



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Dejan (M) Simonović

**ZNAČAJ PARAMETARA DIJASTOLNOG
STRES-EHOKARDIOGRAFSKOG TESTA
KOD BOLESNIKA SA SRČANOM
INSUFICIJENCIJOM I OČUVANOM
EJEKCIJONOM FRAKCIJOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Dejan (M) Simonović

**SIGNIFICANCE OF DIASTOLIC STRESS
ECHOCARDIOGRAPHY TEST
PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEART
FAILURE WITH PRESERVED EJECTION
FRACTION**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: Prof. dr Marina Deljanin Ilić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

Naslov: Značaj parametara dijastolnog stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejectionom frakcijom

Cilj: utvrditi parametre VVI ehokardiografije LK, VVI ehokardiografije LP, skor B-linija, nivo BNP-a, skor HFA PEFF algoritma, u grupi pacijenata sa HFpEF i uporediti ih sa vrednostima kod zdravih ispitanika; analizirati njihove promene tokom dijastolnog SET-a, zatim u odnosu na KV smrt i ustanoviti koje se od ispitivanih varijabli izdvajaju kao nezavisni prediktori budućih neželjenih KV događaja (kardiovaskularna smrt).

Metodologija: 110 ispitanika je činilo kliničku (HFpEF) grupu i 40 ispitanika kontrolnu grupu. Svi ispitanici su bili podvrgnuti dijastolnom SET-u. Ehokardiografski pregled i plućni ultrazvuk su bili urađeni: 1) na početku dijastolnog SET-a; 2) pri SF >100-110 otkucaja/min 3) u odmoru. Svi ispitanici su telefonski kontaktirani na 3, 6, 9 i 12 meseci, i beležili su se KV događaji (rehospitalizacije zbog HF, KV smrt).

Rezultati: dodavanje promene BNP/LAVi tokom dijastolnog SET-a, HFA PEFF skoru značajno doprinosi postavljanju HFpEF dijagnoze (senzitivnost 60,9% i specifičnost 95%) i isključenju HFpEF dijagnoze (senzitivnost 95,5% i specifičnost 72,5%). Ispod cut-off vrednosti za vršni GLS LK (-17,22%) i promenu GLS LK tokom dijastolnog SET-a (0,35%), postoji visoka dijagnostička sposobnost za predviđanje KV smrti. Ispod cut-off vrednost za LASr u miru (25,5%), vršni LASr (28,1%) i promenu LASr tokom dijastolnog SET-a (3,7%) postoji visoka dijagnostička sposobnost za predviđanje KV smrti. Ispod cut-off vrednost za vršni LASct (13,4%) i promenu LASct tokom dijastolnog SET-a (0,3%) postoji značajna dijagnostička sposobnost za predviđanje KV smrti. Više vršne vrednosti skora B-linija, promene skora B-linija tokom dijastolnog SET-a, i vršni skor B-linija ≥ 10 značajno predviđaju KV smrt. Više vrednosti inicijalnog HFA PEFF skora, nakon dijastolnog SET-a, kao i nakon dodavanja varijabli (BNP/LAVi) značajno predviđaju KV smrt.

Zaključak: dodavanje promena BNP/LAVi tokom dijastolnog SET-a je doprinelo povećanju senzitivnosti HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze. Kao nezavisni prediktori mortaliteta su se izdvojili vršne vrednosti GLS LK, LASr i LASct.

Naučna oblast:

Kardiologija

Naučna
disciplina:

Srčana insuficijencija

Ključne reči:

HFpEF, GLS LK, LASr, LASct, HFA PEFF skor, BNP, skor B-linija,
dijastolni SET

UDK:

616.12-008.46-073(043.3)

CERIF
klasifikacija:

B 530 Kardiovaskularni sistem

Tip licence
Kreativne
zajednice:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. Marina Deljanin Ilić, MD, PhD, Full professor, University of Niš, Faculty of Medicine

Title:

Significance of diastolic stress echocardiography test parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Abstract:

Objective: to determine the parameters of LV and LA VVI echocardiography, B-lines score, BNP levels, HFA PEFF algorithm score, in the group of patients with HFpEF and compare them with values in healthy subjects; to analyze their changes during diastolic SET, then in relation to CV death and to establish which of the examined variables stand out as independent predictors of future adverse CV events (cardiovascular death).

Methodology: 110 subjects constituted the clinical (HFpEF) group, and 40 subjects the control group. All subjects underwent diastolic SET. Echocardiographic examination and pulmonary ultrasound were performed: 1) at the beginning of diastolic SET; 2) at SF >100-110 beats/min 3) at rest. All subjects were contacted by telephone at 3, 6, 9, and 12 months, and CV events (HF rehospitalizations, CV death) were recorded.

Results: adding the change in BNP/LAVi during diastolic SET, HFA PEFF score significantly contributes to the diagnosis of HFpEF (sensitivity 60.9% and specificity 95%) and the exclusion of HFpEF diagnosis (sensitivity 95.5% and specificity 72.5%). Below the cut-off values for peak GLS LK (-17.22%) and change in GLS LK during diastolic SET (0.35%), there is a high diagnostic ability to predict CV death. Below the cut-off value for LASr at rest (25.5%), peak LASr (28.1%) and change in LASr during diastolic SET (3.7%) there is a high diagnostic ability to predict CV death. Below the cut-off value for peak LASct (13.4%) and change in LASct during diastolic SET (0.3%) there is significant diagnostic ability to predict CV death. Higher peak B-line score values, changes in B-line score during diastolic SET, and peak B-line score ≥ 10 significantly predicted CV death. Higher values of initial HFA PEFF score, after diastolic SET, as well as after adding variables (BNP/LAVi) significantly predict CV death.

Conclusion: the addition of BNP/LAVi changes during diastolic SET increased the sensitivity of the HFA PEFF score for the diagnosis of HFpEF. The peak values of GLS LK, LASr and LASct were singled out as independent predictors of mortality.

Scientific Field:	Cardiology
Scientific Discipline:	Heart Failure
Key Words:	HFpEF, GLS LV, LASr, LASct, HFA-PEFF score, BNP, B-lines score, diastolic SET
UDC:	616.12-008.46-073(043.3)
CERIF Classification:	B 530 Cardiovascular system
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

Zahvalnost

Doktorska disertacija pod nazivom „Značaj parametara dijastolnog stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom” urađena je u Institutu za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”.

Izradom doktorske disertacije rukovodila je **prof. dr Marina Deljanin Ilić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu. Prof. dr Marina Deljanin Ilić mi je nesebično od samog početka pružila kao mentor dragocenu pomoć u osmišljavanju dizajna studije i svojim neprocenjivim iskustvom iz oblasti ehokardiografije davala smernice u svim fazama izrade disertacije. Najiskrenije joj se zahvaljujem na svestranoj pomoći, dugogodišnjoj saradnji i podršci u mom prethodnom naučnoistraživačkom radu.

Zahvaljujem se članovima komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije, **prof. dr Milanu Pavloviću**, **doc. dr Dejanu Petroviću** i **doc. dr Snežani Ćirić Zdravković**, sa Medicinskog fakulteta u Univerziteta u Nišu, kao i **prof. dr Ani Đorđević Dikić**, sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na korisnim savetima i sugestijama pri izradi doktorske teze.

Zahvalan sam svim svojim kolegama i osoblju Klinike za kardiologiju, Odseka za kardiovaskularnu dijagnostiku i osoblju laboratorije Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”, na njihovoj nesebičnoj pomoći i podršci u prikupljanju podataka, na prijateljskoj i stručnoj pomoći.

Najtoplije se zahvaljujem mojoj porodici, **supruzi Aleksandri**, mojim anđelima, **sinu Nemanji** i **ćerki Nikolini**, mojim roditeljima, na njihovoj bezuslovnoj ljubavi, veri, strpljenju i podršci u svim mojim odlukama i traganjima.

Autor

Maj 2023.

SADRŽAJ

I UVOD	1
1. Srčana insuficijencija	1
1.1. Definicija	1
1.2. Klasifikacija	1
1.3. Epidemiologija	4
1.3.1. Epidemiologija srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom	5
1.4. Etiologija	6
1.4.1. Etiologija i komorbiditeti srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom	8
1.5. Patogeneza	13
1.5.1. Patogeneza srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom	17
1.5.2. Klinički fenotipi srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom	22
1.5.2.1. Fenotip starenja	22
1.5.2.2. Fenotip gojaznosti	23
1.5.2.3. Fenotip koronarne bolesti	24
1.5.2.4. Fenotip plućne hipertenzije	25
1.5.2.5. Fenotip mladih osoba	25
1.6. Prognoza i mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom	26
1.6.1. Prognoza i mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejakcionom frakcijom	27
1.7. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije	28
1.7.1. Medicinska istorija i fizički pregled	30
1.7.2. Elektrokardiogram	31
1.7.3. Biohumoralni markeri	31
1.7.4. Osnovne laboratorijske analize	32
1.7.5. Ehokardiografija	32
1.7.6. Radiografija grudnog koša	32
1.8. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom ..	33
1.8.1. Metode vizualizacije i snimanja srčanih struktura u cilju postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom	35
1.8.1.1. Ehokardiografska evaluacija strukture i mase leve komore	35
1.8.1.2. Ehokardiografska evaluacija sistolne funkcije leve komore	36
1.8.1.3. Ehokardiografska evaluacija dijastolne funkcije leve komore	37
1.8.1.4. Ehokardiografska evaluacija strukture i funkcije leve pretkomore	38
1.8.1.5. Dijastolni stres-ehokardiografski test	40
1.8.2. Kardio-pulmonalni test fizičkim opterećenjem	41

1.8.3. Invazivno hemodinamsko ispitivanje desnog srca	42
1.8.4. Koronarna angiografija	42
1.8.5. Srčana magnetna rezonanca	42
1.8.6. Pozitron emisiona tomografija i scintigrafija srca	43
1.8.7. Plućni ultrazvuk	43
1.8.8. Dijagnostički algoritmi i skor sistemi za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom	44
1.8.8.1. Ehokardiografski dijagnostički algoritam dijastolne disfunkcije leve komore	44
1.8.8.2. HFA PEFF dijagnostički algoritam	45
1.8.8.3. H2FPEF dijagnostički algoritam	49
II RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	51
2.1. Radna hipoteza istraživanja	51
2.2. Ciljevi istraživanja	52
III ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA	54
3.1. Karakteristike ispitanika i dizajn studije	54
3.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju	55
3.3. Kriterijumi za neuključivanje u studiju	55
3.4. Dijagnoza srčane insuficijencije	56
3.5. Grupisanje ispitanika	56
3.6. Metode ispitivanja	57
3.6.1. Anamnestički podaci i klinički pregled ispitanika	57
3.6.2. Analiza prisustva faktora rizika	57
3.6.3. Fizički pregled ispitanika i antropometrijska merenja	58
3.6.4. Elektrokardiografija	59
3.6.5. Osnovne hematološke i biohemijske analize	59
3.6.6. Ehokardiografsko ispitivanje	61
3.6.6.1. 2DE konvencionalni parametri strukture i funkcije leve komore i leve prekomore	61
3.6.6.2. Procena dijastolne funkcije leve komore	63
3.6.6.3. 2D konvencionalni parametri strukture i funkcije desne komore	64
3.6.6.4. Dvodimenzionalna i trodimenzionalna analiza deformacije miokarda leve komore i leve prekomore	65
3.6.6.5. Dijastolni stres eho-kardiografski test	67
3.6.7. Analiza i kalkulacija HFA PEFF skora	68
3.6.8. Plućni ultrazvuk	69
3.7. Statistička analiza podataka	70

IV REZULTATI	71
4.1. Osnovne karakteristike ispitanika kliničke i kontrolne grupe	71
4.2. Analiza ehokardiografskih parametara ispitanika kliničke i kontrolne grupe	76
4.3. Analiza skora B-linija	83
4.4. Korelaciona analiza ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore	84
4.5. Analiza HFA PEFf skora kliničke i kontrolne grupe	87
4.6. Analiza kardiovaskularnih događaja tokom perioda praćenja	91
4.7. Rezultati istraživanja u odnosu na smrtni ishod	91
4.8. Analiza skora B-linija	104
4.9. Analiza HFA PEFf skora u odnosu na smrtni ishod	105
4.10. Cox-regresiona analiza preživljavanja	109
4.11. Multivarijantni modeli preživljavanja i analiza ROC krive	113
4.12. Kaplan-Meier-ova analiza preživljavanja	115
V DISKUSIJA	120
5.1. Osnovne karakteristike i kliničko-biohemijski profil pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejakcionom frakcijom	121
5.2. Analiza morfologije i sistolne funkcije leve komore	126
5.2.1. Globalni longitudinalni strejn leve komore	128
5.3. Analiza dijastolne funkcije leve komore	131
5.4. Analiza morfologije i funkcije leve pretkomore	134
5.5. Analiza funkcije desne komore	137
5.6. Analiza skora B-linija	139
5.7. Analiza rezultata mozdanog natriuretskog peptida	140
5.8. Analiza HFA PEFf skora za postavljanje HFpEF dijagnoze	142
5.9. Analiza preživljavanja	147
5.10. Analiza Cox-ovih multivarijantnih modela i Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja	150
VI ZAKLJUČCI	152
VII LITERATURA	154
VIII PRILOZI	171
8.1. Lista skraćenica	171
8.2. Lista tabela	175
8.3. Lista slika	177
8.4. Lista grafikona	177

XI BIOGRAFIJA AUTORA	179
Izjava o autorstvu	180
Izjava o istovetnosti štampanog i elektronskog oblika doktorske disertacije	181
Izjava o korišćenju	182

I UVOD

1. Srčana insuficijencija

1.1. Definicija

Srčana insuficijencija (HF, engl. *Heart Failure*) nije jedinstvena patološka dijagnoza i trenutno dostupne definicije su često dvosmislene te postoji nedostatak standardizacije istih. Neke od dostupnih definicija se prevashodno fokusiraju na dijagnostičke aspekte i HF kao klinički sindrom, dok druge definicije opisuju HF kroz njene hemodinamske i fiziološke karakteristike.

Zajednička nit svih definicija određuje HF kao klinički sindrom u kome je poremećena srčana struktura i/ili funkcija koje rezultuju povećanim intrakardijalnim pritiscima i/ili neadekvatnim udarnim ili minutnim volumenom srca u miru i/ili naporu. U osnovi, to je patofiziološko stanje u kome srce ne zadovoljava na adekvatan način metaboličke potrebe tkiva za kiseonikom i energetske materijama srazmerno fizičkoj aktivnosti (u stanju mirovanja i pri naporu).

Takođe se u HF kombinuje više kardiovaskularnih poremećaja sa različitim kompenzatornim mehanizmima što dovodi do nastanka širokog spektra kliničkih simptoma i znakova, npr. nedostatak vazduha, otok članaka i umor, povišen jugularni venski pritisak, pukoti nad plućima (1, 2).

Svakodnevna klinička praksa i klinička istraživanja zahtevaju standardizovanu definiciju za što lakše i pravovremeno dijagnostikovanje slučajeva HF, kako bi terapija bila adekvatna, zatim lakše praćenje efekata terapije, kao i lašku identifikaciju neželjenih kardiovaskularnih (KV) događaja, uključujući posebno hospitalizacije zbog pogoršanja HF (3).

1.2. Klasifikacija

Važan deo definisanja HF je stvaranje klinički upotrebljive klasifikacione šeme. Postoje različiti klasifikacioni okviri u trenutnoj upotrebi koji pokušavaju da definišu različite kategorije HF. Neke od njih, kao što su klasifikacija Njujorške asocijacije za srce (NYHA,

engl. *New York Heart Association*) klasa i kategorizacija HF prema vrednosti ejezione frakcije leve komore (EFLK), su uglavnom korišćeni kao uključujući kriterijumi za velike randomizovane kliničke studije, što je rezultiralo njihovom implementacijom u smernice za HF. Drugačiji načini klasifikacije HF, kao što je klasifikacija bolesnika prema etiologiji HF, aktuelno mogu imati važne implikacije kada je u pitanju prognoza ili praćenje kliničkog odgovora na primenjenu terapiju.

U odnosu na ozbiljnost i težinu kliničke prezentacije te brzinu nastanka simptoma i znakova HF, HF se obično deli na **akutnu srčanu insuficijenciju (AHF, engl. *Acute Heart Failure*)** i **hroničnu srčanu insuficijenciju (CHF, engl. *Chronic Heart Failure*)**, što je inače veoma zastupljeno u svakodnevnoj kliničkoj praksi, i ovakva klasifikacija ukazuje na potrebu za eventualnom neplaniranom hospitalizacijom bolesnika, stalnim nadzorom bolesnika od strane medicinskih radnika i naješće intenzivnom parenteralnom terapijom. Ako se CHF pogorša, iznenada ili postepeno, epizoda se može opisati kao **dekompenzovana HF** te govorimo o **akutnoj dekompenzaciji CHF**, a nakon oporavka bolesnika govorimo o **kompenzovanoj HF ili tranzitornoj dekompenzaciji HF**.

Srčana insuficijencija može biti **i novonastala** ili „*de novo*” i odnosi se na srčanu slabost, koja se po prvi put ispoljava, bilo akutno ili sa postepenim početkom.

Takođe, u odnosu na anatomsku lokalizaciju, HF može biti **insuficijencija levog srca, insuficijencija desnog srca i globalna HF**, ukoliko etiološki faktor istovremeno i u podjednako meri oštećuje i levu i desnu komoru (4, 5).

U odnosu na ozbiljnost simptoma HF, danas se u kliničkoj praksi koriste dve funkcionalne klasifikacije. U znatno široj upotrebi je klasifikacija bolesnika zasnovana na prisustvu i intenzitetu simptoma tokom fizičke aktivnosti, tkz. **NYHA funkcionalna klasifikacija**:

Klasa I: Nema ograničenja u fizičkoj aktivnosti. Uobičajena fizička aktivnost ne dovodi do pojave zamora, palpitacija ili dispneje;

Klasa II: Umereno ograničenje fizičkih aktivnosti. Bez simptoma u miru, dok uobičajena fizička aktivnost dovodi do zamora, palpitacije ili dispneje;

Klasa III: Značajno ograničenje fizičkih aktivnosti. Bez simptoma u miru, ali aktivnost manja od uobičajene dovodi do zamora, palpitacija ili dispneje;

Klasa IV: Simptomi u miru. Nemogućnost da se obavi bilo koja aktivnost bez diskomforta (5).

U odnosu na ozbiljnost simptoma i napredovanja bolesti, klasifikacija predložena od strane Američkog udruženja kardiologa se zasniva na simptomima i strukturnim oštećenjima srčanog mišića (**ABCD klasifikacija**):

Stadijum A: Bolesnici na visokom riziku za nastanak HF. Nema strukturnih ili funkcionalnih abnormalnosti; nema simptoma i znakova HF. Bolesnici sa hipertenzijom, koronarnom bolesti, dijabetes melitusom, gojaznošću i ostalim komorbiditetima koji mogu doprineti razvoju HF.

Stadijum B: Postojanje strukturnih oštećenja srca, koja su u vezi sa razvojem HF, ali bez simptoma i znakova HF uz objektivan dokaz porasta pritiska u srcu u sistoli ili dijastoli; povišeni natriuretski peptidi i/ili troponin.

Stadijum C: Simptomatska HF udružena sa postojećim oštećenjem srca.

Stadijum D: Uznapredovala HF, sa izraženim simptomima HF u miru, uprkos intenzivnoj medikamentnoj terapiji (6, 7).

U odnosu na etiologiju HF (**etiološka specifična klasifikacija**), HF može biti ishemijska/neishemijska, valvularna, hipertenzivna; infiltrativna kardiomiopatija kao što je srčana amiloidoza; peripartalna kardiomiopatija; HF kao posledica inflamacije uzrokovane specifičnim mikroorganizmima (virusni miokarditis); kardiomiopatija izazvana hemioterapijom (8).

Trenutno važeća definicija HF je ograničena na stadijume bolesti kad su već ispoljeni klinički simptomi, međutim, pre pojave kliničkih simptoma, pacijenti mogu imati asimptomatsko strukturno i/ili funkcionalno oštećenje srca (sistolnu ili dijastolnu disfunkciju LK), koje je predskazatelj HF. Prepoznavanje predskazatelja subkliničkog oštećenja srčane strukture i/ili funkcije je veoma važno jer su oni povezani sa nepoželjnim ishodom bolesti, te započinjanje lečenja u ovoj fazi bolesti može smanjiti smrtnost pacijenata sa asimptomatskom disfunkcijom LK.

Ejekciona frakcija leve komore smatra se važnom u klasifikaciji pacijenata sa HF zbog različite prognoze i odgovora na lečenje i zato što je većina kliničkih ispitivanja randomizovala pacijente na osnovu EF. Velike randomizovane studije, poslednjih decenija, koje su pokazale jasan benefit u preživljavanju kod pacijenata sa HF su uglavnom uključivale pacijente sa HF i EFLK $\leq 35\%$ ili $\leq 40\%$, i ovakva EFLK je definisana kao redukovana.

Poslednjih godina je došlo do usaglašavanja graničnih vrednosti EF na osnovu kojih se vrši kategorizacija HF, te je prema aktuelnim smernicama za HF Evropskog i Američkog udruženja kardiologa ona klasifikovana kao:

-
- **Srčana insuficijencija sa redukovanom EFLK**, $EF \leq 40\%$ (HFrEF, engl. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*);
 - **Srčana insuficijencija sa očuvanom EFLK**, $EF \geq 50\%$ (HFpEF, engl. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*);
 - **Srčana insuficijencija sa umereno redukovanom EFLK**, EF u opsegu 41–49% (HFmrEF, engl. *Heart Failure with Midly Reduced Ejection Fraction*) (1, 2, 7).

Preporukama vođena terapija, vremenom može dovesti do poboljšanja EFLK i reverznog remodelovanja kod pacijenata sa HFrEF-om. Fenomen poboljšanja i oporavka EFLK je doveo na rastućeg interesovanja za dugoročno lečenje i praćenje ovih pacijenata i razumevanja po čemu se oni razlikuju od onih kod kojih terapija nije dala zadovoljavajuće efekte, a koji su definisani kao non-responderi (*non responders*) (9). Ova kategorija HF, gde je inicijalno $EF \leq 40\%$ i gde je na primenjenu terapiju došlo do poboljšanja EF za $\geq 10\%$ a pri čemu je novim merenjem potvrđeno da je $EFLK > 40\%$, se definiše kao **srčana insuficijencija sa poboljšanom EFLK (HFimpEF, engl. *Heart Failure with Improved Ejection Fraction*)**. I Evropsko i Američko udruženja kardiologa je saglasno sa ovakvom definicijom HFimpEF, stin što Američko udruženje kardiologa dalje razmatra tkz. reklasifikaciju HF, pri čemu tranzicija EF može biti u smeru poboljšanja ili pogoršanja, moguć je prelazak iz jedne u drugu kategoriju HF, ali je zajednički stav da kada dolazi do poboljšanja EFLK, terapijski modaliteti se ne menjaju već se i dalje pacijent leči kao da je niža kategorija HF. Jedino u slučaju prelaska pacijenta iz kategorije HFmrEF u kategoriju HF sa $EF \geq 50\%$ trenutni podaci su konfliktni, ovakva kategorija HF nije precizno definisana i aktuelno nema zajedničkog stava oko naziva i eventualne terapije ove grupe pacijenata (7).

1.3. Epidemiologija

Srčana insuficijencija je heterogen i po život opasan sindrom koji pogađa više od 60 miliona osoba širom sveta i karakteriše ga visoka stopa morbiditeta i mortaliteta, narušen kvalitet života kao i veliko opterećenje zdravstvenih sistema u pogledu korišćenja resursa i sve većih rashoda. Predviđa se da će se prevalenca HF i dalje povećavati širom sveta zbog starenja populacije, poboljšanog lečenja ishemijske bolesti srca i sve veće dostupnosti naučnih dokaza o primeni terapije koja produžava život kod pacijenata sa potvrđenom HF, pre svega HFrEF-om (10).

Trenutna prevalenca HF se kreće između 1% i 3% u opštoj odrasloj populaciji, međutim, pretpostavka je da je realna prevalenca najverovatnije i veća obzirom na neprepoznate i nedijagnostikovane slučajeve HF. Takođe, prevalenca HF je trenutno veća kod muškaraca u odnosu na žene i 50-60% pacijenata sa HF ima dijagnozu HFrEF. Prema poslednjim podacima registara za HF (Atlas srčane insuficijencije Evropskog udruženja kardiologa; baza podataka iz 42 Evropske zemlje) prevalenca kod pacijenata sa HFrEF je stabilna sa trendom opadanja zbog boljeg lečenja i dužeg trajanja života, dok je prevalenca kod pacijenata sa HFpEF-om u stalnom porastu sa pretpostavkom da je to najčešći oblik HF u budućnosti (11). Poznato je da u opštoj populaciji prevalenca raste s 'uzrastom: od oko 1% za uzrast <55 godina do >10% kod starijih od 70 godina (12).

I u Evropi i u Sjedinjenim Američkim Državama incidenca HF je geografski varijabilna, ali stabilna sa tendencijom sporog pada i iznosi oko 3/1000 pacijent-godina (za sve uzrasne grupe) ili oko 5/1000 pacijent-godina za punoletne osobe (13, 14).

1.3.1. Epidemiologija srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom

U opštoj populaciji starosti ≥ 60 godina, 4,9% osoba je identifikovano sa dijagnozom HFpEF, što ukazuje da u Evropi trenutno ima nekoliko miliona HFpEF pacijenata. Očekuje se da će se ovaj broj i dalje povećavati obzirom na duži životni vek, a gojaznost i dijabetes kao bitni komorbiditeti za HFpEF postaju sve češći. Srčana insuficijencija sa očuvanom frakcijom već čini više od polovine svih bolničkih prijema zbog HF (4, 15, 16).

Epidemiološki podaci na osnovu registara iz zapadne Evrope, ukazuju da je prevalenca HFpEF varijabilna ali u opsegu 20-25% (10, 11). Takođe na osnovu Švedskog registra za HF, zastupljenost HFpEF je 23%, što se dosta razlikuje od registara Sjedinjenih Američkih Država gde prema podacima 47% pacijenata je sa dijagnozom HFpEF (17, 18).

U kohorti ispitanika okruga Olmsted u Sjedinjenim Američkim Državama incidenca HFpEF-a je bila 52,5%. I za HFrEF i HFpEF, nakon prilagođavanja podataka za uzrast i pol, incidenca HF je značajno smanjena ali više za HFrEF (-45%) nego HFpEF (-28%) i više za žene (-43%) nego muškarce (29%) (19).

1.4. Etiologija

Svako patološko stanje koje dovodi do promene u strukturi, mehaničkoj funkciji i/ili električnoj aktivnosti srca može dovesti do razvoja HF. Patofiziološka stanja i procesi koji dovode do HF su različiti i mogu biti: ishemijski, metabolički, imunološki, inflamatorni, infektivni, endokrinološki, genetski, neoplastični kao i trudnoća kao normalno fiziološko stanje koje takođe može da prouzrokuje HF (Tabela 1).

Tabela 1. Etiologija i klinička prezentacija srčane insuficijencije. Modifikovano od Theresa McD, et al. (2)

UZROK SRČANE INSUFICIJENCIJE	KLINIČKA PREZENTACIJA
Koronarna bolest	Infarkt miokarda Angina ili "Ekvivalent angine" Aritmije
Hipertenzija	Srčana slabost sa očuvanom sistolnom funkcijom Maligna hipertenzija / Akutni plućni edem
Valvularna bolest	Primarna valvularna bolest npr. aortna stenoza Sekundarna valvularna bolest, npr. funkcionalna regurgitacija Kongenitalna valvularna bolest
Aritmije	Atrijalna tahiaritmija, Ventrikularna aritmija
Kardiomiopatije	Dilatativna, Hipertrofična, Restriktivna, ARVC, Peripartalna Takotsubo sindrom Toksična: alkohol, kokain, gvožđe, bakar
Kongenitalne anomalije	Korigovana kongenitalna /korigovana transpozicija velikih arterija, Šant lezija Korigovana tetralogija Fallot, Ebstein-ova anomalija
Infektivni uzročnici	Virusni miokarditis, Chagas-ova bolest HIV, Lyme-ova bolest
Jatrogeno oštećenje	Antraciklini, Trastuzumab, Inhibitori imunih checkpoints, Inhibitori proteazoma
Infiltrativni procesi	Amiloid, Sarkoidoza, Neoplastično
Poremećaji skladištenja	Hemohromatoza Fabry-eva bolest Bolesti skladištenja glikogena
Endomiokarda bolest	Radioterapija Endomiokardna fibroza/eozinofilija Karcinoid
Bolest perikarda	Kalcifikacija i/ili Infiltracija
Metabolički poremećaji	Endokrine bolesti Nutritivne bolesti (tiamin, vitamin B1 i nedostatak selena) Autoimune bolesti
Neuro-mišićne bolesti	Friedrech-ova ataksija

ARVC, Aritmogena kardiomiopatija desne komore; HIV, Humani imunodeficitni virus.

Iako se etiologija HF kod pacijenata sa očuvanom EF razlikuje od etiologije pacijenata sa redukovanom EF, postoji značajno preklapanje između etiologija ove dve kategorije HF. U industrijalizovanim zemljama, koronarna bolest (KB) i infarkt miokarda (IM) kao njena klinička manifestacija je postala dominantan uzrok kod muškaraca i žena i odgovorna je za 60–75% slučajeva HF. Hipertenzija doprinosi razvoju HF kod 75% pacijenata, uključujući većinu pacijenata sa KB. I koronarna arterijska bolest i hipertenzija utiču na povećanje rizika od HF, kao i dijabetes melitus. Najčešći klinički scenario je udruženo postojanje nekoliko faktora rizika (arterijska hipertenzija, poremećen metabolizam glukoze, hiperlipoproteinemija, gojaznost, pušenje i fizička neaktivnost) koji dovode do aterosklerotskog oboljenja koronarnih arterija, sa ili bez preležanog IM (20, 21).

Takođe, u 20–30% slučajeva HF rEF tačna etiološka osnova nije poznata i ovakav vid HF se naziva neishemičnom, dilatativnom ili idiopatskom kardiomiopatijom ako je uzrok nepoznat. Prethodna virusna infekcija ili izlaganje toksinima (npr. alkoholna ili hemioterapijska) takođe može dovesti do dilatantne kardiomiopatije.

Bolest srčanih zalistaka, kao posledica reumatske groznice je znatno ređi uzrok HF, naročito u razvijenim zemljama sveta, dok je degenerativna bolest srčanih zalistaka takođe česta. Idiopatska dilatativna kardiomiopatija je jedan od najčešćih etioloških faktora u nastanku sistolne disfunkcije LK. Smatra se da kod 15–20% bolesnika sa ovom bolešću dolazi do razvoja HF. Bolesnici sa dijabetesom češće obolevaju od HF od osoba sa normalnom glikoregulacijom. Kod ovih bolesnika arterijska hipertenzija i hiperlipoproteinemija su česte, a koronarna ateroskleroza se brže razvija i ima teži oblik. Poremećena glikoregulacija povećava rizik za nastanak HF kod bolesnika sa akutnim IM, a smatra se da je dijabetes češće udružen sa fibrozom miokarda i dijastolnom disfunkcijom (DD). Dijabetes izaziva autonomnu disfunkciju i pogoršava bubrežnu, plućnu i endotelnu funkciju, a time i HF.

Pretkomorska fibrilacija može direktno da prouzrokuje HF zbog nedostatka pretkomorskog doprinosa srčanom ciklusu, kao i zbog smanjenja dijastolnog punjenja nastalog usled tahikardije. Ako duže traje, atrijska fibrilacija (AF) može da dovede do tahikardiomiopatije. Srčana insuficijencija povećava rizik za pojavu pretkomorske fibrilacije, dok sam rizik raste sa njenom težinom (20, 21).

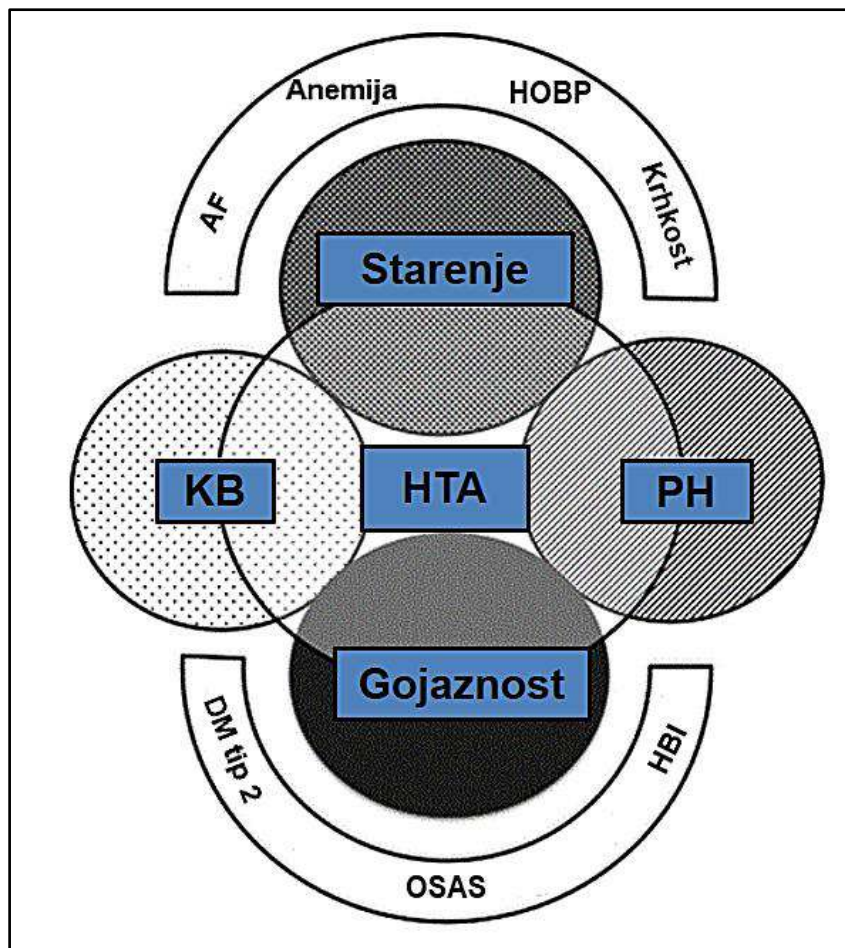
1.4.1. Etiologija i komorbiditeti srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom

Srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom je relativno nova bolest koja se koristi u medicinskoj terminologiji; međutim, raste i broj obolelih i njen klinički značaj. HFpEF se nekada smatrao blagim stanjem; međutim, simptomi i kvalitet života pacijenata su uporedivi sa onima sa redukovanom EF. Bolest je mnogo složenija nego što se ranije mislilo.

Etiologija i patofiziologija HFpEF se veoma kompleksne. Prvo, izgleda da su etiološki faktori koji utiču na HFpEF i HFrEF različiti. Pacijenti sa HFpEF-om imaju veću verovatnoću da imaju valvularnu bolest srca, hipertenziju i AF. Naprotiv, manje je verovatno da će pacijenti sa HFpEF-om imati IM ili blok leve grane u elektrokardiogramu. U poređenju sa pacijentima sa HFrEF-om, pacijenti sa HFpEF-om imaju značajno viši krvni pritisak, nižu srčanu frekvencu (SF) u mirovanju i niži nivo kalijuma u plazmi. Mnoge studije ističu da su pacijenti sa HFpEF-om obično starije žene sa hipertenzijom. Zaista, arterijska hipertenzija je jedan od glavnih faktora koji dovode do povećane krutosti krvnih sudova i povećanog naknadnog opterećenja LK. Štaviše, čini se da komorbiditeti igraju ključnu ulogu u patofiziologiji HFpEF-a. Najčešći komorbiditeti su gojaznost, dijabetes, AF, metabolički sindrom, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), poremećaj disanja u snu, disfunkcija bubrega i anemija. Čini se da starenje takođe ima veliki uticaj (Slika 1) (22, 23).

Svi fenotipovi HFpEF-a imaju mnoštvo komorbidnih stanja i mali je broj pacijenata sa HFpEF-om sa samo jednim komorbidnim stanjem. Atrijalna fibrilacija, anemija, HOBP i krhkost su uobičajeni komorbiditeti fenotipa starenja. Stanja u vezi sa gojaznošću, dijabetes i hronična bolest bubrega (HBI) su češći u fenotipu gojaznosti.

Prisustvo više komorbidnih stanja u velikoj meri utiče na klinički tok HFpEF-a. U populaciji korisnika Medicare sa HF u kojoj su pretežno žene, komorbidna stanja su činila 45% hospitalizacija koje je bilo moguće sprečiti. Još veće kliničko opterećenje su nekardijalna komorbidna stanja koja su prijavljena uglavnom kod muške populacije pacijenata sa HFpEF-om (24). Rizik od hospitalizacije je usko povezan sa brojem komorbidnih stanja. Visoka prevalenca komorbidnih stanja takođe utiče na način smrti kod pacijenata sa HFpEF-om. Za razliku od nalaza velikih, randomizovanih kliničkih ispitivanja, registri su prijavili prevagu nesrčanih smrtnih slučajeva u HFpEF-u (25, 26).



Slika 1. Spektar komorbiditeta i njihova međusobna interakcija u etiologiji i patogenezi HFpEF. Modifikovano od Samson R, et al (27). AF, Atrijalna fibrilacija; HOBP, Hronična opstruktivna bolest pluća; KB, Koronarna bolest; HTA, Hipertenzija; PH, Plućna hipertenzija; DM tip 2, Dijabetes melitus tip 2; OSAS, Opstruktivna sleep apneja sindrom; HBI, Hronična bubrežna insuficijencija.

Arterijska hipertenzija je najčešći komorbiditet kod pacijenata sa HFpEF-om i može se dijagnostikovati kod približno 75% pacijenata sa HFpEF-om. U studiji lečenja HFpEF antagonistima aldosterona (TOPCAT, engl. *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*) na 3417 pacijenata je utvrđeno je da je nizak sistolni krvni pritisak (SKP) kod pacijenata sa HFpEF nezavisan prediktor kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta u ovoj populaciji. Kod pacijenata sa umerenom hipertenzijom, SKP između 120 i 130 mmHg i dijastolnim krvnim pritiskom (DKP) između 70 i 80 mmHg, bili su povezani sa najnižim mortalitetom od svih uzroka. Arterijska hipertenzija utiče na remodelovanje i disfunkciju miokarda kod pacijenata sa HFpEF-om kroz naknadno opterećenje miokarda i sistemsku inflamaciju. Hipertenzija izaziva aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) i simpatičkog nervnog sistema (SNS) sa povećanim oslobađanjem kateholamina, što

dovodi do sniženja regulacije beta receptora, povećanja naknadnog opterećenja, a time i daljeg pogoršanja HF (28).

Koronarna arterijska bolest se može otkriti kod više od 50% pacijenata sa HFpEF-om. Kada se razmatra prognoza KB, primećuju se značajne razlike kod pacijenata sa HFpEF-om u poređenju sa pacijentima sa HFrEF-om. Rizik od KV smrti, kao i incidenca iznenadne smrti, značajno je veći kod pacijenata sa HFpEF-om i KB u poređenju sa HFrEF pacijenata sa KB. Stenozirajuće koronarne arterije izazivaju smanjenje rezerve koronarnog protoka kao i snabdevanja kiseonikom u miokardu, što dovodi do smanjenja dijastolne funkcionalne rezerve. Opservacioni podaci pacijenata sa HFpEF-om i KB sugerišu da je potpuna revaskularizacija povezana sa boljim očuvanjem sistolne funkcije LK i poboljšanom prognozom (29).

Prevalenca **plućne hipertenzije** (PH) je nešto veća kod HFpEF nego kod HFrEF pacijenata i uglavnom je rezultat dugotrajnog povećanja pritiska u levoj pretkomori (LP). Funkcionalna mitralna regurgitacija i DD LK su povezani sa izraženim povišenjem pritiska u LP. Oba su glavne determinante PH kod pacijenata sa HFrEF-om i HFpEF-om (30).

Sa **hipertenzijom** kao stabilnim komorbidnim stanjem u HFpEF-u i **starenjem** kao uobičajenim kliničkim fenotipom, **atrijalna fibrilacija** je predvidljivo preovlađujuće komorbidno stanje u HFpEF-u. Istorija AF je bila prisutna u 29% ispitanika studije lečenja pacijenata sa HFpEF irbesartanom (I-PRESERVE, engl. *Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*) i studiji ispitivanja efekta kandesartana na redukciju mortaliteta i morbiditeta u HF (CHARM, engl. *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*). Prevalenca AF je dostigla 44% i 51% kod starijih I-PRESERVE pacijenata sa srednjom starošću od 75 i 82 godine. Atrijalna fibrilacija je takođe veoma rasprostranjena kod pacijenata hospitalizovanih zbog akutno dekompenzovane HFpEF. Zbog osnovne DD, AF može da perzistira čak i nakon oporavka sistolne funkcije LK (31, 32).

Trenutno je prisustvo AF široko priznato kao nagoveštaj lošeg ishoda u HFpEF-u. Strukturno remodelovanje LP obezbeđuje supstrat za ponovni ulazak u AF i jasno se razlikuje u HFpEF-u i HFrEF-u. Povećana krutost LP kao i povećana pulsabilnost mogu dovesti do veće incidence AF kod HFpEF-a nego kod HFrEF-a. Ukratko, AF, uobičajeno komorbidno stanje u HFpEF-u posebno je rasprostranjeno u fenotipu starenja. AF povećava broj hospitalizacija i predviđa lošu prognozu nezavisno od rizika od moždanog udara (33).

Anemija je nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata sa HFpEF. Njena prevalenca je slična prevalenci HBI, dijabetesa i HOBP. Anemija je uglavnom zastupljenija kod starijih žena sa uznapredovalom HFpEF, HBI i dijabetesom. Anemija kod bolesnika sa HF ima isti

patofiziološki profil kao i kod drugih hroničnih bolesti sa narušenim iskorišćenjem gvožđa, izmenjenom reakcijom na eritropoetin i depresijom funkcije koštane srži. Klinički značaj funkcionalnog nedostatka gvožđa kod HFpEF je trenutno nejasan. Objedinjenom analizom u mešovitoj populaciji pacijenata sa HFpEF i HFrEF utvrđeno je da nedostatak gvožđa bez anemije predstavlja lošiju prognozu od anemije bez nedostatka gvožđa. Sa terapijskog stanovišta tretman eritropoetinom-alfa ne poboljšava funkcionalni kapacitet niti smanjuje masu LK kod starijih pacijenata sa HFpEF (34-36).

U pretežno muškoj starijoj populaciji HFpEF-a, prijavljeno je da do 45% pacijenata ima **HOBP**. Ukupna prevalenca HOBP-a u HFpEF-u je 30%. Kada je prisutna, HOBP je nezavisni prediktor mortaliteta. Njegov uticaj na mortalitet je veći kod HFpEF-a nego HFrEF-a. Veza između HFpEF-a i HOBP-a nije u potpunosti objašnjena. Proinflamatorno stanje povezano sa HOBP-om može ubrzati razvoj fibroze miokarda, a HOBP može direktno narušiti punjenje LK. Kod pacijenata sa AF, HOBP ubrzava razvoj HFpEF-a.

Dispneja je osnovni simptom HFpEF-a i HOBP-a i uobičajeni klinički i terapijski izazov je utvrditi da li se dispneja može pripisati pogoršanju HOBP-a, dekompenzaciji HFpEF-a ili oboje, kod pacijenata koji sa poznatim HFpEF-om i HOBP-om imaju pogoršanje simptoma (37).

Koncept krhkosti se odnosi na smanjenje homeostatske rezerve, što dovodi do povećane ranjivosti na akutni stres. Kao koncept, krhkost se razlikuje od komorbiditeta, koji je pojava višestrukih patoloških stanja. Krhkost pacijenta može biti primarna kao posledica starenja ili sekundarna koja se može pripisati prisustvu komorbiditeta. Međutim, imajući u vidu da je stres koji otkriva krhkost često pogoršanje komorbiditeta, te se ne može u većini slučajeva, definitivno razlikovati primarna slabost od sekundarne. Sve u svemu, krhkost je dobro poznata komponenta hroničnih stanja, sa prevalencom od 60% i 40% u opstruktivnim plućnim i bubrežnim bolestima. Kada su pacijenti stariji od 70 godina, 52% pacijenata sa HF je krhko u poređenju sa 30% kada su mlađi od 70 godina. Krhkost je češća kod pacijenata sa HFpEF-om nego HFrEF-om s obzirom na to da su HFpEF pacijenti obično stariji i imaju više komorbiditeta. Atrijalna fibrilacija, uobičajeni komorbiditet fenotipa starenja HFpEF, ubrzava razvoj i progresiju krhkosti. Takođe je utvrđeno da je krhkost nezavisni prediktor hospitalizacija kod pacijenata sa HF. Krhkost koja se obično javlja kod HFpEF-a, može biti posebno rasprostranjena u HFpEF fenotipu starenja (38, 39).

Opstruktivna sleep apneja sindrom (OSAS), dijabetes i HBI su komorbidna stanja u HFpEF-u koja su u vezi sa gojaznošću.

