u liječenju srčanog zatajenja jest kontrola hipertenzije. Poznato je kako su trajno povišeni sistolički i dijastolički krvni tlak negativni prognostički čimbenici u kardiovaskularnim bolestima te su važan rizični faktor za nastanak srčanog zatajenja. Posljedično, glavni lijekovi u liječenju srčanog zatajenja jesu oni koji snižuju krvni tlak. To potvrđuje i naše istraživanje u kojemu je medijan krvnog tlaka pri prijemu bio u granicama normale. Uočena je značajna negativna korelacija dijastoličkog tlaka i omjera CRP-a i albumina te značajno lošije preživljenje bolesnika s nižim medijanom sistoličkog i dijastoličkog tlaka pri prijemu. Viši sistolički tlak pri prijemu bolesnika mogao bi odražavati bolju kontraktilnu funkciju srca te bolju perfuziju tkiva, tj. bolji odgovor organizma na stres (hemodinamsko preopterećenje). S druge strane, niži dijastolički tlak otežava punjenje koronarnih arterija u dijastoli (30). Sherwood i sur. ispitivali su povezanost kardiovaskularne reaktivnosti na psihološki stres i petogodišnjeg ishoda u populaciji bolesnika sa srčanim zatajenjem. Obzirom na sistolički i dijastolički tlak, bolesnici s većom reaktivnošću imali su za polovinu manje neželjenih ishoda (rehospitalizacija, smrtni ishod). Smatraju da je sposobnost reakcije na stres podizanjem krvnog tlaka pokazatelj funkcionalne rezerve lijeve klijetke te da bi se tako mogao objasniti niži mortalitet kod tih bolesnika (31). Suprotno tome, ukoliko bolesnici pri prijemu zbog srčanog zatajenja imaju niži krvni tlak, mortalitet bi u toj populaciji bio viši, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja.

Anemija je česta u bolesnika sa srčanim zatajenjem te je negativan prognostički pokazatelj. Prevalencija anemije u bolesnika sa srčanim zatajenjem varijabilna je, ali se uglavnom kreće od 14 do 61 % za hospitalizirane bolesnike. U ovome istraživanju koncentracije hemoglobina u krvi značajno su negativno korelirale s omjerom CRP-a i albumina, ali nisu uočene značajne razlike koncentracije hemoglobina obzirom na ishod bolesnika. Nastanak anemije u bolesnika sa srčanim zatajenjem multifaktorijalan je. Važnu ulogu imaju upala, poremećaj sinteze eritropoetina te terapija ACE-inhibitorima koji mogu inhibirati eritropoezu. Smatra se kako se u ovih bolesnika radi o anemiji sličnoj anemiji koja prati kronične bolesti, na što upućuje nakupljanje željeza u retikuloendotelnom sustavu. Visoke vrijednosti citokina (TNF- $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-6) potiču skladištenje željeza u retikuloendotelnom sustavu, inhibiraju eritropoezu te smanjuju duodenalnu apsorpciju željeza povećanjem koncentracije hepcidina. Upala, kao jedan od glavnih patofizioloških mehanizama nastanka anemije, objašnjava dobivenu negativnu korelaciju hemoglobina i omjera CRP-a i albumina (32).

Marker anizocitoze jest RDW, biomarker čiji se prognostički značaj u brojnim bolestima posljednjih godina intenzivno istražuje. Povišeni RDW ukazuje na poremećenu

homeostazu eritrocita, bilo da se radi o poremećenoj eritropoezi ili o abnormalnom metabolizmu i preživljenju eritrocita. Čimbenici koji dovode do tih stanja jesu: oksidativni stres, upala, skraćivanje telomera, loš nutritivni status, hipertenzija, dislipidemija te abnormalna funkcija eritropoetina. Također, pokazano je kako se RDW povisuje starenjem (33). Brojni od tih mehanizama su i u podlozi nastanka srčanog zatajenja, a dobivena značajna pozitivna korelacija RDW-a te omjera CRP-a i albumina u ovome istraživanju u skladu je s navedenim mehanizmima.

Povišeni omjer neutrofila i limfocita povezan je s akutnom dekompenzacijom srčanog zatajenja i dugoročnim mortalitetom bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem. Navedeni omjer odraz je dva imunološka mehanizma, tj. brzog odgovora na upalu putem neutrofila i dugotrajne imunosti posredovane limfocitima. Pokazano je kako bolesnici s infarktom miokarda i neutrofilijom imaju povećanu incidenciju srčanog zatajenja te povišeni mortalitet. Naime, lučenje proteolitičkih enzima, kao posljedica neutrofilije, potiče dodatno oštećenje kardiomiocita. Limfocitopenija je povezana s povećanom apoptozom limfocita koja je potaknuta sistemnom upalom (34). U ovome istraživanju dobivena je značajna pozitivna korelacija neutrofila te značajna negativna korelacija limfocita s omjerom CRP-a i albumina. Nije pronađena značajna povezanost ishoda bolesnika s koncentracijama neutrofila i limfocita. Ovi rezultati mogli bi se objasniti prekratkim praćenjem bolesnika te isključenjem bolesnika s akutnim infarktom miokarda i srčanim zatajenjem.

Pogoršanje bubrežne funkcije važan je čimbenik u bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja koji pogoršava prognozu tih bolesnika. Prema procjenama, 40 – 50 % bolesnika sa srčanim zatajenjem ima i kroničnu bubrežnu disfunkciju čije je obilježje procijenjena glomerularna filtracija manja od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Interakcije između srca i bubrega te saznanje kako disfunkcija jednog organa utječe na drugi, dovelo je do stvaranja novog pojma – kardiorenalni sindrom. Tri su glavna patofiziološka mehanizma u kardiorenalnom sindromu: hemodinamske promjene (retencija soli i vode, opterećenje tekućinom, vazokonstrikcija i hipoperfuzija organa), poremećaj neurohormonalne osi (aktivacija simpatikusa i renin – angiotenzin – aldosteronskog sustava) i drugi čimbenici povezani s mehanizmom nastanka kardiovaskularnih bolesti (kronična sistemna upala, malnutricija, poremećaj acidobaznog statusa, anemija...) (35). U našem istraživanju uočene su značajno više vrijednosti ureje i kreatinina u bolesnika sa smrtnim ishodom tijekom tromjesečnog praćenja. Nije procijenjena glomerularna filtracija kod tih bolesnika. U istraživanju Singh i sur. bilo je uključeno 7394 bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog

zatajenja. Pokazano je kako su povišene vrijednosti ureje i kreatinina pri prijemu prediktori višeg mortaliteta tijekom prve godine nakon otpusta iz bolnice, što je u skladu s rezultatom ovog istraživanja. Vrijednosti ureje više od 11,1 mmol/L bile su povezane s 4,6 puta višim mortalitetom. Za usporedbu, medijan vrijednosti ureje kod bolesnika sa smrtnim ishodom u našem istraživanju bio je 12,3 mmol/L (36).