Prevalenca OSAS-a (opstruktivna i centralna) se kreće od 40% do 62% kod gojaznih pacijenata sa HFpEF-om u poređenju sa 10% kod pacijenata sa HFpEF-om bez gojaznosti. Nezavisno od hipertenzije i gojaznosti, OSAS narušava dijastolnu funkciju LK, izaziva hipertrofiju miokarda LK te može ubrzati progresiju HFpEF-a. Repetitivne hipoksične epizode intenziviraju aktivnost simpatikusa i podstiču disfunkciju endotela, sistemsku upalu i krutost arterija te mogu dodatno uticati na povećanje arterijskog krvnog pritiska i ubrzati koronarnu aterosklerozu. Kod pacijenata sa HFpEF-om, oksigeno terapija sa pozitivnim pritiskom u disajnim putevima (CPAP) poboljšava funkcionalnu klasu, smanjuje aktivnost simpatikusa, SF i KP. Za razliku od HFpEF-a, CPAP terapija nije ekstenzivno procenjena u HFpEF-u. Poznato je da CPAP terapija smanjuje SKP, smanjuje krutost arterija i poboljšava dijastolnu funkciju LK kod pacijenata sa hipertenzijom i OSAS-om. Efekti CPAP-a na morbiditet i mortalitet u HFpEF-u nisu u potpunosti evaluirani, ipak, zbog blagotvornog efekta CPAP terapije kod hipertenzije, gojazne pacijente sa HFpEF-om bi trebalo podvrgnuti detaljnom ispitivanju kako bi se utvrdilo prisustvo OSAS-a, i ako je indikovano, započeti CPAP terapiju (40, 41).

Prevalenca dijabetesa je u proseku 45% u HFpEF-u. Dijabetes melitus ubrzava napredovanje subkliničke DD u klinički manifestnu HFpEF i povezan je sa skoro 2 puta povećanim mortalitetom i morbiditetom kod HFpEF pacijenata. Kod pacijenata sa HFpEF-om i dijabetesom pulsni pritisak je veći i bubrežna disfunkcija je češća. Dijabetes i gojaznost su usko povezani; nedavno je objavljeno da su ovi pacijenti fizički neaktivniji, njihov aerobni kapacitet za fizički trening je niži i pređena distanca tokom hodanja je manja u odnosu na HFpEF pacijente bez dijabetesa (42).

Hronična bubrežna slabost je česta kod pacijenata sa HFpEF-om i posebno preovlađujuća kod starijih gojaznih dijabetičara sa hipertenzijom. Bubrežna disfunkcija je prisutna kod 30-60% pacijenata sa HFpEF-om. Niske vrednosti jačine glomerulske filtracije (eGFR) i visok odnos kreatinin/albumin u urinu su povezani sa remodelovanjem i suptilnom sistolnom disfunkcijom LK u HFpEF-u. Hronična bubrežna slabost na inicijalnoj prezentaciji HFpEF pacijenata je povezana sa lošom prognozom kod onih koji su hospitalizovani zbog prve dekompenzacije HFpEF-a. Hronična bubrežna slabost povećava rizik od neželjenih KV događaja kod pacijenata sa HFpEF-om. Osim što je povezana sa lošom prognozom kod ove kategorije pacijenata, bubrežna disfunkcija komplikuje lečenje pacijenata sa HFpEF-om, zahtevajući strogu kontrolu dnevnog balansa tečnosti (43).

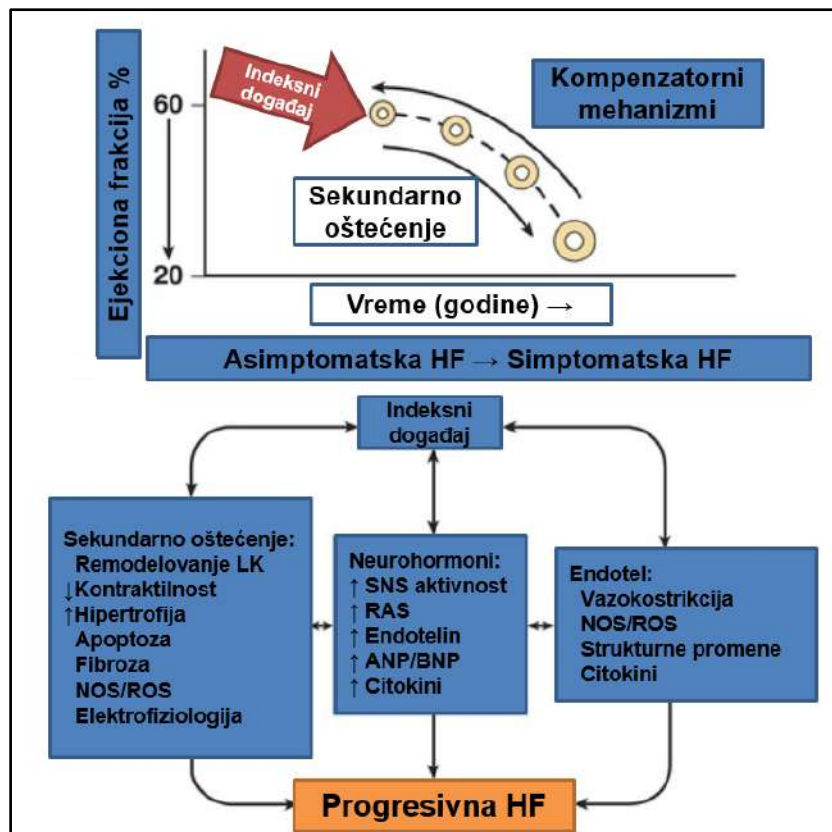
1.5. Patogeneza

Uprkos brojnim pokušajima da se definiše jedinstveni patofiziološki mehanizam koji bi precizno objasnio klinički sindroma HF, trenutno nijedna konceptualna paradigma nije izdržala test vremena. Iako su kliničari u početku posmatrali HF kao problem prekomernog zadržavanja soli i vode, što je bilo uzrokovano abnormalnostima bubrežnog krvotoka (tzv. kardiorrenalni model) i/ili redukovanim kapacitetom srca da održava normalan minutni volumen (kardiocirkulatorni ili hemodinamski model), ovi modeli trenutno ne mogu adekvatno objasniti progresiju HF.

Srčana insuficijencija se može posmatrati kao progresivni poremećaj funkcije srca koji počinje nakon neželjenog KV događaja kada dolazi do oštećenja srčanog mišića, što rezultira gubitkom funkcionalnih srčanih mišićnih vlakana, pri čemu se remeti sposobnost miokarda da generiše silu i time održava adekvatan udarni i minutni volumen potreban za zadovoljavanje metaboličkih potreba perifernih tkiva (44).

Patogeneza HF počinje nakon takozvanog indeksnog događaja, koji dovodi do oštećenja srčanog mišića, te redukovane pumpne funkcije srca. Nakon ovog početnog pada minutnog volumena srca, aktiviraju se različiti kompenzatorni mehanizmi, uključujući adrenergični nervni sistem, renin-angiotenzin sistem (RAS) i citokinski sistem. Kratkoročno, ovi sistemi su u stanju da obnove KV funkciju do normalnog homeostatskog opsega, što rezultuje time da su pacijenti bez simptoma (asimptomatska HF). Vremenom, međutim, trajna aktivacija ovih sistema može dovesti do sekundarnog oštećenja drugih organa, daljeg remodelovanja LK i naknadne srčane dekompenzacije. Kao rezultat ovih promena, pacijenti prolaze iz asimptomatske u simptomatsku formu HF (Slika 2).

Srčana insuficijencija kao progresivan model podrazumeva da smanjenje minutnog volumena srca u HF aktivira niz kompenzatornih mehanizama sa ciljem održavanja KV homeostaze. Jedna od najvažnijih adaptacija je **aktivacija simpatičkog (adrenergičkog) nervnog sistema**, koja se javlja rano u toku HF. Aktivacija SNS-a u HF je praćena istovremenim padom parasimpatičkog tonusa. Zdrave osobe pokazuju nisku aktivnost SNS u mirovanju i imaju visoku vrednost varijabilnosti SF. Kod pacijenata sa HF, imamo povećanje aktivnosti i tonusa SNS-a što dovodi do ubrzanja SF, redukcije varijabilnosti SF i povećanja perifernog vaskularnog otpora (45).



Slika 2. Patogeneza srčane insuficijencije. Modifikovano od Mann DL; Kaye DL (46, 47). HF, Srčana insuficijencija; LK, Leva komora; NOS/ROS, Azot-oksida sintaza/Reaktivni kiseonični radikali; ANP/BNP, Atrijalni/Moždani natriuretski peptid.

Kao rezultat povećanja tonusa simpatikusa, dolazi do povećanja cirkulišućih nivoa norepinefrina (NE), snažnog adrenergičkog neurotransmitera. Kod pacijenata sa uznapredovalom HF, cirkulišući nivoi NE su u mirovanju dva do tri puta veći nego kod normalnih osoba, odnosno kod pacijenata sa umerenom HF koncentracija NE u koronarnom sinusu prelazi arterijsku koncentraciju, što ukazuje na povećanu adrenergičku stimulaciju srca (pozitivan inotropan i hronotropan efekat). Povećana simpatička aktivacija beta1-adrenergičkih receptora dovodi do povećanja SF i stimulacije kontrakcije miokarda, sa rezultujućim povećanjem minutnog volumena srca, dok stimulacija alfa1-adrenergičkih receptora izaziva umereno pozitivno inotropno dejstvo, kao i perifernu arterijsku vazokonstrikciju. Međutim, kako HF napreduje tako je i značajno smanjenje koncentracije NE u miokardu što se može objasniti fenomenom „iscrpljenosti“ koji je rezultat produžene adrenergičke aktivacije srčanih adrenergičkih nerava u HF. Povećan tonus SNS-a takođe može izazvati ventrikularnu tahikardiju ili čak dovesti do iznenadne srčane smrti, posebno u prisustvu miokardne ishemije. Dakle, aktiviranje SNS pruža kratkoročnu podršku KV sistemu, ali je efekat u dužem vremenskom periodu štetan (48).

Aktivacija **sistema renin-angiotenzin** za razliku od aktivacije SNS- je relativno kasnija u HF. Pretpostavljeni mehanizmi za aktivaciju RAS kod HF uključuju hipoperfuziju bubrega, smanjenu koncentraciju filtriranog natrijuma koji stiže do macule dense u distalnom tubulu, i pojačanu simpatičku stimulaciju bubrega, što dovodi do povećanog oslobađanja renina iz jukstaglomerularnog aparata. Aktivacija angiotenzin 1 (AT1) receptora od strane angiotenzina II dovodi do vazokonstrikcije, rasta ćelija, lučenje aldosterona i oslobađanje kateholamina, dok aktivacija angiotenzin 2 (AT2) receptora dovodi do vazodilatacije, inhibicije rasta ćelija, natriureze i oslobađanja bradikinina. Angiotenzin II ima nekoliko važnih funkcija koje su ključne za održavanje kratkoročne homeostaze cirkulacije. Međutim, kontinuirana ekspresija angiotenzina II je neprilagođena, što dovodi do fibroze srca, bubrega i drugih organa. Analogno angiotenzinu II, aldosteron pruža kratkoročnu podršku cirkulaciji promovirajući reapsorpciju natrijuma u zamenu za kalijum, u distalnim segmentima nefrona. Međutim, trajna ekspresija aldosterona može ispoljiti štetne efekte provocirajući hipertrofiju i fibrozu unutar vaskulature i miokarda, doprinoseći smanjenoj vaskularnoj komplijansi i povećanju ventrikularne krutosti. Pored toga, aldosteron potencira disfunkciju endotelnih ćelija, disfunkciju baroreceptora i inhibiciju preuzimanja NE, što može dovesti do pogoršanja HF (49).

Reaktivni kiseonični radikali (ROS) su normalan nusproizvod aerobnog metabolizma. U HF „oksidativni stres” nastaje kada proizvodnja ROS-a premašuje puferski kapacitet antioksidativne odbrane, što dovodi do viška ROS-a unutar same ćelije. Značajni dokazi ukazuju da je nivo oksidativnog stresa povećan sistemski i u miokardu pacijenata sa HF. Prekomerni ROS u srčanim miocitima može doprineti kontraktilnoj disfunkciji u uznapredovaloj HF. ROS takođe može modulirati proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena u srčanom mišiću i zidu krvnih sudova, te uticati na perifernu vaskulaturu smanjenjem bioraspoloživosti azot-oksida (NO) kod pacijenata sa HF (50).

Neurohormonalna aktivacija bubrežne funkcije se javlja zbog povećanog zadržavanje soli i vode u bubrezima što je posledica neadekvatne bubrežne perfuzije u čijoj osnovi je smanjenje srčanog minutnog volumena ili tkz. „povratna“ insuficijencija, koja naglašava važnost povećanog venskog pritiska u favorizovanju transudacije soli i vode iz intravaskularnog u ekstracelularni prostor. Postepeno opadajući minutni volumen srca ili preraspodela zapremine cirkulišuće krvi je od ključnog značaja za stimulaciju baroreceptora u LK, luku aorte, karotidnom sinusu i aferentnim arteriolama bubrega što dovodi do trajnog aktiviranje SNS i RAS. Volumensko preopterećenje u HF je višefaktorno i više je elemenata koji imaju potencijal da izazovu povećanu reapsorpciju natrijuma, uključujući aktivaciju SNS-

a, aktivaciju RAS-a, smanjene perfuzionog pritiska bubrega i smanjeno reagovanja bubrega na natriuretske peptide (NP). Vazokonstrikcija posredovana povećanim tonusom bubrežnih simpatičkih nerava, dovodi do smanjenog protoka krvi u bubrežima, kao i do povećanja bubrežnog tubularnog natrijuma i reapsorpciju vode. Bubrežna simpatička stimulacija dovodi neosmotskog oslobađanje arginin vazopresina (AVP) iz hipofize, što smanjuje izlučivanje slobodne vode i doprinosi pogoršanju periferne vazokonstrikcije, kao i povećanje endotelina (ET). Povećan bubrežni venski pritisak takođe može dovesti do bubrežne intersticijalne hipertenzije, sa razvojem tubularnog oštećenja i fibroze bubrega (51).

Jedan od najvažnijih kontraregulatornih neurohormonskih sistema koji se aktiviraju u HF jesu NP, uključujući **atrijalni natriuretski peptid (ANP) i moždani (B-tip) natriuretski peptid (BNP)**. U fiziološkim uslovima, ANP i BNP funkcionišu kao natriuretici koji se oslobađaju kao odgovor na povećano istezanja pretkomora i miokarda. Ovi srčani peptidi deluju na bubrege i perifernu cirkulaciju, kroz povećano izlučivanje natrijuma i vode, dok inhibiraju oslobađanje renina i aldosterona. Oslobađanje ANP-a i BNP-a može poslužiti kao važan kontraregulatorni mehanizam koji održava homeostazu natrijuma i vode. Međutim, iz razloga koji nisu sasvim jasni, efekat NP na bubrege se smanjuje sa napredovanjem HF, ostavljajući efekte RAS-a bez kontraregulacije. Potencijalni razlozi za ovakav patofiziološki proces uključuju nizak bubrežni perfuzioni pritisak, relativni nedostatak ili izmenjene molekularne oblike NP i smanjenje broja receptora za NP (52).

Kod pacijenata sa HF složena interakcija između autonomnog nervnog sistema i lokalnih autoregulatornih mehanizama ima tendenciju očuvanja nivoa cirkulacije u mozgu i srcu dok smanjuje nivo cirkulacije u koži, skeletnim mišićima, splahnhičkim organima i bubrežima. Najmoćniji stimulans za perifernu vazokonstrikciju je simpatička aktivacija, koja oslobađa moćni vazokonstriktor NE. Drugi vazokonstriktori koji doprinose održavanju cirkulatorne homeostaze uključuju angiotenzin II, ET, neuropeptid I, urotenzin II, tromboksan A2 i vazopresin. Povećana simpatička adrenergička stimulacija vena doprinosi povećanju venskog tonusa, što pomaže u održavanju venskog priliva i boljeg ventrikularnog punjenja. Kao što je navedeno, vazokonstriktorski neurohormoni aktiviraju kontraregulatorne vazodilatatorne odgovore, uključujući oslobađanje NP, NO, bradikinina, adrenomedulina, apelina i vazodilatacionog prostaglandina I2 i E2. U normalnim okolnostima, kontinuirano oslobađanje NO iz endotela suprotstavlja se vazokonstriktorskim faktorima i omogućava odgovarajući vazodilatatorni odgovor tokom napora. Međutim, kako HF napreduje, endotelna

vazodilatatorna reakcija se gubi, što doprinosi prekomernoj perifernoj vazokonstrukciji koja je simbol uznapredovale HF (53).

Iako neurohormonalni koncept objašnjava mnoge aspekte progresije HF, sve veći klinički dokazi sugeriraju da ovakav koncept ne uspeva u potpunosti da objasni osnovu za progresiju bolesti. Predloženo je da je **proces remodelovanja LK** u direktnoj vezi za budućim pogoršanjem performansi LK što ima manje povoljan klinički tok kod pacijenata sa HF (tj. „biomehanički model“). Na remodelovanje LK utiču hemodinamski, neurohormonalni, epigenetski i genetski faktori kao u komorbidnim stanjima. U osnovi remodelovanja LK je **izmenjena biologija miocita** (beta-adrenergička desenzibilizacija, hipertrofija, miocitoliza, izmena citoskeletnih proteina, gubitak miocita, nekroza, apoptoza i autofagija), **promene u ekstracelularnom matriksu** (degradacija matriksa i miokardna fibroza) kao i **pogoršanje geometrije leve komore** (dilatacija, izražena sferičnost, istanjenje zidova i inkompetentnost mitralne valvule) (54).

Klinički sindrom HF može se posmatrati u smislu nekoliko različitih kliničkih modela, uključujući kardiorrenalni, hemodinamski i neurohormonalni. Svaki od modela ima prednosti i slabosti u objašnjavanju mehanizama odgovornih za HF, kao i u razvoju efikasnih terapijskih modaliteta za HF. Ipak, trenutni modeli za objašnjavanje mehanizama za HF su neadekvatni i ne opisuju adekvatno progresiju bolesti kod HF što naglašava važnost remodelovanja srca kao mehanizma progresija bolesti u HF.

1.5.1. Patogeneza srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom

Patofiziološki mehanizmi koji izazivaju razvoj HFpEF ogledaju se u promenama relaksacije i punjenja LK, strukturnom remodelovanju LK i LP, izmenjenom njihovom strukturom i geometrijom, promenama komplijansi sistemske i plućne vaskulature, izmenjenom funkcijom skeletnih mišića i endotela, kao i naglašenom proinflamatornom i profibrotičkom aktivnosti (Tabela 2) (55).

Pored kardijalnih navode se i ekstrakardijalni uzroci HFpEF-a, koji podrazumevaju: postojanje PH, izmenjenu neuro-humoralnu aktivaciju i značaj komorbiditeta.

Ćelijski mehanizmi odgovorni za DD kod HFpEF se prevashodno tiču narušene relaksacija miocita, koja započinje odvajanjem aktinskih i miozinskih mostova nakon aktivnog preuzimanja kalcijuma od strane sarkoplazmatskog retikuluma koje zavisi od aktivnosti sarkoplazmatskog retikuluma Ca^{2+} -ATP-aze (SERCA2a) i fosfolambana (PLB). Fosforilovani

PLB ima smanjenu inhibitornu aktivnost na SERCA2a, a defosforilacija PLB fosfatazama dovodi do smanjene aktivnosti SERCA2a.

Tabela 2. Kardiovaskularni faktori i mehanizmi patofiziologije HFpEF-a. Modifikovano od Zole MR, et al. (55)

STRUKTURA LEVE KOMORE
<p>Koncentrično remodelovanje Hipertrofija miokarda leve komore</p>
FUNKCIJA LEVE KOMORE
<p>Dijastolna disfunkcija: abnormalna relaksacija, abnormalno punjenje, smanjena rastegljivost, povećan dijastolni pritisak LK Sistolna disfunkcija: abnormalno skraćivanje duge i poprečne ose LK, smanjeno uvijanje LK Hemodinamsko opterećenje: povećano naknadno opterećenje i opterećenje pri punjenju LK Heterogenost: disinergija, disinhronija LK Struktura i funkcija leve pretkomore: povećana zapremina i krutost LA, smanjena funkcija rezervoara LA, smanjena funkcija pasivnog sprovođenja i smanjena kontraktilna funkcija LA Ishemija: subendokardijalna i mikrovaskularna bolest, oštećena rezerva koronarnog, plućnog i perifernog krvotoka Abnormalnosti srčanog ritma: hronotropna inkompetentnost, atrijalna fibrilacija, supraventrikularna tahikardija Vaskularna disfunkcija: povećana krutost arterija, endotelna disfunkcija</p>
KARDIOMIOCITI
<p>Abnormalna homeostaza kalcijuma (↑ dijastolni kalcijum ili ↓ stopa ponovnog uzimanja kalcijuma → nepotpuna ili poremećena relaksacija) Sarkolemalni kalcijumski kanali (narušen Na⁺/Ca²⁺ izmenjivač i funkcija kalcijumske pumpe) Sarkoendoplazmatski retikulum Ca²⁺-ATP (SERCA) ↓ Proteini koji modifikuju SERCA aktivnost: ↑fosfolamban, kalmodulin, obilje kalsekvestrina i stanje fosforilacije Kanali za oslobađanje kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma Energetski procesi (↓ ATP ili ↑ ADP usporava oslobađanje mosta aktin-miozina) Izmenjen ADP/ATP odnos Konzentracija ADP i Pi, fosfokreatin šatl funkcija Proteini koji regulišu formiranje poprečnih mostova i osetljivost na kalcijum Troponin C: vezivanje kalcijuma Troponin I: stanje fosforilacije Citoskeletni proteini Mikrotubule (povećana gustina) → ↑ dijastolna krutost Izoforme titina (↑ nekomplijantna izoforma i stanje fosforilacije) → ↑ dijastolna krutost</p>
EKSTRACELULARNI MATRIKS
<p>Struktura kolagena, geometrija, sadržaj, odnos kolagena I/III Homeostaza kolagena, sinteza, postsintetička obrada, post-translaciono unakrsno povezivanje, degradacija Proteini bazalne membrane Bioaktivni proteini i peptidi: MMP/TIMP, SPARC, TGF-beta Struktura, funkcija, fenotip fibroblasta Transdiferencijacija miofibroblasta</p>

LK, leva komora; LA, Leva pretkomora; AV, Atrioventrikularno; ATP, Adenozin tri-fosfat; ADP, Adenozin di-fosfat; MMP, Matriks metaloproteinaza; TIMP, Tkivni inhibitor metaloproteinaze; SPARC, Osteonektin; TGF-beta, Transformišući faktor rasta beta.

U prilog ovom mehanizmu kod ljudi, nedavne studije su pokazale značajnu povezanost između ekspresije gena oba proteina i ehokardiografskih indeksa relaksacije LK, iako su ovi mehanizmi do sada analizirani kod pacijenata sa dilatiranom kardiomiopatijom, a ne kod HFpEF-a. Viši unutar-ćelijski nivo kalcijuma u dijastoli usporava pad miocitne tenzije. Snižavanje nivoa dijastolnog kalcijuma u miocitima zavisi od nekoliko faktora, uključujući preuzimanje kalcijuma od strane sarkoplazmatskog retikuluma, ekstruziju kalcijuma van ćelije pomoću natrijum-kalcijum izmenjivača i kalcijum ATP-aze plazma membrane, i preuzimanja kalcijuma od strane mitohondrija (56).

Istraživanja su pokazala da što je teži stepen DD to je aktivnost proteina SERCA2a manja. Važno je takođe napomenuti i da je povećana ekspresija izmenjivača natrijum-kalcijum povezana sa očuvanom dijastolnom funkcijom.

Status miozina determiniše ćelijsku kontrakciju i relaksaciju. Miozin postoji u dva stanja: jedno koje je dostupno za formiranje unakrsnih mostova sa aktinom i drugo (super relaksirano stanje) koje nije u kontaktu sa aktinom. Nedavna zapažanja su pokazala da mutacije miozina u hipertrofičnoj kardiomiopatiji povećavaju dostupnost miozinskih glava za interakciju sa aktinom, što rezultira povećanom snagom srčanog mišića ali i narušenom relaksacijom. Za sada nije poznato da li je isti mehanizam prisutan i kod nekih pacijenata sa HFpEF-om (57).

Energetika miokarda. Ventrikularna dijastola je aktivan proces koji koristi adenozin trifosfat (ATP), a prekomerna energija se troši na održavanje povećanje dijastolne napetosti u HFpEF-u. Pored toga, mikrovaskularna disfunkcija i ekspanzija ekstracelularnog matriksa miokarda, što povećava difuziju kiseonika između kapilara i kardiomiocita okruženog kolagenom, potencijalno čine kardiomiocit sklon hipoksiji. U skladu sa rezultujućom nižom rezervom energije u mirovanju, odnos miokardnog fosfokreatina/ATP-a je značajno niži kod pacijenata sa hipertenzivnom bolešću srca u poređenju sa zdravim ispitanicima, kao i kod pacijenata sa HFpEF-om što je povezano sa dijastolnom disfunkcijom. Istraživanja su pokazala da je odnos fosfokreatina/ATP-a brže opadao kod pacijenata sa hipertenzivnom bolešću srca nego kod zdravih osoba tokom vežbanja, što sugeriše da ravnoteža rezerve energije dodatno opada tokom vežbanja. Nedavno je takođe pokazano da je izmenjena i beta-oksidacija masnih kiselina kod pacijenata sa HFpEF-om (58).

Povećana krutost miokarda je determinisana krutošću miocita i promenama u intersticijumu miokarda. Titin igra važnu ulogu u određivanju krutosti miokarda pri dužini sarkomera $< 2,2 \mu\text{m}$. Funkcioniše kao molekularna opruga i odgovorna je za pasivnu elastičnost

miocita. Jedan molekul titina obuhvata polovinu dužine sarkomera. Mutacije titina su povezane sa dilatiranom i hipertrofičnom kardiomiopatijom (59).

Intersticijalni prostor miokarda (ekstracelularni matriks) sadrži različite proteine i glikoproteine uključujući kolagen i fibronektin, i mezenhimske ćelije. Srčana fibroza može biti neujednačena ili difuzna. Takođe fibroza može biti nepovratna, najčešće kada menja izgubljene miocite, npr. nakon IM. Kod difuzne fibroze, koja može biti reverzibilna, snopovi kolagena okružuju krvne sudove, mišićne snopove i miocite. Povećana intersticijalna fibroza se javlja kod pacijenata sa dijabetes melitusom, hipertenzijom, KB, hipertrofičnom i dilatantnom kardiomiopatijom i pacijenata sa HFpEF. Efekat fibroze na dijasolnu funkciju LK ne zavisi samo od količine fibroznog tkiva, već i od tipa kolagena i njegove posttranslacione promene. Veći odnos kolagena I prema kolagenu III i umrežena kolagenska vlakna rezultiraju većom krutošću miokarda kao i povećanim pritiskom punjenja LK. Unakrsno povezivanje kolagenskih vlakana se dešava kroz formiranje kovalentnih veza putem oksidacije lizina (pospešuje lizin oksidaza) i kod pacijenata sa dijabetes melitusom preko naprednih krajnjih proizvoda glikozilacije (60).

Kod **reaktivne fibroze**, koja je prisutna u HFpEF-u, različiti stimulansi pokreću fibrozu uključujući povećan sistolni pritisak LK, hiperglikemiju i koronarnu endotelnu disfunkciju. Mehanizam uključuje diferencijaciju fibroblasta u proliferirajuće miofibroblaste sa povećanom sekrecijom kolagena koja prevazilazi degradaciju kolagena. Prokolagen sintetišu miofibroblasti i izlučuje se u intersticijski prostor. Zatim se podvrgava cepanju amino i karboksi terminalnim proteazama da bi se formirao kolagen. Aktivnost enzima povećavaju pojačivači proteina, a aldosteron ubrzava pojačivač prokolagen proteaze 1 što dovodi do povećane fibroze. Razgradnju kolagena odvijaju matriksne metaloproteinaze, čiju aktivnost proveravaju inhibitori tkiva. Miofibroblasti takođe luče osteopontin i fibronektin koji igraju regulatornu ulogu u razvoju intersticijalne fibroze, uz modulaciju starosti i pola. Kod mnogih pacijenata sa uznapredovalim dijabetesom i preopterećenjem pritiskom LK, povećana fibroza se javlja ne samo u LK već i u LP, što doprinosi atrijalnoj sistolnoj i DD, atrijalnoj dilataciji i većem riziku od AF. Osim kolagena, pogrešno savijeni proteini u međuprostoru mogu dovesti do povećane krutosti. Ovo je slučaj kod **srčane amiloidoze** za koju se navodi da se javlja kod 13% pacijenata sa dijagnozom HFpEF-a (61).

Inflamatorna aktivacija vaskularnih endotelnih ćelija je bitna u patogenzi HFpEF-a, i podrazumeva ushodnu regulaciju ekspresije E-selektina i interćelijskog adhezionog molekula 1 (ICAM-1, engl. *Intercellular Adhesion Molecule 1*) u intersticijalnom prostoru

miokarda zajedno sa ekspresijom nikotin-amid-adenin dinukleotida (NADPH, engl. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) oksidaze 2 u makrofagima. Aktivnost endotelne sintaze NO je smanjena zajedno sa aktivnošću cGMP miokarda (ciklični guanozin monofosfat). Pored toga, nedavne studije su prijavile abnormalnosti u funkciji sistema nesavijenih proteina u endoplazmatskom retikulumu u HFpEF-u. Sistem nesavijenih proteina je ćelijski odgovor na stres endoplazmatskog retikuluma (ER). Aktivira se kada se nesavijeni ili pogrešno savijeni proteini akumuliraju u ER. Proteini koji utiču na ovaj sistem uključuju inozitol koji zahteva kinazu-1 i aktivirajući faktor transkripcije 6. U HFpEF-u dolazi do nekoliko promena u ER koje ispoljavaju štetan efekat na srčanu funkciju (62).

Relaksacija LK je aktivan, energetski zavisian proces koji počinje završetkom ejskione faze sistole i nastavlja se kroz izovolumensku fazu pada pritiska i fazu brzog punjenja LK. Punjenje LK zavisi kako od aktivnog opuštanja tako i od sile sukucije koja je rezultat naglog oslobađanja potencijalne energije uskladištene tokom sistole. Tako se krv efektivno „uvlači“ u LK. U normalnim uslovima, procesi relaksacije i sukucije su adekvatni za održavanje pritiska u LK i LP u normalnom opsegu. Nasuprot tome, kod pacijenata sa HFpEF-om, LK se može održavati samo pomoću povećanja pritiska LP tj. krv se mora „ugurati“ u LK (63).

Dijastolna krutost LK se definiše kao odnos dijastolnog pritiska i volumena LK, dok je komplijansa LK recipročna vrednost krutosti. Pravilo je da dok se LK puni, ona postaje kruća. Dijastolna rastegljivost (distenzibilnost) LK se definiše kao potreban krajnji dijastolni pritisak da se LK rastegne do krajnjeg dijastolnog volumena. Pacijenti sa HFpEF-om imaju smanjenu rastegljivost, sa normalnim ili smanjenim krajnjim dijastolnim volumenom i povišenim krajnjim dijastolnim pritiskom (64).

Moždani natriuretski peptid luče ventrikularni miociti kao odgovor na povećan end-dijastolni pritisak. Polipeptid se sastoji od 32 aminokiseline. Sekretuje se vezan za neaktivni N-terminalni fragment od 76 aminokiseline: N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid (NT-pro BNP). BNP dovodi do stimulacije aktivnosti receptora gvanilil ciklaze koja pretvara ATP u c-GMP što dovodi do opuštanja glatkih mišića i vazodilatacije. BNP ima poluvreme eliminacije od 20 min, a NT-proBNP ima poluživot od 1–2 h. BNP deluje na bubrege tako što povećava brzinu glomerularne filtracije, natriurezu i diurezu. Smanjuje centralni venski pritisak, sistemski vaskularni otpor i krvni pritisak. Smanjuje lučenje renina i aldosterona i stimuliše lipolizu vezivanjem za receptore na adipocitima. Ograničava patološku hipertrofiju LK. Nivoi BNP-a su povišeni u prisustvu HF, bilo da se radi o HFrEF-u ili HFpEF-u, ali su nivoi nešto niži kod pacijenta sa HFpEF-om. Normalne vrednosti variraju u zavisnosti od

starosti i pola i od stepena gojaznosti. Nivo BNP može biti povišen kod pacijenata sa HBI, plućnom embolijom i pneumonijom u odsustvu HF (65).

Dilatacija LP je uobičajena kod pacijenata sa HFpEF-om i povezana je sa povećanjem pritiska u LP kako bi se pomoglo punjenje LK u prisustvu DD. Dilatacija se vidi pri maksimalnom volumenu LP na kraju sistole i minimalnom volumenu na kraju dijastole. Pokazalo se da su oba volumena povezana sa lošijim ishodima kod pacijenata sa HpEF-om. Pored toga, funkcija LP je takođe abnormalna. Leva pretkomora deluje kao rezervoar tokom sistole, kao provodnik tokom rane dijastole i kao pumpa na kraju dijastole. Postoje podaci koji pokazuju abnormalnosti u svim komponentama funkcije LP (66). Zbog dilatacije LP zajedno sa povećanom fibrozom, krutost je povećana u HFpEF-u što dovodi do narušene funkcije rezervoara kao i pumpne funkcije. Porast pritiska u LP je povezan sa povećanjem pritiska u plućnoj vaskulaturi (**plućna hipertenzija**) (67).

Desna komora (DK) je takođe zahvaćena kod pacijenata sa HFpEF, a njeno zahvatanje se može uočiti i ranije u toku bolesti, mada se funkcija DK takođe može pogoršati nakon razvoja PH. Dilatacija i disfunkcija DK su predskazatelji lošije prognoze kod pacijenata sa HFpEF-om.

1.5.2. Klinički fenotipi srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom

1.5.2.1. Fenotip starenja

Kod HFpEF pacijenata i fenotipa starenja hipertenzija i starost su glavni faktori rizika za razvoj HFpEF-a. Dosadašnje analize su istakle visoku incidencu HFpEF-a kod starih i veoma starih osoba (≥ 80 godina). Sistemske promene vezane za starenje doprinose molekularnoj disfunkciji miokarda i na kraju strukturnim promenama srca i ispoljavanja HFpEF-a. Promene vezane za starost obuhvataju neurohormonsku disregulaciju (angiotenzin II, ET) i proinflamatorno stanje ((faktor nekroze tumora-alfa (TNF-alfa, engl. *Tumor Necrosis Factor-alpha*), ROS). Starenje takođe utiče na vaskulaturu. Glavni efekat starosti na vaskulaturu je sistolna hipertenzija sa povećanjem pulsog pritiska koji je rezultat povećanja krutosti arterija. U proksimalnom arterijskom stablu, gubitak elastina u glatkim ćelijama krvnih sudova povećava SKP smanjujući tkz. „vindkesel“ efekat. Kod sredovečnih i starijih pacijenata, kada se lumen aorte više ne povećava, krutost arterija jasno predviđa progresiju krvnog pritiska. Neuroendokrina aktivacija (angiotenzin II, aldosteron i ET), metaboličke

promene (insulin, hiperglikemija i uznapredovali proizvodi glikozilacije) i zapaljenje (citokini, ROS) posreduju u stvaranje kolagena, njegovom unakrsnom povezivanju te povećanju krutosti arterija. Uobičajena komorbidna stanja kod HFpEF-a (gojaznost, hipertenzija, dijabetes, OSAS, anemija i oštećenje bubrega) su nezavisno povezani sa povećanom krutošću arterija. Međutim, arterijska krutost je konzistentno veća kod pacijenata sa HFpEF-om nego kod onih koji, sa sličnim komorbiditetima, nemaju HF. Dakle, povećanje arterijske krutosti u zavisnosti od starosti je važna determinanta HFpEF-a. Povećanjem SKP uz povećanu krutost arterija, raste periferna vaskularna rezistencija i naknadno opterećenje LK čime se potencira DD. Sa starenjem dolazi do narušavanja tkz. ventrikularno-vaskularne sprege te u naporu brzo dolazi do porasta SKP, značajnog naknadnog opterećenja LK, zbog čega pacijenti brzo razvijaju kratak dah i umor. Simptomi su u korelaciji sa ozbiljnošću DD LK koja je, zauzvrat, rezultat progresivnog povećanja krutosti arterija. Nova paradigma u HFpEF-u povezuje komorbidne uslove sa inflamatornim stanjem koje povećava krutost LK i promoviše HF. Ćelijski i molekularni mehanizmi koji vode od sistemske upale do fibroze miokarda (smanjena bioaktivnost NO, sadržaj cGMP) takođe promovišu krutost arterija, pri čemu je endotel suštinska komponenta vaskularne homeostaze. Nova paradigma proširuje naše razumevanje mehanizama koji leže u osnovi progresije remodelovanja LK u HFpEF-u sa povećanjem arterijske krutosti u zavisnosti od starosti kao verovatno okidača ovog procesa (Slika 3) (68, 69).

1.5.2.2. Fenotip gojaznosti

Bez obzira na to što je uticaj gojaznosti na incidencu HFpEF-a prvobitno prijavljena kod afroameričkih žena, ona nije specifična za pol ili etničku pripadnost. Gojaznost je zastupljena kod 34% ispitanika u I-RESERVE studiji i kod 40% pacijenata podvrgnutim koronarnoj angiografiji na klinici Mejo, kod kojih je, otkriveno da imaju remodelovanu LK i DD bez opstruktivne KB. Pokazano je takođe da hipertrofija miokarda leve komore (HMLK) zavisi od pola, te je uz povećanu krutost proksimalne aorte sa izmenjenom ventrikularno-arterijskom spregom češće zastupljenija kod žena, što objašnjava veću zastupljenost žena u populaciji HFpEF-a. Povišen indeks telesne mase (BMI; kg/m²) je priznati faktor rizika za novonastalu HFrEF i HFpEF. Gojaznost je povezana sa HMLK i početnom disfunkcijom LK. Centralna gojaznost je bila povezana sa koncentričnom HMLK, dok gojaznost donjeg dela tela sa ekscentričnim remodelovanjem LK. Merenje obima struka i odnosa struka i kukova može

biti poželjnije u odnosu na BMI kada se procenjuju pacijenti sa HFpEF-om i povećanom telesnom težinom. Pored starosti i hipertenzije, gojaznost i posebno centralna gojaznost je glavna determinanta arterijske krutosti. Regulisanje telesne težine je povezano sa smanjenjem krutosti arterija kod gojaznih starijih pacijenata. Smanjenje arterijske krutosti korelira sa smanjenjem ukupne telesne težine i abdominalne gojaznosti. Takođe, aerobni trening i niskokalorična dijeta tokom 7 nedelja mogu da redukuju krutost arterija u većoj meri nego sama ishrana kod gojaznih osoba. Dva zapažanja su relevantna za gojaznost kod HFpEF-a: **(1) Gojaznost je u korelaciji sa krutošću arterija kod žena ali ne i kod muškaraca i (2) Trajanje izražene gojaznosti utiče na slabiji odgovor LK na gubitak težine.** Pored povećanja krutosti arterija, gojaznost je povezana sa 4 puta većom prevalencom OSAS-a, što doprinosi patogenezi HFpEF-a kroz više mehanizama: simpatička aktivacija povećava naknadno opterećenje LK, hipoksična plućna vazokonstrikcijom smanjuju pred-opterećenje LK, oksidativni stres stimuliše upalu i hipoksiju i predisponira srce za atrijske i ventrikularne aritmije. Kada se procenjuje BMI, gojaznost je povezana sa povoljnim ishodom kod pacijenata sa HF, fenomenom koji se naziva „paradoks gojaznosti”. Međutim, kada se gojaznost proceni indeksima visceralne gojaznosti, kao što je obim struka i odnos struka i kukova, paradoks gojaznosti više nije tako očigledan. Odnos između gojaznosti i kliničkog ishoda nije posebno istražen u ovom fenotipu HFpEF-a. Čini se da centralna gojaznost izaziva preranu krutost arterija i na taj način ubrzava progresiju do HFpEF-a kod hipertenzivnih pacijenata, posebno kod žena (Slika 3) (70, 71).

1.5.2.3. Fenotip koronarne bolesti

Za razliku od HFrEF-a, gde je opstruktivna KB zauzima centralno mesto u patofiziologiji ove kategorije HF, veoma malo je posvećena pažnja KB u HFpEF-u. Prevalenca KB se kreće od 35% do 53% u velikim registima za HFpEF. Uglavom neinvazivna testiranja ne uspevaju da u potpunosti demaskiraju prisustvo KB kod najmanje jedne trećine pacijenata sa HFpEF-om. Nije iznenađujuće da pacijenti sa HFpEF-om i KB imaju teže pogoršanje funkcije LK i lošiju prognozu od pacijenata sa samo HFpEF-om. Međutim, izgleda da fatalni ishod nije povezan sa prisustvom KB kod pacijenata hospitalizovanih zbog prve epizode dekompenzacije HFpEF. Pacijenti sa HFpEF-om i anginom pectoris su na značajno većem riziku od IM i moždanog udara. Pored KB sa zahvatanjem epikardnih koronarnih krvnih sudova, pažnja se poklanja i funkciji mikrovaskulature, i primećeno je da kod pacijenata sa

HFpEF-om postoji smanjena gustina arterijskih kapilara. Utvrđeno je da ovakvo stanje mikrovaskulature korelira sa težinom HMLK i stepenom DD (29, 72).








1.5.2.4. Fenotip plućne hipertenzije

Pacijenti sa PH i HFpEF-om obično imaju iste faktore rizika i komorbiditete kao i pacijenti sa HFpEF-om uopšte, uključujući gojaznost, hipertenziju, KB, dijabetes i AF. Kod ovih pacijenata pritisak u plućnoj arteriji je prediktor mortaliteta. U HFpEF-u hronična kongestija je povezana sa funkcionalnim i morfološkim promenama plućnih krvnih sudova, koje uključuju muskularizaciju plućnih venula, proliferaciju endotelnih ćelija nalik hemangiomatozi u plućnim kapilarima i remodelovanje plućne arterije, što dovodi do povećanja naknadnog opterećenja DK. Kod ovih pacijenata narušena plućna vazodilatacija i poremećena funkcija DK kao odgovor na napor se javljaju u najranijim fazama HFpEF-a, pre nego što dođe do povećanja plućne vaskularne rezistencije ili strukturnog remodelovanja DK. Promene u plućnim kapilarima i post-kapilarnim venulama mogu izazvati promene u plućnoj funkciji, posebno difuzionog kapaciteta pluća za ugljen monoksid. Ovi pacijenti imaju značajno veći mortalitet od onih sa višim kapacitetom pluća za ugljen monoksid. Smanjeni kapacitet difuzije je takođe povezan sa smanjenim kapacitetom za fizički trening kod pacijenata sa HFpEF-om. Znaci insuficijencije DK su loš prediktor, i opisani su kod 21–33% pacijenata sa HFpEF-om a javljaju se kao posledica nesklada između naknadnog opterećenja i kontraktilnosti DK. Prisustvo disfunkcije DK u HFpEF-u je nezavisan prediktor mortaliteta, što ga čini potencijalnom terapijskom metom (73, 74).

1.5.2.5. Fenotip mlađih osoba

Naučni dokazi sugerišu da mlađe osobe sa potvrđenom dijagnozom HFpEF-a imaju slične pritiske punjenja LK i prevalencu HMLK kao i starije osobe sa HFpEF-om, što do skoro nije primećeno. Stoga je nejasno da li ova fenogrupa obuhvata pacijente zaista HFpEF-om ili su to pacijenti sa nekardijalnim uzrocima dispneje. Ova hipoteza je podržana zapažanjem da ova fenogrupa ima najveću prevalencu pušenja i najviši nivo matriks metaloproteinaze 9 (MMP-9) među fenogrupama. MMP-9 je uključena u remodelovanje respiratornog trakta i povišena je kod pacijenata sa astmom i HOBP-om. Rezultati studije lečenja HFpEF-a spironolaktonom (TOPCAT, engl. *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure*

With an Aldosterone Antagonist) ističu važnost pažljive ehokardiografske procene i ispitivanja plućne funkcije prilikom procene mlađih pacijenata sa dispnejom za moguću dijagnozu HFpEF-a (Slika 3) (75).

	Geometrija LK	Krutost arterija	PVR	E/e'	NP	Drugi biomarkeri	Klinička prezentacija i komorbiditeti
P1 	Normalna 	↔	↔	↔	↔	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ MMP-9 • ↑ Sindekan 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Umereni simptomi • Pušenje • Plućne bolesti?
P2 	Koncentrično remodelovanje 	↑↑	↑↑	↑	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoprotegerin (kalcifikacija) • Biomarkeri urođenog imuniteta/ inflamacija • TIMP-4 	<ul style="list-style-type: none"> • HBI • ↑ LP • AF 
P3 	Koncentrična hipertrofija 	↑	↔	↑↑	↑↔	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamacija, TNF-alfa • Abnormalan intermedijeran metabolizam • Fibroza jetre • Bubrežna disfunkcija • ↑ Renin • Anglogeneza • Metabolizam minerala 	<ul style="list-style-type: none"> • Povoljan odgovor na Spironolakton • HBI • ↑ NYHA klasa • Depresija

Slika 3. Klinički fenotipi HFpEF-a i njihove karakteristike. Modifikovano od Cohen JB, et al. (76). P1, Fenotip mlađih; P2, Fenotipi starenja; P3, Fenotipi gojaznosti; PVR, Periferna vaskularna rezistencija; NP, Natriuretski peptidi; MMP-9, Matriks metaloproteinaza 9; TIMP-4, Tkivni inhibitor matriks metaloproteinaza 4; TNF-alfa, Faktor nekroze tumora alfa; HBI, Hronična bubrežna insuficijencija; LP, Leva pretkomora; AF, Atrijalna fibrilacija.

1.6. Prognoza i mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom

Prognoza HF se vremenom poboljšala, ali smrtnost ostaje visoka (10, 77). Celokupna prognoza je bolja u slučaju HFmrEF-a u poređenju sa HFrEF-om. Bitno je naglasiti da je tranzicija EF tokom vremena uobičajena pojava, te pacijenti koji progrediraju iz HFmrEF u HFrEF, imaju goru prognozu od onih koji ostanu stabilni ili se tranzicija desi u smeru poboljšanja EF.

Posle inicijalne dijagnoze, pacijenti sa HF se hospitalizuju u proseku jednom godišnje i interesantan je podatak da većina (63%) hospitalizacija su bile vezane za ne-KV uzroke. Studije više evropskih zemalja i Sjedinjenih Američkih Državama pokazale su da su stope hospitalizacija zbog HF dostigle vrhunac 1990ih godina i potom počele da padaju. Međutim, u skorašnjoj studiji u Velikoj Britaniji stope prvih hospitalizacija prilagođene za uzrast su porasle

na 28% za sveukupne i HF prijeme a na 42% za ne-KV prijeme. Ovakav porast stopa je veći kod žena, moguće zbog većeg procenta komorbiditeta. Rizici od hospitalizacije zbog HF su bili 1,5 puta veći kod pacijenata sa dijabetesom za razliku od kontrola. Atrijalna fibrilacija, veći BMI i glikozilirani hemoglobin (HbA1C), kao i niska eGFR su bitni prediktori hospitalizacije zbog HF. Usled rasta populacije, starenja i rastuće prevalence komorbiditeta, apsolutni broj hospitalizacije zbog HF se očekuje da značajno raste u budućnosti, čak i do 50% u narednih 25 godina (78-80).

U registru za HF Evropskog udruženja kardiologa (ESC-HF-LT registar, engl. *European Society of Cardiology Heart Failure Longterm registry*), jednogodišnji mortalitet je bio 23,6% za akutnu HF i 6,4% za hroničnu HF u 21 evropskoj zemlji između 2011. i 2013. godine (14). Između 2005. i 2009. godine u Sjedinjenim Američkim Državama, medijana preživljavanja primljenih pacijenata sa HF je bio 2,1 godina, a 5-godišnji mortalitet je bio 75,4%, pri čemu je među pacijentima sa CHF, u prvoj godini, KV smrt bila u 49% slučajeva primarni uzrok smrti na osnovu ESC-HF-LT registra.

1.6.1. Prognoza i mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom

Iako se preživljavanje kod HF_rEF pacijenata značajno poboljšalo tokom protekle decenije, prognoza pacijenata sa HF_pEF-om nije pokazala nikakvu značajnu promenu u istom vremenskom periodu uprkos upotrebi slične farmakoterapije. Godišnji mortalitet pacijenata sa HF_pEF-om u Sjedinjenim Američkim Državama je 8–12%. U velikoj opservacionoj studiji, 5-godišnja stopa preživljavanja pacijenata sa HF_pEF-om nakon hospitalizacije zbog HF bila je samo 35–40%. Nedostatak terapijskih strategija zasnovanih na dokazima može igrati ključnu ulogu u redukciji visokih stopa mortaliteta i morbiditeta kod HF_pEF-a (81).

Identifikovani su prognostički faktori kod pacijenata sa HF_pEF-om: Cistatin C (visok nivo u serumu daje lošiju prognozu) kao i povišen BNP, NT-proBNP, prisustvo dijabetesa, povišen faktor rasta 15 (GDF-15) (82).

U poređenju sa pacijentima sa HF_rEF-om, pacijenti sa HF_pE-om pokazuju niže nivoe BNP-a i NT-proBNP-a. Međutim, u oba slučaja, oni su važan prognostički faktor. Faktori kao što su smanjena komplijansa LK i remodelovanje DK takođe imaju prognostički značaj, pri čemu negativno utiču na prognozu (83). Drugi faktori koji pogoršavaju prognozu su koegzistencija KB, dijabetes melitusa i HBI (84).

Mortalitetna statistika na osnovu ESC-HF-LT registra uključujući 9.134 ambulantno lečenih bolesnika sa HF pokazala je da je jednogodišnji mortalitet kod HFpEF pacijenata bio 6,3% što je manje u odnosu na HFrEF (8,8%) i HFmrEF (7,6%). Peto-godišnji mortalitet, na osnovu podataka iz Sjedinjenih Američkih Država u periodu od 2005. do 2009. godine, kod HFpEF pacijenata je bio 75,7%, što se bitnije ne razikuje od mortaliteta druge dve kategorije HF (10).

Na osnovu ESC-HF-LT registra KV smrt je zastupljena u HFpEF kohorti sa 47%, što je manje u odnosu na HFrEF (53%) HFmrEF (50%), dok je smrt od drugih uzroka kod HFpEF pacijenata bila 20,1% što je takođe manje u odnosu na HFpEF (30,7%) i HFmrEF (27,8%).

Finansijsko opterećenje srčanom insuficijencijom globalnih zdravstvenih sistema i ekonomija je značajno, i verovatno će se povećati, obzirom da se očekuje porast prevalencije HF, prevashodno na račun HFpEF-a. Takođe, HFpEF će u budućnosti imati sve veći uticaj na troškove hospitalizacije u poređenju sa drugim fenotipovima HF, što se može objasniti i značajnijim prisustvom komorbiditeta u HFpEF-u. Budući da se predviđa da je HFpEF najčešći oblik HF u bliskoj budućnosti, glavni cilj će biti iznalaženje modela za pravovremeno postavljanje dijagnoze HFpEF-a kao i pronalaženje terapijskih modaliteta sa dokazanim benefitom na preživljavanje ovih bolesnika tokom narednih godina (10).

1.7. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije

Evropsko udruženje kardiologa (ESC, engl. *European Society of Cardiology*) je do sada objavilo niz preporuka za dijagnozu i lečenje HF, a poslednje preporuke su publikovane 2021. godine. Međutim, poslednjih godina je objavljeno više naučnih podataka koji se tiču dijagnostikovanja i medikamentne terapije HF, zbog čega je ESC i Udruženje za srčanu insuficijenciju Evropskog udruženja kardiologa (HFA/ESC, engl. *Heart Failure Association/European Society of cardiology*) svoju aktivnost usmerilo na implementaciju novih saznanja kroz publikaciju dokumenata u vidu preporuke eksperata, koje sadrže rezultate poslednjih kliničkih studija, praktične komentare i smernice budućih istraživanja, bez ponavljanja informacija koje su već objavljene u ESC/HFA preporukama 2021. godine.

Nove preporuke za dijagnozu i lečenje akutne i hronične HF su proistekle iz potrebe za agilnim, pravovremenim pristupom kada je u pitanju dijagnostika i terapija HF koja je u središtu ovih smernica i sve je više podržana naučnim dokazima na osnovu publikovanih studija a bez posebnog osvrta na prevenciju HF koja je predmet drugih preporuka ESC-a.

Osnovni principi HF su davno definisali HF kao klinički sindrom koji karakterišu tipični simptomi (gubitak daha, oticanje gležnjeva, malaksalost) koji može biti praćen kliničkim znacima (povišen jugularni venski pritisak, zastoje promene na plućima i periferni edemi) a u čijoj osnovi je strukturna i/ili funkcionalna abnormalnost srca koje uzrokuju smanjen srčani udarni volumen i/ili povišen intrakardijalni pritisak punjenja u mirovanju ili tokom napora.

Aktuelna terminologija koja se koristi za podelu HF je istorijska i bazirana na merenju EFLK, ali za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti i dodatne kriterijume (Tabela 3) (2).

Pacijenti sa ne-KV bolestima, npr. anemija, plućne, bubrežne bolesti, tireoidne ili hepatičke bolesti mogu imati simptome i znake vrlo slične onima u HF, ali u odsustvu srčane disfunkcije, te ne ispunjavaju kriterijume za HF. Međutim, ova patološka stanja mogu koegzistirati sa HF i pogoršavati sindrom HF.

Prema aktuelnim ESC preporukama za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane slabosti 2021, na inicijalnoj prezentaciji potrebno je detaljno uzeti anamnestičke podatke i obaviti fizički pregled pacijenta, kako bi identifikovali sve simptome i znakove srčane slabosti, sa napomenom da nekada znaci srčane slabosti ne moraju biti prisutni u ranim stadijumima bolesti (posebno HFpEF) i kod pacijenata sa optimalnom terapijom.

Tabela 3. Definicija i podela srčane insuficijencije.
Modifikovano od Thereza McD, et al. (2)

Tip HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterijumi	1	Simptomi ± Znaci ¹	Simptomi ± Znaci ¹	Simptomi ± Znaci ¹
	2	EFLK ≤40% ²	EFLK 41-49% ²	EFLK ≥50% ²
	3	/	/	Objektivni dokaz srčane strukturne ili funkcionalne abnormalnosti konzistentne sa prisustvom dijastolne disfunkcije LK ili povišenih pritisaka punjenja LK, uključujući i povišene natriuretske peptide ³

HF, Srčana insuficijencija; HFmrEF, Srčana insuficijencija sa umereno redukovanom ejakcionom frakcijom; HFpEF, Srčana insuficijencija sa očuvanom ejakcionom frakcijom; HFrEF, Srčana insuficijencija sa redukovanom ejakcionom frakcijom; LK, Leva komora; EFLK, Ejekciona frakcija leve komore. ¹Znaci ne moraju biti prisutni u ranim stadijumima HF (posebno HFpEF) i kod pacijenata sa optimalnom terapijom; ²Za dijagnozu HFmrEF, prisustvo drugih dokaza strukturne bolesti srca (npr. uvećana leva pretkomora, hipertrofija LK ili ehokardiografska merenja narušenog punjenja LK) čine dijagnozu verovatnijom; ³Za dijagnozu HFpEF, što je veći broj abnormalnosti prisutan, veća je verovatnoća HFpEF.

1.7.1. Medicinska istorija i fizički pregled

Uzimanje detaljne anamneze je veoma važno. Potrebno je dobiti podatke o svim simptomima i znacima koji upućuju na dijagnozu HF i identifikovati sve komorbiditete koji bi mogli da dovedu do pojave HF, koji su od značaja za progresiju bolesti i planiranje terapije. Bitno je **obratiti pažnju na one komorbiditete koji predisponiraju nastanak HFpEF-a** (diskutovano u poglavlju 1.4.1.), te ustanoviti da li bolesnik uzima bilo kakve lekove i obratiti pažnju na one sa potencijalnim neželjenim efektom na srčanu funkciju ((hemioterapija, tiazolidindioni, sredstva za redukciju apetita, određeni antidepresivi i antipsihotici (posebno uključujući klopazin), dekongestivi kao što je pseudoefedrin (zbog njegove sposobnosti da izazove tešku hipertenziju) i antiinflamatorni medikamenti kao što je antimalarijski hidroksihlorokin (retko povezan sa infiltrativnom kardiomiopatijom) i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)). Treba dobiti informacije o upotrebi biljnih lekova i dijetetskih suplemenata, potom eventualnog izlaganja toksinima, uključujući zloupotrebu alkohola ili droga. Podatak iz porodične anamneze o HF ili iznenadnoj srčanoj smrti je veoma važna kao i prisustvu komorbiditeta kod srodnika (85).

Simptomi HF mogu biti tipični i manje tipični. U tipične simptome za HF spadaju: kratak dah, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, smanjena tolerancija napora, umor, zamaranje, produženo vreme oporavka nakon napora i otok članaka. Manje tipični simptomi su: noćni kašalj, vizing, osećaj nadutosti, gubitak apetita, konfuznost (naročito kod starijih), depresija, palpitacije, vrtoglavice, sinkopa, bendopneja (2). **Najčešći simptomi i znaci u HFpEF-u jesu otežano disanje pri naporu (gušenje) (NYHA klasa II ili III) koje je visoko senzitivno za dijagnozu svih kategorija HF kao i HFpEF-a, ali je samo umereno specifično (oko 50%).** Pacijenti sa HFpEF-om često se žale na smanjenu toleranciju napora, brzu pojavu umora, osećaj ubrzanog srčanog rada na mali napor, kao i produžen period oporavka nakon fizičke aktivnosti. Kod starijih, gojaznih i dekonicioniranih osoba, pored navedenih simptoma i znakova možemo očekivati i pojavu perifernih edema, najčešće na stopalima i skočnim zglobovima (86).

Tipični znaci HF su: povišen jugularni venski pritisak, hepatojugularni refluks, treći srčani ton (ritam galopa), lateralno izmešten apikalni puls, dok su **manje tipični:** dobitak težini (>2 kg/nedeljno), gubitak u težini (u uznapredovaloj HF), gubitak tkiva (kaheksija), srčani šum, periferni edemi (članci, sakrum, skrotum), krepitacije, pleuralni izliv, tahikardija, nepravilan puls, tahipneja, Cheyne-Stokes-ovo disanje, hepatomegalija, ascit, hladni ekstremiteti,

oligurija, uzan pulsni pritisak. U HFpEF-u nema patognomičnog znaka, obzirom na blaži klinički tok bolesti, ali sa napredovanjem bolesti i znaci za HF su prisutniji (85).

1.7.2. Elektrokardiogram

Tipične promene u elektrokardiogramu (EKG) u HFpEF-u se odnose na HMLK (kao što je Sokolov-Lion indeks $\geq 3,5$ mV; znaci abnormalne repolarizacije u ST segmentu i T talasima) i/ili znaci dilatacije LP (povećana amplituda P talasa u D2 i V1 odvodima), ali **nema patognomoničnih znakova u EKG-u koji bi doprineli lakšoj dijagnozi HFpEF-a**. Takođe, možemo očekivati supraventrikularne poremećaje srčanog ritma (AF, supraventrikularne ekstrasistole); kod bolesnika sa KB možemo videti reudokovanu amplitudu R zubaca, patološke Q zubce i promene u ST segmentu i T talasima, a u fenotipu PH i znake plućne hipertenzije i hipertrofije miokarda DK (desna devijacija srčane električne osovine, dominantan R u V1 i dominantan S u V5 ili V6 odvodima, kao i P pulmonale) (87).

1.7.3. Biohumoralni markeri

Merenje NP se preporučuje, ako je dostupno. Plazma koncentracija BNP-a < 35 pg/mL, i NT-proBNP-a < 125 pg/mL čine dijagnozu HF malo verovatnom, tj ove vrednosti imaju visoku negativnu prediktivnu vrednost (NPV; 95–99%) za isključivanje bilo kakve HF. Glavni pokretač oslobađanja NP je visok krajnji dijastolni pritisak i zidni stres LK, koji je obrnuto proporcionalan debljini zida. Stoga je razumljivo da je odlična NPV NP-a posebno za HFrEF sa dilatiranom LK, ali ne nužno za HFpEF gde HMLK teži da normalizuje zidni stres. Kao posledica toga, postalo je jasno da do 20% pacijenata sa invazivno dokazanim HFpEF-om ima NP ispod ovih dijagnostičkih pragova, što predstavlja ograničenje za upotrebu NP u postavljanju dijagnoze HFpEF-a (88, 89).

Nivoi NP u cirkulaciji su veći u HFpEF-u u poređenju sa osobama bez HF, ali su niže nego kod pacijenata sa HFrEF-om. Karakteristika je da za bilo koji dati dijastolni pritisak punjenja LK kod pacijenata sa HFpEF-om, nivoi BNP-a su niži kod gojaznih pacijenata i veći kod žena, starijih osoba i pacijenata sa istovremenim plućnim bolestima (HOBP, PH, plućna embolija) i HBI. Predloženo je nekoliko metoda kako bi se omogućilo „podešavanje“ nivoa NP-a kao što je prilagođavanje za BMI: za svaki 1 kg/m^2 povećanje BMI iznad 25, NP nivoi opadaju za 4%. Pošto pacijenti sa HFpEF-om imaju manju šupljinu LK i deblje zidove LK,

njihov krajnji dijastolni zidni stres je mnogo niži nego kod HFrEF-a, čime je stimulans za sekreciju BNP-a manji. U proseku, pacijenti sa HFpEF-om sa akutnom dekompenzacijom imaju BNP vrednost od 100 do 500 pg/mL, u odnosu na 500 do 1500 pg/mL kod pacijenata sa HFrEF (77, 90).

1.7.4. Osnovne laboratorijske analize

Osnovna laboratorijska merenja su poželjna u dijagnostičkom sagledavanju svih pacijenata sa HF i podrazumevaju određivanje kompletne krvne slike (eritrociti, leukociti, hemoglobin, hematokrit, trombociti), elektroliti (natrijum, kalijum, magnezijum), gvožđe, kreatinin (eGFR), urea, mokraćna kiselina, glikemija, HbA1C, lipidni status, funkcionalni parametri jetre i štitaste žlezde. Ovo je potrebno kako bi se HF diferencirala od drugih patoloških stanja i pratili efekti terapije (2).

1.7.5. Ehokardiografija

Standardna ehokardiografija se preporučuje kao ključna dijagnostička metoda bez koje ne možemo odrediti kategoriju HF. Uz određivanje EF LK koja je mandatorna za klasifikaciju HF, ehokardiografija pruža informacije o drugim parametrima kao što su unutrašnji dijametri i volumeni svih srčanih šupljina, određivanje debljine zidova LK i DK, procena hipertrofije miokarda; procena regionalne kinetike zidova (što može sugerisati da je u osnovi HF koronarna bolest ili npr. Takotsubo sindrom ili miokarditis); funkcija DK, plućna hipertenzija; funkcija valvula i markeri dijastolne funkcije (91).

1.7.6. Radiografija grudnog koša

Rentgenski snimak grudnog koša se preporučuje u cilju procene drugih uzroka gušenja (HOBP, plućna fibroza, bronhijalna astma). Može takođe pružiti dodatne dokaze o HF (npr. plućna kongestija, pleuralni i perikardni izliv ili kardiomegalija). Kardiomegalija, odnosno uvećano, miopatsko srce je najčešće trouglasto i mlitavo. Svakako, njena primena može da ukaže na postojanje plućne kongestije i edema pluća, tako da može biti od značaja prilikom postavljanja dijagnoze stanja akutne HF (92).

1.8. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom

Prema aktuelnim preporukama ESC-a za dijagnozu i lečenje akutne i hronične HF 2021., HFpEF bolesnici su definisani na osnovu očuvane (EFLK $\geq 50\%$), uz dodatne dijagnostičke kriterijume koje je potrebno ispuniti:

1) simptomi i znaci HF, sa napomenom da ne moraju biti prisutni kod onih koji su lečeni diuretskom terapijom;

2) povišeni NP (BNP >35 pg/mL i/ili NT-proBNP >125 pg/mL za bolesnike u sinusnom ritmu; BNP >105 pg/mL i/ili NT-proBNP >365 pg/mL za bolesnike u AF)

3) dodatni ehokardiografski kriterijumi: objektivan dokaz strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti konzistentne sa prisustvom dijastolne disfunkcije LK/povećanog pritiska punjenja LK (Tabela 3) (2).

U ovim preporukama dijagnostički algoritam za postavljanje dijagnoze HFpEF je pojednostavljen, kako bi se olakšala šira klinička primenljivost, on sumira uobičajene ključne elemente prethodnih dijagnostičkih kriterijuma i podvlači značaj najčešće korišćenih varijabli koje su široko dostupne kliničarima (Tabela 4). Neke od ovih varijabli, posebno, veličina LP (indeks volumena >32 mL/m²), mitralna E brzina >90 cm/s, septalna e' brzina <9 cm/s, odnos E/e' >9 su se nedvosmisleno pokazali kao ključne tačke za porast rizika za KV mortalitet, što ističe njihovu vrednost (93). Ove preporuke su zato konzistentne sa konsenzus dokumentom HFA iz 2019. godine koji se tiče dijagnostikovanja HFpEF (*How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)*) (94) i ne predstavljaju novi algoritam ili dijagnostički skor, već pojednostavljen pristup.

U prisustvu AF, prag indeksa volumena LP (LAVi) je >40 mL/m². U slučaju da nema dovoljno parametara za potvrdu HFpEF dijagnoze, savetuje se dalja dijagnostika, tj izvođenje dijastolnog stres-ehokardiografskog testa koji je pozitivan ako je E/e' ≥ 15 ili brzina trikuspidne regurgitacije (TRV) >3.4 m/s (95). Globalni longitudinalni strejn (GLS, engl. *Global Longitudinal Strain*) $<16\%$ ima senzitivnost od 62% i specifičnost od 56% za dijagnozu HFpEF-a. Međutim i u ovim preporukama nema algoritma koji bi sa visokom senzitivnošću potvrdio dijagnozu HFpEF-a, već se govori samo o verovatnoći koja je varijabilna, i ističe se da što je veći broj objektivnih neinvazivnih markera povišenog pritiska punjenja LK, veća je verovatnoća dijagnoze HFpEF-a.

Tabela 4. Objektivni dokazi strukturnih, funkcionalnih i seroloških abnormalnosti srca konzistentnih sa prisustvom dijastolne disfunkcije leve komore ili povišenih pritisaka punjenja leve komore. Modifikovano od Thereza McD, et al (2).

PARAMETAR	PRAG	KOMENTAR
Indeks mase LV Relativna debljina zida	$\geq 95 \text{g/m}^2$ (žene) $\geq 115 \text{g/m}^2$ (muškarci) RWT > 0.42	Iako prisustvo koncentrično remodelovane LK ili hipertrofije podržava dijagnozu HFpEF, odsustvo hipertrofije LV je ne isključuje
LAVi	$> 34 \text{mL/m}^2$ (SR)	U odsustvu AF ili valvularne bolesti, uvećanje LP je odraz hronično povišenih pritisaka punjenja LK (u prisustvu AF, prag je $> 40 \text{mL/m}^2$)
E/e' odnos u miru	> 9	Senzitivnost 78%, specifičnost 59% za prisustvo HFpEF invazivnim stres-testom, iako raportirana preciznost varira. Više granične vrednosti od 13 imale su niže senzitivnost (46%), ali višu specifičnost (86%).
NT-proBNP BNP	> 125 (SR) ili > 365 (AF) pg/mL > 35 (SR) ili > 105 (AF) pg/mL	Do 20% pacijenata sa invazivno dokazanom HFpEF imaju NP ispod dijagnostičkih pragova, naročito u prisustvu gojaznosti.
Sistolni pritisak PA Brzina TR u miru	$> 35 \text{mmHg}$ $> 2.8 \text{m/s}$	Senzitivnost 54%, specifičnost 85% za prisustvo HFpEF invazivnim testiranjem.

AF, atrijalna fibrilacija; BNP, B-tip natriuretskog peptida; E/e'odnos, odnos brzine ranog punjenja LK i brzine rane relaksacije transmitralno mereno tkivnim Doppler-om; LAVi, Indeksiran volumen leve pretkomore; HFpEF, srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom; LP, leva pretkomora; LK, leva komora; NP, natriuretski peptid; NT-proBNP, N-terminalni pro-B-tip natriuretskog peptida; PA, plućna arterija; SR, sinus ritam; TR, trikuspidna regurgitacija. Napomena: Što je veći broj abnormalnosti priustno, veća je verovatnoća za HFpEF. Samo uobičajeno korišćeni indeksi su upotrebljeni u tabeli; za manje uobičajene konsultovati konsenzus dokument ESC/HFA (23, 94).

Upravo iz tog razloga, aktuelne ESC preporuke za dijagnozu o lečenje HF upućuju na dva skor sistema za postavljanje dijagnoze HFpEF-a: HFA-PEFF dijagnostički algoritam i H2FPEF skor sistem (koji će biti detaljno analizirani u daljem tekstu). Oba skor sistema suspektu HFpEF kvalifikuju nivoom srednje verovatnoće, te se uglavom predlaže dodatna dijagnostika. Takođe su u 2022. godini publikovana još dva dokumenta u vidu ekspertskog mišljenja koja se tiču procene DD sa predloženim novim algoritmom: 1) Dokument Evropskog udruženja za kardiovaskularni imidžing (EACVI, engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*) o primeni multimodalnog imidžinga kod pacijenata sa HFpEF-om (96); 2) Dokument HFA i Evropske asocijacije za preventivnu kardiologiju (EAPC, engl. *European Association of Preventive Cardiology*) koji govori o značaju kardiopulmonalnog testiranja u HFpEF dijagnostičkim algoritmima (97).

1.8.1. Metode vizualizacije i snimanja srčanih struktura u cilju postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom

1.8.1.1. Ehokardiografska evaluacija strukture i mase leve komore

Standardni ehokardiografski pregled bi treba uraditi kod svakog pacijenta koji se žali na nedostatak vazduha u naporu i kod koga postoji klinička sumnja na HF. Ekardiografija nam može pomoći u isključivanju alternativnih uzroka dispneje kao što su HFrEF, bolest srčanih zalistaka, primarna plućna hipertenzija ili postojanje perikardijalnog izliva.

Kvantifikacija LK obuhvata strukturna merenja (**veličina i masa LK**) i funkcionalne parametre (**globalna i regionalna sistolna funkcija LK i dijastolna funkcija LK**). Trenutno, veličina LK se lako dobija merenjem unutrašnjih dijametara šupljine LK na kraju dijastole i na kraju sistole u M-modu, ili bolje direktnim 2D merenjem. Informacije o strukturi i geometriji LK mogu se finalizirati dodavanjem kvantitativnih vrednosti mase LK i relativne debljine zida (septum i zadnji zid) - izvedenih iz merenja unutrašnjeg dijametara šupljine LK šupljine i debljine zida na krajnjoj dijastoli - što identifikuje hipertrofiju i remodelovanje LK (koncentrično ili ekscentrično). Ova merenja su spojena sa određivanjem 2D izvedenih volumena LK (end-dijastolnog (EDV) i end-sistolnog (ESV)) indeksiranih za površinu tela (BSA) i EF (98, 99).

Ako su i masa LK i relativna debljina zida (RWT, engl. *Relative Wall Thickness*) normalne, geometrija LK se smatra normalnom, a ako su oba povišena, postoji **koncentrična hipertrofija**. Kada je masa LK normalna i RWT povećana, po definiciji postoji **koncentrično remodelovanje**. I koncentrično remodelovanje i hipertrofija su povezani sa povećanim morbiditetom i mortalitetom. Obe ove abnormalne geometrije preovlađuju u HFpEF-u. Druga geometrija koja se češće javlja kod HFrEF je **ekscentrična hipertrofija**, definisana kao povećana masa LK sa normalnim RWT. Odsustvo hipertrofije miokarda ne isključuje dijagnozu HFpEF-a. U slučaju da je HMLK prisutna, njena senzitivnost za dijagnozu HFpEF-a je 26% ali je specifičnost velika 86% (23). Iako je ehokardiografija najčešće korišćena metoda za identifikaciju abnormalne geometrije LK, važno je naglasiti da srčana magnetna rezonanca (CMR, engl. *Cardiac Magnetic Resonance*) predstavlja zlatni standard za procenu mase LK i debljine zida, a pored toga, može se koristiti za evaluaciju fibroze miokarda. Važno je da povećana masa LK (po definiciji, a ne hipertrofija) takođe može biti posledica skladištenja i infiltrativnih bolesti, kao što je amiloidoza.

1.8.1.2. Ehokardiografska evaluacija sistolne funkcije leve komore

Ejekcionu frakciju leve komore treba meriti, a ne procenjivati, idealno na osnovu dvodimenzionalnih ili trodimenzionalnih slika. Prijavljene su samo male varijacije u normalnim rasponima za EF prema starosti, polu i etničkoj grupi, pa se preporučuje da se EFLK $\geq 50\%$ definiše kao „očuvana“ EF (94).

Strejn LK (engl. *strain*) održava naprezanje miokarda i izražava se u procentima (%). Postoji nekoliko tehnika za merenje miokardnog strejna ali se u kliničkoj praksi dominantno koristi metoda praćenja markera (ST, engl. *Spackle Tracking*) uz manje zastupljenu metodu praćenja brzina vektora (VVI, engl. *Vector Velocity Imaging*). Najrobusniji parametar deformacije miokarda LK je globalni longitudinalni strejn (GLS) za koji se pokazalo da je senzitivniji parametar sistolne disfunkcije od EFLK. GLS se izračunava kao prosek maksimalnog sistolnog uzdužnog naprezanja iz svih segmenata LV u apikalnim četvoro-, tro- i dvokomorskim presecima (99, 100).

U nedavnoj meta-analizi koja je uključivala 24 studije sa 2597 zdravih ispitanika, normalne vrednosti za GLS-a su se kretale od 15,9% do 22,1% (srednja vrednost 19,7%; 95% interval poverenja: 20,4–18,9%). Vrednosti GLS-a donekle zavise od proizvođača, ali GLS $< 16\%$ je marker smanjenje sistolne funkcije LK; GLS između 16% i 18% predstavlja granične vrednosti, a vrednosti 18-22% se smatraju normalnim. **Smanjeni GLS LK se nalazi u 50–60% HFpEF pacijenata** (91, 101).

Očigledno neslaganje između GLS i EFLK objašnjava se time što se EF uglavnom odnosi na cirkumferentno skraćivanje LK, dok GLS meri longitudinalno skraćivanje. Miofibrile koje su odgovorne za uzdužno skraćivanje nalaze se uglavnom u ranjivom subendokardijumu i stoga redukcija GLS-a uglavnom prethodi redukciji EFLK. Razlika je i izraženija, obzirom da hipertrofična LK ima tendenciju da ima malu šupljinu, a onda čak i mali udarni volumen rezultira normalnom ili supernormalnom EF. Ova geometrija je tipična za mnoge fenotipove HFpEF-a, i stoga GLS LK predstavlja bolji metod od EF za identifikaciju koegzistentne sistolne disfunkcije LK kod ovih pacijenata.

Pored EFLK, GLS treba rutinski meriti kod svih pacijenata kod kojih se procenjuje dijagnoza HFpEF-a; takođe postoje specifični fenotipovi gde GLS LK može uputiti na eventualnu etiologiju HFpEF-a, kao što je u srčanoj amiloidozi (102).

1.8.1.3. Ehokardiografska evaluacija dijastolne funkcije leve komore

Prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju (ASE, engl. *American Society of echocardiography*) i EACVI iz 2016. godine, kvantitativne informacije o dijastolnoj funkciji LK uključuju prevashodno određivanje odnosa talasa E/A (normalno 1-2) i vreme deceleracije E talasa (DTE; normalno 150-200 ms) koje se dobija na osnovu transmitralnog protoka primenom pulslog doplera. Pored ovih parametara možemo odrediti i izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT; normalno 50-100 ms) kao i trajanje A talasa (Adur). E talas odgovara fazi brzog punjenja LP, a A talas atrijalnoj kontrakciji (103).

Objasnenje za korišćenje mitralne E-brzine je da je njena veličina uglavnom određena razlikom transmitralnog pritiska. Prema tome, nizak E ($\leq 0,5$ m/s) sa niskim odnosom E/A-brzine ($\leq 0,8$) je u skladu sa normalnim ili niskim pritiskom LP, dok je visok E i visok E/A odnos ($\geq 2,0$) konzistentan sa visokim pritiskom LP (96).

Primenom tkivnog doplera (TDI, engl. *Tissue Doppler Imaging*) moguća je procena brzine ranog dijastolnog pokreta lateralnog i septalnog dela mitralnog anulusa, koja se označava sa (e') i on je mera relaksacije LK i progresivno se smanjuje sa napredovanjem DD (normalne vrednosti: e' septalno ≥ 7 cm/s i e' lateralno ≥ 10 cm/s). Takođe je poznato da se vrednost e' smanjuje sa godinama, tj da brzina E talasa opada a brzina A talasa raste sa starenjem. Sa godinama se DTE produžava (96).

Odnos E/ e' (normalno < 8) se takođe koristi za procenu dijastolne funkcije, tj. E/ e' indeks korelira sa krutošću LK i stepenom fibroze miokarda i manje se menja tokom godina. Takođe ima dijagnostički značaj kod izvođenja dijastolnog stres-ehokardiografskog testa (SET). Na njega ne utiče volumen krvi ali je pokazano da zavisi od debljine miokarda (104, 105).

U jednoj kohorti sa prevalencom HFpEF-a od 64%, senzitivnost septalne $e' < 7$ cm/s za dijagnozu HFpEF-a, bez prilagođavanja za godine i druge varijable, bila je 46%, dok je njena specifičnost bila 76%. Senzitivnost i specifičnost za postavljanje dijagnoze HFpEF-a, E/ $e' > 9$ bile su 78% i 59%, u poređenju sa 46% i 86% za E/ $e' > 13$ (23).

Objasnenje za uključivanje e' u mitralni E/ e' odnos je taj da je nizak e' u skladu sa sporom relaksacijom LK, što implicira povišeni minimalni dijastolni pritisak LK. Stoga, kada je mitralni E visok, a e' nizak, postoji tendencija da postoji visok gradijent transmitralnog pritiska na vrhu povišenog minimalnog pritiska LK, što implicira visok pritisak u LP. Veza između indeksa E/ e' i pritiska punjenja LK nije tako jaka kao što se mislilo i stoga ovaj indeks

ne bi trebalo da se koristi kao samostalni marker pritiska punjenja LK. Odnos E/e' manje zavisi od starosti, i što je važno, prosečan $E/e' > 14$ je veoma neuobičajen kod zdravih osoba, bez obzira na starost i ima visoku specifičnost za identifikaciju povećanog pritiska punjenja LK (106, 107).

Dalje, prema aktuelnim ASE/EACVI preporukama za procenu dijastolne funkcije LK iz 2016. godine i prema aktuelnim EACVI preporukama za multimodalni imidžing u HPpEF-u iz 2022. godine (96, 98), da bi u potpunosti evaluirali dijastolnu funkciju LK, potrebno je dati informaciju o LAVi (normalno maksimalan LAVi $\leq 34 \text{ mL/m}^2$) i brzini trikuspidne regurgitacije (TRV; $> 2,8 \text{ m/s}$ pokazatelj povišenog pritiska punjenja LK) odnosno sistolnog pritiska u plućnoj arteriji (PASP; $> 35 \text{ mmHg}$ pokazatelj povišenog pritiska punjenja LK) (94). LAVi indirektno korelira sa pritiskom punjenja LK i bolji je parametar remodelovanja leve pretkomore u odnosu na njen dijametar i površinu u različitim ehokardiografskim presecima. Međutim povezanost LAVi i pritiska punjenja LK je slaba te je preporuka da se ovaj parametar uvek kombinuje sa ostalim determinantama DD (96).

Senzitivnost i specifičnost LAVi ($> 30 \text{ mL/m}^2$) za postavljanje dijagnoze HFpEF je 70%, dok PASP ($> 35 \text{ mmHg}$) ima senzitivnost i specifičnost 26% i 86%. Povišeni PASP i smanjena funkcija DK su važni prediktori mortaliteta u HFpEF-u. Čak i umeren porast PASP može dovesti do povećane interakcije leve i desne komore, tj pomeranja ventrikularnog septuma ka šupljini LK, koji utiče na proces punjenja LK tokom dijastole. PASP $> 35 \text{ mmHg}$ razlikuje HFpEF od hipertenzivnih bolesnika i zdravih ispitanika. TRV $> 2,8 \text{ m/s}$ ukazuje na povećani PASP i indirektni je marker DD (108).

1.8.1.4. Ehokardiografska evaluacija morfologije i funkcije leve pretkomore

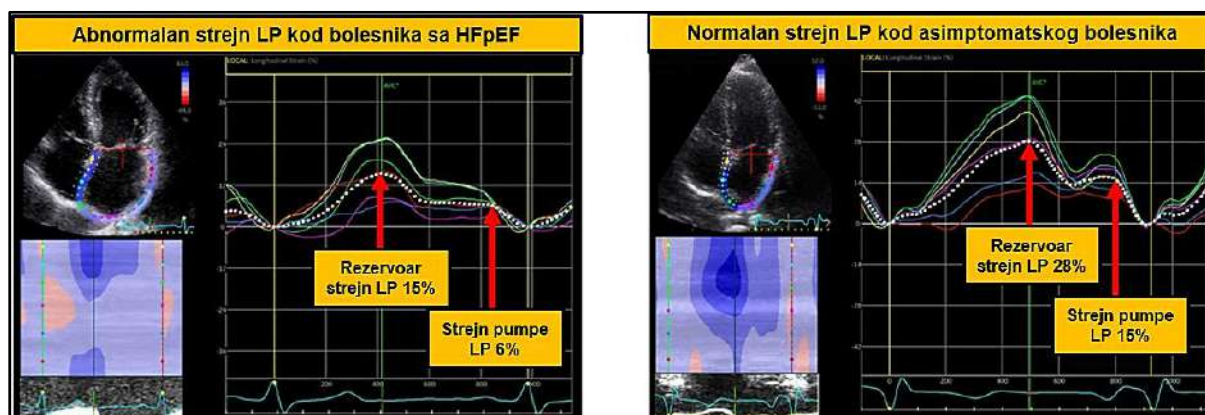
Predlaže se da procena veličine i funkcije LP ehokardiografijom može biti od značaja za postavljanje dijagnoze HFpEF-a. Gornja normalna granica za LAVi određena 2D ehokardiografijom je definisana kao 34 mL/m^2 . Međutim, približno 10% osoba sa na izgled zdravim srcem ima LAVi iznad 34 mL/m^2 , a 5% ima vrednosti koje prelaze 37 mL/m^2 .

Dilatirana LP je česta kod pacijenata sa HFpEF-om i povezana je sa povećanim KV rizikom i marker je povišenog pritiska punjenja LK. Maksimalni volumen LP je adekvatan parametar za procenu hroničnog efekta povećanog pritiska punjenja LK na LP. Međutim, LAVi ima ograničenja u otkrivanju ranog povećanja pritiska punjenja LK (tj. niska senzitivnost). Nedavni nalazi su pokazali je da kombinovanje LAVi sa osetljivim funkcionalnim parametrom

LP, kao što je rezervoar strejn LP, dovodi do značajnog povećanja stope detekcije dijastolnih promena LK i povišenog pritiska punjenja LK u odnosu na korišćenje samo LAVi kod pacijenata sa očuvanom EF. Povišeni pritisak punjenja LK se ogleda u smanjenju rezervoar strejna LP. Nedavne studije su pokazale da rezervoar strejn LP ima bolju korelaciju sa pritiskom punjenja LK nego LAVi. U skladu sa ovim, druge studije su pokazale da rezervoar strejn LP može otkriti dijastolne promene LK i povišen pritisak punjenja LK čak i kada je LAVi normalan (109-111).

Srednje vrednosti rezervoar strejna LP kod zdravih osoba su 47%, 41% i 36% u starosnim grupama 20–40, 40–60, odnosno ≥ 60 godina. Donja granica normalnog rezervoar strejna LP zavise od tip ehokardiografskog uređaja i uzrasta ispitanika, ali vrednosti < 19 –23% se smatraju abnormalno niskim (Slika 4). Optimalna granica za razlikovanje normalnog i povišenog punjenja LK pritisak je bio 18% za rezervoar strejn LP i 8% za strejn pumpne funkcije LP (plućni kapilarni uglavljeni pritisak ((PCWP, engl. *Pulmonary capillary wedge pressure*) > 12 mmHg definisan kao povišen)), i 16% i 6% kada se koristi PCWP ≥ 15 mmHg kao kriterijum za povišen pritisak punjenja LK. Za oba strejna LP korelacija sa pritiskom punjenja LK je bila najjača kod pacijenata sa smanjenom sistolnom funkcijom LK (112).

Važno je napomenuti da su visoke normalne vrednosti strejna pumpne funkcije LP ($> 14\%$) povezane sa normalnim pritiskom punjenja LK sa tačnošću od 92% kod pacijenata sa GLS LK $\geq 18\%$. Visoke normalne vrednosti strejna rezervoar funkcije LP ($> 24\%$) dobro koreliraju sa normalnim pritiskom punjenja LK. Kod HFpEF pacijenata ostaje da se prouči da li strejn LP pruža dodatnu dijagnostičku vrednost, i olakšava postavljanje dijagnoze kada se kombinuje sa drugim parametrima funkcije LK (109).



Slika 4. Strejn leve pretkomore kod bolesnika sa HFpEF-om i kod asimptomatskog bolesnika. Modifikovano od, Smiseth OA, et al. (96) LP, Leva pretkomora; HFpEF, Srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom.

1.8.1.5. Dijastolni stres-ehokardiografski test

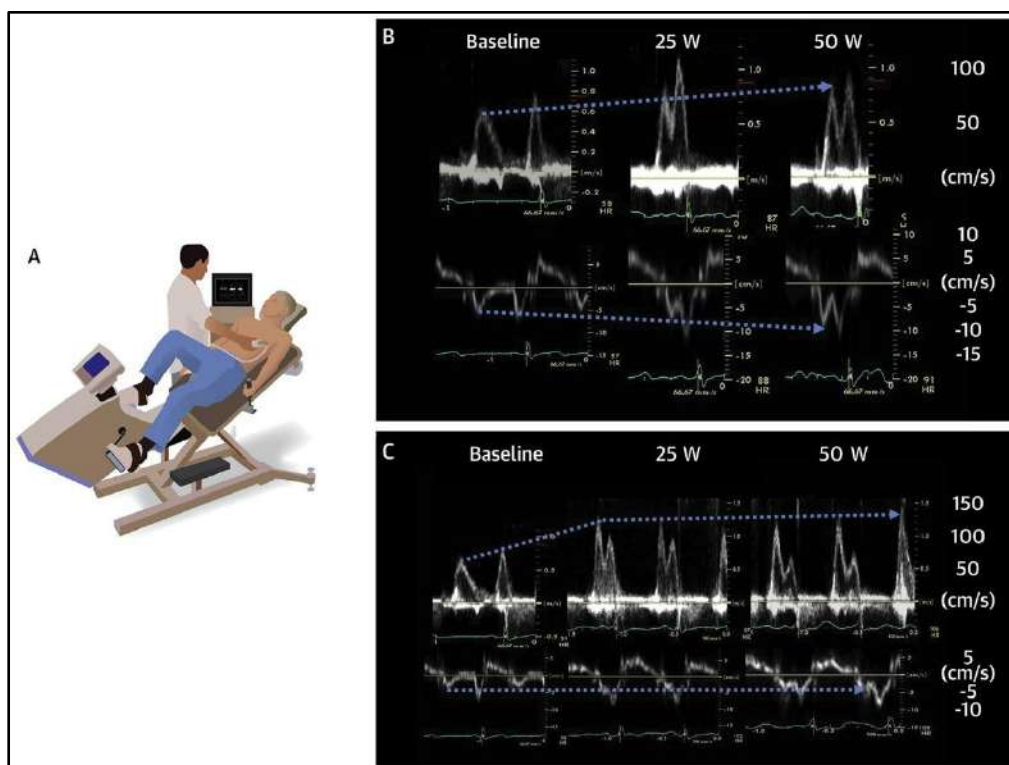
Tokom napora kod zdravih ljudi, pojačano odmotavanje LK i rana dijastolna sukucija održavaju ili povećavaju udarni volumen uprkos skraćenju vremena punjenja LK i bez povećanja pritiska punjenja LK. Kod pacijenata sa HFpEF-om, poremećena rana dijastolna relaksacija, narušena funkcija sukucije LK i loša komplijansa LK dovode do neadekvatnog povećanja udarnog volumena LK, povećanog pritiska punjenja LK i povećanog sistolnog pritiska u plućnoj arteriji (PASP) (113). Mnogi pacijenti sa HFpEF-om imaju simptome uglavnom pri naporu koji se obično pripisuju povećanju pritiska punjenja LK koji je potreban za održavanje adekvatnog udarnog i minutnog volumena, tj. povećanom sistolnom pritisku u plućnoj arteriji. Kod zdrave populacije, brzine E talasa i e' sa opterećenjem proporcionalno rastu, te odnos E/e' ostaje približno isti (98, 114, 115).

Trenutno ne postoje univerzalno prihvaćeni protokoli. Dijastolni stres test se izvodi na ergobiciklu u poluležećem položaju. EACVI i ASE preporučuju standardni protokol, počevši od 25 W sa brzinom okretanja pedala od 60 obrtaja/min, sa povećanjem opterećenja za 25 W svakih 3 min, dok pacijent ne dostigne svoje maksimalno predviđeno opterećenje i/ili maksimalni predviđeni broj otkucaja srca (220 - starost u godinama) i/ili ne razvije ograničavajuće simptome. Takođe se predlaže i blaži, tkz. ramp protokol (Cardiff-MEDIA), gde se počinje sa opterećenjem od 15W, sa postepenim povećanjem opterećenja od 5 W svakog minuta, do srčane frekvence od 100–110/min ili dok pacijent ne razvije ograničavajuće simptome. Nijedan od ovih protokola se nije pokazao boljim od drugog (Slika 5) (94, 96, 116).

Ehokardiografska merenja se obavljaju u miru, na svakom stepenu opterećenja, maksimalnom opterećenju i oporavku. Mere se dijastolne brzine transmitalnog protoka pulsним doplerom (E talas, A talas, DTE, IVRT), mitralnog anulusa tkivnim doplerom (e' septalno i lateralno) i TRV (PASP) kontinuiranim doplerom. Kod sumnje na KB, snimaju se i analiziraju i standardni ehokardiografski preseki LK radi procene kontraktilnosti (103, 117, 118).

Dijastolni stres test je indikovao kod bolesnika sa simptomima HF ili dispneje tokom napora, koja se ne može objasniti ehokardiografskim nalazom u miru. Najčešće su to bolesnici sa dijastolnom disfunkcijom po tipu usporene relaksacije i normalnim pritiskom LK u miru. Test ne treba raditi kod bolesnika sa već dokazanim povećanim pritiskom punjenja LK u miru.

Test je pozitivan ako tokom faze opterećenja dođe do promene više ispitivanih ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije, van normalnog opsega koji su inače definisani predloženim algoritmima za postavljanje dijagnoze HFpEF-a.



Slika 5. Dijastolni stres-ehokardiografski test. Modifikovano od, Ha JW et al (119). Prikaz dva bolesnika sa narušenom relaksacijom i istim vrednostima E/A i E/e' u miru. Panel B: postoji konkordantan porast brzina E talasa i brzine e', bez većih promena u indeksu E/e'. Panel C: primetan je porast brzine E talasa sa minimalnim promenama brzine e' što rezultuje značajnim porastom E/e' indeksa.