Visoke vrijednosti mokraćne kiseline, tj. urata povezane su s povišenim mortalitetom bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, uključujući i srčano zatajenje. Pronađena je linearna povezanost mortaliteta i koncentracije mokraćne kiseline iznad granične vrijednosti od 416  $\mu\text{mol/L}$ . Mokraćna kiselina završni je produkt purinskog metabolizma čiju sintezu katalizira ksantin-oksidaza, a eliminacija se odvija preko bubrega. Povišene vrijednosti mokraćne kiseline u bolesnika sa srčanim zatajenjem posljedica su smanjene eliminacije i povećane sinteze. Smanjena eliminacija mokraćne kiseline može biti posljedica abnormalne funkcije bubrega u sklopu kardiorrenalnog sindroma, povećane reapsorpcije posljedično pretjeranom gubitku soli i vode koje je uzrokovano diureticima te drugim lijekovima. Povećano stvaranje mokraćne kiseline posljedica je značajno povišene aktivnosti ksantin-oksidaze. Hipoksija, povećani katabolizam, inzulinska rezistencija te smrt stanica u sklopu srčanog zatajenja dovodi do povećane koncentracije supstrata za ksantin-oksidazu, povećavajući time njezino djelovanje. Posljedica djelovanja ksantin-oksidaze, osim nastajanja mokraćne kiseline, jest stvaranje brojnih slobodnih kisikovih radikala. Slobodni kisikovi radikali posrednici su nastanka i pogoršanja endotelne disfunkcije, upale, oštećenja mitohondrija i oštećenja srčane kontraktilnosti. I sama mokraćna kiselina ima pro-oksidativno i pro-upalno djelovanje (37). Navedeni patofiziološki mehanizmi mogu objasniti rezultate dobivene u našem istraživanju. Uočena je značajna pozitivna korelacija koncentracije mokraćne kiseline s omjerom CRP-a i albumina kao odrazom stanja sistemske upale. Također, bolesnici sa smrtnim ishodom tijekom tromjesečnog praćenja imali su značajno više vrijednosti mokraćne kiseline (medijan vrijednosti 586,5  $\mu\text{mol/L}$ ).

Poremećaji elektrolita česti su u bolesnika sa srčanim zatajenjem. U našem istraživanju praćene su vrijednosti natrija i kalija. Uočena je značajna negativna korelacija koncentracije natrija s omjerom CRP-a i albumina, dok je za kalij uočena pozitivna korelacija koja nije bila značajna. Nisu pronađene značajne razlike koncentracije natrija i kalija obzirom na ishod bolesnika. Prevalencija hiponatremije u bolesnika sa srčanim zatajenjem je oko 25 %. Dva su glavna mehanizma nastanka hiponatremije u sklopu srčanog zatajenja, smanjeni tubularni protok i pojačano lučenje antidiuretskog hormona (ADH) ne-osmotskim mehanizmima.



Poremećena funkcija lijeve klijetke dovodi do smanjenja intravaskularnog volumena i perfuzije bubrega, što uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije i povećanu reapsorpciju tekućine. U uvjetima euolemije, glavni poticaj za lučenje ADH-a jest povećanje osmolalnosti plazme, dok drugi čimbenici (ne-osmotski), poput smanjenja arterijskog tlaka, imaju manju ulogu. U uvjetima hipervolemije, kao što je srčano zatajenje, povećava se uloga ne-osmotskih mehanizama u regulaciji lučenja ADH-a (38). Jedan od ne-osmotskih mehanizama jest stimulacija lučenja ADH-a interleukinom-6 (39). Kako je srčano zatajenje karakterizirano kroničnom sistemnom upalom koju prati povišenje pro-upalnih citokina (uključujući interleukin-6), vrijednosti ADH-a u srčanom zatajenju trebale bi biti više, što bi za posljedicu imalo hiponatremiju. To bi moglo objasniti negativnu korelaciju dobivenu u našem istraživanju. Vrijednosti kalija često su abnormalne u bolesnika sa srčanim zatajenjem zbog samih patofizioloških mehanizama srčanog zatajenja, komorbiditeta (kronična bubrežna bolest, diabetes mellitus) i lijekova (diuretici Henleove petlje, ACE-inhibitori, beta blokatori, MRA). Pokazano je kako su i hipokalemija i hiperkalemija povezane s višim mortalitetom (40). U našem istraživanju većina bolesnika nije imala ozbiljnije poremećaje vrijednosti natrija i kalija te je moguće da zbog toga nisu dobivene značajne razlike obzirom na ishod bolesnika.