1.8.2. Kardio-pulmonalni test fizičkim opterećenjem

Submaksimalni ili simptomima limitirani kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (CPET) smatra se obaveznim testom kod svih HFpEF bolesnika sa dispnejom nejasne etiologije u čijoj osnovi mogu biti plućne bolesti (opstruktivna bolest pluća i intersticijalne bolesti pluća), odnosno plućna hipertenzija bilo koje etiologije.

Osnovni parametri koje treba beležiti i evaluirati tokom CPET-a, su: vršna potrošnja kiseonika (peak VO₂), koeficijent respiratorne razmene gasova (RER, VE/VCO₂ nagib), pragovi ventilacije (VAT ili AT1 i AT2) i oscilatorna ventilacija (EOV). Naravno, pored ovih parametara potrebno je beležiti i sve parametre koji se dobijaju tokom izvođenja standardnog TFO (97).

Kod HFpEF pacijenata, redukcija peak VO₂ je senzitivniji ali ne i specifičan parametar za razlikovanje dispneje u HFpEF od drugih nekardijalnih uzroka dispneje, osim pri veoma visokim i veoma niskim vrednostima. Naime, sa peak VO₂ <14 ml/kg/min, dijagnoza HFpEF-a je vrlo verovatna, dok je sa peak VO₂ >20 ml/kg/min dijagnoza HFpEF vrlo malo verovatna, a peak VO₂ u opsegu 14–20 ml/kg/min je potrebno dalje testiranje stres eho-kardiografskim testom (120).

1.8.3. Invazivno hemodinamsko ispitivanje desnog srca

Kateterizacija desnog srca je i dalje zlatni standard za dijagnozu plućne hipertenzije, za procenu težine bolesti, za određivanje prognoze i odgovora na primenjenu terapiju. Direktnim merenjem plućnog pritiska, a indirektno merenjem protoka, kateterizacija desnog srca omogućava određivanje prognostičkih markera kao što su pritisak u desnoj pretkomori, minutni volumen i srednji plućni arterijski pritisak (mPCWP). mPCWP (normalno <12 mmHg) u mirovanju ≥ 15 mmHg potvrđuje dijagnozu HFpEF-a. Međutim, normalni nivoi EDPLK ili mPCWP-a u mirovanju ne isključuju HFpEF. Postepeno povećanje PCWP-a tokom napora je tipičan hemodinamski odgovor u HFpEF-u, koji ukazuje da je dispneja pri naporu uglavnom srčanog porekla. Pacijenti sa peak PCWP ≥ 25 mmHg su klasifikovani kao oni sa HFpEF-om (121).

1.8.4. Koronarna angiografija

Koronarna angiografija je indikovana sa ciljem dalje evaluacije etiologije HFpEF-a, tj kod bolesnika sa HF i anginoznim tegobama, kod onih koji su imali TFO ili SET pozitivan na ishemiju miokarda, ili kod onih koji su preživeli srčani zastoj (122).

1.8.5. Srčana magnetna rezonanca

Magnetna rezonanca srca se smatra zlatnim standardom u proceni zapremine, mase i EF i leve i desne komore, jer omogućava precizno prikazivanje struktura i funkcije srca. Veoma je značajna kod bolesnika sa inflamatornim i infiltrativnim bolestima srca. Magnetna rezonanca bazirana na gadolinijumu kao kontrastnom sredstvu je veoma efikasna u određivanju

ishemijske i neishemijske etiologije HF. Primjenjuje se u dijagnostici oboljenja perikarda, tumora srca, kardiomiopatija i kompleksnih kongenitalnih srčanih mana (123).

1.8.6. Pozitron emisiona tomografija i scintigrafija srca

Pozitron emisiona tomografija i scintigrafija srca uz biopsiju miokarda desne ili leve komore, se koriste u ispitivanju specifične etiologije HFpEF-a, kao npr. srčane amiloidoze (94).

1.8.7. Plućni ultrazvuk

Primena plućnog ultrazvuka u evaluaciji plućne vaskularne kongestije je jedan od prioriteta inicijative „*Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging*” Italijansko udruženja za ehokardiografiju i KV imidžing i očekuje se što šira primena ove metode kod HFpEF pacijenata kako u miru tako i tokom dijastolnog SET-a (124).

Kod bolesnika sa dekompenzovanom srčanom insuficijencijom, postoji kaskada događaja, sa takozvanom plućnom kongestijom (intersticijalni i alveolarni edem), a nakon porasta PCWP (hemodinamska kongestija). I hemodinamska i plućna kongestija mogu biti prisutne u odsustvu znakova i simptoma HF a koji karakterišu kliničku kongestiju, koja obično prati prve dve navedene faze. Kod pacijenata sa HFpEF-om, plućna kongestija može biti povezana sa redistribucijom vode u plućima, obično bez variranja telesne težine. Nekoliko metoda se trenutno koristi za procenu plućnu kongestije, mada su one obično nedovoljno precizne (fizički pregled-stetoakustički nalaz), ili ograničene specifičnosti (rentgenografija srca i pluća, biotorakalna impedanca). Plućni ultrazvuk (LUS, engl. *Lung Ultrasound*, LUS) otvara nove mogućnosti kada je reč o proceni plućne kongestije, kako u miru tako i tokom fizičkog opterećenja. Postoji nekoliko modaliteta plućnog ultrazvuka za procenu skora B-linija (28 interkostalnih tačaka; evaluacija, 4, 6 ili 8 interkostalnih regija) , ali su svi komparabilni u proceni težine plućne vaskularne kongestije (125, 126).

Procena plućne kongestije kod HF pacijenata primenom LUS-a predstavlja jednostavnu i ponovljivu dijagnostičku metodu, koja je komplementarna transtorakalnoj ehokardiografiji. Tipični artefakti (B-line) mogu se videti primenom standardnih ehokardiografskih sonde, a vizualizuju se u antero-lateralnim regijama toraksa kao višestruki signali, nalik zraku lasera (takozvane komete) koji se pružaju od hiper ehoične pleuralne linije, i koje se pojavljuju

sinhrono sa respiracijama. Postoji povezanost nalaza B linija i drugih znakova plućne kongestije (tj. radiografskih, invazivnih kardioloških, ehokardiografskih i biohumoralnih) (127). Tokom fizičkog opterećenja može doći do iznenadnog pojavljivanja ili povećanja broja B linija kod HF pacijenata sa sistolnom disfunkcijom. Promena u broju B linija pre i nakon testa fizičkim opterećenjem takođe korelira značajno sa promenama PASP i E/e' kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom. Kada se B-linije pojave ili se njihov broj uveća tokom fizičkog opterećenja, nivoi srčanih peptida (BNP, NT-proBNP) i plućnih pritisaka (PASP) su veći, što je u vezi sa nepovoljnim ishodom tokom praćenja ovih bolesnika (128). Međutim, aktuelno je malo naučnih podataka o primenu plućnog ultrazvuka i promena skora B linija kod pacijenata sa HFpEF-om tokom fizičkog opterećenja. Takođe je u publikovanim radovima pokazano da skor B-linija tokom dijastolnog stres eho-kardiografskog testa dobro korelira sa parametrima DD LK, i da je nezavisni prediktor mortaliteta i rehospitalizacija zbog HF kod ovih pacijenata (128, 129).

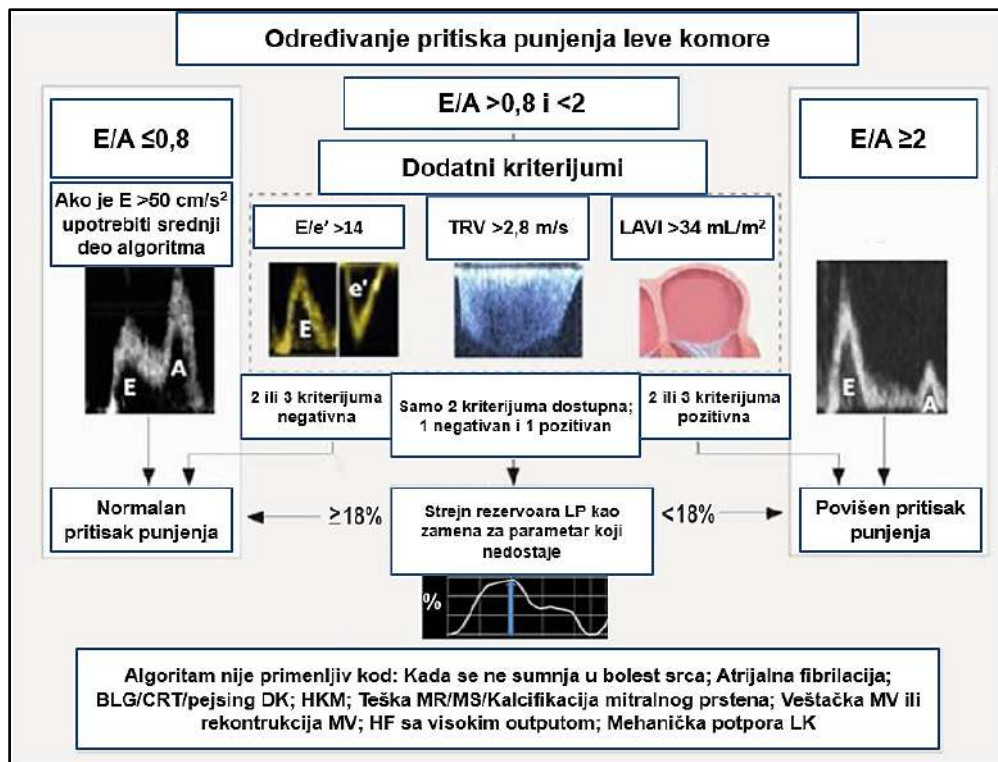
1.8.8. Dijagnostički algoritmi i skor sistemi za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom

1.8.8.1. Ehokardiografski dijagnostički algoritam dijastolne disfunkcije leve komore

Algoritam predložen od strane EACVI 2022. za procenu pritiska punjenja LK je ilustrovan na slici 6 (96). Algoritam počinje merenjem transmitralnih brzina punjenja LK. Ako je mitralni E <0,5 m/s i E/A ≤0,8, pritisak punjenja LK je verovatno normalan ili nizak, dok visoki E i E/A ≥ 2 ukazuju na povišen pritisak punjenja LK. Kada je mitralni E/A između 0,8 i 2,0, potrebni su dodatni kriterijumi za procenu pritiska punjenja LK, a to uključuje prosečan E/e' >14, TRV >2,8 m/s i LAVi >34 mL/m². Ako imamo 2 i više pozitivna kriterijuma iznad granične vrednosti, pritisak punjenja LK je najverovatnije povišen. Ako je 2 i više kriterijuma ispod granične vrednosti, pritisak punjenja LK je najverovatnije normalan.

Značaj ovog algoritma je u tome što dokazivanjem povišenog pritiska LK uz simptome i znake za HF, procenju EFLK ≥50%, i povišene NP iznad referentnih vrednosti, postavljamo dijagnozu HFpEF-a (96).

Određivanjem pritiska punjenja LK uz odnos E/A određujemo stepen DD: I stepen: E/A ≤0,8 uz snižen ili normalan pritisak punjenja LK; II stepen: E/A u opsegu >0,8 do <2 uz povišen pritisak punjenja LK; III stepen: E/A ≥2 uz povišen pritisak punjenja LK (96).



Slika 6. Algoritam za procenu pritiska punjenja leve komore. Modifikovano od, Smiseth OA, et al. (96). TRV, Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije; LAVI, indeks zapremine leve pretkomore; LP, Leva pretkomora; BLG, Blok leve grane; CRT, Resinhronizaciona terapija; DK, Desna komora; HKM, Hipertrofična kardiomiopatija; MR, Mitralna regurgitacija; MS, Mitralna stenoza; MV, Mitralna valvula; HF, Srčana insuficijencija; LK, Leva komora.

1.8.8.2. HFA PEFF dijagnostički algoritam

Evropska asocijacija za srčanu insuficijenciju i ESC su 2019. godine publikovali novi algoritam za postavljanje HFpEF dijagnoze (HFA-PEFF algoritam, Slika 7) (94).

Granične vrednosti ključnih neinvazivnih parametara DD često se zasnivaju na limitiranim naučnim podacima i ponekada mogu biti u nedijagnostičkom, tj srednjem opsegu. Ideja novog algoritma je da dijagnoza na osnovu neinvazivno dobijenih parametara i/ili eventualno isključivanje HFpEF ne zavisi od pojedinačnog parametra i njegovih mogućih graničnih vrednosti, već da kombinacija parametara izvedenih iz kliničkih, laboratorijskih i imidžing ispitivanja da značajno veću dijagnostičku moć algoritmu za postavljanje HFpEF dijagnoze. Jedan od takvih primera za postavljanje HFpEF dijagnoze je publikovan, a na osnovu retrospektivno analiziranih varijabli kao što su (starost >60 godina, gojaznost, atrijalna fibrilacija, lečenje ≥2 antihipertenzivna leka) i ehokardiografskih parametara [E/e' >9, PASP >35 mmHg (H2FPEF skor) (23).

Kao što je predloženo od strane HFA/ESC udruženja, algoritam prevashodno ima 4 dijagnostička nivoa (P, E, F1 i F2) (Slika 3).

Predviđeni koraci podrazumevaju klinički pregled bolesnika i dodatne dijagnostičke metode (ehokardiografija, biomarkeri srčane slabosti) kao i naprednije dijagnostičke procedure (dijastolni SET; invazivno hemodinamsko ispitivanje; srčani NMR i CT; genetsko testiranje) (Slika 6).

Nivo 1 (P) preporučuje uz pregled bolesnika (evaluacija simptoma i znakova HF), određivanje NP i standardnih laboratorijskih analiza, elektrokardiogram, rentgenografiju grudnog koša kao i izvođenje standardne ehokardiografije za procenu EFLK i dijametre LK. U ovom koraku je od 2022. predloženo i izvođenje CPET-a radi isključivanja nekardijalnih uzroka dispneje (97).

Nivo 2 (E) podrazumeva detaljna ehokardiografska merenja koja se tiču morfologije i funkcije LK i LP sa fokusom na dijastolnu funkciju LK. Ehokardiografski kriterijumi u predloženom HFA PEFF skor sistema podrazumevaju dva domena (funkcionalni i morfološki) i podeljeni su na velike i male kriterijume.

Funkcionalni domen podrazumeva određivanje velikih i malih kriterijuma:

Veliki kriterijumi: septalni $e' < 7$ cm/s ili lateralni $e' < 10$ cm/s (osobe starosti < 75 godina); septalni $e' < 5$ cm/s; ili lateralni $e' < 7$ cm/s (osobe starosti ≥ 75 godina) ili prosečan odnos $E/e' \geq 15$ ili $TRV > 2.8$ m/s ($PASP > 35$ mmHg).

Mali kriterijumi: prosečan $E/e' 9-14$ ili $GLS < 16\%$.

Morfološki domen podrazumeva određivanje velikih i malih kriterijuma:

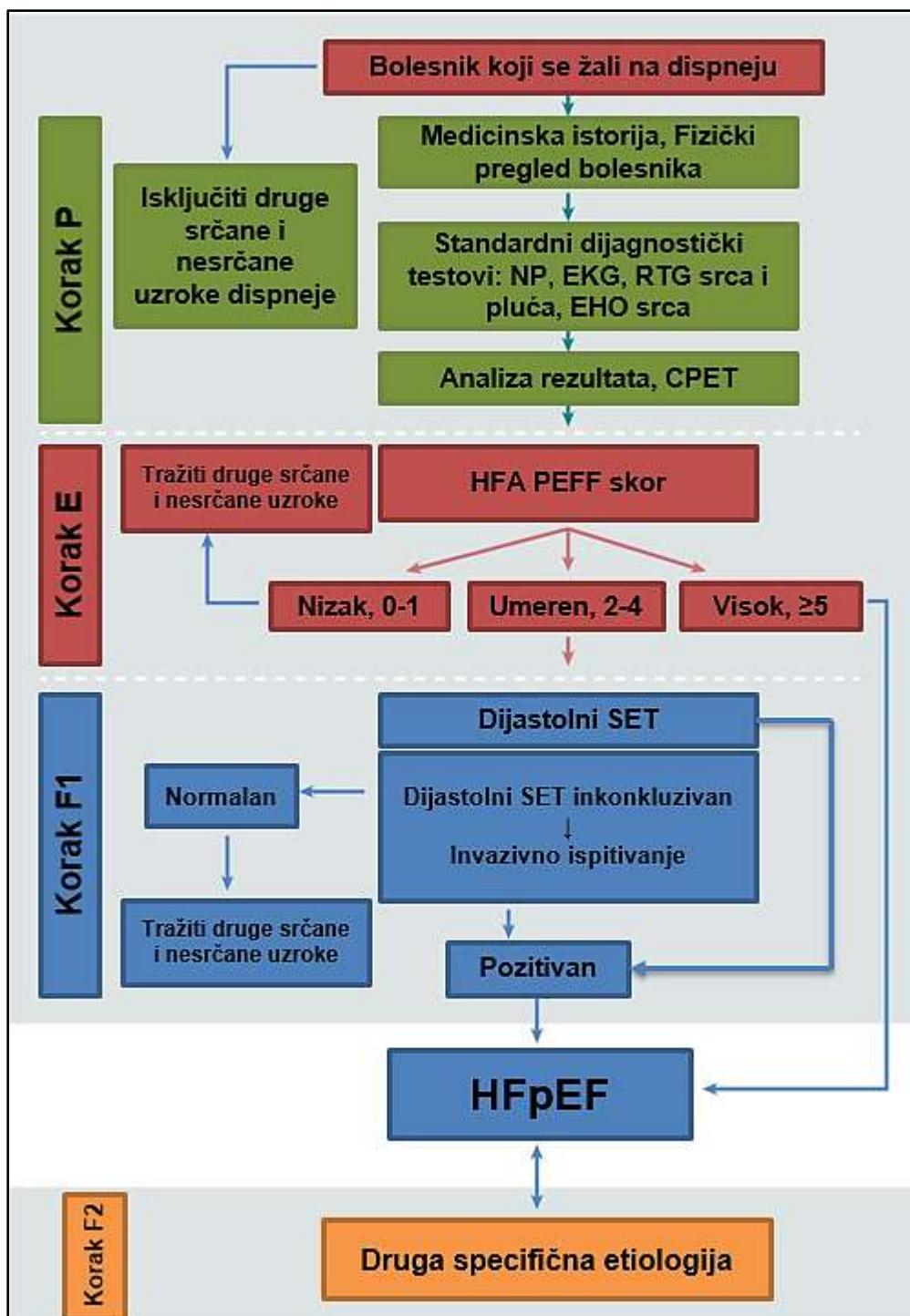
Veliki kriterijumi: ($LAV_i > 34$ mL/m² (sinusni ritam) ili $LAV_i > 40$ mL/m² (atrijalna fibrilacija)) ili $LVM_i \geq 149$ g/m² za muškarce ili ≥ 122 g/m² za žene uz $RWT > 0,42$.

Mali kriterijum: ($LAV_i 29-34$ mL/m² (sinusni ritam) ili $LAV_i 34-40$ mL/m² (atrijalna fibrilacija)) ili $LVM_i \geq 115$ g/m² za muškarce ili ≥ 95 g/m² za žene ili $RWT > 0,42$ ili debljina zida LK ≥ 12 mm.

Biomarkerski domen podrazumeva određivanje NP:

Veliki kriterijumi: $NT\text{-}proBNP > 220$ pg/mL ili $BNP > 80$ pg/mL (sinusni ritam); $NT\text{-}proBNP > 660$ pg/mL ili $BNP > 240$ pg/mL (atrijalna fibrilacija).

Mali kriterijumi: $NT\text{-}proBNP 125-220$ pg/mL ili $BNP 35-80$ pg/mL (sinusni ritam); $NT\text{-}proBNP 365-660$ pg/mL ili $BNP 105-240$ pg/mL (atrijalna fibrilacija).



Slika 7. HFA PEFF dijagnostički algoritam. Modifikovano od, Pieske B, et al. (94) NP, Natriuretski peptidi; EKG, Elektrokardiogram; RTG, rentgenografija; EHO, Ehokardiografija; CPET, Kardiopulmonalni stres test; SET, Stres eho-kardiografski test; HFpEF, Srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom.

Kod određivanja nivoa NP treba napomenuti da aktuelno nema precizno definisanih graničnih vrednosti i različite studije su koristile različite granične vrednosti. Ono što je konzistentno je da je nivo natriuretskih peptida 3–3,5 puta veći u AF u odnosu na sinusni ritam.

Kalkulacija i interpretacija HFA-PEFF skora (Slika 8). Kao što je već napomenuto predloženi skor sistem ima funkcionalni, morfološki i biomarkerski domen. Unutar svakog domena, veliki kriterijum donosi 2 poena, odnosno mali kriterijum 1 poen. Svaki domen može da doprinese maksimalno 2 poena, ako je to glavni kriterijum ili 1 poen ako nema velikog kriterijuma, ali je bilo koji od manjih kriterijuma prisutan. Ako je nekoliko glavnih kriterijuma u okviru jednog domena prisutno ovaj domen i dalje doprinosi 2 poena; odnosno 1 poen ako ima nekoliko manjih kriterijuma. Potrebno je naglasiti da veliki i mali kriterijumi nisu aditivni u okviru istog domena. Poeni su dodaju se samo kada potiču iz različitih domena.

Ukupan rezultat ≥ 5 poena smatra se dovoljnim za postavljanje HFpEF dijagnoze, dok se skor ≤ 1 poena smatra dovoljnim za isključivanje HFpEF dijagnoze. Rezultat 2–4 nas upućuje na dodatne korake (korak 3 (F1)).

Funkcionalno testiranje, dijastoli stres-ehokardiografski test. Funkcionalno testiranje je od velike važnosti kod bolesnika sa intermedijarnim vrednostima predloženog skor sistema. Dijastolni SET se smatra abnormalnim ako prosečni odnos E/e' pri maksimalnom opterećenju iznosi ≥ 15 (2 poena), sa ili bez TRV $> 3,4$ m/s. Samo povećanje TRV ne doprinosi skor sistemu, ali u sprezi sa navedenim porastom E/e' doprinosi skor sistemu sa 3 poena.

	Funkcionalni domen	Morfološki domen	NP domen (SR)	NP domen (AF)
Veliki kriterijumi	septalni e' < 7 cm/s ili lateralni e' < 10 cm/s ili prosečan E/e' ≥ 15 ili TRV > 2.8 m/s (PASP > 35 mmHg)	LAVi > 34 mL/m ² (SR) ili LAVi > 40 mL/m ² (AF) ili LVMI ≥ 149 g/m ² za muškarce ili ≥ 122 g/m ² za žene i RWT $> 0,42$.	NT-proBNP > 220 pg/mL ili BNP > 80 pg/mL	NT-proBNP > 660 pg/mL ili BNP > 240 pg/mL
Mali kriterijumi	prosečan E/e' 9–14 ili GLS $< 16\%$	LAVi 29–34 mL/m ² (SR) LAVi 34–40 mL/m ² (AF) ili LVMI ≥ 115 g/m ² za muškarce i ≥ 95 g/m ² za žene ili RWT $> 0,42$ ili debljina zida LK ≥ 12 mm.	NT-proBNP 125-220 pg/mL ili BNP 35-80 pg/mL	NT-proBNP 365-660 pg/mL ili BNP 105-240 pg/mL
Veliki kriterijumi: 2 poena	≥ 5 poena: HFpEF			
Mali kriterijumi: 1 poen	2-4 poena: Dijastolni stres eho-kardiografski test ili invazivno hemodinamsko ispitivanje			

Slika 8. Nivo 2 (E) u dijagnostičkom algoritmu HFA PEFF. Modifikovano od, Pieske B, et al. (94) TRV, Brzina trikuspidne regurgitacije; PASP, Sistolni pritisak u plućnoj arteriji; GLS, Globalni longitudinalni strejn; LAVi, indeksiran volumen leve pretkomore; LVMI, Indeksirana masa miokarda leve komore; RWT; Relativna debljina zida leve komore; LK, Leva komora; NT-proBNP, N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid; BNP, Moždani natriuretski peptid.

Invazivno hemodinamski ispitivanje i kateterizacija desnog srca je poslednji korak u predloženom algoritmu. Vrednost mPCWP ≥ 15 mmHg definitivno potvrđuje HFpEF

dijagnozu. Postoji i mogućnost merenja mPCWP tokom dijastolnog SET-a. Kod zdravih ispitanika vrednosti PCWP-a su bile manje od 25 mmHg. Porast PCWP više od 25 mmHg u naporu se smatra dovoljnim za definitivnu HFpEF dijagnozu.

Predloženi HFA PEFF algoritam za postavljanje HFpEF dijagnoze je testiran u različitim studijama i opservacionim kohortama, te je zaključeno da je njegova dijagnostička moć varijabilna. HFA PEFF skor suspektne HFpEF uglavnom kvalifikuje srednjom verovatnoćom, i potrebna je dodatna dijagnostika. Nadalje, u kliničkoj praksi nekada nisu dostupni svi dopunski dijagnostički testovi, što ograničava široku kliničku primenljivost skorova i pokazuje trenutnu dijagnostičku nesigurnost HFpEF-a (130, 131).

1.8.8.3. H2FPEF dijagnostički algoritam

Evropski udruženja kardiologa kao i Evropska asocijacija za srčanu insuficijenciju pored pomenutog HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze (94), upućuju i na korišćenje H2FPEF skora, koji je osmislio kardiolog klinike Mejo, Yogesh NV Reddy (2018. godine) inače specijalista iz oblasti HF.

Prevashodno je analiziran opsežan panel brojnih kliničkih i ehokardiografskih varijabli u univarijabilnoj analizi. Varijable koje su značajno bile povezane sa HFpEF-om su naknadno uključene u multivarijabilni model. U multivarijabilnom modelu, 6 varijabli je ostalo povezano sa HFpEF-om i dobilo je rezultat proporcionalan snazi njihove odgovarajuće asocijacije. Na osnovu ovih rezultata je formiran H2FPEF algoritam čiji je skor u rasponu od 0 do 9. Sa rezultatom ≥ 6 , HFpEF je dijagnostikovano sa verovatnoćom $\geq 90\%$ (Slika 9) (23).

Treba napomenuti da u ovom dijagnostičkom skor, koji je prevashodni klinički, varijable koje se nisu izdvojile kao bitne za postavljanje HFpEF dijagnoze jesu: ženski pol, LAVi $>30\text{mL/m}^2$ i NT-proBNP.

Obzirom da predloženi algoritmi imaju veći broj varijabli, moguće je redefinisavanje graničnih vrednosti svih ehokardiografskih komponenti DD te su potrebna nova istraživanja i njihova dalja potvrda. Prognostički značaj (rehospitalizacije zbog akutizacije HF, KV mortalitet) svake varijable DD nije precizno definisan, što ostavlja prostora novim istraživanjima. Takođe, iznalaženje novih neinvazivnih ehokardiografskih indeksa koji bi bolje korelirali sa pritiskom punjenja LK se nameće kao neminovnost.

	Klinička varijabla	Vrednost	Poeni
H2	Gojazni	BMI >30 kg/m ²	2
	Hipertenzija	2 ili više antihipertenzivna leka	1
F	Atrijalna fibrilacija	Paroksizmalna ili perzistentna	3
P	Plućna hipertenzija	PASP >35 mmHg	1
E	Starije osobe	Stariji >60 godina	1
F	Pritisak punjenja LK	E/e' >9	1
H2FPEF skor			Zbir 0-9

Ukupno poena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
Verovatnoća za HFpEF	0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 0.95

Slika 9. H2FPEF dijagnostički skor za postavljanje HFpEF dijagnoze. Modifikovano od Redd YNV, et al. (23). LK, Leva komora; BMI, indeks mase tela; PASP, Sistolni pritisak u plućnoj arteriji; HFpEF, Srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom.

II RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Radna hipoteza istraživanja

Na osnovu do sada prikazanih i analiziranih podataka iz literature o dijagnostikovanju i uticaju različitih ehokardiografskih parametara na predviđanje toka i ishoda srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom, postavljena je naučna hipoteza:

Funkcija leve komore i leve prekomore procenjena ehokardiografskom metodom analize miokardne deformacije (VVI, engl. *Vector Velocity Imaging*) i evaluacija dobijenih ehokardiografskih parametara i njihovih promena tokom dijastolnog stres eho-kardiografskog testa imaju prednost u identifikaciji i prognozi bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom, u odnosu na standardne ehokardiografske parametre dijastolne funkcije leve komore.

2.2. Ciljevi istraživanja

- Utvrditi parametre standardne 2D ehokardiografije (end-dijastolni i end-sistolni dijametar leve komore, EDD i ESD; end-dijastolni i end-sistolni volumen leve komore, EDV i ESV; debljinu septuma i zadnjeg zida, IVS i ZZ; ejectionu frakciju leve komore, EF LK; indeksiranu masu miokarda, LVMI; relativnu debljinu zida leve komore, RWT; dijametre leve pretkomore i desne komore) u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejectionom frakcijom i uporediti ih sa ehokardiografskim parametrima kod zdravih ispitanika.
- Utvrditi parametre dijastolne funkcije leve komore (E i A talas; indeks E/A; lateralni i septalni e'); indeks E/e'; indeksiran volumen leve pretkomore, LAVi; maksimalnu brzinu trikuspidne regurgitacije, TRV; vreme deceleracije E talasa, DTE; vreme izovolumenske relaksacije leve komore, IVRT; u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejectionom frakcijom i uporediti ih sa ehokardiografskim parametrima kod zdravih ispitanika.
- Utvrditi parametre VVI ehokardiografije leve komore (globalni longitudinalni strejn leve komore, GLS LK; brzina strejna leve komore u sistoli, SRs LK; brzina strejna leve komore tokom izovolumenske relaksacije leve komore, SRivr; brzina strejna leve komore tokom rane dijastole, SRe; brzina strejna leve komore tokom kasne dijastole, SRa) u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejectionom frakcijom i uporediti ih sa ehokardiografskim parametrima kod zdravih ispitanika.
- Utvrditi parametre VVI ehokardiografije leve pretkomore (strejn leve pretkomore u fazi rezervoara, LASr; strejn leve pretkomore u fazi provodnika, LAScd; strejn leve pretkomore u fazi pumpe, LASct) u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejectionom frakcijom i uporediti ih sa ehokardiografskim parametrima kod zdravih ispitanika.
- Utvrditi ehokardiografske indekse (E/SRs LK; E/SRivr i E/SRe) u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejectionom frakcijom i uporediti ih sa ehokardiografskim parametrima kod zdravih ispitanika.
- Primenom plućnog ultrazvuka odrediti skor B-linija u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejectionom frakcijom i uporediti ih sa vrednostima kod zdravih ispitanika.

-
- Utvrditi stepen povezanosti ispitivanih standardnih 2D, novih VVI ehokardiografskih parametara i skora B-linija u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom.
 - Utvrditi stepen povezanosti ispitivanih parametara dijastolne funkcije leve komore i novih VVI ehokardiografskih parametara kao i skora B-linija u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom.
 - Utvrditi plazmatsku koncentraciju moždanog natriuretskog peptida (BNP) kao i promene u koncentraciji tokom dijastolnog stres eho-kardiografskog testa u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom i uporediti ih sa vrednostima kod zdravih ispitanika.
 - Utvrditi i analizirati promene svih navedenih standardnih 2D i VVI ehokardiografskih parametara kao i skora B-linija tokom dijastolnog stres eho-kardiografskog testa u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom i uporediti ih sa vrednostima kod zdravih ispitanika.
 - Analizirati odnos ispitivanih varijabli i njihovih promena tokom dijastolnog stres eho-kardiografskog testa (BNP, svi standardni 2D i VVI ehokardiografski parametri, skor B-linija) u odnosu na ishod (kardiovaskularna smrt), tokom perioda praćenja pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom.
 - Odrediti skor HFA PEF algorithma i odrediti njegovu senzitivnost i specifičnost za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom.
 - Skoru HFA PEF dodati kliničke i nove ehokardiografske parametre i laboratorijske varijable i utvrditi da li utiču na povećanje senzitivnost i specifičnost za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom.
 - Ustanoviti koji se od ispitivanih varijabli (BNP, svi standardni 2D i VVI ehokardiografski parametri, HFA PEF skor, skor B-linija) izdvajaju kao nezavisni prediktori budućih neželjenih KV događaja (kardiovaskularna smrt).

III ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Karakteristike ispitanika i dizajn studije

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, Klinika za kardiovaskularne bolesti, u periodu od decembra 2019. do decembra 2021. godine i dizajnirano je kao randomizovana, otvorena, kontrolisana prospektivna studija. U istraživanje je uključeno 150 ispitanika, oba pola, starijih od 18 godina. Od ukupnog broja uključenih ispitanika, 110 je činilo kliničku (HFpEF) grupu, sa HFpEF dijagnozom (prema smernicama ESC/HFA za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije, 2016. godina (4)) i 40 ispitanika kontrolnu grupu (zdravi ispitanici, sličnih polnih i starosnih karakteristika kao i klinička grupa).

Svi učesnici studije, pre uključivanja u istraživanje, bili su upućeni u svrhu ispitivanja i pre izvođenja bilo koje metode su potpisali informisani pristanak. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu i od strane Etičkog odbora Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom poštujući pravila dobre kliničke prakse.

Svi ispitanici HFpEF grupe su prethodno bi hospitalizovani i lečeni u Institutu za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, Klinika za kardiovaskularne bolesti, sa simptomima i znacima AHF. Dijagnoza akutne srčane dekompenzacije je postavljena na prijemu prema ESC/HFA preporukama za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije 2016., a prilikom otpusta iz bolnice dijagnoza HF morala je biti potvrđena. Bolesnici su tokom i nakon hospitalizacije bili lečeni adekvatnom medikamentnom terapijom za HF, u skladu sa aktuelnim preporukama (4).

Svi ispitanici sa postavljenom dijagnozom HF, bili su uključeni u studiju nakon 6-8 nedelja od indeksnog događaja, u stanju kompenzovane HF. Nakon potpisivanja informativnog pristanka i kliničkog pregleda ispitanika, uzorkovana je krv za planirane laboratorijske analize, određivanja je SF i KP i urađen je 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Nakon pregleda svi ispitanici su bili podvrgnuti dijastolnom SET-u, u poluležećem položaju, na ergometar biciklu. Ehokardiografski pregled i plućni ultrazvuk će biti urađeni: 1) na početku dijastolnog SET-a; 2) pri SF >100-110 otkucaja/min ili pri pojavi ograničavajućih simptoma (zamor, gušenje, bol

u grudima); 3) u odmoru, 15 minuta nakon završetka faze opterećenja, tj prema predviđenom planu i metodologiji studije. Nakon završetka faze opterećenja uzorkovana je krv ispitanika za određivanje BNP-a. Svi ispitanici, HFpEF i kontrolna grupa, su telefonski kontaktirani na 3, 6, 9 i 12 meseci, i beležili su se neželjeni KV događaji (rehospitalizacije zbog HF, KV smrt).

3.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju

- 1) Pacijenti, oba pola, stariji od 18 godina;
- 2) Postavljena dijagnoza HFpEF-a prema smernicama ESC/HFA za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije, 2016., kod pacijenata koji su lečeni u Institutu za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“ (4);
- 3) Pismena saglasnost za učešće u studiji.

3.3. Kriterijumi za neuključivanje u studiju

- 1) Akutni koronarni događaj unutar šest meseci pre indeksne hospitalizacije; ehokardiografski potvrđeni segmentni ispadi u kontraktilnosti LK;
- 2) Atrijalna fibrilacija u vreme izvođenja dijastolnog SET-a;
- 3) Hemodinamska nestabilnost ispitanika (funkcionalni i/ili klinički znaci dekompenzovane HF);
- 4) Bolest aortnog, mitralnog ili trikuspidnog zalistka teškog stepena prema aktuelnim ehokardiografskim preporukama (132); biološka ili mehanička veštačka mitralna i/ili aortna valvula; izražena kalcifikacija mitralnog prstena; hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija (133); implantiran pacemaker (PM), implantabilni kardioverter defibrilator (ICD) i resinhronizaciona terapija (CRT); perikardni izliv;
- 5) Ehokardiografski verifikovani izraženi paradokсни pokreti interventrikularnog septuma (engl. *septal flashing*) koji se najčešće registruju kod blok leve grane Hisovog snopa (BLG) i bloka desne grane Hisovog snopa (BDG) sa širinom QRS kompleksa >150 ms (134). Pacijenti kod kojih postoji neki od navedenih poremećaja sprovođenja ali ne uzrokuje izražene paradokсне pokrete interventrikularnog septuma su uključeni u studiju;
- 6) Loša ehokardiografska vizuelizacija koja značajno tehnički otežav pregled i uzrokuje nepreciznost merenja;

-
- 7) Akutne i/ili hronične inflamatorne bolesti drugih organskih sistema; infektivne bolesti; anemija težeg stepena (Hgb <80 g/L za oba pola) (135); bubrežna insuficijencija IV i V stadijuma (eGFR <30 mL/min/1,73m²) (136);
 - 8) Pacijenti sa prebolelim moždani udarom u prethodna 3 meseca; dokazana maligna bolest bilo koje lokalizacije; neurološko ili ortopedsko ograničenja za izvođenje dijastolnog SET-a;
 - 9) Pacijenti sa ozbiljnim psihijatrijskim oboljenjima; pacijenti sa istorijom zloupotrebe droga ili alkohola; trudnoća;
 - 10) Pacijenti koji nisu potpisali pisani pristanak za učešće u studiji.

3.4. Dijagnoza srčane insuficijencije

Dijagnoza HFpEF-a je postavljena prema smernicama ESC/HFA za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije (2016. godina) (4). To podrazumeva ispunjavanje sledećih kriterijuma:

- 1) Prisustvo simptoma i/ili znakova HF (znaci i simptomi ne moraju biti prisutni u ranim fazama HF ili kod pacijenata lečenih diureticima);
- 2) EF LK $\geq 50\%$, mereno ehokardiografski;
- 3) Povišeni nivoi NP (BNP >35 pg/mL i/ili NTproBNP >125 pg/mL);
- 4) Najmanje jedan dodatni kriterijum: relevantna strukturna bolest srca (LAVi >34 mL/m² ili indeks mase LK (LVMi) ≥ 115 g/m² za muškarce i ≥ 95 g/m² za žene) ili dokazana DD LK (E/e' ≥ 13 ili prosečan e' <9cm/s). U slučaju da je rezultat inkonkluzivan, predlaže se izvođenje SET-a koji se preporučuje kod pacijenata sa dispnejom nejasne etiologije i DD I stepena u miru. Test je pozitivan ako su zadovoljena 3 kriterijuma: E/e' >14 ili septalni E/e' >15, TRV >2,8 m/s i septalni e' <7cm/s (4, 98).

3.5. Grupisanje ispitanika

Za potrebe statističke analize, upoređivani su svi ispitivani parametri između kliničke (HFpEF) grupe i grupe zdravih ispitanika, a nakon perioda praćenja, klinička HFpEF grupa je podeljena prema smrtnom ishodu.

3.6. Metode ispitivanja

Nakon potpisivanja informativnog pristanka i uključivanja ispitanika u istraživanje uzeti su anamnestički podaci, urađen je fizički pregled ispitanika, EKG, laboratorijske analize, a potom je izvođen dijastolni SET. Nakon završetka dijastalnog SET-a, svi ispitanici, HFpEF i kontrolna grupa, su telefonski kontaktirani na 3, 6, 9 i 12 meseci, i beležili su se neželjeni KV događaji (rehospitalizacije zbog HF, KV smrt).

3.6.1. Anamnestički podaci i klinički pregled ispitanika

Detaljni anamnestički podaci uzimani su prema protokolu istraživanja, direktno od bolesnika i iz njihovih istorija bolesti i medicinskih nalaza. Anamnestički su dobijeni podaci o starosti ispitanika, polu, vremenu pojave prvih simptoma i znakova srčane slabosti, broju prethodnih hospitalizacija, glavnim tegobama, faktorima rizika za KV bolesti, podatke o ranijim kardiovaskularnim bolestima (infarkt srca, hirurška revaskularizacija srca, ranija perkutana koronarna intervencija, druge kardiohirurške operacije, implantiran ICD-CRT, prisustvu drugih značajnih komorbiditeta (cerebrovaskularni inzult, hronična bubrežna slabost, anemija, hiperurikemija, periferna arterijska bolest, insuficijencija jetre, bolesti štitne žlezde, maligne bolesti i dr.). Zabeleženi su podaci o životnim navikama ispitanika (pušački status, upražnjavanje fizičke aktivnosti). Iz medicinske dokumentacije je zabeležna kompletna medikamentna terapija ispitanika.

3.6.2. Analiza prisustva faktora rizika

Analizirano je prisustvo promenljivih i nepromenljivih faktora rizika za KV bolesti.

Hipertenzija je definisana prema aktuelnim preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju, na osnovu anamnestičkih podataka i medicinske dokumentacije, tj. izmerenih vrednosti SKP ≥ 140 mmHg i/ili DKP ≥ 90 mmHg i/ili na osnovu uzimanja antihipertenzivnih lekova (137).

Hiperlipidemija je definisana prema aktuelnim Evropskim preporukama za primarnu prevenciju KV bolesti i terapiju hiperlipidemija, tj. vrednostima LDL holesterola $> 2,6$ mmol/l i/ili triglicerida $> 1,7$ mmol/l i/ili uzimanjem hipolipemijske terapije (138, 139).

Prisustvo **dijabetes melitusa** je definisano prema aktuelnim preporukama Američkog udruženja za dijabetes i potvrđeno na osnovu anamnestičkih podataka, medicinske dokumentacije, izmerenih povišenih vrednosti glikemije našte, ili uzimanja oralnih hipoglikemika ili insulinske terapije (140).

Hiperurikemija je definisana prema aktuelnom ekspertskom dokumentu ESC-a kao vrednosti mokraćne kiseline $>420 \mu\text{mol/L}$ kod muškaraca ili $>360 \mu\text{mol/L}$ kod žena i/ili uzimanje urikostatika (141).

Hronična bubrežna slabost je definisana prema aktuelnim KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) preporukama i definisana kao $\text{eGFR} <60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (136).

Anemija je definisana prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*) prema vrednostima hemoglobina (Hgb) $<130 \text{ g/L}$ za muškarce i $<120 \text{ g/L}$ za žene (135).

Fizička neaktivnost je definisana prema aktuelnim ESC smernicama za primarnu prevenciju KV bolesti i sportsku kardiologiju, i podrazumeva neupražnjavanje fizičke aktivnosti u trajanju 150-300 minuta (5-7 dana u nedelji) umerenog inteziteta (brzi hod koji ne izaziva tegobe) (138, 142).

Analizom medicinske dokumentacije zabeleženo je prisustvo: HOBP-a, depresivno-anksioznog sindroma, prisustvo KB kod bliskih srodnika, KB u ličnoj anamnezi, prisustvo ventrikularnih i supraventrikularnih poremećaja srčanog ritma, paroksizmalna AF, prethodne hospitalizacija zbog HF ili drugih kardioloških razloga, pušački status.

3.6.3. Fizički pregled ispitanika i antropometrijska merenja

Sledeći znaci i simptomi srčane kongestije su bili procenjeni kliničkim pregledom ispitanika: zastoje promene na plućima - krepitacije, edem potkolenica, procenjivana je NYHA klasa, pulsacije jugularnih vena. Što se tiče zastoje promena na plućima i edema potkolenica, fizički pregled se smatrao pozitivnim ako su prisutne i najmanje promene: pojava krepitacija na plućima čak i unilaterno, kao i minimalni otok skočnih zglobova.

Procenjivana je NYHA klasa ispitanika, na osnovu koje su kategorisani kao NYHA klasa I-IV prema aktuelnim preporukama za HF (Poglavlje 1.2.) (5).

Antropometrijska merenja su obuhvatila merenje telesne težine (TT, cm) i telesne visine (TV, kg) kod svih ispitanika, da bi se dobio uvid u stanje njihove uhranjenosti/gojaznosti.

Merenje TT i TV je urađeno nakon fizičkog pregleda ispitanika, u laganoj odeći, nakon lakšeg obroka, bez obuće, na elektronskoj vagi sa visinometrom, marke *Shollex, Srbija*. Izračunavanje BMI (kg/m^2) vršeno je kao količnik TT (kg) i kvadrata TV (m^2), a procena stepena uhranjenosti/gojaznosti je urađena prema aktuelnim ESC kriterijumima (138, 139).

Prema BMI, a za potrebe istraživanja ispitanici su podeljeni u sledeće grupe: 1) pothranjeni: BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$; 2) normalno uhranjeni: BMI $18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$; 3) prekomerna težina: BMI $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$; 4) gojazni: BMI $>30 \text{ kg/m}^2$.

Svim ispitanicima je meren arterijski krvni pritiska (SKP, DKP, mmHg) i SF (broj otkucaja srca u minutu), u polusedećem položaju, nakon 5-minutnog mirovanja, sa preporukom da pola sata pre merenja nisu konzumirali kafu ni cigarete. Merenje KP obavljeno je na nadlaktici leve ili desne ruke (gde su vrednosti bile veće), a uzimana je srednja vrednost iz najmanje tri uzastopna merenja, sa pauzama od 1-2 minuta između merenja. Primenjena je ručna auskultatorna metoda, aneroidnim manometrom, marke *PIC Solution, proizvođača Medizin* sa odgovarajućom veličinom manžetne aparata.

3.6.4. Elektrokardiografija

Kod svih bolesnika je urađen dvanaestokanalni EKG na aparatu marke *Cardiovit AT-10 plus, Schiller, Švajcarska*, koji je detaljno analiziran u smislu postojanja: ST elevacije, ST depresije više od 1 mm, poremećaja srčanog ritma i sprovođenja (AF, komorski poremećaji ritma, AV blok II–III stepena), prisustvo BLG i BDG, širina QRS kompleksa i dužina QTc intervala.