Bolesti srčanih zalistaka česte su u bolesnika sa srčanim zatajenjem. Primarne bolesti srčanih zalistaka uzrokovane su strukturnim poremećajem samog zalistka, dok sekundarne nastaju zbog promjene u obliku, veličini i funkciji klijetke i/ili pretklijetke. Kod bolesnika sa srčanim zatajenjem češće su sekundarna (ili funkcionalna) mitralna i trikuspidalna regurgitacija. Funkcionalna mitralna regurgitacija nastaje zbog remodeliranja lijeve klijetke i posljedičnog pomaka papilarnog mišića, što otežava pravilno zatvaranje mitralnog ušća. Povezana je sa simptomima srčanog zatajenja, povećanom učestalosti hospitalizacija i lošijom dugoročnom prognozom tih bolesnika (41). Funkcionalna trikuspidalna regurgitacija najčešće je posljedica bolesti lijevog srca (mitralna regurgitacija, ishemična kardiomiopatija), pulmonalne hipertenzije ili atrijske fibrilacije. Neovisno radi li se o HFpEF ili HFrEF, prisutnost i težina funkcionalne trikuspidalne regurgitacije povećava mortalitet bolesnika sa srčanim zatajenjem (42). Nije pronađena značajna razlika u ehokardiografskim obilježjima obzirom na ishod bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja.

Uloga CRP-a i albumina kao biomarkera upale i prognostičkih pokazatelja intenzivno se istražuje. Pellicori i sur. ispitivali su povezanost koncentracije CRP-a i ishoda bolesnika sa srčanim zatajenjem. U studiju je bilo uključeno 3756 bolesnika s dijagnozom srčanog zatajenja neovisno o ejskijskoj frakciji. Trajanje praćenja bolesnika bilo je medijana 53 mjeseca,

tijekom kojeg je 48 % bolesnika umrlo. Radi se o većem postotku broja umrlih nego u našem istraživanju (25 %), što je za očekivati zbog znatno kraćeg vremena praćenja bolesnika nakon hospitalizacije. U navedenom istraživanju, više koncentracije CRP-a bile su neovisno značajno povezane s višim mortalitetom tih bolesnika uključujući i kardiovaskularne i druge uzroke smrti (43). U našem istraživanju bolesnici sa smrtnim ishodom imali su više vrijednosti CRP-a koje nisu bile značajne u odnosu na bolesnike koji su preživjeli. Utjecaj albumina na mortalitet bolesnika sa srčanim zatajenjem ispitivali su Gotsam i sur. Bilo je uključeno 5779 bolesnika sa srčanim zatajenjem neovisno o ejectionskoj frakciji. Pronašli su kako su niske vrijednosti serumskog albumina, neovisno o drugim čimbenicima, značajno povezane sa smanjenim preživljenjem (14). Bolesnici sa smrtnim ishodom imali su niže vrijednosti albumina u našem istraživanju, ali dobivena razlika nije bila statistički značajna. Uzimajući u obzir i CRP i albumin, dobivena je značajna razlika obzirom na ishod. Naime, bolesnici sa smrtnim ishodom imali su značajno više vrijednosti omjera CRP-a i albumina u odnosu na bolesnike koji su preživjeli. Prema tome, omjer CRP-a i albumina mogao bi biti bolji prognostički pokazatelj kod bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja u odnosu na vrijednosti CRP-a i vrijednosti albumina promatrane pojedinačno.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Nije uočena značajna razlika između omjera CRP-a i albumina te spola, ritma rada srca i komorbiditeta uključenih bolesnika.
- Omjer CRP-a i albumina bio je značajno viši u bolesnika koji su primali MRA jer se radilo o bolesnicima s dužim trajanjem bolesti te u onih koji su bili na terapiji diuretikom Henleove petlje (furosemidom).
- Uočena je značajna pozitivna korelacija omjera CRP-a i albumina s postotkom neutrofila, RDW-om, NT-proBNP-om, uratima i dozom furosemida.
- Značajna negativna korelacija uočena je između omjera CRP-a i albumina te dijastoličkog tlaka, postotka limfocita, hemoglobina, protrombinskog vremena i koncentracije natrija.
- Nije uočena značajna korelacija omjera CRP-a i albumina s koncentracijom ureje, kreatinina i kalija. Povezanost navedenog omjera nije uočena ni s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke, kao ni s prisutnosti bolesti srčanih zalistaka.
- Nije uočena značajna korelacija omjera CRP-a i albumina s dijametrom lijevog atrija, lijeve klijetke i ostalih ehokardiografskih pokazatelja, ali uočena je pozitivna korelacija dijametra lijevog atrija i lijeve klijetke s navedenim omjerima
- Bolesnici koji su umrli u tromjesečnom periodu nakon hospitalizacije imali su značajno viši omjer CRP-a i albumina u odnosu na one koji su preživjeli.
- Značajno više bolesnika s KOPB-om umrlo je tijekom praćenja. Nije uočena značajna razlika u ishodu obzirom na broj hospitalizacije i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke.
- Bolesnici koji su pri prijemu u terapiji imali MRA i/ili diuretik Henleove petlje (furosemid) imali su značajno lošiji ishod. Nasuprot tome, kod bolesnika koji su imali blokator kalcijevih kanala u terapiji zabilježen je značajno bolji ishod.
- Bolesnici koji su preživjeli imali su značajno viši sistolički i dijastolički tlak. Koncentracije ureje i kreatinina bile su značajno niže u bolesnika koji su imali povoljan ishod.
- Koncentracija NT-proBNP-a nije značajno utjecala na preživljenje.
- Bolesnici koji nisu preživjeli imali su značajno više vrijednosti urata i veće doze furosemida. Nije uočena značajna razlika u koncentraciji natrija i kalija obzirom na ishod bolesnika.