3.6.5. Osnovne hematološke i biohemijske analize

Sve hematološke i biohemijske analize su urađene u biohemijskoj laboratoriji Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, tokom trajanja studije. Svakom ispitaniku je pre izvođenja dijastolnog STE-a uzorkovana venska krv za standardne laboratorijske analize (kompletna krvna slika i biohemijske analize); ujutru, našte, nakon osmočasovnog noćnog odmora i bez ishrane, iz kubitalne vene, u sedećem položaju. Uzeto je po 10 ml krvi korišćenjem standardnih vakutajnera, nakon čega je krv obrađivana hematološki (broj eritrocita (Er), koncentracija hemoglobina (Hgb), hematokrit (Hct), broj leukocita (Le) i broj trombocita (Tr) na hematološkom analizatoru *SYMEX XS 1000i, Nemačka*. Broj Le je određivan metodom

protočne citometrije, broj Er i TR je određivan metodom hidrodinamičkog fokusiranja a nivo Hgb, SLS metodom za detekciju Hgb-a. Referentne vrednosti urađenih hematoloških analiza su sledeće:

- 1) Broj Er $3,5-6,0 \times 10^{12}/L$;
- 2) Broj Le $4,0-10,0 \times 10^9/L$;
- 3) Broj Tr $110-410 \times 10^9/L$;
- 4) Hct $0,32-0,54 L/L$ i
- 5) Hgb $110-165 g/L$.

Biohemijska ispitivanja urađena su na analizatoru *HumaStar 600 System, Human, Wiesbaden, Nemačka*. Normalne vrednosti laboratorije za pojedine biohemijske parametre su sledeće:

- 1) Natrijum (Na^+) $135-150 mmol/L$;
- 2) Kalijum (K^+) $3,6-5,4 mmol/L$;
- 3) Šećer u krvi, Glukoza (Glu) $4,1-6,4 mmol/L$;
- 4) Ukupan holesterol (Hol) $3,5-5,7 mmol/L$;
- 5) HDL holesterol (HDL) $0,86-1,5 mmol/L$;
- 6) Trigliceridi (TG) $0,7-1,88 mmol/L$ za muškarce i $0,5-1,7 mmol/L$ za žene;
- 7) LDL holesterol (LDL) $2,1-3,9 mmol/l$; određivan *Friedewald-ovom* formulom: $LDL = Ukupni HOL - HDL - (TG/2,2)$ u slučaju da su vrednosti $TG < 4,5 mmol/l$ (139).
- 8) Mokraćna kiselina (AUR, lat. *Acidum Urikum*) $140-420 \mu mol/L$ za muškarce i $140-340 \mu mol/L$ za žene;
- 9) Urea $1,7-8,3 \mu mol/L$;
- 10) Kreatinin (Crea) $55-120 \mu mol/L$;
- 11) Klirens kreatinina (eGFR) je određivan po MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) formuli, prema ESC/HFA preporukama za evaluaciju bubrežne funkcije (143); MDRD formula: $eGFR (ml/min/1,73m^2) = 186 \times [Crea (\mu mol/l) \times 0.011312]^{-1.154} \times (Godine)^{-0.203} \times 0.742$ (za žene).
- 12) BNP $<100 pg/mL$; analiza urađena na *point of care* uređaju *ALERE Triage BNP MeterPro Assay (Alere San Diego, Inc, San Diego, California)*. Dodatna analiza BNP-a je urađena iz uzorka krvi koji je uzet odmah nakon završetka faze opterećenja dijastolnog SET-a.

3.6.6. Ehokardiografsko ispitivanje

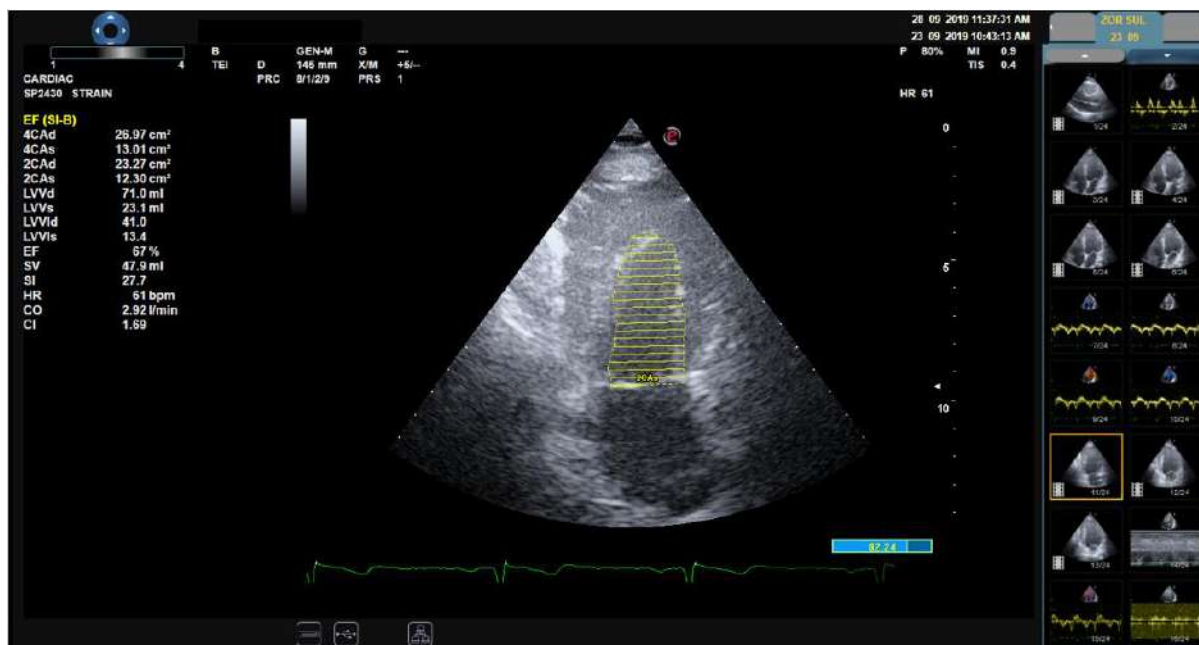
Svim ispitanicima je urađen detaljan dvodimenzionalni (2D) ehokardiografski (2DE) pregled koji podrazumeva primenu metoda konvencionalne ehokardiografije kao i 2D ehokardiografska analiza deformacije miokarda, metodom analize vektorske brzine markera (VVI, engl. *Vector Velocity Imaging*). Ehokardiografski ispitivanje je urađeno na aparatu *Esaote-MyLab Alpha eHD Crystalline series 7400*, primenom sektorske sonde sa faznim nizom (engl. *phased array*) i opsegom rada 1-4 MHz. Tokom ehokardiografskog pregleda obavljeno je snimanje 2D slika od značaja za kasniju *off-line* analizu željenih parametara, kao i video zapisa pri maksimalnom ekspirijumu u najmanje tri srčana ciklusa, sa markiranjem R zupca kao početkom srčanog ciklusa i brojem pojedinačnih slika u sekundi 40-80 (engl. *frame rate* ili *frame rate per second*, FPS). Naknadna analiza deformacije miokarda je urađena u programu *XStrain4D*.

Tokom ehokardiografskog pregleda, svakom ispitaniku su postavljene elektrode za kontinuirano praćenje EKG-a tokom pregleda, te su vrednosti SF automatski ukalkulisane u parametre koji se dobijaju matematičkim putem. Isto se odnosi i na vrednosti TT i TV, tj. površine tela u odnosu na koju su kalkulisane indeksne vrednosti analiziranih parametara.

3.6.6.1. 2DE konvencionalni parametri strukture i funkcije leve komore i leve pretkomore

Svi standardni 2D ehokardiografski parametri su urađeni u skladu sa ASE/EACVI preporukama za adultnu trans-torakalnu ehokardiografiju i kvantifikaciju srčanih šupljina (91, 99).

Merenjem u M-modu (M-način snimanja) prema navedenim preporukama, iz parasternalnog uzdužnog preseka (PLAX, engl. *Parasternal Long Axis*) određivan je: end-dijastolni dijametar leve komore (EDD LK; normalno $\leq 58,4$ mm (M, muškarac) i $\leq 52,2$ mm (Ž, žena); end-sistolni dijametar leve komore (ESD LK; normalno $\leq 39,8$ mm (M) i $\leq 34,8$ mm (Ž)); debljina interventrikularnog septuma LK u dijastoli (IVS; normalno < 11 mm (M) i < 10 mm (Ž)); debljina zadnjeg zida LK u dijastoli (ZZ; normalno < 11 mm (M) i < 10 mm (Ž)); dijametar korena aorte (Ao; normalno anulus $\leq 1,4$ cm/m²; sinus Valsalve $\leq 1,9$ cm/m² (M) i $\leq 2,0$ cm/m² (Ž); sinotubularni spoj $\leq 1,7$ cm/m²); antero-posteriorni dijametar LP (normalno 30-40 mm (M) i 27-38 mm (Ž)); dijametar proksimalnog dela izlaznog trakta DK (normalno < 36 mm).



Slika 10. Određivanje ejekecione frakcije leve komore (modifikovano Simpson-ovo pravilo). Kabinet za ehokardiografiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“. Autor dr Dejan Simonović.

Merenjem u 2D-modu iz apikalnih preseka dve (A2C, engl. *Apical Two Chamber View*) i četiri srčane šupljine (A4C, engl. *Apical Four Chamber View*) određivani su end-dijastolni (EDV; normalno $<75 \text{ mm}^3$ (M) i $<62 \text{ mm}^3$ (Ž)) i end-sistolni volumeni (ESV; normalno $<32 \text{ mm}^3$ (M) i $<25 \text{ mm}^3$ (Ž)) LK upotrebom biplane metode diskova (modifikovanog Simpson-ovog pravila)(Slika 10), a EF (normalno $\geq 52\%$ (M) i $\geq 54\%$ (Ž)) je računata po formuli (99):

$$EF \text{ LK} = (EDV \text{ LK} - ESV \text{ LK}) / EDV \text{ LK}$$

Određivan je i maksimalni volumen LP na kraju sistole komore, prema važećim preporukama, *biplane area length* metodom. Volumen leve pretkomore je indeksiran prema površini tela (LAVi; normalno $\leq 34 \text{ mL/m}^2$) (99).

Masa leve komore je računata prema kubičnoj formuli Američkog udruženja za ehokardiografiju (99):

$$LVM = 0,8 \times 1,04 \times ((EDD \text{ LK} + ZZ + IVS)^3 - (EDD \text{ LK})^3) - 0,6$$

Indeks mase leve komore (LVMi; normalno $<102 \text{ g/m}^2$ (M) i $<88 \text{ g/m}^2$ (Ž)) dobijen je iz odnosa mase leve komore i površine tela.

Relativna debljina zida leve komore (RWT; normalno $\leq 0,42$) dobijena je kao odnos proizvoda dvostruke debljine zadnjeg zida u dijastoli i vrednosti end-dijastolnog dijametra leve komore na osnovu formule (99):

$$\text{RWT} = 2 \times \text{ZZ LK} / \text{EDD LK}$$

Za potrebe istraživanja ove studije svi parametri su prikazani bez i sa aproksimacijom za površinu tela (91, 99).

3.6.6.2. Procena dijastolne funkcije leve komore

Procena dijastolnog transmitralnog protoka je urađena primenom pulsnoeg Doplera (PWD, engl. *Pulse Wave Doppler*), iz A4C, postavljanjem zapreminskog uzorka PWD (1-3 mm) paralelno sa mlazom krvi, u nivou vrha mitralnih kuspisa ili neposredno iznad, tokom dijastole te su određivane maksimalne brzine protoka rane faze dijastolnog punjenja (E talas) i atrijalne faze dijastolnog punjenja (A talas), kako bi se izračunavao odnos E/A (normalno 0,8-2,0). Na ovaj način je određivano i vreme deceleracije E talasa (DTE).

Vreme izovolumenske relaksacije LK (IVRT) ili vreme od završetka aortnog protoka do početka E talasa je određivano kontinuiranim Dopplerom (CWD, engl. *Continuous Wave Doppler*) pozicioniranjem zapreminskog uzorka u izlaznom traktu LK i simultanim prikazom oba protoka (aortnog i mitralnog).



Slika 11. Primena tkivnog Doplera u proceni dijastolne brzine mitralnog anulusa. Kabinet za ehokardiografiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”. Autor dr Dejan Simonović.

Procena dijastolne brzine mitralnog anulusa je urađena primenom TDI postavljanjem pulsno uzorka na septalni i lateralni nivo mitralnog anulusa, kako bi se merila brzina mitralnog anulusa u ranoj fazi dijastole (e' ; normalno e' septalno >7 cm/s i e' lateralno >10 cm/s), te potom dobijala prosečna vrednost za oba parametra u odnosu na septalni i lateralni segment mitralnog anulusa, i izračunavao bi se prosečni odnos E/e' (normalno <14) kao mera pritiska punjenja LK (91, 98, 99, 103)(Slika 11).

3.6.6.3. 2D konvencionalni parametri strukture i funkcije desne komore

Za potrebe ovog istraživanja određivan je dijametar DK u nivou proksimalnog dela izlaznog trakta iz PLAX-a (M-mode); maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije (TRVmax, normalno manje od 2,8 m/s) primenom CWD-a iz A4C te je određivan PASP prema modifikovanoj Bernoulli-jevoj jednačini ($4 \times \text{TRVmax}^2$) uz dodatak 10 mmHg, obzirom da tokom izvođenja dijastolnog SET-a nije bilo moguće određivanje pritiska u desnoj pretkomori na osnovu dijametra i kolapsibilnosti donje šuplje vene.

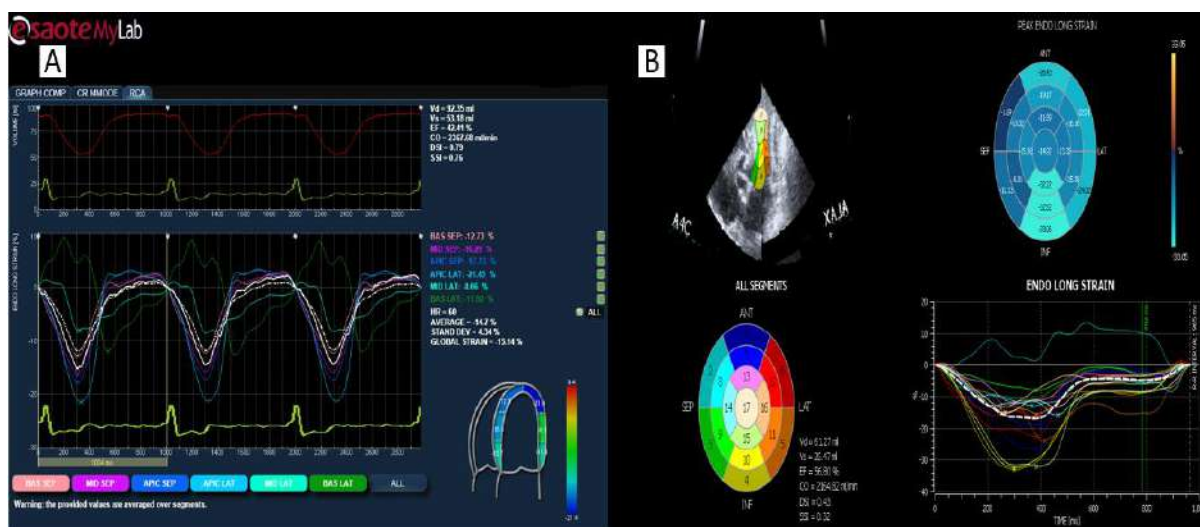
Dalje, određivana je amplituda sistolne ekscurzije ravni trikuspidnog anulusa (TAPSE), koja se definiše kao celokupna promena položaja, ekscurzija, trikuspidnog anulusa, od tele-dijastole do end-sistole. Meri se na lateralnom anulusu, pomoću M-moda. TAPSE je pouzdan, senzitiv i reproducibilan pokazatelj sistolne funkcije DK, koji se može koristiti, kako pri inicijalnoj proceni funkcije DK, tako i za njeno praćenje. Normalna vrednost TAPSE je ≥ 17 mm.

Primenom TDI postavljanjem pulsno uzorka na lateralni nivo trikuspidnog anulusa, merena je brzina trikuspidnog anulusa tokom sistole (TAs' ili samo s'). Normalna vrednost je $>9,5$ cm/s. TAs' je zavisna od punjenja DK i zahteva korekciju vrednosti pri SF <70 /minuti i >100 /minuti. Korekcija se postiže množenjem TAs' sa 75 i deljenjem sa FS.

Potrebno je naznačiti da je PASP, meren preko maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije, samo procenjena, a ne precizna vrednost. PASP odgovara sistolnom pritisku DK ukoliko nema opstrukcije na nivou izlaznog trakta DK, pulmonalne valvule ili sistema plućne arterije (99, 144-146).

3.6.6.4. Dvodimenzionalna i trodimenzionalna analiza deformacije miokarda leve komore i leve pretkomore

Dvodimenzionalna i trodimenzionalna analiza deformacije miokarda leve komore (2D strejn i 3D strejn) je načinjena nakon snimanja 3 uzastopna srčana ciklusa u apikalnim preseccima (A4C, A2C i A3C, engl. *Apical Three Chamber View*). Video zapis je sačuvan u digitalnom formatu, za dalju analizu deformacije miokarda (*strain*) metodologijom analize vektorske brzine markera (VVI) korišćenjem oflajn softvera XStrain™. Strejn je efikasan klinički i istraživački alat koji nam pruža detaljan uvid u uzdužnu, radijalnu i cirkumferentnu deformaciju miokarda (147-149).



Slika 12. A) Analiza longitudinalnog strejna leve komore iz preseka A4C; B) 3D rekonstrukcija i određivanje globalnog longitudinalnog strejna leve komore (XStrain4D). Kabinet za ehokardiografiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”. Autor dr Dejan Simonović.

VVI strejn kvantifikuje kretanje miokarda iz dvodimenzionalnih klipova automatskim praćenjem endokardijalnih i epikardijalnih kontura, koje definiše operater pozicioniranjem tačaka (markera) kao bi se definisalo kretanje miokarda prema unutra i prema spolja. Na osnovu kretanja praćenih tačaka, u okviru i uz poznavanje vremenskog intervala između kadrova, izračunava se 2D brzina tkiva. Deformacija i brzina deformacije (*strain* i *strain rate*) se izračunavaju promenom relativne udaljenosti između praćenih tačaka, kombinovane sa razlikom u relativnom pomeranju kretanja tkiva iza praćenih tačaka. Praćenje granice LK je ručno izvedeno na digitalizovanim 2D snimcima, snimljenih pri maksimalnom ekspirijumu, minimalno 3 srčana ciklusa, zadržavanjem daha, sa brzinom kadrova između 40–80 fps. Granice endokarda su ručno određivane u okviru krajnje dijastole svake pojedinačne petlje da bi se inicijalizovali algoritmi za automatsko praćenje. Ručno podešavanje svakog markera je

nezavisno i može se izvršiti pre analize i obrade podataka (150). Parametri longitudinalnog strejna su zabeleženi nakon vizuelne potvrde najboljeg kretanja zida (prema subjektivnoj vizuelnoj proceni operatera) (151).

Zatim je iz krivulja longitudinalnog sistolnog i dijastolnog strejna za svaki presek (A4C, A3C i A2C) dobijeno po 6 krivi strejna koji odgovaraju različitim segmentima leve komore; dobijene su vrednosti strejna i strejn rejta za svaki segment zidova LK posebno kao i prosečne vrednosti za svaki ehokardiografski presek. Aktiviranjem funkcije XStrain4D urađena je 3D analiza krivulja strejna, i izračunate su prosečne vrednosti globalne deformacije i brzine deformacije LK (šest segmenata u svakom od tri apikalna preseka, za ukupno 17 segmenata): globalni longitudinalni strejn LK (GLS LK); maksimalna vrednost brzine strejna tokom sistole LK (SRs); maksimalna vrednost brzine strejna tokom rane dijastole LK (SRe); maksimalna vrednost brzine strejna tokom kasne dijastole LK (SRa); maksimalna vrednost brzine strejna tokom izovolumenske relaksacije LK (SRivr). Za potrebe ovog istraživanja smo izračunali dva nova parametra: 1) E/SRs, 2)E/SRe i 3) E/SRivr. Vrednosti GLS su izražene negativnim vrednostima, sa napomenom da što je vrednost negativnija, to je kontraktilnost miokarda bolja (150, 152).

Normalne vrednosti GLS-a se razlikuju zbog primene različitih eho uređaja i softvera, ali je generalno stav da su kod zdravih osoba vrednosti GLS-a u rasponu od -18% do -22% (91). Vrednosti GLS-a manje od -16% smatraju su sigurno redukovanim, a manje od -12% su sigurno patološke (153). Prema podacima proizvođača Esaote kao i publikovanih rezultata za korišćeni eho uređaj (Esaote) normalne vrednosti GLS-a su $-19,5\% \pm 3,1\%$ (150, 154, 155).

Analiza deformacije miokarda LP je urađena prema istim principima kao i analiza deformacije miokarda LK, stim što je pozicioniranje markera urađen manuelno od strane operatora u preseccima A4C i A2C sa definisanjem 6 segmenata LP prema aktuelnim preporukama EACVI za standardizaciju 2D ST ehokardiografije LP, DK i desne pretkomore (156). Za pozicioniranje tkz. nultog strejna (referentna vremenska tačka) je uzeta end-dijastola LK, tj. R zubac u EKG zapisu a mera strejna LP je uzeta kao prosečna vrednost dobijena iz oba preseka. Prema aktuelnim preporukama određivani su sledeći parametri:

- 1) Maksimalni atrijalni longitudinalni strejn (strejn LP u fazi rezervoar funkcije) LASr;
- 2) Strejn LP tokom faze pumpe, LASct, odgovara vrhu P talasa u EKG zapisu;
- 3) Strejn LP tokom faze sprovođenja (LAScd) koji predstavlja razliku prethodna dva strejna (156).

Srednje vrednosti LASr kod zdravih osoba su 47%, 41% i 36% u starosnim grupama 20–40, 40–60, odnosno ≥ 60 godina. Donja granica normalnog LASr zavise od tip ehokardiografskog uređaja i uzrasta ispitanika, ali vrednosti < 19 –23% se smatraju abnormalno niskim (157). Takođe na osnovu publikovane metaanalize četrdeset studija (2,542 zdrava ispitanika) normalan referentni opseg za LASr je bio (38%–41%) za LAScd (21%–25%) i za LASct (16%–19%) (158).

3.6.6.5. Dijastolni stres eho-kardiografski test

Nakon obavljenih inicijalnih procedura, prema protokolu ovog istraživanja, svi ispitanici su testirani dijastolnim SET-om, u poluležećem položaju, na pokretnom ergometar biciklu marke *Schiller, Švajcarska*. Svi ispitanici su test uradili sa kompletnom medikamentnom terapijom i bez beta blokatora (24 sata pre izvođenja testa). Takođe je savetovano da se pre testa ne konzumira kafa ni cigarete.

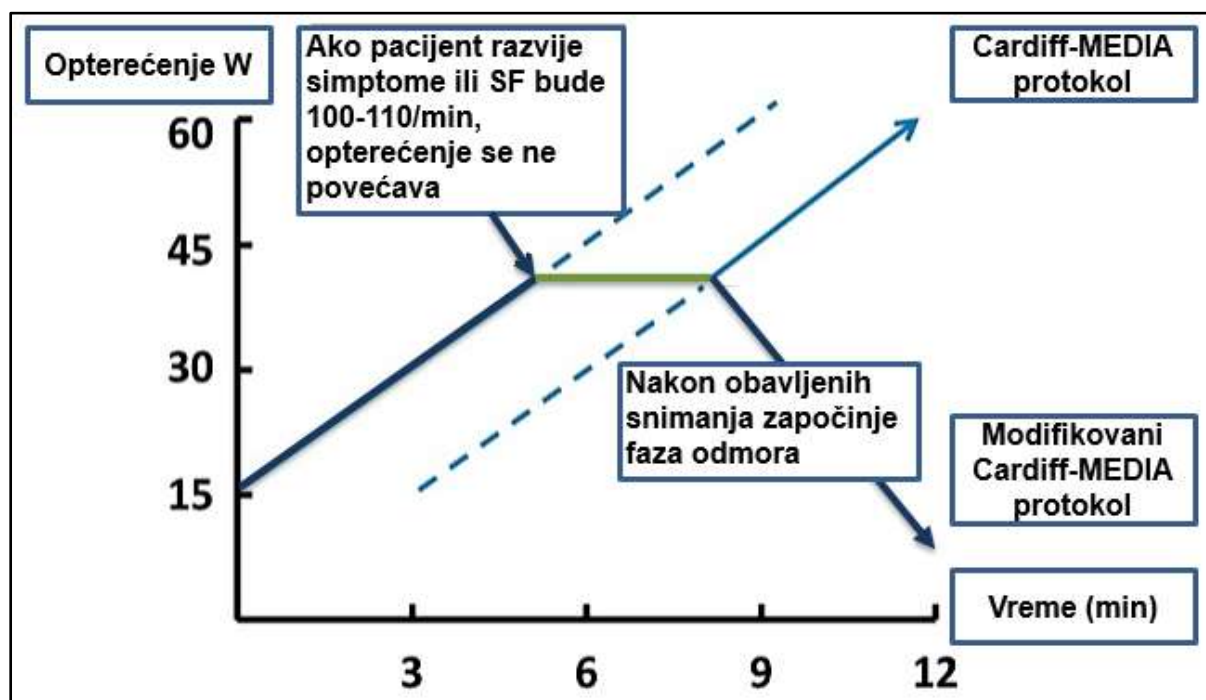
Stres eho-kardiografsko testiranje je urađeno prema Cardiff-MEDIA protokolu (uz manje modifikacije kako bi se obezbedio pogodan period za izvođenje ehokardiografskog pregleda (Slika 13)(115, 116, 159).

Prema predviđenom ramp protokolu, testiranje započinje opterećenjem od 15 W, intenziviranjem opterećenja za 5 W svakog minuta i održavanjem brzine okretanja pedala ergo-bicikle 55-65 obrtaja/min. Kad SF bude > 100 -110/min nastavljalno se sa fazom opterećenja ali bez daljeg povećanja istog u trajanju 3-5 minuta, kako bi se ponovo obavio ehokardiografski pregled, snimanje svih potrebnih slika i video zapisa, i ponovno uzorkovanje venske krvi zbog određivanja BNP-a; a nakon što se obave sva merenja, započinjala je faza oporavka (10-15 minuta).

Ehokardiografski pregled je urađen prema protokolu istraživanja kako je već opisano: 1) na početku testiranja; 2) pri SF > 100 -110/min ili pri pojavi limitirajućih simptomi (zamor, gušenje, bol u grudima); 3) u fazi odmora, tj. 10-15 minuta nakon završetka faze napora.

EKG je bio kontinuirano praćen a KP meren na 2 minuta tokom celog testa. Dijastolni SET je bio prekidano ranije kod pojave tipičnog anginoznog bola u grudima, verifikovanih segmentnih ispada u kontraktilnosti, intenzivnog gušenja i opšte slabosti, vrtoglavice, nestabilnosti, intenzivnog bola u mišićima, pada SKP za > 10 mmHg ili porasta SKP > 220 mmHg, ili kod pojave značajnih ventrikularnih aritmija ili značajne ishemijske ST dinamike

(elevacija ST segmenta ili horizontalna/nishodna depresije ST segmenta ≥ 1.0 mm u trajanju od 80 msec nakon J tačke u tri uzastopna srčana ciklusa) (115, 116, 159).



Slika 13. Modifikovani Cardiff-MEDIA protokol za izvođenje dijastolnog stres ehokardiografskog testa

3.6.7. Analiza i kalkulacija HFA PEFF skora

Analiza i kalkulacija HFA PEFF skora za postavljanje dijagnoze HFpEF-a je urađena prema aktuelnom ESC/HFA ekspertskom dokumentu (94). Za potrebe ovog istraživanja kalkulisan je HFA PEFF skor u miru (Skor 1), potom skor nakon urađenog dijastolnog SET-a (Skor 2). Takođe za potrebe ovog istraživanja su kalkulisana tri nova HFA PEFF skora: 1) HFA PEFF skoru 2 je dodata maksimalna vrednost vrednosti LAVi tokom dijastolnog SET-a, a prema cut-off vrednostima kako su definisane u ekspertskom dokumentu je urađena ponovna analiza njegovog doprinosa celokupnom skoru (Skor 3); 2) HFA PEFF skoru 2 je dodata maksimalna vrednost BNP-a tokom dijastolnog SET-a i na osnovu te vrednosti, a prema cut-off vrednostima kako su definisane u ekspertskom dokumentu je urađena ponovna analiza njegovog doprinosa celokupnom skoru (Skor 4); 3) HFA PEFF skoru 2 je dodata maksimalna vrednost LAVi/BNP tokom dijastolnog SET-a, i na osnovu tih vrednosti, a prema cut-off vrednostima kako su definisane u ekspertskom dokumentu je urađena ponovna analiza njegovog doprinosa celokupnom skoru (Skor 5).

Drugi kriterijum za reklasifikaciju ispitanika prema promenama LAVi i BNP tokom dijastolnog SET-a je određivanje minimalne promene koju ispitanici moraju imati da bi se uradila dalja analiza reklasifikacije. Cut-off vrednost minimalne promene će biti određena statističkom analizom i predstavljace medijanu promena LAVi i BNP u kliničkoj grupi tokom izvođenja dijastolnog SET-a.

Računaće se specifičnost i senzitivnost HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze, pozitivna i negativna prediktivna vrednost kao i ukupna performansa testa. Biće računata i moć HFA PEFF skora za predviđanje mortaliteta u grupi HFpEF ispitanika.

3.6.8. Plućni ultrazvuk

Ultrazvučni pregledi pluća će se izvoditi metodom pregleda 28 interkostalnih tačaka na prednjem i lateralnom zidu grudnog koša, od drugog do četvrtog (petog na desnoj strani) međurebarnog prostora duž parasternalne, srednje klavikularne, anteriorne i medijalne aksilarne linije (Slika 14).

Odmor										Faza opterećenja									
Desna strana					Leva strana					Desna strana					Leva strana				
Srednji aksilarni	Prednji aksilarni	Srednji klavi-kularni	Para-sternalni	Inter-kostalni prostor	Para-sternalni	Srednji klavi-kularni	Prednji aksilarni	Srednji aksilarni	Leva strana	Srednji aksilarni	Prednji aksilarni	Srednji klavi-kularni	Para-sternalni	Inter-kostalni prostor	Para-sternalni	Srednji klavi-kularni	Prednji aksilarni	Srednji aksilarni	Leva strana
0	0	0	0	I	0	0	0	1	Leva strana	0	0	0	0	I	0	0	1	2	Leva strana
0	0	0	0	II	0	0	0	0	Leva strana	0	0	0	0	II	0	0	0	1	Leva strana
0	0	0	0	III	0	0	0	0	Leva strana	1	1	0	0	III	0	0	2	0	Leva strana
1	0	0	0	IV					Leva strana	1	1	1	0	IV					Leva strana
Skor B-linija = 2										Skor B-linija = 11									

Slika 14. Procena plućne kongestije pre i nakon dijastolnog SET-a. Kabinet za ehokardiografiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”. Autor dr Dejan Simonović.

Skor B-linija biće zabeležen za svako mesto pregleda (skor na nivou jedne interkostalne tačke je 0-10; ukupan skor je u rasponu od 0 do 280) što odgovara količini ekstravaskularne plućne tečnosti. B-linije će biti definisane kao diskretni, vertikalni hiperehoični reverberacioni artefakti koji polaze od pleuralne linije, i protežu do dna ekrana i kreću se sinhrono sa pomeranjem plućnog parenhima tokom respiratornog ciklusa (160). Prema aktuelnim

preporukama, skor 0-5 je normalan nalaz, 6-15 je početna plućna kongestija, 16-30 umerena i preko 30 težak stepen plućne kongestije (128, 129, 161)(Slika 14).

U našoj studiji biće definisane nove cut-off vrednosti, na osnovu medijane promena skora B-linija, u odnosu na koje će se posmatrati značaj skora B-linija u predviđanju neželjenih KV događaja. Tokom izvođenja ehokardiografskog pregleda obavice se snimanje klipova za svaku interkostalnu tačku u minimalnom trajanju od 3s (po potrebi i duže) radi dalje off-line analize plućne ekstravaskularne kongestije.

3.7. Statistička analiza podataka

Dobijeni podaci su ubačeni u bazu podataka i prikazani tabelarno i prikazani grafički. Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, medijane i interkvartilne razlike, ili u vidu apsolutnih ili relativnih brojeva. Testiranje normalnosti podataka je vršeno Kolmogorov-Smirnov testom. Za upoređivanje dve grupe podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćen je t-test, ukoliko distribucija podataka nije normalna korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje vrednosti pre i posle testa korišćen je t test za zavisne uzorke. Povezanost EHO parametara je testirana Pirsonov koeficijent proste linearne korelacije, odnosno Spirmanov koeficijent rang korelacije u zavisnosti od distribucije podataka. U analizi preživljavanja urađena je Kaplan Meierova kriva preživljavanja. Cox-ova regresiona analiza je korišćena radi određivanja rizik količnika (engl. Hazard Ratio – HR) za ispitivane EHO parametre. Procena kalibracije multivarijantnog modela vršena je Hosmer-Lemeshow test. Radi procene diskriminacije modela korišćena je ROC analiza. Nulta hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Statistička obrada podataka je sprovedena u programskom paketu SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago II, USA).

IV REZULTATI

4.1. Osnovne karakteristike ispitanika kliničke i kontrolne grupe

U istraživanje je uključeno 110 pacijenata sa dijagnozom HFpEF-a (klinička, HFpEF grupa) i 40 zdravih ispitanika kontrolne grupe. Prosečna starost svih ispitanika uključenih u studiju je $63,92 \pm 8,88$ godina (najmlađi ispitanik ima 42 godine, a najstariji 80 godina). Pacijenti sa HPpEF-om su statistički značajno stariji u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p=0,020$). U kliničkoj grupi je zastupljeniji muški pol (51,8%) a kod zdravih ispitanika ženski (55%), ali su grupe ujednačene prema zastupljenosti pola ($p=0,580$). BMI je statistički značajno veći kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5. Demografski i antropometrijski parametri u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Godine ^a	65,08±7,99	60,73±10,41	0,020
Pol			
Muški, n (%)	57 (51,8)	18 (45,0)	0,580
Ženski n (%)	53 (48,2)	22 (55,0)	
TV (cm) ^a	169,02±9,68	168,8±8,9	0,901
TT (kg) ^a	86,61±13,95	78,7±14,03	0,003
BSA (m ²) ^a	2,01±0,20	1,91±0,2	0,011
BMI (kg/m ²) ^a	29,95±3,75	24,28±2,98	<0,001

¹ t-test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Klasifikacija težine prema vrednosti BMI se statistički značajno razlikuje u ispitivanim grupama ($p<0,001$). Kod pacijenata sa HPpEF-om većina pacijenata je gojazno (50,9%) a u kontrolnoj grupi većina pacijenata ima normalnu telesnu težinu (62,5%). Zastupljenost hiperlipidemije, aktivnog pušenja, anemije i asimptomatske hiperurikemije se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,949$, $p=0,366$, $p=0,476$, odnosno $p=0,059$). Zastupljenost KB u porodici statistički se značajno razlikuje između grupa (70,0% vs 40,0%, $p=0,002$) (Tabela 6). U kliničkoj grupi dijagnoza hipertenzije je potvrđena kod 74,5% ispitanika, dijabetes melitus je zastupljen kod 38,2% ispitanika a prethodne epizode AF u 14,5% slučajeva. Ovi komorbiditeti kao i HOBP, koronarna bolest, depresija, i poremećaji srčanog ritma nisu identifikovani u kontrolnoj grupi.

Tabela 6. Kliničke karakteristike i analiza komorbiditeta u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Klinička grupa n=110		Kontrolna grupa n=40		p ¹
	n	%	n	%	
Fizička neaktivnost	31	28,2	/	/	
Težina					
Normalno uhranjeni	11	10,0	25	62,5	<0,001
Prekomerna težina	43	39,1	14	35,0	
Gojazni	56	50,9	1	2,5	
Hipertenzija	82	74,5	/	/	
Dijabetes melitus	42	38,2	/	/	
VES aritmija	9	8,2	/	/	
SVES aritmija	17	15,5	/	/	
Hiperlipidemija	69	62,9	26	65,0	0,949
Depresija	16	14,5	/	/	
Koronarna bolest u porodici	77	70,0	16	40,0	0,002
Koronarna bolest	11	10,0	/	/	
Aktivno pušenje	32	29,1	8	20,0	0,366
HOBP	9	8,2	/	/	
HBI	39	35,5	3	7,5	0,002
Anemija	18	16,4	4	10,0	0,476
Asimptomatska hiperurikemija	51	46,4	11	27,5	0,059
Istorija AF	16	14,5	/	/	

¹ Hi-kvadrat test,

U fizičkom pregledu ispitanika obe grupe (Tabela 7), nije bilo značajne razlike u vrednostima SF, i vrednostima KP, dok je otok potkolenica zabeležen kod 37,3% ispitanika kliničke grupe.

Tabela 7. Fizički pregled ispitanika

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
SF (min ⁻¹) ^a	65,73±7,68	67,43±7,11	0,224
SKP (mmHg) ^a	125,15±8,41	123,35±9	0,256
DKP (mmHg) ^a	75,04±7,36	75,35±6,55	0,813
Otoci potkolenica, n (%)	41 (37,3%)	/	/
NYHA klasa			
1, n (%)	82 (74,5)	/	/
2, n (%)	28 (25,5)	/	/

¹ t-test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

74,5% ispitanika kliničke grupe je klasifikovano kao NYHA klasa I i 25,5% ispitanika kao NYHA klasa II. NYHA klase III i IV nisu identifikovane kod HFpEF ispitanika, dok navedeni pokazatelji srčanog popuštanja nisu verifikovani kod zdravih ispitanika.

BDG je prisutan kod 4,5% pacijenata sa HPpEF-om i 7,5% ispitanika kontrolne grupe. BLG je prisutan kod 5,0% ispitanika kontrolne grupe. HMLK je prisutna kod 12,7% pacijenata sa HPpEF-om i 7,5% ispitanika kontrolne grupe. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u ispitivanim karakteristikama EKG-a u odnosu na grupe ($p=0,440$, $p=0,070$, odnosno $p=0,547$)(Tabela 8).

Tabela 8. Analiza elektrokardiogram u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Klinička grupa n=110		Kontrolna grupa n=40		p
	n	%	n	%	
Blok desne grane	5	4,5	3	7,5	0,440
Blok leve grane	0	0,0	2	5,0	0,070
HMLK	14	12,7	3	7,5	0,547

¹ Hi-kvadrat test,

Dužina trajanja testa je statistički značajno manja kod pacijenata sa HPpEF-om ($p<0,001$). Opterećenje u WAT-ima i dostignuto opterećenje u MET-ima su statistički značajno manji kod pacijenata sa HPpEF-om ($p<0,001$ za oba). SKP i DKP pri maksimalnom opterećenju su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPpEF-om ($p<0,001$ odnosno $p=0,005$) (Tabela 9).

Tabela 9. Analiza osnovnih parametara dijastolnog SET-a

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Test (min)	6,33±1,8	7,5±1,12	<0,001
Opterećenje (WAT)	45,14±9,25	51,38±5,88	<0,001
Opterećenje (MET)	3,68±0,38	4,09±0,48	<0,001
SF rest (min ⁻¹)	65,73±7,68	67,43±7,11	0,224
SF peak (min ⁻¹)	105,01±4,98	104,78±5,95	0,810
SKP rest (mmHg)	125,15±8,41	123,35±9	0,256
SKP peak (mmHg)	147,55±9,57	135,95±7,35	<0,001
DKP rest (mmHg)	75,04±7,36	75,35±6,55	0,813
DKP peak (mmHg)	79,92±5,5	77,00±5,58	0,005

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a. ¹ t-test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Tokom dijastolnog SET-a 87,3% ispitanika kliničke grupe je bilo bez značajne simptomatologije, dok se 10,9% žalilo na intenzivno gušenje i 1,8% na izražen zamor (tabela 10). Većina ispitanika kontrolne grupe je bilo bez značajnije simptomatologije, tj distribucija navedenih simptoma se statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa ($p=0,010$).

Tabela 10. Analiza osnovnih parametara dijastolnog SET-a

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Simptomi tokom SET-a			
Bez simptoma, n (%)	96 (87,3)	34 (85)	0,010
Gušenje, n (%)	12 (10,9)	0 (0)	
Zamor, n (%)	2 (1,8)	6 (15)	
ST promene u EKG			
Bez ishemije, n (%)	99 (90)	40 (100)	0,028
ST <1 mm, n (%)	10 (9,1)	0 (0,0)	
ST >1 mm, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	
PSR tokom testa			
Bez PSR, n (%)	95 (86,4)	37 (92,5)	0,052
SVES, n (%)	9 (8,1)	0 (0,0)	
VES, n (%)	6 (5,5)	3 (7,5)	

¹Hi-kvadrat test,

Nije bilo značajnijih ishemijskih promena u EKG-u, tj kod 9,1% ispitanika je zabeležena nesignifikantna ST depresija ($p=0,028$). Kompleksni poremećaji srčanog ritma nisu zabeleženi u ispitivanim grupama, tj nema značajne razlike u zabeleženoj incidenciji pojedinačnih VES-a i SVES-a (Tabela 10).

Tabela 11. Analiza medikamentne terapije u kliničkoj grupi

Grupa leka	Klinička grupa n=110		Grupa leka	Klinička grupa n=110	
	n	%		n	%
ACEi	76	69,1	Nitrati	7	6,4
AT1 blokatori	15	13,6	Trimetazidin	6	5,5
Ca ²⁺ blokator	44	47,3	OAD th.	40	36,4
Aspirin	33	30,0	SGLT2 inh.	6	5,5
Clo./Ticagrelor	10	9,1	Sedativna th.	16	14,5
Beta blokatori	110	100,0	Urikostatik	8	7,3
Antiaritmijaska th.	11	10,0	Suplement Fe	8	7,3
Statin	69	62,7	OAKT	16	14,5
Diuretik	75	68,2	Anagatonist ald.	13	11,8

Clo, Clopidogrel; OAD, Oralna antidiabetesna terapija; OAKT, Oralna antikoagulantna terapija; ald. aldosteron

Analiza medikamentne terapije u kliničkoj grupi je pokazala da su svi pacijenti imali beta blokator (BB) (100,0%) u terapiji. ACE inhibitore primenjivalo je 69,1% pacijenata. Ca²⁺ blokatore je primenjivalo 47,3% pacijenata. Aspirin je koristilo 30,0% pacijenata. Statini (62,7%) i diuretici (68,2%) su zastupljeni u visokom procentu kao i oralna antidiabetesna terapija (OAD) 36,4% (Tabela 11). Antagoniste aldosterona je uzimalo 11,8% ispitanika HFpEF grupe.

Broj Er i nivo Fe je statistički značajno niži kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$, odnosno $p = 0,011$). Vrednosti glikemije, ukupnog HOL, LDL holesterola, triglicerida, AUR i kreatinina su statistički značajno veće kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0,004$, $p = 0,049$, $p = 0,050$, $p = 0,001$, $p = 0,001$, odnosno $p = 0,002$) (Tabela 12). Vrednosti HDL holesterola i eGFR su statistički značajno manji kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na kontrolu ($p = 0,009$, odnosno $p = 0,004$). Vrednosti BNP-a su statistički značajno veće pre dijastolnog SET-a i na peak-u kod pacijenata sa HPpEF-om ($p = 0,001$, odnosno $p < 0,001$).

Tabela 12. Laboratorijske analize u odnosu na ispitivane grupe

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Er (10 ¹² /L)	4,47±0,40	4,78±0,39	<0,001
Le (10 ⁹ /L)	6,76±1,53	6,99±1,71	0,441
Hgb (g/L)	134,61±13,35	135,89±9,25	0,513
Hct (L/L)	0,4±0,04	0,4±0,03	0,734
Fe (µmol/L)	14,92±3,38	16,47±2,89	0,011
Na (mmol/L)	143,93±3,24	142,98±2,78	0,100
K (mmol/L)	4,57±0,4	4,52±0,38	0,490
Glu (mmol/L)	5,71±0,95	5,24±0,69	0,004
Hol (mmol/L)	5,42±1,22	5,00±0,99	0,049
HDL (mmol/L)	1,17±0,22	1,28±0,21	0,009
LDL (mmol/L)	3,32±1,15	2,93±0,9	0,050
TG (mmol/L)	2,08±0,69	1,74±0,46	0,001
AUR (µmol/L)	381,64±78,49	329,16±80	0,001
Urea (µmol/L)	6,59±1,87	6,92±1,73	0,335
Crea (µmol/L)	92,62±18,17	82,62±12,92	0,002
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	65,08±16,89	73,75±14,28	0,004
BNP rest (pg/mL)	40,56±33,07	12,59±7,5	0,001
BNP peak (pg/mL)	74,12±45,28	19,37±8,74	<0,001

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; ¹ t-test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Prosečno povećanje BNP u HFpEF grupi je bilo $33,55 \pm 23,52$ pg/mL (medijana 28,7 pg/mL), a u grupi zdravih ispitanika $6,77 \pm 2,64$ pg/mL ($p < 0,001$). 11 (10%) ispitanika HFpEF grupe je imalo BNP > 80 pg/mL, a 36 (32,72%) je bilo sa vrednostima BNP u opsegu > 35 i < 80 pg/mL. Svi ispitanici kontrolne grupe su imali BNP u opsegu manjem od 35 pg/mL ($p < 0,001$) (Tabela 12).

4.2. Analiza ehokardiografskih parametara ispitanika kliničke i kontrolne grupe

Dijametri LP, DK i korena aorte su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$ za sve). Vrednosti IVS, ZZ, RWT i LVMi su takođe statistički značajno veći kod pacijenata sa HFpEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$ za sve) (Tabela 13). Početna mitralna i trikuspidna regurgitacija (1+) su zastupljene u visokom procentu u obe grupe, dok je umerena MR i TR zastupljenija u kliničkoj grupi ($p < 0,001$ i $p = 0,022$). Mitralna i trikuspidna regurgitacija srednje teškog i teškog stepena nisu uočene kod ispitanika.

Tabela 13. Bazični ehokardiografski parametri u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
EDD LK (mm) ^a	50,93±3,85	49,75±5,43	0,141
ESD LK (mm) ^a	32,74±3,5	33,09±3,97	0,597
IVS (mm) ^a	13,49±1,39	11,55±1,64	<0,001
ZZ LK (mm) ^a	11,39±1,14	9,91±1,38	<0,001
IVS/ZZ (mm) ≥11 M, ≥10 Ž n (%)	109(99,1)	26(66,7)	<0,001 ³
RWT ^a	0,45±0,05	0,40±0,05	<0,001
RWT >0,42 n (%)	68 (61,8)	14 (42,5)	=0,006 ²
LVMi (g/m ²) ^a	129,64±24,09	104,31±24,39	<0,001
LVMi (g/m ²) >102 M, >88 Ž n (%)	105 (95,5)	25(62,5)	<0,001 ³
LVM (g) ^a	258,76±47,54	199,85±50,55	<0,001
LP (mm) ^a	40,12±4,92	34,78±4,96	<0,001
DK (mm) ^a	22,36±2,11	20,68±2,17	<0,001
PASP (mmHg) ^a	23,43±6,66	21,21±6,4	0,071
Aorta (mm) ^a	32,94±2,68	31,27±2,71	0,001
MR početna (1+), n (%)	82 (74,5)	40 (25,5)	<0,001
MR umerena (2+), n (%)	28 (100,0)	0 (0,0)	
TR početna (1+), n (%)	96 (70,6)	40 (29,4)	0,022
TR umerena (2+), n (%)	14 (100,0)	0 (0,0)	

¹t-test, ^aaritmetička sredina±standardna devijacija, ²Hi-kvadrat test, ³Fisherov test, M-muškarac, Ž-žena

Geometrija LK se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ($p < 0,001$). Normalna geometrija je prisutna kod 10,0% pacijenata sa HFpEF-om i 42,5% ispitanika kontrolne grupe. Koncentrično remodelovanje je prisutno kod 1,8% pacijenata sa HPpEF-om i 17,5% ispitanika kontrolne grupe. Ekscentrična hipertrofija je prisutna kod 28,2% pacijenata sa HPpEF-om i 27,5% ispitanika kontrolne grupe. Koncentrična hipertrofija je prisutna kod 60,0% pacijenata sa HPpEF-om i 12,5% ispitanika kontrolne grupe (Tabela 14).

Tabela 14. Geometrija leve komore u odnosu na ispitivane grupe

Geometrija LK	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Normalna, n (%)	11 (10,0)	17 (42,5)	<0,001
Koncentrično remodelovanje, n (%)	2 (1,8)	7 (17,5)	
Ekscentrična hipertrofija, n (%)	31 (28,2)	11 (27,5)	
Koncentrična hipertrofija, n (%)	66 (60,0)	5 (12,5)	

¹Hi-kvadrat test,

Vrednosti EDVi LK rest, EDVi LK peak, EDV LK rest, EDV LK peak, ESVi LK rest, ESVi LK peak, ESV LK rest, ESV LK peak, su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPpEF u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$ za sve osim za EDV LK peak $p = 0,008$) (Tabela 15).

Tabela 15. Standardni ehokardiografskih parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
EDVi LK (mL/m ²) rest	45,82±9,59	39,47±7,97	<0,001
EDVi LK (mL/m ²) peak	46,62±9,58	42,07±7,81	0,008
p ²	<0,001	<0,001	
EDV LK (mL) rest	91,57±21,98	75,87±19,13	<0,001
EDV LK (mL) peak	93,9±22,35	80,82±18,97	0,001
p ²	<0,001	<0,001	
ESVi LK (mL/m ²) rest	19,83±5,45	15,51±3,89	<0,001
ESVi LK (mL/m ²) peak	18,47±5,49	13,81±3,51	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
ESV LK (mL) rest	39,93±11,96	29,93±9,3	<0,001
ESV LK (mL) peak	37,18±11,91	26,67±8,43	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
EF LK (%) rest	57,24±6,11	61,5±4,56	<0,001
EF LK (%) peak	61,67±5,39	67,22±4,9	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti EF LK rest, EF LK peak su značajno niže u HFpEF grupi ($p < 0,001$). Ehokardiografski parametri LK, EDVi, EDV i EF se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa i u grupi pacijenata sa HPpEF ($p < 0,001$ za sve) i u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$ za sve). Vrednosti LK, ESVi i ESV se statistički značajno smanjuju tokom izvođenja testa i u grupi pacijenata sa HPpEF ($p < 0,001$ za sve) i u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$ za sve) (Tabela 15).

Promena EDVi LK tokom dijastolnog SET-a je bila izraženija u grupi zdravih ispitanika u odnosu na HFpEF grupu ($2,61 \pm 0,71$ vs $0,81 \pm 0,91$ mL/m², $p < 0,001$); nije bilo značajne razlike u promeni ESVi LK ($1,71 \pm 0,72$ vs $1,36 \pm 1,66$ mL/m² $p = 0,211$); dok je promena EF LK bila značajnija kod zdravih ispitanika ($5,72 \pm 3,01$ vs $4,42 \pm 2,18\%$, $p = 0,005$).

Vrednosti GLS rest, GLS peak, SRs rest, SRs peak, SRivr rest, SRivr peak, SRe rest, SRe peak, SRa rest i SRa peak su statistički značajno niže kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$ za sve). **Prosečno povećanje GLS u kliničkoj grupi je iznosilo $1,12 \pm 0,76\%$, dok je u kontrolnoj grupi bilo $2,67 \pm 0,96\%$ ($p < 0,001$). Vrednost GLS rest $> -16\%$ u kliničkoj grupi je imalo 16 pacijenata (14,5%) a GLS peak $> -16\%$, 6 pacijenata (5,4%). Vrednost GLS za rest i peak vrednosti $> -16\%$ nije zabeležen u kontrolnoj grupi (Tabela 16).**

Tabela 16. 2D strejn ehokardiografski parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
GLS (%) rest	-17,06±0,98	-20,49±1,11	<0,001
GLS (%) peak	-18,18±1,49	-23,17±1,67	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
SRs (s ⁻¹) rest	0,82±0,07	1,10±0,1	<0,001
SRs (s ⁻¹) peak	0,94±0,13	1,31±0,08	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
SRivr (s ⁻¹) rest	0,42±0,08	0,60±0,06	<0,001
SRivr (s ⁻¹) peak	0,48±0,1	0,68±0,06	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
SRe (s ⁻¹) rest	0,94±0,11	1,41±0,13	<0,001
SRe (s ⁻¹) peak	1,06±0,22	1,66±0,13	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
SRa (s ⁻¹) rest	0,71±0,07	0,94±0,1	<0,001
SRa (s ⁻¹) peak	0,81±0,08	1,07±0,18	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti SRs, SRivr, SRe, SRa se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa i u grupi pacijenata sa HPPeEF (p<0,001 za sve) i u kontrolnoj grupi (p<0,001 za sve). Vrednosti GLS se statistički značajno povećavaju (apsolutna vrednost) tokom izvođenja testa i u grupi pacijenata sa HPPeEF (p<0,001 za sve) i u kontrolnoj grupi (p<0,001 za sve)(Tabela 16).

Vrednosti LAVi rest, LAVi peak, LAV rest, LAV peak su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPPeEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (p=0,028, p<0,001, p=0,004, odnosno p<0,001). Vrednosti LASr rest, LASr peak, LAScd rest, LAScd peak, LASct rest, LASct peak su statistički značajno manje kod pacijenata sa HPPeEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (p<0,001 za sve). Vrednosti LAVi, LAV, LASr, LAScd, LASct se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa i u grupi pacijenata sa HPPeEF-om (p<0,001 za sve) i u kontrolnoj grupi (p<0,001 za sve)(Tabela 17). **Prosečno povećanje LAVi u kliničkoj grupi je 4,26±2,01 mL/m² dok je u kontrolnoj 2,01±1,85 mL/m² (p<0,001). Medijana promena LAVi u kliničkoj grupi je bila 4 mL/m².**

Tabela 17. Standardni i 2D strejtn ehokardiografski parametri leve pretkomore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
LAVi (mL/m ²) rest	28,78±6,85	26,13±5,37	0,028
LAVi (mL/m ²) peak	33,05±7,16	28,14±5,12	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
LAV (mL) rest	58,00±15,35	50,16±11,89	0,004
LAV (mL) peak	66,55±16,2	54,08±12,06	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
LASr (%) rest	25,43±3,49	32,03±5,41	<0,001
LASr (%) peak	29,7±4,77	39,67±7,55	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
LAScd (%) rest	12,56±3,15	17,93±4,75	<0,001
LAScd (%) peak	15,6±3,59	21,61±6,57	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
LASct (%) rest	12,87±1,11	14,10±1,46	<0,001
LASct (%) peak	14,10±2,42	18,06±2,75	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Prosečna promena LASr u ispitivanim grupama je bila (klinička grupa 4,26±1,72%; zdravi ispitanici 7,64±4,32%; p<0,001). Prosečna promena LAScd u

ispitivanim grupama je bila (klinička grupa $3,03 \pm 1,51\%$; zdravi ispitanici $3,68 \pm 4,58\%$; $p=0,389$). Prosečna promena LASct u ispitivanim grupama je bila (klinička grupa $1,23 \pm 1,93\%$; zdravi ispitanici $3,96 \pm 1,56\%$; $p < 0,001$) (Tabela 17).

Zastupljenost pojedinih kategorija LAVi u ispitivanim grupama je prikazan u Tabeli 18; najveći broj ispitanika u obe grupe je imao normalnu vrednost LAVi ($p=0,141$).

Tabela 18. Zastupljenost pojedinih kategorija LAVi u ispitivanim grupama

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
LAVi rest >34 mL/m ²	23 (20,9)	5 (12,5)	0,141
LAVi rest 29-34 mL/m ²	27 (24,5)	6 (15,0)	
LAVi rest <29 mL/m ²	60 (54,6)	29 (72,5)	

¹Hi-kvadrat test,

Vrednosti transmitralnih protoka u dijastoli: E rest, A rest, E/A rest, IVRT peak, DTE peak se statistički značajno razlikuju između grupa ($p < 0,001$ za sve). Maksimalne brzine E talasa, A talasa, E/A, IVRT, DTE se statistički značajno menjaju tokom izvođenja testa i u grupi pacijenata sa HPpEF-om ($p < 0,001$ za sve) i u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$ za sve), osim brzine A talasa kod pacijenata sa HFpEF-om (Tabela 19).

Tabela 19. Standardnih ehokardiografski parametri dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
E (m/s) rest	$0,55 \pm 0,13$	$0,75 \pm 0,14$	<0,001
E (m/s) peak	$0,96 \pm 0,19$	$0,94 \pm 0,12$	0,433
p ²	<0,001	<0,001	
A (m/s) rest	$0,86 \pm 0,18$	$0,75 \pm 0,15$	0,001
A (m/s) peak	$0,86 \pm 0,2$	$0,82 \pm 0,12$	0,083
p ²	0,885	<0,001	
E/A rest	$0,67 \pm 0,31$	$1,04 \pm 0,32$	<0,001
E/A peak	$1,17 \pm 0,36$	$1,17 \pm 0,2$	0,984
p ²	<0,001	<0,001	
IVRT (ms) rest	$109,17 \pm 32,98$	$103,43 \pm 17,27$	0,170
IVRT (ms) peak	$69,5 \pm 22,52$	$83,68 \pm 9,44$	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
DTE (ms) rest	$242,59 \pm 73,28$	$240,53 \pm 40,17$	0,827
DTE (ms) peak	$173,75 \pm 56,3$	$194,6 \pm 21,94$	0,001
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti e' med rest, e' med peak, e' lat rest, e' lat peak, e' avg rest, e' avg peak su statistički značajno manje kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (p<0,001 za sve). Vrednosti E/e' med peak, E/e' lat peak, E/e' avg peak su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (p<0,001 za sve)(Tabela 20).

Vrednosti e' med, e' lat, e' avg, E/e' med, E/e' lat, E/e' avg se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa i u grupi pacijenata sa HPpEF (p<0,001 za sve). U kontrolnoj grupi se tokom izvođenja testa statistički značajno menjaju e' med, e' lat, e' avg, i E/e' lat (p<0,001 za sve, osim za E/e' p=0,002) (Tabela 20).

Tabela 20. Vrednosti TDI ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
e' med (m/s) rest	0,07±0,02	0,09±0,02	<0,001
e' med (m/s) peak	0,08±0,02	0,11±0,02	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
e' lat (m/s) rest	0,09±0,02	0,11±0,02	<0,001
e' lat (m/s) peak	0,10±0,02	0,13±0,02	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
e' avg (m/s) rest	0,08±0,02	0,10±0,02	<0,001
e' avg (m/s) peak	0,09±0,02	0,12±0,02	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
E/e' med rest	8,69±2,85	8,95±1,97	0,534
E/e' med peak	12,98±3,99	9,04±2,08	<0,001
p ²	<0,001	0,752	
E/e' lat rest	6,48±1,91	6,72±1,23	0,379
E/e' lat peak	9,95±3,06	7,30±1,08	<0,001
p ²	<0,001	0,002	
E/e' avg rest	7,58±2,27	7,83±1,5	0,444
E/e' avg peak	11,47±3,38	8,17±1,48	<0,001
p ²	<0,001	0,131	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; avg, prosečna vrednost; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^aaritmetička sredina±standardna devijacija

U kliničkoj grupi vrednost e' med rest <0,07 m/s je imalo 58 (52,7%) ispitanika a u kontrolnoj 5 (12,5%)(p <0,001). Takođe u kliničkoj grupi vrednost e' lat rest <0,10 m/s je imalo 73 (66,4%) ispitanika a u kontrolnoj 4 (10%)(p <0,001).

U obe grupe nije bilo ispitanika sa vrednostima E/e' ≥15; u kliničkoj grupi je bilo 28 (25,45%) u opsegu E/e' 9-14 tj u kontrolnoj grupi ih je bilo 7 (17,5%)(p=0,424). U

naporu $E/e' \geq 15$ se povećao kod 17 (15,45%) ispitanika HFpEF grupe; takvih ispitanika u kontrolnoj grupi nije bilo ($p < 0,001$).

Vrednosti E/SRs peak, E/SRivr peak i E/SRe peak su statistički značajno veće u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike ($p < 0,001$ za sve). Vrednosti svih prikazanih EHO parametara u kliničkoj grupi i za E/SRivr kod zdravih se statistički značajno menjaju tokom izvođenja testa ($p < 0,001$ za sve)(Tabela 21).

Tabela 21. Novi ehokardiografski indeksi za procenu dijastolne funkcije i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
E/SRs (cm) rest	67,19±16,9	68,94±13,54	0,516
E/SRs (cm) peak	104,86±30,58	72,15±10,34	<0,001
p ²	<0,001	0,069	
E/SRivr (cm) rest	134,94±42,11	126,86±22,77	0,136
E/SRivr (cm) peak	215,05±86,39	138,73±21,82	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
E/SRe (cm) rest	59,36±15,51	53,56±10,32	0,010
E/SRe (cm) peak	101,01±72,13	56,78±8,76	<0,001
p ²	<0,001	0,026	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^aaritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti TRV peak i PASP peak, su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPPeEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$ za sve) dok se njihove vrednosti u miru nisu razlikovale među grupama.

Vrednost TAPSE peak je značajno niži u HFpEF grupi ($p = 0,010$), dok je vrednost s' rest niži u HFpEF grupi ($p = 0,001$). Vrednosti s', TAPSE, TRV, PASP, se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa kod svih ispitanika ($p < 0,001$ za sve)(Tabela 22). U HFpEF grupi 9 (8,18%) ispitanika je imalo TRV >2,8 m/s ili PASP >35 mmHg.

Povećanje TRV u kliničkoj grupi je bilo 0,83±0,46 m/s, u odnosu na 0,36±0,20 m/s kontrolne grupe ($p < 0,001$). Povećanje PASP u kliničkoj grupi je bilo 12,68±8,53 mmHg, u odnosu na 2,21±0,01 mmHg kontrolne grupe ($p < 0,001$).

Tabela 22. Ehokardiografski parametri desne komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
s' (m/s) rest	0,13±0,02	0,14±0,03	0,001
s' (m/s) peak	0,15±0,02	0,16±0,03	0,060
p ²	<0,001	<0,001	
TAPSE (mm) rest	21,95±2,55	22,25±2,6	0,517
TAPSE (mm) peak	24,55±3,27	26,06±2,68	0,010
p ²	<0,001	<0,001	
TRV (m/s) rest	1,72±0,51	1,59±0,56	0,186
TRV (m/s) peak	2,55±0,62	1,96±0,55	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
PASP (mmHg) rest	23,43±6,66	21,21±6,40	0,071
PASP (mmHg) peak	36,11±10,83	23,42±6,40	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Učestalost dijastolne disfunkcije se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe (p<0,001). U grupi pacijenata sa HPpEF 6,4% pacijenata je bez dijastolne disfunkcije, 92,7% pacijenata ima prvi stepen, a 0,9% pacijenata drugi stepen. U kontrolnoj grupi 75,0% ispitanika je bez dijastolne disfunkcije, a 25,0% ispitanika ima prvi stepen (Tabela 23).

Tabela 23. Stepen dijastolne disfunkcije u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Normalna DD, n (%)	7 (6,4)	30 (75,0)	<0,001
DD I stepen, n (%)	102 (92,7)	10 (25,0)	
DD II stepen, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	

¹Hi-kvadrat test,

4.3. Analiza skora B-linija

Procena stepena plućne ekstravaskularne kongestije određivanjem skora B-linija, je pokazala da je postojala značajna razlika u miru i u naporu između ispitivanih grupa (p<0,001), te da je došlo do značajnog povećanja tokom dijastolnog SET-a i da je povećanje u kliničkoj grupi bilo izraženije (p<0,001 za sve)(Tabela 24).

Tabela 24. Skor B-linija (plućni ultrazvuk)

Parametar ^a	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
B-linije rest	2 (1-3)	0 (0-1)	<0,001
B-linije peak	10 (8-13)	2 (1-3)	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
B-linije Δ	8 (6-11)	2 (1-3)	<0,001

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; Δ, promena varijable, rest-peak; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^amedijana (interkvartilna razlika)

4.4. Korelaciona analiza ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore

Pirsonova korelaciona analiza između standardnih i novih ehokardiografskih parametara DD LK u miru je prikazan u Tabeli 25. Značajne pozitivne korelacije između ispitivanih ehokardiografskih parametara bile su: e' med i LASct (r=0,315, p=0,001); e' lat i GLS (r=0,353, p<0,001), LASr (r=0,378, p<0,001), LAScd (r=0,339, p<0,001); BNP i E/SRivr (r=0,397, p<0,001). Značajne negativne korelacije između ispitivanih ehokardiografskih parametara bile su: LVMI i SRs (r= -0,311, p=0,001), SRa (r= -0,339, p<0,001); **LAVi i LASr (r= -0,381, p<0,001), LASct (r= -0,618, p<0,001);** BNP i GLS (r= -0,345, p<0,001), SRivr (r= -0,435, p<0,001), SRe (r= -0,431, p<0,001). Skor B-linija je pozitivno korelirao sa vrednostima BNP (r=0,511, p<0,001).

Pirsonova korelaciona analiza između standardnih i novih ehokardiografskih parametara DD LK pri maksimalnom opterećenju tokom dijastolnog SET-a je prikazana u Tabeli 26. Značajne pozitivne korelacije između ispitivanih ehokardiografskih parametara bile su: e' med i GLS (r=0,314, p=0,001); e' lat i LASr (r=0,373, p<0,001), LAScd (r=0,307, p<0,001); LVMI i E/SRs (r=0,320, p=0,001); **BNP i E/SRs (r=0,637, p<0,001), E/SRivr (r=0,722, p<0,001);** B-skor i E/e' (r=0,467, p<0,001), LVMI (r=0,435, p<0,001), BNP (r=0,544, p<0,001).

Tabela 25. Korelacija standardnih i novih ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore na početku dijastolnog SET-a

		e' med (m/s)	e' lat (m/s)	E/e'	TRV (mmHg)	PASP (mmHg)	LVMi (g/m ²)	LAVi (mL/m ²)	BNP (pg/mL)
GLS (%)	r	,272**	,353**	-,212*	,176	,039	-,259**	-,218*	-,345**
	p	,004	,000	,026	,067	,688	,006	,022	,000
SRs (s ⁻¹)	r	,214*	,214*	-,208*	,126	-,013	-,311**	-,187	-,294**
	p	,025	,025	,029	,191	,896	,001	,051	,002
LASr (%)	r	,275**	,378**	-,265**	,053	-,017	-,095	-,381**	-,222*
	p	,004	,000	,005	,580	,857	,325	,000	,020
LAScd (%)	r	,194*	,339**	-,229*	,030	-,029	-,020	-,205*	-,211*
	p	,043	,000	,016	,759	,764	,834	,032	,027
LASct (%)	r	,315**	,227*	-,184	,084	,027	-,240*	-,618**	-,097
	p	,001	,017	,055	,384	,777	,011	,000	,313
SRivr (s ⁻¹)	r	,235*	,247**	-,108	,223*	,033	-,243*	-,156	-,435**
	p	,014	,009	,263	,019	,734	,010	,105	,000
SRe (s ⁻¹)	r	,206*	,255**	-,172	,164	-,034	-,230*	-,145	-,431**
	p	,031	,007	,073	,086	,725	,015	,130	,000
SRa (s ⁻¹)	r	,137	,020	-,162	-,120	-,010	-,339**	-,258**	,284**
	p	,154	,833	,090	,212	,921	,000	,006	,003
E/SRs (cm)	r	-,078	,047	,699**	-,167	-,220*	,022	,121	,118
	p	,418	,623	,000	,082	,021	,821	,208	,218
E/SRivr (cm)	r	-,185	-,079	,563**	-,262**	-,184	,105	,149	,397**
	p	,053	,411	,000	,006	,055	,273	,120	,000
E/SRe (cm)	r	-,114	-,016	,682**	-,210*	-,198*	,028	,122	,260**
	p	,235	,870	,000	,028	,038	,768	,205	,006
B-skor	r	,005	-,039	,155	-,105	-,001	,112	,057	,511**
	p	,959	,684	,106	,276	,991	,245	,554	,000

r-korelacioni koeficijent; *p<0,05,**p<0,01

Značajne negativne korelacije između ispitivanih ehokardiografskih parametara bile su: E/e' i GLS ($r = -0,734$, $p < 0,001$), SRs ($r = -0,436$, $p < 0,001$), LASr ($r = -0,514$, $p < 0,001$), LAScd ($r = -0,345$, $p < 0,001$), LASct ($r = -0,501$, $p < 0,001$), SRivr ($r = -0,462$, $p < 0,001$); LVMi i SRa ($r = -0,341$, $p < 0,001$); LAVi i GLS ($r = -0,435$, $p = 0,001$), LASr ($r = -0,416$, $p < 0,001$), LASct ($r = -0,556$, $p < 0,001$); BNP i GLS ($r = -0,595$, $p < 0,001$), SRs ($r = -0,496$, $p < 0,001$), LASr ($r = -0,415$, $p < 0,001$), LASct ($r = -0,579$, $p < 0,001$), SRivr ($r = -0,563$, $p < 0,001$); B-skor i e' med ($r = -0,374$, $p < 0,001$) (Tabela 26).

Pirsonova korelaciona analiza 2D strejn ehokardiografskih parametara LK u miru i u naporu i skora B-linija tokom dijastolnog SET-a je prikazan u Tabeli 27 i 28. Postoje značajne pozitivne korelacije između svih ispitivanih ehokardiografskih parametara osim za skor B-linija koji negativno korelira sa navedenim ehokardiografskim parametrima. Korelacioni koeficijenti su izraženiji tokom napora.

Tabela 26. Korelacija standardnih i novih ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a

		e' med (m/s)	e' lat (m/s)	E/e'	TRV (mmHg)	PASP (mmHg)	LVMi (g/m ²)	LAVi (mL/m ²)	BNP (pg/mL)
GLS (%)	r	,314**	,295**	-,734**	-,146	-,155	-,274**	-,301**	-,595**
	p	,001	,002	,000	,128	,105	,004	,001	,000
SRs (s⁻¹)	r	,186	,162	-,436**	-,158	-,159	-,320**	-,244*	-,496**
	p	,052	,091	,000	,100	,097	,001	,010	,000
LASr (%)	r	,250**	,373**	-,514**	-,141	-,133	-,118	-,416**	-,415**
	p	,008	,000	,000	,141	,168	,218	,000	,000
LAScd (%)	r	,158	,307**	-,345**	-,083	-,051	,002	-,177	-,162
	p	,100	,001	,000	,391	,598	,981	,064	,092
LASct (%)	r	,260**	,279**	-,501**	-,156	-,186	-,237*	-,556**	-,579**
	p	,006	,003	,000	,104	,052	,013	,000	,000
SRivr (s⁻¹)	r	,204*	,203*	-,462**	-,085	-,069	-,248**	-,234*	-,563**
	p	,032	,033	,000	,375	,472	,009	,014	,000
SRe (s⁻¹)	r	,088	,205*	-,054	-,021	-,009	-,119	-,090	-,263**
	p	,361	,032	,577	,825	,928	,216	,348	,006
SRa (s⁻¹)	r	,117	,008	-,074	-,130	-,117	-,341**	-,259**	-,093
	p	,222	,936	,442	,176	,224	,000	,006	,333
E/SRs (cm)	r	-,295**	-,224*	,760**	,195*	,213*	,320**	,224*	,637**
	p	,002	,019	,000	,041	,025	,001	,018	,000
E/SRivr (cm)	r	-,280**	-,240*	,685**	,132	,132	,235*	,214*	,722**
	p	,003	,011	,000	,168	,169	,013	,025	,000
E/SRe (cm)	r	-,092	-,193*	,203*	,102	,108	,032	,181	,207*
	p	,337	,043	,034	,290	,262	,743	,059	,030
B-skor	r	-,374**	-,285**	,467**	,124	,130	,435**	,229*	,544**
	p	,000	,003	,000	,198	,176	,000	,016	,000

r-korelacioni koeficijent; *p<0,05, **p<0,01

Tabela 27. Korelacija 2D strejn ehokardiografskih parametara leve komore i skora B-linija na početku dijastolnog SET-a

		LASr (%)	LAScd (%)	LASct (%)	B-skor
GLS (%)	r	,464**	,438**	,216*	-,018
	p	,000	,000	,023	,852
SRs (s⁻¹)	r	,490**	,353**	,538**	-,086
	p	,000	,000	,000	,374
B-skor	r	-,170	-,126	-,175	/
	p	,076	,188	0,68	/

r-korelacioni koeficijent; *p<0,05, **p<0,01

Tabela 28. Korelacija 2D strejtn ehokardiografskih parametara leve komore i skora B-linija pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a

		LASr (%)	LAScd (%)	LASct (%)	B-skor
GLS (%)	r	,519**	,268**	,625**	-,431**
	p	<0,001	,005	<0,001	,000
SRs (s ⁻¹)	r	,597**	,344**	,667**	-,422**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	,000
B-skor	r	-,335**	-,173	-,404**	/
	p	,000	,071	,000	/

r-korelacioni koeficijent; *p<0,05,**p<0,01

4.5. Analiza HFA PEFF skora kliničke i kontrolne grupe

Učestalost kategorija inicijalnog HFA PEFF skora se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe. U kliničkoj grupi više od polovine pacijenata (65,5%) ima intremedijaran skor i 26% visok skor, dok je i kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika sa niskim skorom (75,0%) (Tabela 29).

Tabela 29. Inicijalni HFA PEFF skor u odnosu na ispitivane grupe (Skor 1)

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	12 (10,9)	30 (75,0)	<0,001
Intermed. (2-4), n (%)	72 (65,5)	10 (25,0)	
Visok (5+), n (%)	26 (23,6)	0 (0,0)	

¹Hi-kvadrat test,

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a se statistički značajno razlikuje u ispitivanim grupama. U kliničkoj grupi više od polovine pacijenata (56,4%) ima intremedijaran skor i 32,7% visok skor, dok je i kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika sa niskim skorom (75,0%) (Tabela 30). **Kod 17 (15,45%) ispitanika HFpEF grupe je došlo do povećanja E/e₁ ≥15; kod 9 (8,18%) pacijenata HFpEF grupe se TRV povećao >3,4 m/s ali je to bilo konzistentno sa povećanjem E/e' ≥15 samo kod 2 ispitanika (1,82%). Kod 34 (30,9%) ispitanika kliničke grupe BNP se povećao >80 pg/mL, a povećanje >35 i <80 pg/mL kod 33 (30,0%). 19 (17,27%) pacijenata kliničke grupe je prešlo u veću kategoriju LAVi (>34 mL/m²), a 2 (1,81%) u kategoriju LAVi (>29 i <34 mL/m²).**

Tabela 30. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a u odnosu na ispitivane grupe (Skor 2)

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	12 (10,9)	30 (75,0)	<0,001
Intermed. (2-4) , n (%)	62 (56,4)	10 (25,0)	
Visok (5+), n (%)	36 (32,7)	0 (0,0)	

¹Hi-kvadrat test,

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a uz dodavanje nove varijable (LAVi nakon dijastolnog SET-a) se statistički značajno razlikuje u ispitivanim grupama. U kliničkoj grupi više od polovine pacijenata (56,4%) ima intremedijaran skor i 33,6% visok skor, dok je i kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika sa niskim skorom (75,0%) (Tabela 31).

Tabela 31. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a (+LAVi) u odnosu na ispitivane grupe (Skor 3)

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	11 (10,0)	30 (75,0)	<0,001
Intermed. (2-4) , n (%)	62 (56,4)	10 (25,0)	
Visok (5+), n (%)	37 (33,6)	0 (0,0)	

¹Hi-kvadrat test,

Tabela 32. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a (+BNP) odnosu na ispitivane grupe (Skor 4)

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	6 (5,5)	29 (72,5)	<0,001
Intermed. (2-4) , n (%)	42 (38,2)	9 (22,5)	
Visok (5+), n (%)	62 (56,4)	2 (5,0)	

¹Hi-kvadrat test,

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a uz dodavanje nove varijable (BNP nakon dijastolnog SET-a) se statistički značajno razlikuje u ispitivanim grupama. U kliničkoj grupi više od polovine pacijenata (56,4%) ima visok skor, dok je u kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika sa niskim skorom (72,5%) (Tabela 32).

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a uz dodavanje nove varijable (BNP i LAVi nakon dijastolnog SET-a) se statistički značajno razlikuje u ispitivanim grupama. U kliničkoj grupi više od polovine pacijenata (60,9%) ima visok skor dok je u kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika sa niskim skorom (72,5%) (Tabela 33).

Tabela 33. HFA PEFF skore nakon dijastolnog SET-a (+LAVi/BNP) odnosu na ispitivane grupe (Skor 5)

Parametar	Klinička grupa n=110	Kontrolna grupa n=40	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	5 (4.5)	29 (72.5)	<0,001
Intermed. (2-4), n (%)	38 (34.5)	9 (22.5)	
Visok (5+), n (%)	67 (60.9)	2 (5.0)	

¹Hi-kvadrat test,

Nizak HFA PEFF skor (0-1; rule-out pristup) može isključiti dijagnozu HFpEF-a sa senzitivnošću 89,1% i pozitivnom prediktivnom vrednosti od 90,7% (Tabela 34 i Grafikon 1). Efikasnost testa je 85,3%.

Tabela 34. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule out” pristup

	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4	Skor 5
Senzitivnost (%)	89,1	89,1	90,0	94,5	95,5
Specifičnost (%)	75,0	75,0	75,0	72,5	72,5
PPV (%)	90,7	90,7	90,8	90,4	90,5
NPV (%)	71,4	71,4	73,2	82,9	85,3
Efikasnost	85,3	85,3	86,0	88,7	89,3

PPV, Pozitivna prediktivna vrednost; NPV, Negativna prediktivna vrednost; Intermedijarni i skor visokog rizika kao pozitivne vrednosti u ispitivanoj populaciji

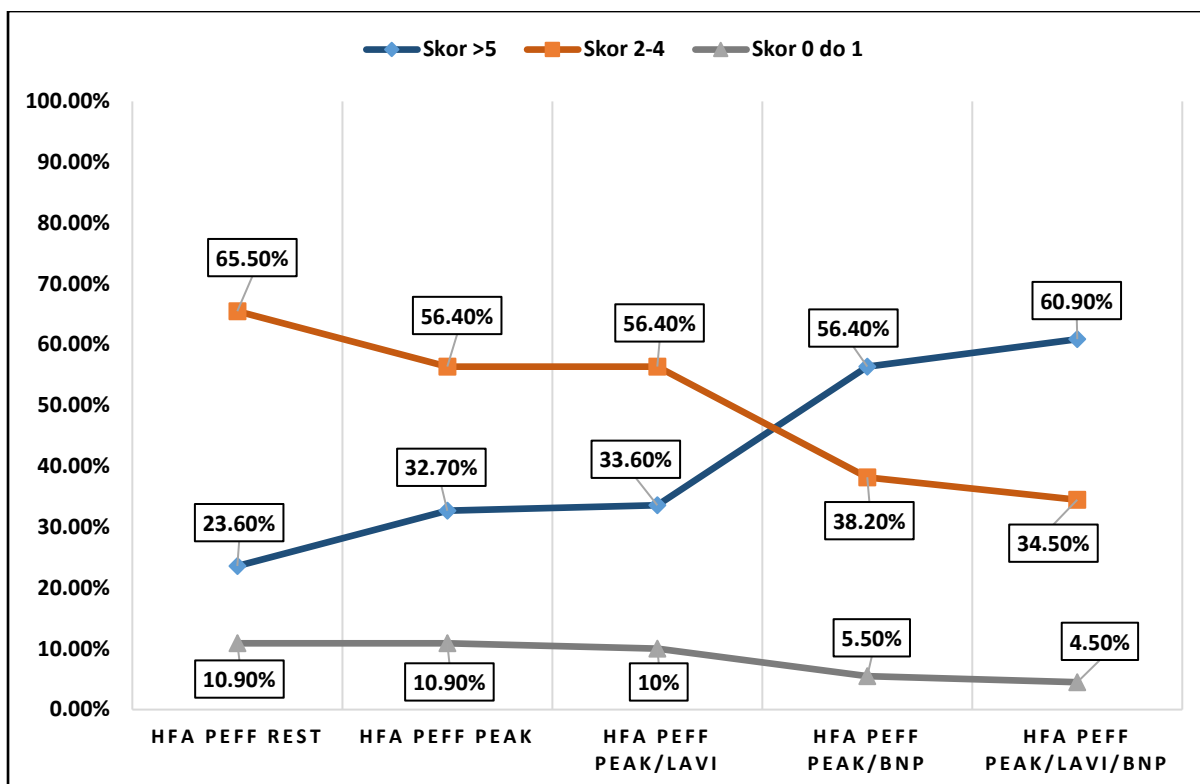
Visok HFA PEFF skor (>5; rule-in pristup) može da identifikuje ispitanike sa HFpEF-om sa visokom specifičnošću (100%) i pozitivnom prediktivnom vrednošću (100%)(Tabela 35 i Grafikon 1). Efikasnost testa je 44%.

Tabela 35. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule in” pristup

	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4	Skor 5
Senzitivnost (%)	23.6	32.7	33.0	56.4	60.9
Specifičnost (%)	100.0	100.0	100.0	95.0	95.0
PPV (%)	100.0	100.0	100.0	96.9	97.1
NPV (%)	32.3	35.1	34.8	44.2	46.9
Efikasnost	44.0	50.7	50.7	66.7	70.0

PPV, Pozitivna prediktivna vrednost; NPV, Negativna prediktivna vrednost; Skor visokog rizika kao pozitivna vrednost u ispitivanoj populaciji

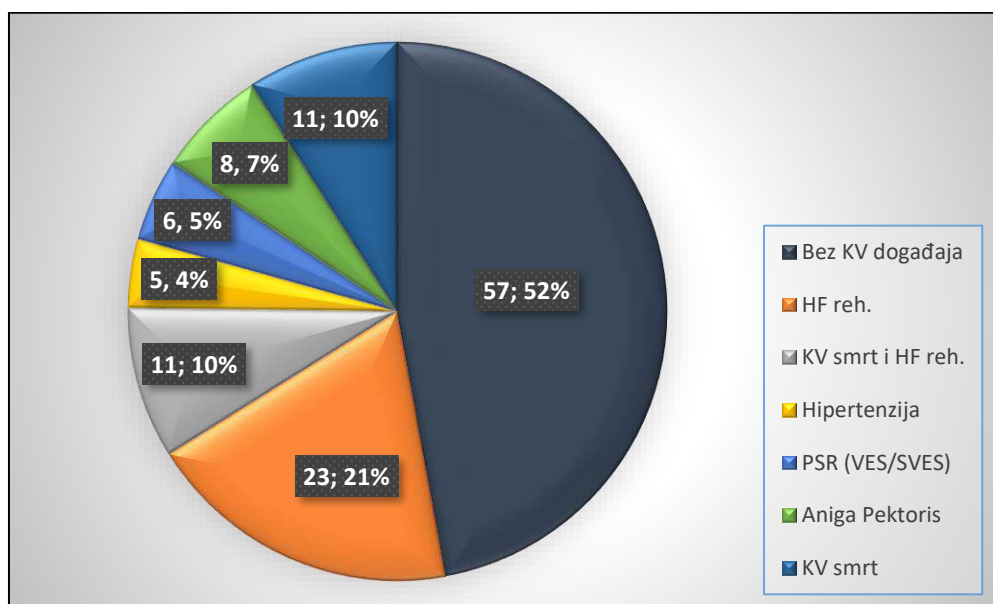
Promene skora HFA PEFF u HFpEF grupi ispitanika je data u grafikonu 1.



Grafikon 1. Promena skora HFA PEFF u HFpEF grupi ispitanika. HFA PEFF, Skor Evropske asocijacije za srčanu insuficijenciju za postavljanje HFpEF dijagnoze; rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; LAVI, Indeksirana zapremina leve pretkomore; BNP, Moždani natriuretski peptid.

4.6. Analiza kardiovaskularnih događaja tokom perioda praćenja

Tokom perioda praćenja, u kliničkoj grupu najveći broj ispitanika je bio bez KV događaja, rehospitalizacija i drugih hitnih intervencija zbog KV uzroka (52%). Zabeležena su 22 (20%) smrtna ishoda zbog KV uzroka, od toga je 11 (10%) pacijenata imalo ranije medicinske intervencije zbog pogoršanja HF. 23 (20.9%) ispitanika kliničke grupe se tokom perioda praćenja javljalo na vanredne preglede zbog pogoršanja HF. Ostali KV uzroci vanrednih medicinskih intervencija su manje zastupljeni (Grafikon 2).



Grafikon 2. Distribucija kardiovaskularnih događaja u kliničkoj (HFpEF) grupi

U kontrolnoj grupi zdravih ispitanika 4 (10%) se javljalo na vanrednu medicinsku intervenciju zbog loše regulacije KP i 4 (10%) zbog poremećaja srčanog ritma.

4.7. Rezultati istraživanja u odnosu na smrtni ishod

Tokom perioda praćenja preminulo je 22 pacijenta (20,0%). Starost pacijenata se ne razlikuje u odnosu na smrtni ishod ($p=0,113$). Preminulo je 45,5% pacijenata muško pola i 54,5% ženskog pola. Ne postoji statistički značajna razlika u smrtnom ishodu u odnosu na pol ($p=0,504$). BMI je statistički značajno veći kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele pacijente ($p<0,001$).

Klasifikacija težine prema BMI se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod ($p=0,001$). Kod preminulih pacijenata većina pacijenata je gojazno (81,8%) a u grupi preživjelih pacijenata većina pacijenata ima prekomernu težinu (44,3%)(Tabela 36).

Tabela 36. Demografski i antropometrijski parametri u odnosu smrtni ishod

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Godine ^a	67,50±6,63	64,48±8,21	0,113
Pol			
Muški, n (%)	10 (45,5%)	47 (53,4%)	0,504 ²
Ženski n (%)	12 (54,5%)	41 (46,6%)	
TV (cm) ^a	169,82±10,93	168,82±9,39	0,667
TT (kg) ^a	93,02±0,1	8500±4,23	0,015
BSA (m ²) ^a	2,09±0,18	1,99±0,20	0,042
BMI (kg/m ²) ^a	32,44±1,99	29,33±3,83	<0,001

¹ t-test, ² Hi-kvadrat test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Analiza je pokazala da nema značajne razlike među grupama kada su u pitanju analizirani komorbiditeti (Tabela 37). U grupi preminulih pacijenata je bila zastupljenija hiperlipidemija i ranije epizode AF, ali to nije bilo statistički značajno.

Tabela 37. Kliničke karakteristike i analiza komorbiditeta u odnosu smrtni ishod

Parametar	Preminuli pacijenti n=22		Preživeli pacijenti n=88		p ¹
	n	%	n	%	
Fizička neaktivnost	4	18,2	27	30,7	0,368
Težina					
Normalno uhranjeni	0	0,0	11	12,5	0,001
Prekomerna težina	4	18,2	39	44,3	
Gojazni	18	81,8	38	43,2	
Hipertenzija	15	68,2	67	76,1	0,592
Dijabetes melitus	8	36,4	34	38,6	1,000
VES aritmija	0	0,0	9	10,2	0,200 ²
SVES aritmija	2	9,1	15	17,0	0,553
Hiperlipidemija	16	72,7	53	60,2	0,402
Depresija	3	13,6	13	14,8	0,892 ²
Koronarna bolest u porodici	14	63,6	63	71,6	0,640
Koronarna bolest	0	0,0	11	12,5	0,116 ²
Aktivno pušenje	4	18,2	28	31,8	0,319
HOBP	0	0,0	9	10,2	0,258 ²
HBI	8	36,4	31	35,2	1,000
Anemija	2	9,1	16	18,2	0,478 ²
Asimptomatska hiperurikemija	10	45,5	41	46,6	1,000
Istorija AF	4	18,2	12	13,6	0,839

¹Hi-kvadrat test, ² Fisherov test,

Tabela 38. Fizički pregled ispitanika u odnosu smrtni ishod

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
SF (min ⁻¹) ^a	67,64±7,6	65,25±7,66	0,193
SKP (mmHg) ^a	127,18±8,85	124,65±8,27	0,208
DKP (mmHg) ^a	78,55±4,28	74,16±7,71	0,001
Otoci potkolenica, n (%)	8 (36,4)	33 (37,5)	1,000 ²
NYHA klasa			
1, n (%)	16 (72,7)	66 (75,0)	1,000 ²
2, n (%)	6 (27,3)	22 (25,0)	

¹ t-test, ² Hi-kvadrat test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

U fizičkom pregledu ispitanika obe grupe, nije bilo značajne razlike u vrednostima SF, i vrednostima SKP, dok je otok potkolenica registrovan kod 36,4% preminulih ispitanika; tj 72,7% preminulih ispitanika i 75% preživelih ispitanika je klasifikovano kao NYHA klasa I (Tabela 38).

Tabela 39. Analiza elektrokardiogram u odnosu smrtni ishod

Parametar	Preminuli pacijenti n=22		Preživeli pacijenti n=88		p ¹
	n	%	n	%	
Blok desne grane	22	100,0	83	94,3	0,581
Blok leve grane	0	0,0	0	0,0	-
HMLK	2	9,1	12	13,6	0,732

¹Hi-kvadrat test,

Analiza elektrokardiograma je pokazala da je BDG prisutan kod 100% preminulih pacijenata i 94,3% preživelih pacijenata. BLG nije registrovan u HFpEF podgrupama. HMLK je prisutna kod 9,1% preminulih pacijenata i 13,6% preživelih pacijenata. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u ispitivanim karakteristikama EKG-a u odnosu na grupe (p=0,581 za BDG i p=0,732 za BLG)(Tabela 39).

Postignuto opterećenje u WAT-ima i MET-ima tokom dijastolnog SET-a su statistički značajno manje kod preminulih pacijenata u odnosu na preživele pacijente (p=0,007, odnosno p<0,001). Vrednosti SKP na kraju dijastolnog SET-a su statistički značajno veći kod preminulih pacijenata, kao i vrednosti DKP pre izvođenja dijastolnog SET-a (p=0,018 odnosno p=0,001)(Tabela 40).

Dužina trajanja faze opterećenja dijastolnog SET-a je takođe bila manja u grupi preminulih pacijenata u odnosu na preživele pacijente, ali to nije bilo statistički značajno (p=0,072).

Tabela 40. Analiza osnovnih parametara dijastolnog stres eho-kardiografskog testa u odnosu smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Test (min)	5,71±1,35	6,48±1,87	0,072
Opterećenje (WAT)	40,45±6,35	46,31±9,51	0,007
Opterećenje (MET)	3,43±0,22	3,75±0,39	<0,001
SF rest (min ⁻¹)	67,64±7,6	65,25±7,66	0,193
SF peak (min ⁻¹)	104,91±5,73	105,03±4,81	0,917
SKP rest (mmHg)	127,18±8,85	124,65±8,27	0,208
SKP peak (mmHg)	148,63±9,93	143,27±6,5	0,018
DKP rest (mmHg)	78,55±4,28	74,16±7,71	0,001
DKP peak (mmHg)	80,09±4,33	79,88±5,77	0,870

¹ t-test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Simptomi tokom dijastolnog SET-a, ST promene u EKG-u i PSR tokom testa se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na smrtni ishod (p=0,658, p=0,253, i p=0,121) (Tabela 41).