## 8. SAŽETAK

*Cilj istraživanja:* Ispitati povezanost omjera C-reaktivnog proteina (CRP) i albumina s biljegom srčanog zatajenja, bubrežnom funkcijom, elektrolitskim statusom, terapijom, ehokardiografskim pokazateljima i tromjesečnim ishodom nakon hospitalizacije.

*Nacrt studije:* Kohortna studija iz povijesnih podataka

*Ispitanici i metode:* U studiju su bili uključeni bolesnici liječeni zbog srčanog zatajenja na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC Osijeka u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 1. listopada 2020. godine. Isključeni su bolesnici s akutnim infarktom miokarda i aktivnom malignom bolesti.

*Rezultati:* U istraživanje je bilo uključeno 145 bolesnika. Medijan omjera CRP-a i albumina bio je 3,32 (interkvartilnog raspona 1,39 do 6,84). Bolesnici koji su pri prijemu u terapiji imali antagonist mineralokortikoidnog receptora ( $P = 0,02$ ) i/ili diuretik Henleove petlje (furosemid) ( $P = 0,04$ ) imali su značajno viši omjer CRP-a i albumina. Uočena je značajna pozitivna korelacija omjera CRP-a i albumina s postotkom neutrofila, RDW-om, NT-proBNP-om i uratima, dok je značajna negativna korelacija uočena s dijastoličkim tlakom, postotkom limfocita, hemoglobinom, protrombinskim vremenom i koncentracijom natrija. Nije pronađena povezanost omjera CRP-a i albumina s ehokardiografskim obilježjima. Bolesnici sa smrtnim ishodom tijekom tromjesečnog praćenja imali su viši omjer CRP-a i albumina ( $P = 0,04$ ). Smrtni ishod bio je češći kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, koji su primijenjivali antagoniste mineralokortikoidnog receptora, diuretikom Henleove petlje (furosemidom) u terapiji, nižim vrijednostima sistoličkog i/ili dijastoličkog tlaka te višim vrijednostima ureje, kreatinina i urata.

*Zaključak:* Omjer CRP-a i albumina pokazuje veću povezanost s tromjesečnim preživljenjem bolesnika hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja nego pojedinačne vrijednosti CRP-a i albumina.

*Ključne riječi:* srčano zatajenje, C-reaktivni protein, albumin, preživljenje

## 9. SUMMARY

### **Correlation of C – reactive protein and albumin ratio with echocardiographic parameters and outcome in hospitalized patients with heart failure**

*Objectives:* Aim of this study was to examine the association of the ratio of C-reactive protein (CRP) to albumin with the marker of heart failure, renal function, electrolyte status, therapy in the treatment of heart failure, echocardiographic measurements and outcome three months after hospitalization.

*Study design:* Cohort study from historical data

*Participants and methods:* The study included patients treated for heart failure at the Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital Center Osijek, in the period from January 1. 2020 to October 1. 2020. Patients with acute myocardial infarction and active malignancy were excluded.

*Results:* The study included 145 patients. The median ratio of CRP to albumin was 3.32 (interquartile range 1.39 to 6.84). Patients treated with mineralocorticoid receptor antagonist ( $P = 0.02$ ) and / or loop diuretic (furosemide) ( $P = 0.04$ ) had a significantly higher ratio of CRP to albumin. A significant positive correlation was observed between CRP and albumin ratio with neutrophil percentage, RDW, NT-proBNP and urate concentration, while a significant negative correlation was observed with diastolic pressure, lymphocyte percentage, hemoglobin, prothrombin time and sodium concentration. No association was found between the ratio of CRP to albumin and urea, creatinine, potassium concentration and echocardiographic measurements. Patients with fatal outcome had a higher ratio of CRP to albumin during the three-month follow-up ( $P = 0.04$ ). Fatal outcome was more common in patients with chronic obstructive pulmonary disease, mineralocorticoid receptor antagonist and / or loop diuretic (furosemide) in therapy, lower systolic and / or diastolic blood pressure and higher urea, creatinine, and urate concentration.

*Conclusion:* The ratio of CRP to albumin shows a greater association with the three-month survival of patients hospitalized for heart failure than CRP and albumin alone.

*Keywords:* heart failure, C-reactive protein, albumin, survival

**10. LITERATURA**

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jun 1.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
3. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol.* 2015 Dec 15;6(1):187–214.
4. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *Am Fam Physician.* 2012 Jun 15;85(12):1161–8.
5. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2015 Jun;56 Suppl 4:31S-38S.
6. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghide M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2008 Oct;156(4):662–73.
7. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Oct;14(10):591–602.
8. Ford I, Robertson M, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Tavazzi L, et al. Top ten risk factors for morbidity and mortality in patients with chronic systolic heart failure and elevated heart rate: The SHIFT Risk Model. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:163–9.
9. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 May 30;135(22):e1054–91.
10. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, et al. C-

- Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Not.* 2014;2014:653045.
11. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
  12. Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga M, Bujok J, Pająk C, et al. Various aspects of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(3):537–48.
  13. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018;52:8–12.
  14. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Tahiroglu I, Lotan C, Keren A. Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol.* 2019 Mar;42(3):365–72.
  15. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2008 May;155(5):883–9.
  16. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *J Clin Lab Anal.* 2018 Sep;32(7):e22457.
  17. Yucel O, Günes H, Kerkütlüoğlu M, Yılmaz MB. C-reactive protein/albumin ratio designates advanced heart failure among outpatients with heart failure. *Int J Cardiovasc Acad.* 2020 Apr 1;6(2):51.
  18. Çağdaş M, Rencüzoğullari I, Karakoyun S, Karabağ Y, Yesin M, Artaç İ, et al. Assessment of Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2019 Apr;70(4):361–8.
  19. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PloS One.* 2013;8(3):e59321.
  20. Castillo EC, Vázquez-Garza E, Yee-Trejo D, García-Rivas G, Torre-Amione G. What Is the Role of the Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure? *Curr Cardiol Rep.* 2020 Sep 10;22(11):139.

21. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
22. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
23. Meyer S, van der Meer P, van Deursen VM, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, van der Wal MHL, et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(32):2538–47.
24. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017 Jul 1;120(1S):S37–47.
25. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007 Dec;13(10):797–804.
26. Katta N, Balla S, Alpert MA. Does Long-Term Furosemide Therapy Cause Thiamine Deficiency in Patients with Heart Failure? A Focused Review. *Am J Med*. 2016 Jul;129(7):753.e7-753.e11.
27. de Andrade JAA, Gayer CRM, Nogueira NP de A, Paes MC, Bastos VLFC, Neto J da CB, et al. The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis. *J Inflamm Lond Engl*. 2014;11:11.
28. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2011 Sep;13(9):687–9.
29. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 14;20(14).
30. Torrente Iranzo S, Garcés Horna V, Josa Laorden C, Rubio Gracia J, Ruiz Laiglesia FJ, Sánchez Marteles M, et al. Influence of blood pressure at the beginning of decompensations in the prognosis of patients with heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2017 Aug 22;149(4):147–52.
31. Sherwood A, Hill LK, Blumenthal JA, Adams KF, Paine NJ, Koch GG, et al. Blood



- pressure reactivity to psychological stress is associated with clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2017 Sep;191:82–90.
32. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Interv Aging.* 2013;8:111–22.
  33. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(2):86–105.
  34. Wang X, Fan X, Ji S, Ma A, Wang T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2018 Oct;485:44–9.
  35. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Oct;12(10):610–23.
  36. Singh G, Peterson EL, Wells K, Williams LK, Lanfear DE. Comparison of renal predictors for in-hospital and postdischarge mortality after hospitalized heart failure. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2012 Apr;13(4):246–53.
  37. Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life Basel Switz.* 2021 Jan 14;11(1).
  38. Davila CD, Udelson JE. Hypervolemic Hyponatremia in Heart Failure. *Front Horm Res.* 2019;52:113–29.
  39. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011;118(2):45–51.
  40. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, Pitt B, Anker SD, Kosiborod M, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 9;75(22):2836–50.
  41. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2018 01;39(1):39–46.

42. Messika-Zeitoun D, Verta P, Gregson J, Pocock SJ, Boero I, Feldman TE, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with heart failure: a large electronic health record patient-level database analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020 Oct;22(10):1803–13.
43. Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, Urbinati A, Shah P, Kazmi S, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res.* 2020 Jan 1;116(1):91–100.

**11. ŽIVOTOPIS**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Željka Dragila               | Datum i mjesto rođenja: 19.7.1996., Zagreb |
| Medicinski fakultet Osijek   | Adresa: Zrmanjska 56, 31000 Osijek         |
| J. Huttlera 4, 31 000 Osijek | Mobitel: +385914144555                     |
| zdragila@mefos.hr            | E-mail: zeljka.dragila5@hotmail.com        |

**OBRAZOVANJE:**

- 2003. – 2011. Osnovna škola „Dobriša Cesarić“, Osijek
- 2011. – 2015. III. gimnazija, Osijek
- 2015. – 2021. Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

**AKTIVNOSTI:**

- Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost (2016. – 2019.)
- Demonstrator na Katedri za farmakologiju (2018. – 2020.)
- Aktivno sudjelovanje na Festivalu znanosti (2017.)
- Pasivno sudjelovanje na 83. Danima dijabetologa u Osijeku (23. – 25. studenog 2018.)
- Pasivno sudjelovanje na 4. kongresu hitne medicine u Rijeci (29. – 31. ožujka 2019.)
- Aktivno sudjelovanje na OSCON 2021 (19. i 20. ožujak 2021.)
  - o Grubešić I, Dragila Ž, Bačun B, Degmečić D, Bačun T. Tachycardia, arterial hypertension and elevated troponin I as the first presentation of SARS.CoV-2 infection. 2021., International translational medicine congress of students and young physicians. Osijek, Croatia

**NAGRADE:**

- Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2018./2019.