Tabela 41. Analiza osnovnih parametara dijastolnog SET-a u odnosu smrtni ishod

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Simptomi tokom SET-a			
Bez simptoma, n (%)	18 (90,0)	78 (88,6)	0,658
Gušenje, n (%)	2 (10)	8 (9,1)	
Zamor, n (%)	0 (0)	2 (2,3)	
ST promene u EKG			
Bez ishemije, n (%)	18 (81,8)	81 (92,0)	0,253
ST <1 mm, n (%)	4 (18,2)	6 (6,8)	
ST >1 mm, n (%)	0 (0)	1 (1,1)	
PSR tokom testa			
Bez PSR, n (%)	20 (90,9)	75 (86,2)	0,121
SVES, n (%)	0 (0)	8 (9,2)	
VES, n (%)	2 (9,1)	4 (4,6)	

¹Hi-kvadrat test,

Analiza primenjene medikamentne terapije je pokazala da se primena ACE inhibitora statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod (p=0,015)(Tabela 42) tj preminuli pacijenti su značajno manje u svojoj terapiji imali ACEi. Značajne razlike u zastupljenosti ostale medikamentne terapije nema, mada je u visokom procentu zastupljena primena beta blokatora, statina, diuretika i Ca²⁺ blokatora u obe HFpEF podgrupe.

Tabela 42. Analiza medikamentne terapije u odnosu smrtni ishod

Grupa leka	Preminuli pacijenti n=22		Preživeli pacijenti n=88		p ¹
	n	%	n	%	
ACEi	10	45,5	66	75,0	0,015
AT1 blokatori	4	18,2	11	12,5	0,728
Ca ²⁺ blokator	8	40,0	36	49,3	0,627
Aspirin	6	27,3	27	30,7	0,959
Clo./Ticagrelor	0	0,0	10	11,4	0,207 ²
Beta blokatori	22	100,0	88	100,0	/
Antiarijska th.	2	9,1	9	10,2	1,000 ²
Statin	16	72,7	53	60,2	0,402
Diuretik	14	63,6	61	69,3	0,798
Nitrati	2	9,1	5	5,7	0,922 ²
Trimetazidin	0	0,0	6	6,8	0,598 ²
OAD th.	6	27,3	34	38,6	0,457
SGLT2 inh.	0	0,0	6	6,8	0,598 ²
Sedativna th.	3	13,6	13	14,8	0,892 ²
Urikostatik	0	0,0	8	9,1	0,313 ²
Suplement Fe	2	9,1	6	6,8	1,000 ²
OAKT	4	18,2	12	13,6	0,839 ²
Antagonist ald.	4	18,2	9	10,2	0,506 ²

Clo, Clopidogrel; OAD, Oralna antidiabetesna terapija; OAKT, Oralna antikoagulantna terapija; ald, aldosteron ¹Hi-kvadrat test, ² Fisherov test,

Vrednost HCT se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod (p=0,028), tj HCT je bio značajno niži u grupi preminulih pacijenata.

Vrednosti kreatinina, BNP pre i posle dijastolnog SET-a su statistički značajno veće kod preminulih pacijenata (p<0,001, p=0,002, odnosno p<0,001). Vrednosti eGFR su statistički značajno manje kod preminulih pacijenata (p<0,001)(Tabela 43).

Treba istaći da su u grupi preminulih pacijenata bile niže vrednosti Hgb i Fe dok su vrednosti AUR bile veće ali to nije dostiglo statistički značajnost.

U grupi umrlih BNP >80 pg/mL je imalo 10 (45,45%) ispitanika, a vrednost BNP 35-80 pg/mL je imalo 6 (27,27%) ispitanika, što je bilo značajno veće u odnosu na grupu preživelih ispitanika koji su u najvećem broju bili u kategoriji BNP <35 pg/mL (54 (61,4%), zatim 30 (34,1%) u grupi BNP 35-80 pg/mL (p=0,001).

Prosečno povećanje BNP u grupi umrlih je bilo 55,95±27,84 pg/mL, a u grupi preživelih 27,95±18,65 pg/mL (p<0,001) (Tabela 43).

Tabela 43. Laboratorijske analize u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Er (10 ¹² /L)	4,46±0,41	4,47±0,39	0,882
Le (10 ⁹ /L)	6,66±1,65	6,79±1,5	0,722
Hgb (g/L)	132,6±9,91	135,12±14,09	0,336
Hct (L/L)	0,38±0,03	0,40±0,04	0,028
Fe (μmol/L)	13,84±2,77	15,19±3,48	0,093
Na (mmol/L)	144,8±3,36	143,71±3,19	0,159
K (mmol/L)	4,53±0,38	4,58±0,41	0,603
Glu (mmol/L)	5,57±0,87	5,75±0,97	0,426
Hol (mmol/L)	5,32±0,88	5,45±1,29	0,573
HDL (mmol/L)	1,17±0,17	1,17±0,24	0,981
LDL (mmol/L)	3,16±0,97	3,36±1,19	0,463
Trig (mmol/L)	2,24±0,79	2,04±0,67	0,217
AUR (μmol/L)	395,5±60,48	378,17±82,32	0,357
Urea (μmol/L)	6,11±1,78	6,71±1,88	0,184
Crea (μmol/L)	107,16±6,49	88,98±18,35	<0,001
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	50,44±6,31	68,74±16,74	<0,001
BNP rest (pg/mL)	72,00±51,09	32,7±20,69	0,002
BNP peak (pg/mL)	127,95±62,6	60,66±26,58	<0,001

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; ¹ t-test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

EDD je statistički značajno veći kod preminulih pacijenata (p=0,001). Vrednosti ZZ LK, RWT, DK, PASP su statistički značajno veći kod preminulih pacijenata (p=0,034, p<0,001, p=0,045, p=0,006)(Tabela 44).

Patološka vrednost RWT-a (>0,42) je bila prisutna kod svim preminulih ispitanika što je bilo značajno veće u odnosu na preživjele ispitanike (p<0,001). Takođe su patološke vrednosti LVMi prisutne kod svih preminulih pacijenata u odnosu na grupu preživelih, ali to nije dostiglo statističku značajnost. Neindeksirana vrednost LVM je bila takođe veća u grupi preminulih pacijenata ali opet bez statističke značajnosti u odnosu na preživjele pacijente.

Nije bilo značajne razlike u zastupljenosti mitralne i trikuspidne regurgitacije (p=0,298 i p=0,617).

Tabela 44. Bazični ehokardiografski parametri u odnosu na smrtni ishod

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
EDD LK (mm) ^a	51,53±3,75	48,55±3,34	0,001
ESD LK (mm) ^a	32,35±4,43	32,84±3,25	0,630
IVS (mm) ^a	13,84±1,31	13,41±1,4	0,196
ZZ LK (mm) ^a	11,85±0,99	11,28±1,15	0,034
IVS/ZZ (mm) ≥11 M, ≥10 Ž n (%)	22(100)	87(98,9)	1,000 ³
RWT ^a	0,49±0,05	0,44±0,05	<0,001
RWT >0,42 n (%)	22(100)	46(52,3)	<0,001³
LVMi (g/m ²) ^a	133,64±22,59	128,64±24,47	0,386
LVMi (g/m ²) >102 M, >88 Ž n (%)	22(100)	108(84,4)	0,099 ³
LVM (g) ^a	274,44±44,67	254,84±47,67	0,084
LP (mm) ^a	39,77±3,95	40,20±5,14	0,714
DK (mm) ^a	23,02±1,53	22,19±2,21	0,045
PASP (mmHg) ^a	25,65±2,92	22,88±7,21	0,006
Aorta (mm) ^a	32,72±2,93	33±2,63	0,664
MR početna (1+), n (%)	14 (17,1)	68 (82,9)	0,298 ²
MR umerena (2+), n (%)	8 (28,6)	20 (71,4)	
TR početna (1+), n (%)	18 (18,8)	78 (81,2)	0,617 ³
TR umerena (2+), n (%)	4 (28,6)	10 (71,4)	

¹t-test, ^aaritmetička sredina±standardna devijacija, ²Hi-kvadrat test, ³Fisherov test, M-muškarac, Ž-žena

Geometrija LK se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod (p<0,001). Svi preminuli pacijenti su imali koncentričnu hipertrofiju (100,0%). U grupi preživelih pacijenata: 12,5% je imalo normalnu geometriju, 2,3% koncentrično remodelovanje, 35,2% ekscentričnu hipertrofiju i 50,0% koncentričnu hipertrofiju (Tabela 45).

Tabela 45. Geometrija LK u odnosu na smrtni ishod

Geometrija LK	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Normalna, n (%)	0 (0,0)	11 (12,5)	<0,001
Koncentrično remodelovanje, n (%)	0 (0,0)	2 (2,3)	
Ekscentrična hipertrofija, n (%)	0 (0,0)	31 (35,2)	
Koncentrična hipertrofija, n (%)	22 (100,0)	44 (50,0)	

¹Hi-kvadrat test,

Vrednosti EF LK rest i EF LK peak su statistički značajno manje kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele pacijente (p=0,010, odnosno p=0,003) i značajno se povećavaju tokom dijastolnog SET-a (p<0,001)(Tabela 45).

Tabela 46. Standardni ehokardiografskih parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
EDVi LK (mL/m ²) rest	45,82±8,83	45,82±9,81	1,000
EDVi LK (mL/m ²) peak	46,45±8,7	46,67±9,84	0,923
p ²	<0,001	<0,001	
EDV LK (mL) rest	91,8±16,1	91,51±23,3	0,957
EDV LK (mL) peak	96,51±16,48	93,25±23,63	0,543
p ²	0,008	<0,001	
ESVi LK (mL/m ²) rest	21,66±7,85	19,37±4,62	0,203
ESVi LK (mL/m ²) peak	20,66±7,86	17,92±4,62	0,129
p ²	<0,001	<0,001	
ESV LK (mL) rest	45,02±15,84	38,66±10,51	0,086
ESV LK (mL) peak	42,92±15,81	35,75±10,34	0,054
p ²	<0,001	<0,001	
EF LK (%) rest	55,16±3,23	57,76±6,55	0,010
EF LK (%) peak	59,15±3,72	62,29±5,57	0,003
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti EDVi LK i EDV LK, se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa u HFpEF podgrupama (p<0,001 za sve, osim za EDV LK kod preminulih p=0,008). Vrednosti ESVi LK i ESV LK se statistički značajno smanjuju tokom izvođenja testa u HFpEF podgrupama (p<0,001 za sve)(Tabela 46). Promena EDVi tokom dijastolnog SET-a se nisu razlikovale među grupama (umrli vs preživeli) (0,62±0,39 vs 0,85±0,99 mL/m², p=0,105); takođe promena ESVi (-0,99±0,53 vs -1,45±1,83 mL/m² p=0,249) kao i promena EF (3,99±1,28 vs 4,53±2,35%, p=0,153).

Vrednosti GLS rest, GLS peak su statistički značajno manje kod preminulih pacijenata u odnosu na preživle (p<0,001 za sve). Vrednosti SRs rest, SRs peak, SRivr rest, SRivr peak, SRe rest, SRa rest, su statistički značajno manji kod preminulih pacijenata (p=0,009, p<0,001, p=0,005, p<0,001, p=0,008, i p=0,040).

Promena GLS kod preminulih ispitanika je bila (0,08±0,31%) a kod preživelih (1,42±0,51%)(p<0,001). U grupi preminuli pre testa je 15 (68,2%) ispitanika imalo GLS > -16%, a nakon dijastolnog SET-a 6 (27,3%) (Tabela 47).

Tabela 47. 2D strejn ehokardiografski parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
GLS (%) rest	-15,93±0,34	-17,33±0,9	<0,001
GLS (%) peak	-16,01±0,36	-18,75±1,06	<0,001
p ²	0,232	<0,001	
SRs (s ⁻¹) rest	0,79±0,06	0,83±0,07	0,009
SRs (s ⁻¹) peak	0,80±0,06	0,98±0,11	<0,001
p ²	0,315	<0,001	
SRivr (s ⁻¹) rest	0,37±0,09	0,43±0,07	0,005
SRivr (s ⁻¹) peak	0,39±0,1	0,5±0,09	<0,001
p ²	0,009	<0,001	
SRe (s ⁻¹) rest	0,87±0,12	0,95±0,1	0,008
SRe (s ⁻¹) peak	0,99±0,19	1,08±0,23	0,089
p ²	<0,001	<0,001	
SRA (s ⁻¹) rest	0,72±0,08	0,69±0,07	0,040
SRA (s ⁻¹) peak	0,79±0,05	0,81±0,09	0,183
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti SRivr, SRe, SRA se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa u grupi preminulih pacijenata (p<0,001 i p=0,009 za SRivr). U grupi preživelih svi parametri prikazani u Tabeli 47 se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa (p<0,001 za sve)(Tabela 47).

Vrednosti LASr rest, LASr peak, LAScd rest, LAScd peak, LASct peak su statistički značajno manje kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele (p<0,001 za sve, osim za LAScd peak p=0,001). Vrednosti LAVi, LAV, LASr, LAScd, LASct se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa kod preminulih pacijenata sa HPPeF (p<0,001 za sve osim za LASct p=0,016), kao i kod preživelih pacijenata (p<0,001 za sve)(Tabela 48).

Prosečna promena LASr u ispitivanim grupama je bila (preminuli 2,09±0,93% vs preživeli 4,81±1,41%; p<0,001). Prosečna promena LAScd u ispitivanim grupama je bila (preminuli 3,52±1,94% vs preživeli 2,91±1,37%; p=0,174). Prosečna promena LASct u ispitivanim grupama je bila (preminuli -1,43±2,58% vs preživeli 1,89±0,91%; p<0,001).

Tabela 48. Standardni i 2D strejn ehokardiografski parametri leve pretkomore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
LAVi (mL/m ²) rest	28,36±3,97	28,89±7,41	0,653
LAVi (mL/m ²) peak	33,95±4,42	32,82±7,7	0,373
p ²	<0,001	<0,001	
LAV (mL) rest	59,46±11,26	57,63±16,24	0,541
LAV (mL) peak	71,02±12,02	65,44±16,96	0,082
p ²	<0,001	<0,001	
LASr (%) rest	23,49±1,54	25,92±3,68	<0,001
LASr (%) peak	25,58±2,38	30,73±4,67	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
LAScd (%) rest	10,69±1,9	13,03±3,24	<0,001
LAScd (%) peak	14,22±1,4	15,95±3,89	0,001
p ²	<0,001	<0,001	
LASct (%) rest	12,80±0,99	12,89±1,14	0,749
LASct (%) peak	11,36±2,34	14,78±1,91	<0,001
p ²	0,016	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija,

Prosečno povećanje LAVi u grupi preminulih je bilo 5,58±1,99 mL/m² (medijana 5,74 mL/m²), dok je u grupi preživelih bilo 3,93±1,88 mL/m² (p<0,001). U grupi preminulih 2 (9,1%) je imalo LAVi >34 mL/m², a 4 (18,2%) ispitanika LAVi u opsegu 29-34 mL/m², što se nije značajno razlikovalo u odnosu na grupu preživelih; u grupi preživelih 21 (23,9%) je imalo LAVi >34 mL/m², a 23 (26,1%) ispitanika LAVi u opsegu 29-34 mL/m².

Vrednosti E rest (p=0,018), E peak (p<0,001), E/A rest (p=0,002), IVRT peak (p=0,004), DTE peak (p=0,004) se statistički značajno razlikuju u odnosu na smrtni ishod. Vrednosti E, E/A, IVRT, DTE se statistički značajno menjaju tokom izvođenja testa kod preminulih pacijenata (p<0,001 za sve). Vrednosti E, A, E/A, IVRT, DTE se statistički značajno menjaju tokom izvođenja testa kod preživelih pacijenata (p<0,001 za sve)(Tabela 49).

Tabela 49. Standardnih ehokardiografski parametri dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
E (m/s) rest	0,51±0,07	0,56±0,14	0,018
E (m/s) peak	1,18±0,08	0,90±0,17	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
A (m/s) rest	0,87±0,2	0,86±0,18	0,815
A (m/s) peak	0,87±0,23	0,86±0,2	0,830
p ²	0,855	<0,001	
E/A rest	0,61±0,17	0,68±0,34	0,002
E/A peak	1,47±0,48	1,09±0,28	0,376
p ²	<0,001	<0,001	
IVRT (ms) rest	119,78±43,54	106,51±29,49	0,091
IVRT (ms) peak	60,91±11,69	71,65±24,06	0,004
p ²	<0,001	<0,001	
DTE (ms) rest	266,18±96,75	236,69±65,52	0,091
DTE (ms) peak	152,27±29,22	179,11±60,16	0,004
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti e' med peak, e' avg peak su statistički značajno manje kod preminulih pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na preživlele pacijente (p<0,001 i p=0,001). Vrednosti E/e' med peak, E/e' lat peak i E/e' avg peak su statistički značajno veći kod preminulih pacijenata sa HPpEF-om (p<0,001 za sve)(Tabela 50). Vrednosti e' lat, e' avg, E/e' med, E/e' lat, E/e' avg se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa kod preminulih pacijenata (p=0,001, p=0,011, i p<0,001 za ostale). U grupi preživelih pacijenata se tokom izvođenja testa statistički značajno menjaju e' med, e' lat, e' avg, E/e' med, E/e' avg i E/e' lat (p<0,001 za sve) (Tabela 50).

U grupi preminulih vrednost e' med rest <0,07 m/s je imalo 12 (54,5%) ispitanika a u grupi preživelih 46 (52,3%)(p=0,849). Takođe u grupi preminulih vrednost e' lat rest <0,10 m/s je imalo 18 (81,8%) ispitanika a u grupi preživelih 55 (62,5%)(p <0,001). U obe grupe nije bilo ispitanika sa vrednostima E/e' ≥15; u grupi preminulih je bilo 4 (18,2%) u opsegu E/e' 9-14 tj u grupi preživelih ih je bilo 24 (27,3%)(p=0,547). U naporu E/e' ≥15 se povećao na 14 (63,6%) ispitanika grupe umrlih i na 2 (2,3%) grupe preživelih (0,001).

Tabela 50. Vrednosti TDI ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
e' med (m/s) rest	0,06±0,02	0,07±0,02	0,132
e' med (m/s) peak	0,07±0,01	0,08±0,02	<0,001
p ²	0,106	<0,001	
e' lat (m/s) rest	0,08±0,02	0,09±0,02	0,102
e' lat (m/s) peak	0,09±0,02	0,10±0,02	0,051
p ²	0,001	<0,001	
e' avg (m/s) rest	0,07±0,01	0,08±0,02	0,087
e' avg (m/s) peak	0,08±0,01	0,09±0,02	0,001
p ²	0,011	<0,001	
E/e' med rest	8,7±2,51	8,68±2,94	0,980
E/e' med peak	17,85±1,27	11,77±3,48	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
E/e' lat rest	6,34±1,12	6,51±2,07	0,601
E/e' lat peak	13,08±2,84	9,17±2,58	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
E/e' avg rest	7,52±1,73	7,6±2,39	0,888
E/e' avg peak	15,46±1,66	10,47±2,93	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; avg, prosečna vrednost varijable; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^aaritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti indeksa E/SRs peak i E/SRivr peak su statistički značajno veći kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele pacijente (p<0,001). Vrednosti svih prikazanih EHO parametara u Tabeli 51 se statistički značajno povećavaju tokom izvođenja testa (p<0,001 za sve) (Tabela 51).

Analiza je pokazala da nema razlika između ispitivanih HFpEF podgrupa kada je u pitanju indeks E/SRe; ni početne ni vršne vrednosti tokom dijastolnog SET-a se statistički značajno ne razlikuju (Tabela 51).

Tabela 51. Novi ehokardiografski indeksi za procenu dijastolne funkcije i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
E/SRs (cm) rest	65±11,21	67,74±18,06	0,377
E/SRs (cm) peak	148,96±14,84	93,84±22,44	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
E/SRivr (cm) rest	144,48±47,6	132,56±40,58	0,237
E/SRivr (cm) peak	320,57±92,68	188,67±61,31	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	
E/SRe (cm) rest	59,79±13,61	59,25±16,02	0,885
E/SRe (cm) peak	124,09±25,68	95,24±78,68	0,093
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Vrednosti PASP rest je statistički značajno veći kod preminulih pacijenata u odnosu na preživle pacijente (p=0,006). Vrednosti svih prikazanih EHO parametara u Tabeli 52 se statistički značajno menjaju tokom izvođenja (p<0,001 za sve) (Tabela 52). U grupi preminulih nijedan ispitanik nije imao TRV >2,8 m/s ili PASP >35 mmHg u miru. Nakon Dijastolnog SET-a, samo kod 2 (9,1%) ispitanika grupe umrlih se TRV povećao na >3,4 m/s.

Tabela 52. Ehokardiografski parametri desne komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
s' (m/s) rest	0,14±0,03	0,14±0,02	0,682
s' (m/s) peak	0,16±0,04	0,16±0,03	0,728
p ²	<0,001	<0,001	
TAPSE (mm) rest	21,42±2,68	22,08±2,51	0,280
TAPSE (mm) peak	23,96±2,59	24,69±3,42	0,350
p ²	<0,001	<0,001	
TRV (m/s) rest	1,64±0,55	1,74±0,5	0,419
TRV (m/s) peak	2,59±0,68	2,54±0,61	0,765
p ²	<0,001	<0,001	
PASP (mmHg) rest	25,65±2,92	22,88±7,21	0,006
PASP (mmHg) peak	37,41±11,28	35,79±10,76	0,533
p ²	<0,001	<0,001	

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^a aritmetička sredina±standardna devijacija

Povećanje TRV je u grupi preminulih bilo $0,94 \pm 0,43$ m/s, u odnosu na $0,80 \pm 0,46$ m/s kontrolne grupe ($p=0,195$). Povećanje PASP u grupi preminulih je bilo $11,76 \pm 9,08$ mmHg, u odnosu na $12,91 \pm 8,43$ mmHg grupe preživelih ($p=0,573$)(Tabela 52).

Učestalost dijastolne disfunkcije po kategorijama se ne razlikuje značajno u odnosu na smrtni ishod ($p=0,687$). Bez dijastolne disfunkcije je 9,1% preminulih i 5,7% preživelih pacijenata. Prvi stepen dijastolne disfunkcije je kod 90,9% preminulih i 93,2% preživelih pacijenata. Drugi stepen dijastolne disfunkcije je kod 1,1% preživelih pacijenata (Tabela 53).

Tabela 53. Stepen dijastolne disfunkcije u odnosu na smrtni ishod

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Normalna DD, n (%)	2 (9,1)	5 (5,7)	0,687
DD I stepen, n (%)	20 (90,9)	82 (93,2)	
DD II stepen, n (%)	0 (0,0)	1 (1,1)	

¹Hi-kvadrat test,

4.8. Analiza skora B-linija

Procena stepena plućne ekstravaskularne kongestije određivanjem skora B-linija, je pokazala da je postojala značajna razlika u naporu između ispitivanih grupa ($p=0,011$), te da je došlo do značajnog povećanja tokom dijastolnog SET-a u obe grupe ($<0,001$) i da je povećanje u grupi preminulih bilo izraženije ($p=0,009$)(Tabela 54). Skor B-linija peak ≥ 10 , u grupi preminulih je imalo 17 (77,3%) ispitanika što je bilo značajno više u odnosu na preživele (38 (43,2%), $p=0,008$). Skor B-linija peak ≥ 15 , u grupi preminulih je imalo 5 (22,7%) ispitanika što nije bilo značajno više u odnosu na preživele (10 (11,4%), $p=0,176$).

Tabela 54. Skor B-linija (plućni ultrazvuk)

Parametar ^a	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
B-linije rest	2 (1-4)	2 (1-3)	0,571
B-linije peak	13 (10-15)	9 (8-12)	0,011
p ²	<0,001	<0,001	
B-linije Δ	10 (8-12)	7 (5-9)	0,009

rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; Δ , promena varijable, rest-peak; p¹ između grupa t-test/Mann-Whitney test, p² između rest i peak t-test za ponovljena merenja/Wilcoxonov test, ^amedijana (interkvartilna razlika)

4.9. Analiza HFA PEFF skora u odnosu na smrtni ishod

Učestalost kategorija inicijalnog HFA PEFF skora se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod. Kod preminulih pacijenata više od polovine pacijenata (54,5%) ima visok skor (5+). U grupi preživelih pacijenata, najveći broj pacijenata ima intermedijarni skor (72,7%) (Tabela 55).

Tabela 55. Inicijalni HFA PEFF skor u odnosu na smrtni ishod (Skor 1)

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	2 (9,1)	10 (11,4)	<0,001
Intermed. (2-4), n (%)	8 (36,4)	64 (72,7)	
Visok (5+), n (%)	12 (54,5)	14 (15,9)	

¹Hi-kvadrat test,

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod. Kod preminulih pacijenata više od tri četvrtine pacijenata (77,3%) ima visok skor. U grupi preživelih pacijenata, najveći broj pacijenata ima intermedijaran skor (67,0%) (Tabela 56). **Kod 13 (59,1%) ispitanika grupe umrlih je došlo do povećanja E/e' ≥15; tj kod 16 (72,72%) pacijenata HFpEF grupe se TRV povećao >3,4 m/s što je to bilo konzistentno sa povećanjem E/e' ≥15 kod 10 ispitanika (45,45%). Kod 10 (30,9%) ispitanika grupe umrlih BNP se povećao >80 pg/mL, a povećanje >35 i <80 pg/mL kod 4 (18,18%). 12 (54,54%) ispitanika grupe umrlih je prešlo u veću kategoriju LAVi (>34 mL/m²), a 6 (27,27%) u kategoriju LAVi (>29 i <34 mL/m²).**

Tabela 56. HFA PEFF skore nakon dijastolnog SET-a u odnosu na ispitivane grupe (Skor 2)

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	2 (9,1)	10 (11,4)	<0,001
Intermed. (2-4), n (%)	3 (13,6)	59 (67,0)	
Visok (5+), n (%)	17 (77,3)	19 (21,6)	

¹Hi-kvadrat test,

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a uz dodavanje nove varijable (LAVi nakon dijastolnog SET-a) se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod. Kod preminulih pacijenata više od tri četvrtine pacijenata (77,3%) ima visok skor. U grupi preživelih pacijenata, najveći broj pacijenata je u intermedijarnom skoru (67,0%) (Tabela 57).

Tabela 57. HFA PEFF skore nakon dijastolnog SET-a (+LAVi) u odnosu na smrtni ishod (Skor 3)

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	2 (9,1)	9 (10,2)	<0,001
Intermed. (2-4), n (%)	3 (13,6)	59 (67,0)	
Visok (5+), n (%)	17 (77,3)	20 (22,7)	

¹Hi-kvadrat test,

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a uz dodavanje nove varijable (BNP nakon dijastolnog SET-a) se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod. Kod preminulih pacijenata 86,4% pacijenata ima visok skor. U grupi preživelih pacijenata malo manje od polovine pacijenata ima visok skor (48,9%) (Tabela 58).

Tabela 58. HFA PEFF skore nakon dijastolnog SET-a (+BNP) odnosu na smrtni ishod (Skor 4)

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	0 (0,0)	6 (6,8)	<0,001
Intermed. (2-4), n (%)	3 (13,6)	39 (44,3)	
Visok (5+), n (%)	19 (86,4)	43 (48,9)	

¹Hi-kvadrat test,

Učestalost kategorija HFA PEFF skora nakon dijastolnog SET-a uz dodavanje nove varijable (BNP i LAVi nakon dijastolnog SET-a) se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod. Kod preminulih pacijenata 86,4% pacijenata ima visok skor. U grupi preživelih pacijenata malo više od polovine pacijenata ima visok skor (54,5%) (Tabela 59).

Tabela 59. HFA PEFF skore nakon dijastolnog SET-a (+LAVi/BNP) odnosu na smrtni ishod (Skor 5)

Parametar	Preminuli pacijenti n=22	Preživeli pacijenti n=88	p ¹
Nizak (0-1), n (%)	0 (0,0)	5 (5,7)	<0,001
Intermed. (2-4), n (%)	3 (13,6)	35 (39,8)	
Visok (5+), n (%)	19 (86,4)	48 (54,5)	

¹Hi-kvadrat test,

Nizak HFA PEFF skor (0-1; rule-out pristup) može isključiti dijagnozu HFpEF-a sa senzitivnošću 90,9% i negativnom prediktivnom vrednosti od 83,3% (Tabela 60 i Grafikoni 3/4). Efikasnost testa je 27,3%.

Visok HFA PEFF skor (>5; rule-in pristup) može da identifikuje ispitanike sa HFpEF-om sa visokom specifičnošću (84,1%) i negativnom prediktivnom vrednošću (88,1%)(Tabela 61 i Grafikoni 3/4). Efikasnost testa je 78,2%.

Tabela 60. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule out” pristup

	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4	Skor 5
Senzitivnost (%)	90,9	90,9	90,9	100,0	100,0
Specifičnost (%)	11,4	11,4	10,2	6,8	5,7
PPV (%)	20,4	20,4	20,2	21,2	21,0
NPV (%)	83,3	83,3	81,8	100,0	100,0
Efikasnost	27,3	27,3	26,4	25,5	24,5

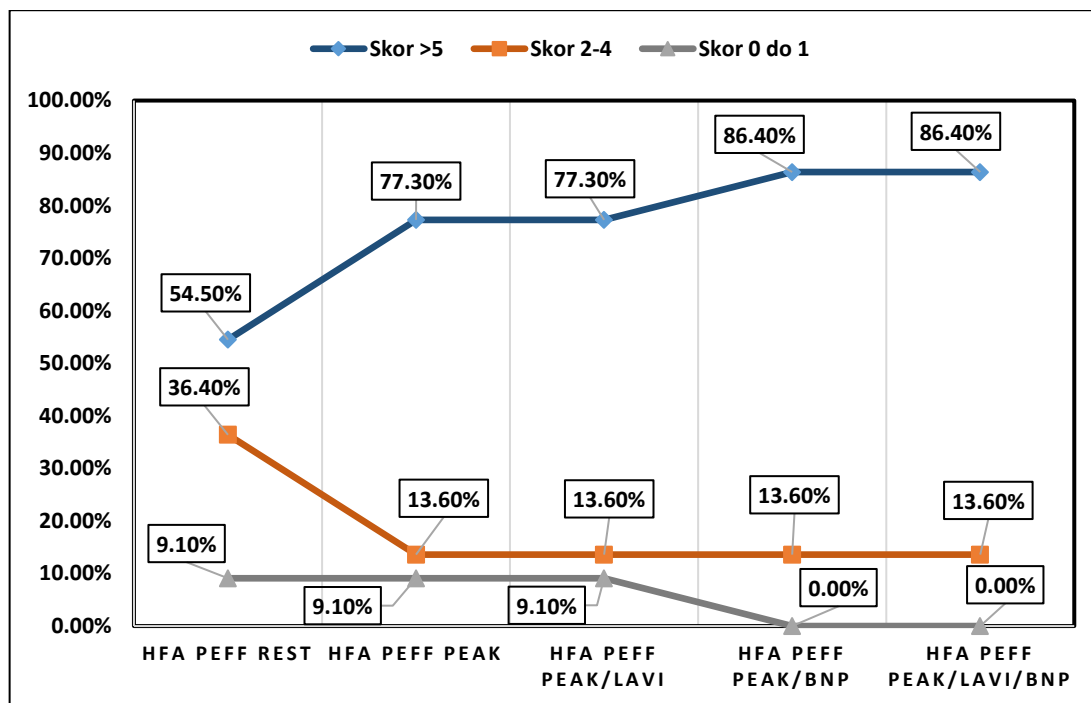
PPV, Pozitivna prediktivna vrednost; NPV, Negativna prediktivna vrednost; Intermedijarni i skor visokog rizika kao pozitivne vrednosti u ispitivanoj populaciji

Tabela 61. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule in” pristup

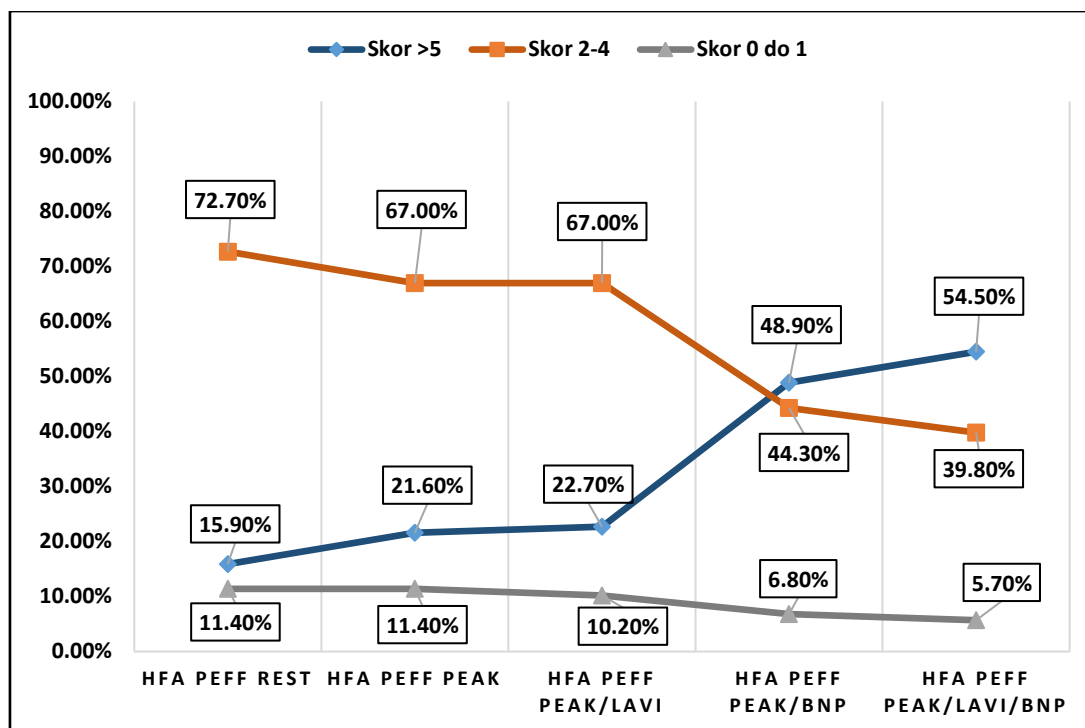
	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4	Skor 5
Senzitivnost (%)	54,5	77,3	77,3	86,4	86,4
Specifičnost (%)	84,1	78,4	77,3	48,9	45,5
PPV (%)	46,2	47,2	45,9	29,7	28,4
NPV (%)	88,1	93,2	93,2	93,5	93,0
Efikasnost	78,2	78,2	77,3	56,4	53,6

PPV, Pozitivna prediktivna vrednost; NPV, Negativna prediktivna vrednost; Skor visokog rizika kao pozitivna vrednost u ispitivanoj populaciji

Promene skora HFA PEFF u grupi umrlih i preživelih je data u grafikonu 3 i 4.



Grafikon 3. Promena skora HFA PEFF u HFpEF grupi umrlih ispitanika. HFA PEFF, Skor Evropske asocijacije za srčanu insuficijenciju za postavljanje HFpEF dijagnoze; rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; LAVI, Indeksirana zapremina leve pretkomore; BNP, Moždani natriuretski peptid.



Grafikon 4. Promena skora HFA PEFF u HFpEF grupi preživelih ispitanika. HFA PEFF, Skor Evropske asocijacije za srčanu insuficijenciju za postavljanje HFpEF dijagnoze; rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a; LAVI, Indeksirana zapremina leve pretkomore; BNP, Moždani natriuretski peptid.

4.10. Cox-regresiona analiza preživljavanja

Cox-ovom regresionom analizom preživljavanja analizirani su svi ispitivani parametri u kliničkoj grupi (komorbiditeti, laboratorijski parametri i svi ehokardiografski parametri) a tabelarno su prikazani samo oni sa bitnijim uticajem na jednogodišnje preživljavanje. U grupi komorbiditeta, nijedan se nije izdvojio kao značajan prediktor jednogodišnjeg preživljavanja. Takođe, većina laboratorijskih parametara se nije pokazalo bitnim za predviđanje mortaliteta u kliničkoj grupi.

Tabela 62. Analiza prediktora mortaliteta (bazične karakteristike ispitanika) – univarijantna Cox-ova regresiona analiza

Bazične karakteristike ispitanika	HR	95%CI		p
Godine	1,039	0,986	1,094	0,154
Pol	1,238	0,499	3,069	0,645
BMI (kg/m ²)	1,150	1,028	1,287	0,015
Laboratorijske analize od značaja				
Hol (mmol/L)	1,137	0,767	1,687	0,522
HDL (mmol/L)	1,456	0,203	10,462	0,709
LDL (mmol/L)	1,063	0,717	1,574	0,762
TG (mmol/L)	1,065	0,598	1,898	0,830
Fe (µmol/L)	0,935	0,819	1,055	0,278
Crea (µmol/L)	1,050	1,022	1,079	<0,001
eGFR (mL/min/1,73m ²)	0,921	0,881	0,963	<0,001
BNP rest (pg/mL)	1,014	1,005	1,023	0,001
BNP peak (pg/mL)	1,014	1,007	1,020	<0,001
BNP (pg/mL) Δ	1,039	1,020	1,058	<0,001
Bazični eho parametri od značaja				
DK (mm)	1,102	0,873	1,389	0,414
IVS (mm)	1,319	0,956	1,820	0,092
ZZ LK (mm)	1,373	0,938	2,009	0,103
LVMi (g/m ²)	1,006	0,991	1,022	0,406
LVM (g)	1,006	0,999	1,014	0,091
EF LK (%) rest	0,930	0,855	1,010	0,085
EF LK (%) peak	0,906	0,831	0,988	0,025

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a, Δ – promena varijable, rest-peak

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori smrtnog ishoda u ispitivanoj populaciji povećanje Kreatinina (HR 1,050, p<0,001), eGFR (HR

0,921, $p < 0,001$), BNP rest (HR 1,014, $p = 0,001$), BNP peak (HR 1,014, $p < 0,001$), BNP peak-rest promena (HR 1,039, $p < 0,001$), kao i EF LK peak (HR 0,906, $p = 0,025$) (Tabela 62).

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori smrtnog ishoda u ispitivanoj populaciji **GLS rest (HR 8,465, $p < 0,001$)**, **GLS peak (HR 6,996, $p < 0,001$)**, SRs rest (HR 0,001, $p = 0,046$), SRs peak (HR 0,000, $p = 0,000$), SRivr rest (HR 0,000, $p = 0,000$), SRe rest (HR 0,012, $p = 0,013$), SRivr peak (HR 0,000, $p < 0,001$) (Tabela 63). Sledeći ehokardiografski parametri LP su se pokazali kao statistički značajni nezavisni prediktori mortaliteta: LAV peak (HR 1,034, $p = 0,036$), LASr rest (HR 0,783, $p = 0,006$), LAScd rest (HR 0,760, $p = 0,003$), LASr peak (HR 0,767, $p = 0,000$), LAScd peak (HR 0,841, $p = 0,030$), LASct peak (HR 0,701, $p = 0,000$) (Tabela 63).

Tabela 63. Analiza prediktora mortaliteta (2D strejn leve komore i leve pretkomore)

2D strejn leve komore	HR	95% CI		p
GLS (%) rest	8,465	3,419	20,960	<0,001
GLS (%) peak	6,996	2,587	18,920	<0,001
SRs (s^{-1}) rest	0,001	0,000	0,886	0,046
SRs (s^{-1}) peak	0,000	0,000	0,003	0,000
SRivr (s^{-1}) rest	0,000	0,000	0,030	0,000
SRe (s^{-1}) rest	0,012	0,000	0,393	0,013
SRa (s^{-1}) rest	/	/	/	/
SRivr (s^{-1}) peak	0,000	0,000	0,0011	0,000
SRe (s^{-1}) peak	0,211	0,044	1,022	0,052
SRa (s^{-1}) peak	0,108	0,000	33,855	0,447
Eho parametri leve pretkomore				
LAVi (mL/m^2) rest	1,017	0,949	1,089	0,639
LAV (mL) rest	1,020	0,988	1,052	0,222
LAVi (mL/m^2) peak	1,052	0,980	1,128	0,160
LAV (mL) peak	1,034	1,002	1,066	0,036
LASr (%) rest	0,783	0,658	0,931	0,006
LAScd (%) rest	0,760	0,635	0,909	0,003
LASct (%) rest	0,945	0,626	1,426	0,788
LASr (%) peak	0,767	0,671	0,876	0,000
LAScd (%) peak	0,841	0,719	0,983	0,030
LASct (%) peak	0,701	0,594	0,827	0,000

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala da su sledeći parametri dijastolne funkcije leve komore statistički značajni prediktori mortaliteta: E/e' med peak (HR 2,212, $p = 0,001$), E/e' lat peak (HR 1,512, $p = 0,000$), E/e' avg peak (HR 2,036, $p = 0,000$), E/A peak

(HR 3,531, p=0,001), DTE rest (HR 1,005, p=0,042), e' med peak (HR 0,411, p=0,001), e' lat peak (HR 0,688, p=0,007), e' avg peak (HR 0,555, p=0,002)(Tabela 64).

Tabela 64. Analiza prediktora mortaliteta (Eho parametri dijastolne funkcije LK)

Dijastolna funkcija leve komore	HR	95% CI		p
E/e' med rest	0,933	0,804	1,081	0,356
E/e' lat rest	0,906	0,716	1,145	0,408
E/e' avg rest	0,915	0,758	1,104	0,353
E/e' med peak	2,212	1,546	3,167	0,001
E/e' lat peak	1,512	1,314	1,741	0,000
E/e' avg peak	2,036	1,581	2,621	0,000
E/A rest	0,112	0,005	2,330	0,158
E/A peak	3,531	1,646	7,578	0,001
DTE (ms) rest	1,005	1,000	1,011	0,042
DTE (ms) peak	0,990	0,978	1,002	0,093
IVR (ms) rest	1,012	1,000	1,024	0,042
IVRT (ms) peak	0,975	0,946	1,004	0,093
e' med (m/s) rest	0,863	0,650	1,148	0,312
e' lat (m/s) rest	0,816	0,642	1,035	0,094
e' avg (m/s) rest	0,804	0,603	1,073	0,139
e' med (m/s) peak	0,411	0,245	0,692	0,001
e' lat (m/s) peak	0,688	0,526	0,901	0,007
e' avg (m/s) peak	0,555	0,380	0,811	0,002

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala da nijedan eho parametar DK nije statistički značajan prediktor mortaliteta (Tabela 65).

Tabela 65. Analiza prediktora mortaliteta (Desna komora)

Eho parametri desne komore	HR	95% CI		p
s' (m/s) rest	0,950	0,786	1,149	0,599
TAPSE (mm) rest	0,894	0,752	1,063	0,205
TRV (m/s) rest	0,600	0,267	1,349	0,216
PASP (mmHg) rest	1,028	0,966	1,084	0,381
s' (m/s) peak	1,028	0,897	1,179	0,687
TAPSE (mm) peak	0,894	0,770	1,038	0,141
TRV (m/s) peak	0,780	0,355	1,713	0,536
PASP (mmHg) peak	0,995	0,954	1,039	0,834

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala da su sledeći parametri novih ehokardiografskih indeksa za procenu DD LK statistički značajni prediktori mortaliteta: E/SRs peak (HR 1,052, p=0,000), E/SRivr peak (HR 1,003, p=0,000), Δ E/SR (HR 1,059, p<0,001), Δ E/SRivr (HR 1,026, p<0,001), Δ GLS (%) (HR 0,079, p<0,001), Δ SRivr (HR 0,000, p=0,000), Δ SRe (HR 0,013, p=0,013), Δ LAVi (HR 1,304, p=0,004), Δ LAV (mm) (HR 1,165, p=0,001), Δ LASr (%) (HR 0,404, p<0,001), Δ LASct (%) (HR 0,696, p<0,001)(Tabela 66).

Tabela 66. Analiza prediktora mortaliteta (novi ehokardiografski indeksi za procenu DD LK)

Novi EHO indeksi za procenu DD	HR	95% CI		p
E/SRs (cm) rest	0,979	0,954	1,005	0,117
E/SRivr (cm) rest	1,005	0,994	1,015	0,402
E/SRe (cm) rest	0,990	0,962	1,018	0,470
E/SRs (cm) peak	1,052	1,031	1,073	0,000
E/SRivr (cm) peak	1,003	1,008	1,017	0,000
E/SRe (cm) peak	1,003	1,000	1,006	0,077
Promene rest-peak				
E/SRs (cm) Δ	1,059	1,036	1,083	<0,001
E/SRivr (cm) Δ	1,026	1,017	1,034	<0,001
E/SRe (cm) Δ	1,003	1,000	1,006	0,057
GLS (%) Δ	0,079	0,028	0,220	<0,001
SRivr (s ⁻¹) Δ	0,000	0,000	0,031	0,000
SRe (s ⁻¹) Δ	0,013	0,000	0,402	0,013
LAVi (mL/kg ²) Δ	1,304	1,089	1,563	0,004
LAV (mm) Δ	1,165	1,063	1,278	0,001
LASr (%) Δ	0,404	0,280	0,583	<0,001
LASct (%) Δ	0,696	0,600	0,804	<0,001
LAScd (%) Δ	1,150	0,872	1,516	0,322

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja; Δ – promena varijable, rest-peak

Tabela 67. Skor B-linija kao prediktor mortaliteta

Skor B-linija	HR	95%CI		p
Skor B-linija rest	1,096	0,801	1,496	0,568
Skor B-linija peak	1,194	1,037	1,374	0,014
Skor B-linija Δ	1,237	1,048	1,461	0,012
Skor B-linija peak ≥ 10	4,474	1,515	13,209	0,007
Skor B-linija peak ≥ 15	2,294	0,695	7,578	0,173

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a, Δ – promena varijable, rest-peak

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala da je skor B-linija statistički značajan prediktor mortaliteta: skor B-linija peak (HR 1,194, p=0,014), promena skora B-linija tokom testa (HR 1,237, p=0,012) i skor B-linija ≥ 10 (HR 4,474, p=0,007) (Tabela 67).

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala da su svi HFA PEFF skorovi statistički značajni prediktori mortaliteta: HFA PEFF rest (HR 4,529, p=0,001), HFA PEFF peak (HR 8,827, p<0,001), HFA PEFF + LAVi peak (HR 7,980, p<0,001), HFA PEFF + BNP peak (HR 4,526, p=0,016), HFA PEFF + LAVI/BNP peak (HR 3,643, p=0,039) (Tabela 68).

Tabela 68. HFA PEFF skor kao prediktor mortaliteta

HFA PEFF skore	HR	95%CI		p
HFA PEFF rest	4,529	1,833	11,192	0,001
HFA PEFF peak	8,827	2,954	26,378	<0,001
HFA PEFF + LAVi peak	7,980	2,658	23,952	<0,001
HFA PEFF + BNP peak	4,526	1,322	15,375	0,016
HFA PEFF + LAVI/BNP peak	3,643	1,070	12,407	0,039

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, rest, vrednost ispitivanog parametra na početku dijastolnog SET-a; peak, vrednost ispitivanog parametra pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a

4.11. Multivarijantni modeli preživljavanja i analiza ROC krive

U multivarijantnom Cox-ovom regresionom modelu u koji su uključeni Kreatinin, eGFR, BMI, BNP, GLS peak utvrđeno je da je statistički značajan prediktor mortaliteta povećanje vrednosti GLS peak (negativna vrednost) (HR 6,789, p=0,002)(Tabela 69). Model ima dobru kalibracionu sposobnost jer je Hosmer-Lemeshow test p>0,05.

Tabela 69. Uticaj kliničkih i EHO parametara na preživljavanje (Cox-ova multivarijantna regresiona analiza, Enter metod)

	B	HR	95%CI		p
Crea ($\mu\text{mol/L}$)	-0,009	0,991	0,915	1,072	0,815
eGFR (mL/min/1,73m^2)	-0,026	0,975	0,893	1,064	0,564
BMI (kg/m^2)	-0,079	0,924	0,730	1,168	0,507
BNP (pg/mL) peak	0,000	1,000	0,991	1,010	0,960
GLS (%) peak	1,917	6,798	2,000	23,111	0,002

B – nestandardizovani koeficijent regresije, HR – rizik količnik, 95% CI – 95% interval poverenja, Hosmer-Lemeshow p=0,999

U multivarijantnom Cox-ovom regresionom modelu u koji su uključeni Kreatinin, eGFR, BMI, BNP, LASr peak utvrđeno je da je statistički značajan prediktor mortaliteta

smanjenje vrednosti LASr peak (HR 0,798, p=0,020)(Tabela 70). Model ima dobru kalibracionu sposobnost jer je Hosmer-Lemeshow test p>0,05.

Tabela 70. Uticaj kliničkih i EHO parametara na preživljavanje (Cox-ova multivarijantna regresiona analiza, Enter metod)

	B	HR	95%CI		p
Crea (μmol/L)	0,052	1,053	1,004	1,105	0,032
eGFR (mL/min/1,73m ²)	0,004	1,004	0,946	1,065	0,898
BMI (kg/m ²)	0,075	1,078	0,892	1,304	0,437
BNP (pg/mL) peak	0,003	1,003	0,993	1,013	0,592
LASr (%) peak	-0,226	0,798	0,652	0,975	0,028

B – nestandardizovani koeficijent regresije, HR – rizik količnik, 95% CI – 95% interval poverenja, Hosmer-Lemeshow test (p=0,574)

U multivarijantnom Cox-ovom regresionom modelu u koji su uključeni Kreatinin, eGFR, BMI, BNP, LASct peak utvrđeno je da je statistički značajan prediktor mortaliteta smanjenje vrednosti LASct peak (HR 0,608, p=0,028)(Tabela 71). Model ima dobru kalibracionu sposobnost jer je Hosmer-Lemeshow test p>0,05.

Tabela 71. Uticaj kliničkih i EHO parametara na preživljavanje (Cox-ova multivarijantna regresiona analiza, Enter metod)

	B	HR	95%CI		p
Crea (μmol/L)	0,042	1,043	0,992	1,096	0,100
eGFR (mL/min/1,73m ²)	-0,018	0,982	0,915	1,054	0,615
BMI (kg/m ²)	0,010	1,010	0,868	1,174	0,902
BNP (pg/mL) peak	0,000	1,000	0,988	1,012	0,957
LASct (%) peak	-0,270	0,764	0,608	0,958	0,020

B – nestandardizovani koeficijent regresije, HR – rizik količnik, 95% CI – 95% interval poverenja, Hosmer-Lemeshow test (p=0,609).

Analiza ROC krive je pokazala da najbolju diskriminativnu sposobnost ima GLS peak, promena GLS i GLS rest, zatim promena LASr i promena LASct. GLS rest ima statistički značajno manju diskriminativnu sposobnost u odnosu na GLS peak (p=0,011) i GLS delta (p=0,014). Promena LASr ima statistički značajno bolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na LASr peak (p<0,001) i LASr rest (p=0,004). Promena LASct i LASct peak imaju statistički značajno bolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na LASct rest (p<0,001 za oba)(Tabela 72).

Tabela 72. Diskriminativna sposobnost ispitivanih EHO parametara za procenu KV smrti

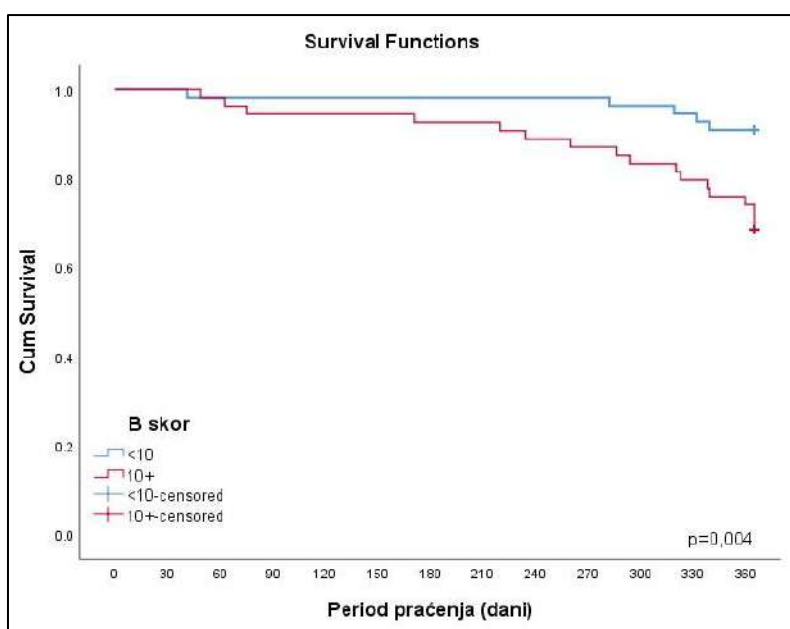
	Cut off	AUC	SE ^a	95% CI	De long test	p
GLS (%) Δ	0,35	0,942	0,001	0,935 - 0,996	Rest vs delta	0,014
GLS (%) peak	-17,22	0,955	0,002	0,947-0,998	Peak vs rest	0,011
GLS (%) rest	-16,50	0,956	0,017	0,898 - 0,986	Peak vs delta	0,410
LASr (%) Δ	3,7	0,933	0,023	0,868 - 0,972	Peak vs rest	<0,001
LASr (%) peak	28,1	0,836	0,038	0,753 - 0,900	Peak vs delta	<0,001
LASr (%) rest	25,5	0,716	0,048	0,621 - 0,798	Rest vs delta	0,004
LASct (%) Δ	0,3	0,895	0,047	0,822 - 0,946	Peak vs rest	<0,001
LASct (%) peak	13,4	0,867	0,046	0,788 - 0,924	Rest vs delta	<0,001
LASct (%) rest	14,0	0,523	0,068	0,425 - 0,620	Peak vs delta	0,252

Cut-off – granična vrednost testa, AUC – površina ispod ROC krive, SE – standardna greška za AUC, Δ – promena varijable, rest-peak

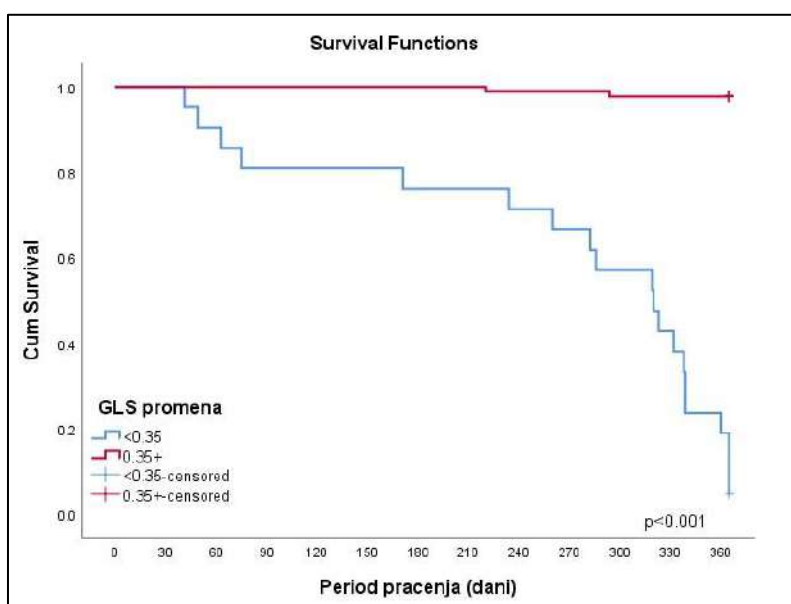
U multivarijantnim modelima skor B linija se nije pokazao statistički značajnim prediktorom mortaliteta.

4.12. Kaplan-Meier-ova analiza preživljavanja

Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pokazuje da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata sa B skorom ≥ 10 u odnosu na pacijente sa B skorom manjim od 10 ($p=0,004$)(Grafikon5). Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata sa B skorom ≥ 15 u odnosu na pacijente sa B skorom manjim od 15 ($p=0,155$).



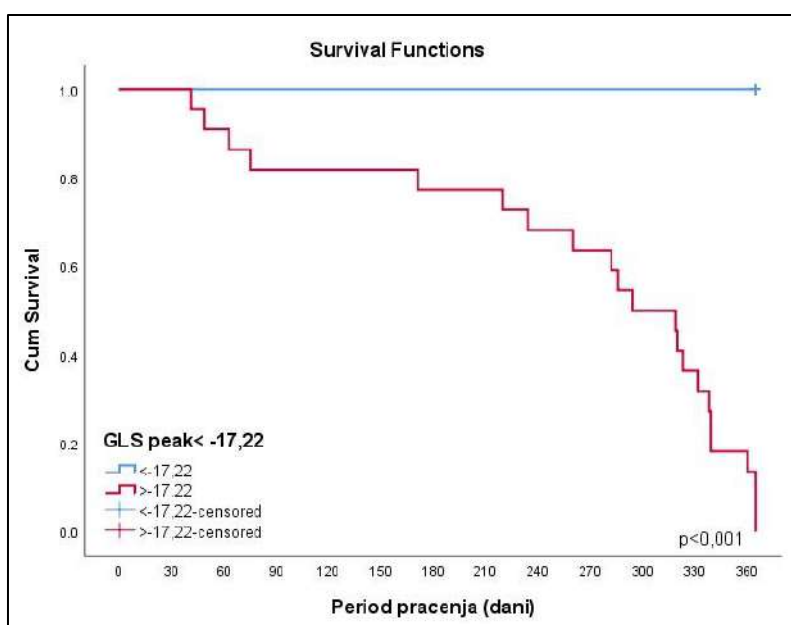
Grafikon 5. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na B-skor ≥ 10



Grafikon 6. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost GLS promene

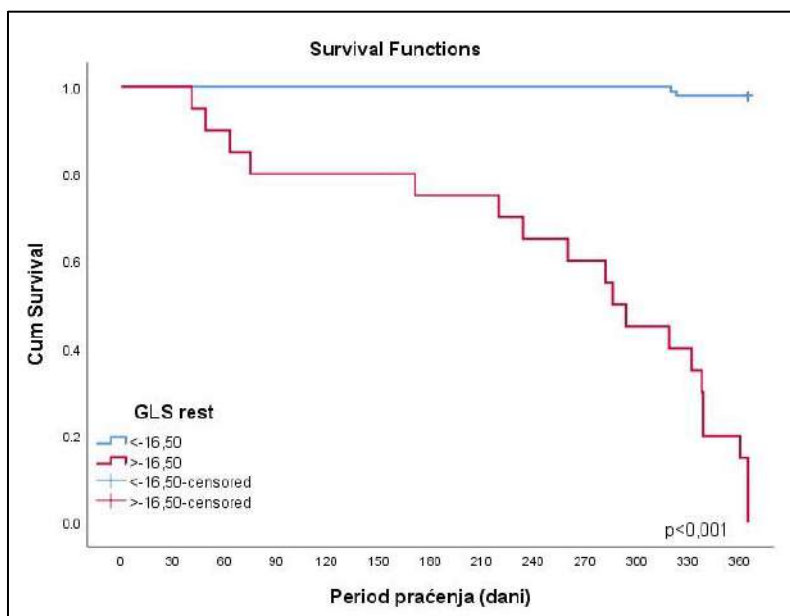
Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pokazuje da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata u odnosu na cut-off vrednosti GLS promene ($p < 0,001$)(Grafikon 6).

Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pokazuje da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata u odnosu na cut-off vrednosti GLS peak ($p < 0,001$)(Grafikon 7).



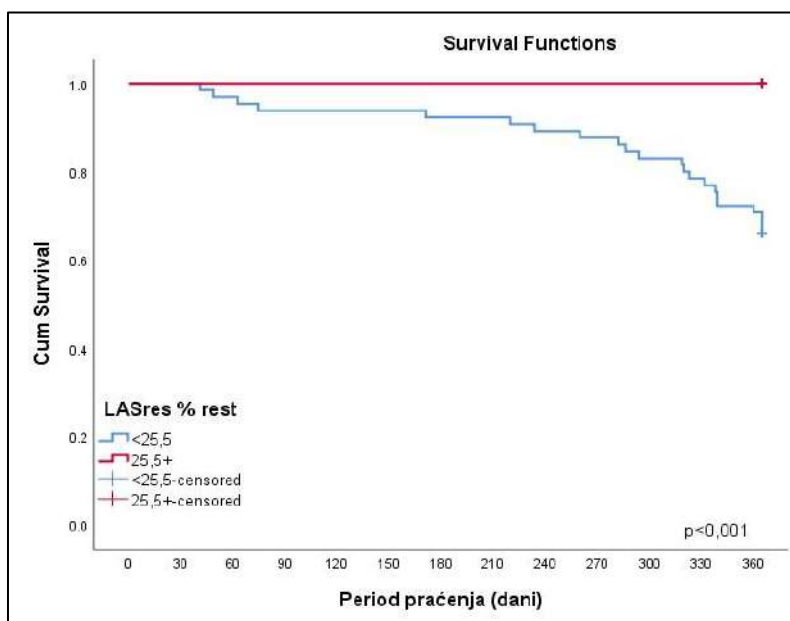
Grafikon 7. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost GLS peak

Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pokazuje da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata u odnosu na cut-off vrednosti GLS rest ($p < 0,001$) (Grafikon 8).

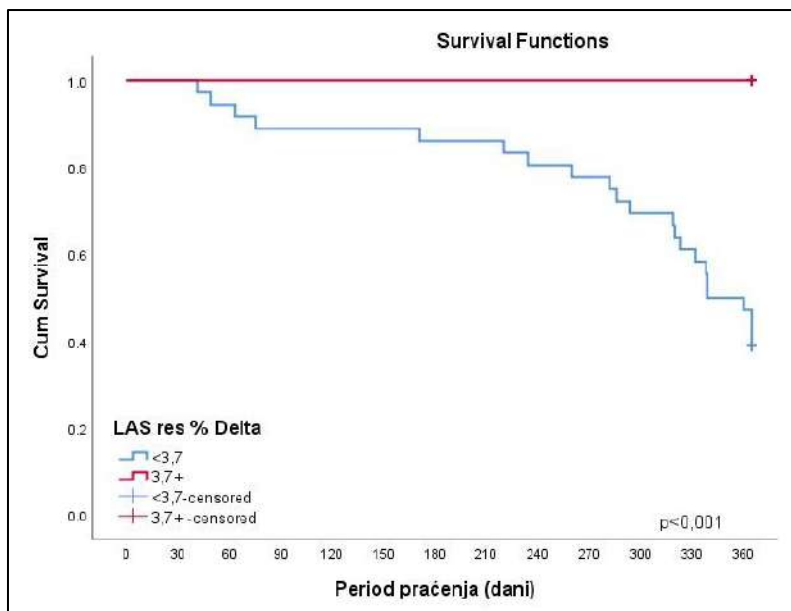


Grafikon 8. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost GLS rest

Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pokazuje da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata u odnosu na cut-off vrednosti LASr rest i LASr promena ($p < 0,001$ za oba) (Grafikon 9 i 10).

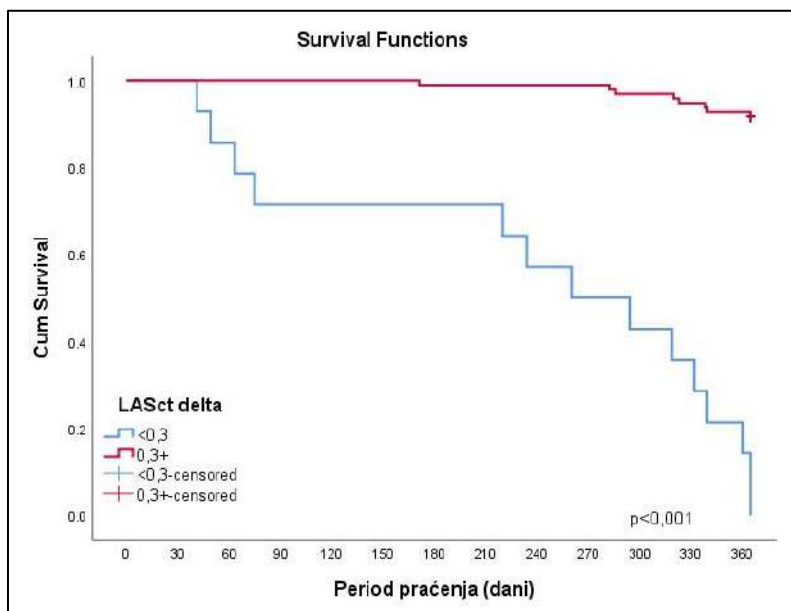


Grafikon 9. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASr rest

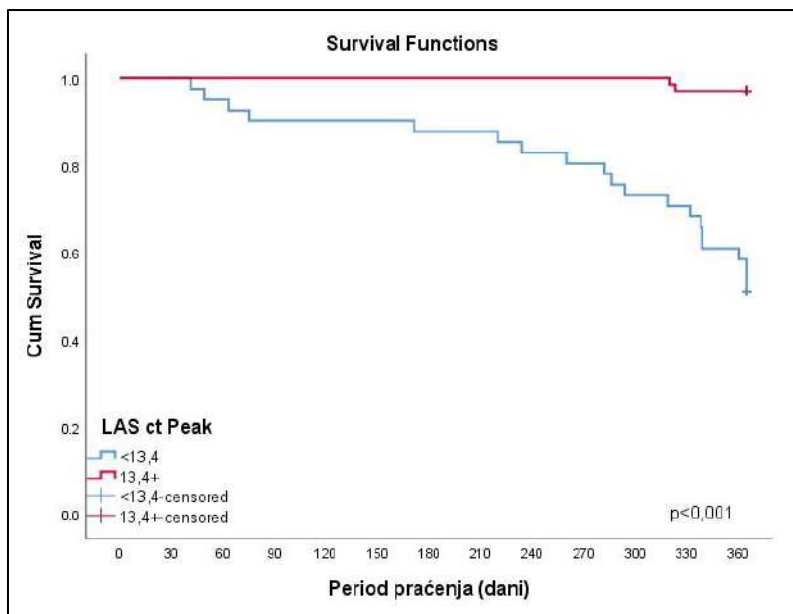


Grafikon 10. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASr promena

Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pokazuje da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata u odnosu na cut-off vrednosti LASct peak i LASct promena ($p < 0,001$ za oba) (Grafikoni 11 i 12), a za LASct rest nije statistički značajna ($p = 0,316$).



Grafikon 11. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASct promena



Grafikon 12. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASct peak

V DISKUSIJA

Srčana insuficijencija sa očuvanom e젝cionom frakcijom je klinički sindrom koji pogađa milione ljudi širom sveta, čija je patofiziologija još uvek slabo shvaćena i približno polovina pacijenata sa HF ima očuvanu EF LK. Dijagnoza HFpEF-a se zasniva na kombinaciji simptomatologije i znakova za HF, ehokardiografskih dokaza, isključivanja nekardijalnih uzroka dispneje i u nekim slučajevima invazivnih hemodinamskih ispitivanja. Pacijenti sa dijagnozom HFpEF-a imaju znake i simptome HF, očuvanu EF LK $\geq 50\%$, povišene nivoe NP i dokaze dijastolne disfunkcije ili relevantne strukturne bolesti srca. Dijastolnu disfunkciju karakterišu strukturne promene kao što su povećanje debljine zida LK i/ili veličine LP, koje rezultiraju abnormalnim punjenjem LK i povišenim pritiskom punjenja LK, te promenama u plućnoj vaskulaturi i funkciji DK (2, 7, 162).

Danas skoro polovina pacijenata sa HF ima dijagnozu HFpEF-a i nedavni podaci sugerišu da se povećava prevalenca HFpEF-a tokom protekle dve decenije. Dobro je dokumentovano da se rizik od HFpEF-a povećava sa godinama i da je povezan sa stanjima kao što su hipertenzija, gojaznost i KB. Multimorbiditet je sveprisutan kod HFpEF-a sa približno polovine pacijenata koji imaju pet ili više velikih komorbiditeta. Moguće je da pacijenti sa HFpEF-om doživljavaju veći udeo nekardiovaskularnih smrti, iako je većina smrtnih slučajeva KV po etiologiji. Za razliku od HFrEF-a gde postoji sklonost ka muškom polu, prevalenca HFpEF-a je jednaka kod muškaraca i žena ili su žene zastupljenije, u zavisnosti od studija koje su analizirane (10, 15, 16, 163).

Iako je dijagnoza HFpEF-a uobičajena i česta, patofiziologija ostaje uglavnom nepoznata. Koronarna mikrovaskularna disfunkcija je važan faktor u razvoju bolesti, ali noviji podaci ukazuju i na ekstrakardijalnu patologiju. Gojaznost i dijabetes melitus, koji često koegzistiraju, uzrokuju intramiokardnu upalu koja rezultira ekspanzijom epikardijalne masti i fibrozom LK koja može igrati suštinsku ulogu u patofiziologiji HFpEF-a (60, 164).

Nekoliko kliničkih studija u toku je u potrazi za terapijskim modalitetima koji će poboljšati prognozu i kvalitet života kod ovih pacijenata. Nedavno proširenje indikacija za sakubitril/valsartan na sve pacijente sa hroničnom HF, učinilo je ovaj terapijski modalitet dostupnim većoj populaciji. Obećavajući rezultati studija koje uključuju upotrebu inhibitora SGLT-2 kod pacijenata sa HFpEF-om zaslužile su klasu leka sa preporukom IIa u ACA/AHA

smernicama iz 2022. godine za moguće smanjenje hospitalizacija od HF i KV mortaliteta. Trenutno su SGLT-2 inhibitori jedini lekovi sa preporukom klase IIa, što ih čini glavnim uporištem u lečenju HFpEF-a. Buduće studije sa inteligentnim dizajnom podgrupa i specifičnom fenotipizacijom mogle bi da daju odgovore koji objašnjavaju zagonetnu patofiziologiju HFpEF-a i otkriju strategije lečenja koje pacijentima nude nadu i osnažuju kliničare (7, 165).

5.1. Osnovne karakteristike i kliničko-biohemijski profil pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejakcionom frakcijom

Poslednjih godina predložena je nova paradigma HFpEF, koja implicira da je to veoma heterogena bolest i može biti uzrokovana komorbiditetima kroz sistemsku endotelnu inflamaciju koja dovodi do strukturnog i funkcionalnog remodelovanja srca. Najznačajniji komorbiditeti su gojaznost, dijabetes, metabolički sindrom, HOBP, poremećaj disanja u snu, disfunkcija bubrega i anemija (166). Mnoge studije ističu da su pacijenti sa HFpEF-om obično starije žene sa hipertenzijom. Arterijska hipertenzija je jedan od glavnih faktora koji dovode do povećane krutosti krvnih sudova i povećanog naknadnog opterećenja LK. Arterijska hipertenzija je najčešći komorbiditet kod pacijenata sa HFpEF-om i može se dijagnostikovati kod približno 75% pacijenata sa HFpEF-om dok se koronarna arterijska bolest može otkriti kod više od 50% pacijenata sa HFpEF-om. Sa hipertenzijom kao stabilnim komorbidnim stanjem u HFpEF-u i starenjem kao uobičajenim kliničkim fenotipom, AF je predvidljivo preovlađujuće komorbidno stanje u HFpEF-u sa visokom incidencom koja se kreće u rasponu od 29% do 51% i zavisnosti od starosti ispitanika (29-32).

Upoređivajući sa našom kohortom ispitanika koja je uključila 150 pacijenata (110 pacijenata sa dijagnozom HFpEF-a i 40 zdravih ispitanika kontrolne grupe) možemo zaključiti da su svi ispitanici u kategoriji starijih osoba ($63,92 \pm 8,88$ godina, prosečna starost kohorte) što je kontrolna grupa bila značajno mlađa ($60,73 \pm 10,41$ godine) u odnosu na HFpEF kliničku grupu. Grupa ispitanika sa HFpEF dijagnozom ($65,08 \pm 7,99$ godine) je u kategoriji starih ispitanika, dok grupa onih koji su preminuli ($67,50 \pm 6,63$ godine) je bila značajno starija od ostalih grupa ispitanika što je u skladu sa opštim shvatanjem uticaja starosti i krhkosti na pojavu HFpEF-a (38, 39, 167). Međutim možemo zaključiti, da godine nisu bile od presudnog značaja kada je u pitanju mortalitetna statistika, jer nisu značajno uticale na primarni cilj ovog

istraživanja (KV smrt). Takođe nije postojala značajna razlika u zastupljenosti polova u ispitivanim grupama.

Arterijska hipertenzija kao komorbidno stanje je bila zastupljena u visokom procentu u kliničkoj grupi (74,5%), tj nije bilo značajne razlike u zastupljenosti hipertenzije između umrlih i preživelih i nije uticala značajno na mortalitetnu statistiku. Ovi podaci su konzistentni sa literarnim podacima o prevalenci hipertenzije (168, 169). Nije bilo značajne razlike u vrednostima SKP i DKP u miru, kliničke i grupe zdravih ispitanika, ali maksimalne vrednosti tokom dijastolnog SET-a su bile značajno veće u HFpEF grupi ($147,55 \pm 9,57$ mmHg vs $135,95 \pm 7,35$ mmHg, $p < 0,001$) što je upravo karakteristika HFpEF pacijenata, obzirom na povećanu krutost arterija i narušenost ventrikularno-vaskularne sprege koja je već izražena pri naporu sa niskim opterećenjem (68, 69). Preminuli pacijenti su tokom dijastolnog SET-a imali značajno veće vrednosti SKP i DKP u odnosu na preživele pacijente HFpEF grupe ($148,63 \pm 9,93$ vs $143,27 \pm 6,5$ mmHg, $p = 0,018$), u čijoj osnovi su izraženiji pomenuti patofiziološki mehanizmi koji se tiču vaskularne krutosti i narušavanja ventrikularno-vaskularne sprege. Vrednosti KP i SF u miru i tokom dijastolnog SET-a, tj njihove promene nisu imale bitnijeg uticaja na predviđanje KV smrti u našoj studiji. Tokom dijastolnog SET-a je gušenje bio dominantan simptom u HFpEF grupi (10,9%), što je upravo posledica brzog razvoja DD LK, neadekvatnog hipertenzivnog odgovora na napor, povećanja naknadnog opterećenja LK, povećanja pritiska punjenja LK, zatim retrogradno pritisaka u LP i plućnim venama, što je upravo uzrok ovakve simptomatologije. Zastupljenost simptoma u HFpEF podgrupama (preminuli i preživeli) se nije značajno razlikovala. Treba napomenuti da su ispitanici HFpEF grupe u svojoj terapiji imali zastupljenu antihipertenzivnu terapiju u visokom procentu (beta blokatori 100%; ACEi 69,1%; Ca^{2+} blokatori 47,3%; diuretici 68,2%). **U grupi preminulih se izdvojio podatak o značajno manjoj zastupljenosti ACEi u odnosu na grupu preživelih (45% vs 75%, $p = 0,015$).** Antihipertenzivna terapija u analizi preživljavanja nije imala značajnijeg uticaja na ispitanike naše studije.

Koronarna bolest je bila potvrđena kod 10% ispitanika kliničke grupe; to su pacijenti bez ranijeg neželjenog KV događaja, već sa potvrđenom KB i ranije urađenom perkutanom intervencijom sa implantacijom stentova (potpuno revaskularizovani), tako da to nije uticalo značajno na mortalitet niti njihove performanse za izvođenje dijastolnog SET-a kao ni analizirane ehokardiografske parametre (29, 170). Ispitanici sa istorijom KB su imali u visokom procentu zastupljenu antiagregacionu terapiju, koronarne vazodilatatore i trimetazidin. Treba napomenuti da tokom izvođenja dijastolnog SET-a značajne ishemijske

promene u analizi ST segmenta EKG-a nisu zabeležene. Većina ispitanika nije imala ishemijske promene u ST segmentu EKG-a i nisu zabeleženi kompleksni poremećaji srčanog ritma. Tokom dijastolnog SET-a niko se nije žalio na tipičan anginozni bol u grudima. Segmentni poremećaji u kinetici LK nisu viđeni. KB u ličnoj anamnezi kao ni prisustvo KB kao komorbiditeta u analizi preživljavanja nije imalo značajnijeg uticaja na ispitanike naše studije.

Ranije epizode AF su bile potvrđene kod 14,5% ispitanika kontrolne grupe, tj 18,2% onih koji su preminuli, ali opet nije bilo značajne razlike među ispitivanim grupama. Obzirom da se prevalenca AF u HFpEF populaciji kreće u intervalu 30-50% u zavisnosti od godina, možemo zaključiti da je kod naših ispitanika ona bila manje zastupljena, što je očekivano, obzirom da je to bio jedan od kriterijuma za isključivanje, jer prisustvo AF utiče na sve analizirane ehokardiografske parametre (33, 171). Prisustvo antiaritmijske terapije je bilo zastupljeno u malom procentu kod ispitanika, i nije uticala na preživljavanje kao ni prisustvo AF.

Povišen indeks telesne mase (gojaznost) je priznati faktor rizika za novonastalu HFrEF i HFpEF. Gojaznost je povezana sa HMLK, početnom disfunkcijom LK i pored starosti i hipertenzije, posebno centralna gojaznost je glavna determinanta arterijske krutosti i može značajno da doprinese razvoju HFpEF-a. Zastupljenost gojaznosti u kliničkim studijama je bila 34-40% (70, 71), dok je u našoj ispitivanoj kliničkoj grupi bilo izraženije, 50,9% sa BMI >30 kg/m² što je bilo statistički značajno u odnosu na grupu zdravih ispitanika (p<0,001). **U grupi preminulih zastupljenost gojaznosti je bila značajno veća u odnosu na grupu preživelih ispitanika (81,8% vs 43,2%, p<0,001) i gojaznost (BMI) se pokazala kao bitan i značajan prediktor mortaliteta u našem ispitivanju.** BMI je u HFpEF grupi za 1,15 puta (HR 1,150, 95%CI 1,028-1,287, p=0,015) povećavao rizik od smrtnog ishoda u periodu od godinu dana; međutim u multivarijantnim modelima za predviđanje smrtnog ishoda, koje smo analizirali, efekat gojaznosti nije bio konzistentan sa rezultatom univarijantne analize (172, 173).

Hiperlipidemija je od značaja u fenotipu gojaznosti i značajno sa dijabetesom doprinosi vaskularnoj inflamaciji, arterijskoj krutosti kao i mikrovaskularnoj disfunkciji (174, 175). Analiza rezultata je pokazala da nema značajne razlike u zastupljenosti hiperlipidemije kao komorbiditeta u HFpEF grupi (62,9%) u odnosu na zdrave ispitanike (65,0%). U grupi preminulih hiperlipidemija nije bila značajno zastupljenija u odnosu na grupu preživelih (72,7% vs 60,2%, p=0,402). Laboratorijske analize lipidnih frakcija su takođe pokazale da su vrednosti ukupnog HOL, LDL holesterola i triglicerida bile značajno veće u HFpEF grupi, i

pored hipolipemijske terapije koja je bila zastupljena sa 62,7%. Vrednosti HDL holesterola su bile značajno manje u HFpEF grupi. Značajne razlike među lipidnim frakcijama nisu zabeležene između grupe umrlih i preživelih. Prisustvo hiperlipidemije i hipolipemijske terapije nisu imale efekta na preživljavanje u našoj studiji.

Dijabetes melitus je, na osnovu literarnih podataka, kao komorbidno stanje visoko zastupljen sa 45% u HFpEF-u. Dijabetes melitus ubrzava napredovanje subkličičke DD u klinički manifestnu HFpEF i povezan je sa skoro 2 puta povećanjem mortalitetom i morbiditetom kod HFpEF pacijenata. Dijabetes i gojaznost su usko povezani, i ovi pacijenti su **fizički neaktivniji** (42, 176, 177), što je i slučaj u našoj studiji. Zastupljenost dijabetesa u kliničkoj grupi je bila 38,2%, tj u grupi preminulih 36,4%, bez statističke značajnosti. Takođe, fizika neaktivnost je bila potvrđena kod 28,2% ispitanika kliničke grupe i 18,2% u grupi umrlih što je bilo manje u odnosu na grupu preživelih (30,7%, $p=0,368$). Nivo glikemije je bio značajno veći u HFpEF grupi u odnosu na grupu zdravih ispitanika ($5,71\pm 0,95$ vs $5,24\pm 0,69$ mmol/L, $p=0,004$), ali bez značajne razlike između preminulih i živih ispitanika HFpEF grupe. **Fizička neaktivnost** kod ispitanika HFpEF grupe se manifestovala smanjenim kapacitetom za fizički trening, tj imali su značajno manje postignuto maksimalno opterećenje tokom dijastolnog SET-a (3,68 vs 4,09 MET, $p<0,001$); grupa preminulih je takođe imala značajno manje postignuto maksimalno opterećenja tokom dijastolnog SET-a (3,43 vs 3,75 MET, $p<0,001$). Nije bilo značajne razlike u zastupljenosti dijabetesa u HFpEF podgrupama kao ni u zastupljenosti oralne antidijabetesne terapije i SGLT-2 inhibitora. Dijabetes i fizička neaktivnost nisu značajno uticali na KV mortalitet u našoj studiji.

Hronična bubrežna slabost je česta kod pacijenata sa HFpEF-om i posebno preovlađujuća kod starijih gojaznih dijabetičara sa hipertenzijom. Bubrežna disfunkcija je prisutna kod 30-60% pacijenata sa HFpEF-om. HBI povećava rizik od neželjenih KV događaja 2-3 puta kod pacijenata sa HFpEF-om (43, 178-180). HBI je značajno bila zastupljenija u HFpEF grupi (35,5% vs 7,5%, $p=0,002$), ali bez značajne razlike u zastupljenosti kod HFpEF podgrupa. Vrednosti kreatinina su bile takođe veće u odnosu na kontrolnu grupu (92,62 vs 82,62 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,002$), a vrednosti eGFR-a značajno manje (65,08 vs 73,75 mL/min/1,73 m², $p=0,004$). Analiza je dalje pokazala da je kreatinin značajno veći u grupi preminulih u odnosu na grupu preživelih (107,16 vs 88,98 $\mu\text{mol/L}$, $p<0,001$), tj eGFR je bio značajno niži za 18 mL/min/1,73m². Ovakva razlika je značajno uticala na mortalitetnu statistiku u univarijantnom modelu, tj kreatinin je povećavao rizik za smrtni ishod 1,05 puta (HR 1,050, 95%CI 1,022-1,079, $p<0,001$) a viši eGFR je redukovao rizik za 10% u jednogodišnjem praćenju (HR 0,921,

95%CI 0,881-0,963, $p < 0,001$). Ovakav uticaj na preživljavanje se nije održao značajnim u primenjenim multivarijantnim modelima. Već je napomenuto da su diuretici bili zastupljeni u visokom procentu u HFpEF grupi, takođe je 11,8% ispitanika HFpEF grupe u terapiji imalo antagoniste aldosterona, ali to nije bitnije uticalo na preživljavanje u HFpEF grupi. Ima podataka da **hiperurikemija** može doprinosti endotelnoj disfunkciji, progresiji bubrežne slabosti i HFpEF-a, tj da povećava mortalitet u HFpEF-u do 3,5 puta (181, 182). **Asimptomatska hiperurikemija** je bila zastupljena kod 46,4% ispitanika HFpEF grupe, što je bilo na granici statističke značajnosti, dok nije bilo značajne razlike u zastupljenosti hiperurikemije u HFpEF podgrupama. Vrednosti mokraćne kiseline su bile značajno veće u HFpEF grupi u odnosu na zdravu populaciju (381,64 vs 329,16 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,001$), što nije bio slučaj u HFpEF podgrupama. Hiperurikemija nije značajnije uticala na mortalitet u HFpEF grupi.

Anemija je nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata sa HFpEF-om. Njena prevalenca je slična prevalenci HBI, dijabetesa i HOBP. Anemija je uglavnom zastupljenija kod starijih žena sa uznapredovalom HFpEF, HBI i dijabetesom. Klinički značaj funkcionalnog nedostatka gvožđa kod HFpEF je trenutno nejasan. Objedinjenom analizom u mešovitoj populaciji pacijenata sa HFpEF i HFrEF utvrđeno je da nedostatak gvožđa bez anemije predstavlja lošiju prognozu od anemije bez nedostatka gvožđa (34, 35). Anemija nije bila zastupljenija u HFpEF grupi (16,4%) u odnosu na zdrave ispitanike ni u grupi umrlih ispitanika (9,1%), ali je nivo serumskog Fe bio značajno niži u HFpEF grupi (14,92 vs 16,47 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,011$), tj Hct je bio značajno niži u grupi preminulih ispitanika u odnosu na preživjele (0,38 vs 0,40 L/L, $p = 0,028$). Međutim, anemija i nivo Fe u krvi nisu značajnije uticali na preživljavanje ispitanika HFpEF grupe.

U pretežno muškoj starijoj populaciji HFpEF-a, prijavljeno je da do 45% pacijenata ima **HOBP**. Ukupna prevalenca HOBP-a u HFpEF-u je 30%. Kada je prisutna, HOBP je nezavisni prediktor mortaliteta. Učestalost HOBP-a u HFpEF grupi je bila 8,2% što je manje u odnosu na literarne podatke, što se može pripisati nešto mlađoj populaciji HFpEF grupe, te dužini trajanja bolesti, dok je aktivan pušački status potvrđen kod 29,1% ispitanika HFpEF grupe što se nije razlikovalo u odnosu na zdravu kohortu, niti je značajnije doprinostilo KV smrtnosti u našoj studiji.

5.2. Analiza morfologije i sistolne funkcije leve komore

Ehokardiografska evaluacija morfologije i funkcije LK je podrazumevala detaljna merenja i određivanje svih parametra LK prema aktuelnim ASE/EACVI preporukama za adultnu trans-torakalnu ehokardiografiju i kvantifikaciju srčanih šupljina (91, 99).

Kada je u pitanju volumen LK većina (>90%) pacijenata sa HFpEF-om ima normalne dimenzije, površinu i zapreminu LK; do 5% HFpEF pacijenata ima blagi porast zapremine LK iznad gornje normalne vrednosti (75 mL/m² za muškarce i 62 mL/m² za žene). Pored toga, kod mnogih pacijenata sa HFpEF-om, volumeni LK mogu biti i manji zbog izražene HMLK koja je kompenzatorni mehanizam za očuvanje zidnog stresa u normalnom opsegu, ali to vremenom doprinosi redukciji udarnog i minutnog volumena LK (183-185).

Kod HFpEF pacijenata masa LK je po pravilu povećana i dostiže kriterijume za HMLK kod 30% do 50% ovih pacijenata. Neki dokazi sugerišu da prevalenca HMLK može biti veća kod žena sa HFpEF-om. Kada je prisutna, HMLK je povezana sa značajno lošijom prognozom. Čak i kod onih pacijenata koji ne ispunjavaju kriterijume za HMLK, strukturno remodelovanje može se razviti, što se vidi kao **koncentrično remodelovanje ili dalja progresija u koncentričnu hipertrofiju** (186-188). Za razliku od ova dva tipa remodelovanja LK, ekscentrična hipertrofija je češća kod HFpEF pacijenata.

Indeks mase LK, doprinosi detaljnijem razumevanju geometrije LK. Kada se poveća masa ili debljina u odnosu na (ili van proporcije) zapremine ili dimenzije LK, rezultujuće promene se nazivaju koncentričnim remodelovanjem. Koncentrično remodelovanje može se desiti čak i u odsustvu stvarne HMLK u otprilike 20% do 30% pacijenata sa HFpEF-om i povezano je sa 25% do 35% većim rizikom od neželjenih KV događaja (189, 190).

Kod naših ispitanika kliničke i kontrolne grupe unutrašnji dijametri LK su bili u normalnom opsegu, i nije bilo statistički značajne razlike. Debljina zidova LK (IVS i ZZ LK), kao i RWT i LVMi su takođe bili statistički značajno veći kod pacijenata sa HFpEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. U kliničkoj grupi je 109 (99,1%) ispitanika imalo abnormalne vrednosti debljine zidova tj LVMi je bio kod 105 (95,5%) iznad referentnog opsega, što je bilo statistički značajnije u odnosu na kontrolnu grupu. Patološke vrednosti RWT (>0,42) je imalo 68 (61,8%) ispitanika HFpEF grupe što je opet bilo značajno više u odnosu na kontrolnu grupu (14 (42,5%) p<0,001). Ovakvi podaci su u skladu sa literarnim, međutim možemo zaključiti da je ipak HMLK bila zastupljenija u našoj kohorti što je najverovatnije posledica dužine trajanja neprepoznate HF, tj kraćeg perioda uzimanja terapije za HF (6-8

nedelja) do trenutka uključivanja ispitanika u studiju. Dijametri LP, DK i korena aorte su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPPeEF-om u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$ za sve). Početna mitralna i trikuspidna regurgitacija (1+) su zastupljene u visokom procentu u obe grupe, dok je umerena MR i TR zastupljenija u kliničkoj grupi ($p < 0,001$ i $p = 0,022$). Mitralna i trikuspidna regurgitacija srednje teškog i teškog stepena nisu uočene kod ispitanika.

EDD LK je bio značajno veći kod preminulih pacijenata ($p = 0,001$), što ide u prilog početnom remodelovanju LK i progresiji HF. Debljina ZZ LK u grupi preminulih je bila značajno veća u odnosu na grupu preživelih; 22 (100%) preminulih ispitanika je imalo povećanu debljinu zidova LK, dok se vrednosti LVMi nisu značajno razlikovale među grupama. RWT je bio povećan kod svih preminulih ispitanika 22 (100%) i to je bilo značajno u odnosu na grupu preživelih (52,3%; $p < 0,001$). Dijametar DK kao i PASP su statistički značajno veći kod preminulih pacijenata ($p < 0,001$, $p = 0,045$, $p = 0,006$) što opet ide u prilog konstataciji da su imali izraženiju DD LK, tj HF, koja je kao neprepoznata najverovatnije dužeg trajanja u odnosu na ostale ispitanike.

Geometrija LK se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ($p < 0,001$). **Normalna geometrija LK** je prisutna kod 10,0% pacijenata sa HFpEF-om i 42,5% ispitanika kontrolne grupe, što je očekivani rezultat. **Koncentrično remodelovanje** je prisutno kod 1,8% pacijenata sa HPPeEF-om i 17,5% ispitanika kontrolne grupe, dok je **koncentrična hipertrofija** kao najdominantnija prisutna kod 60% pacijenata sa HPPeEF-om i 12,5% ispitanika kontrolne grupe. Ovakva geometrija ide u prilog dosadašnjim literarnim nalazima, stim što je koncentrična hipertrofija bila najzastupljenija u HFpEF grupi i prepoznata je kao značajan prediktor mortaliteta kod ovih pacijenata. Karakteristika je da su svi preminuli pacijenti imali koncentričnu hipertrofiju (100,0%). U grupi preživelih pacijenata: 35,2% njih je imalo ekscentričnu hipertrofiju i 50,0% koncentričnu hipertrofiju.

Globalna sistolna funkcija LK je u mirovanju kod pacijenata sa HFpEF-om u normalnom opsegu, mada je primećeno da su vrednosti ipak niže u odnosu na zdravu populaciju. Po definiciji pacijenti sa HFpEF-om imaju očuvanu EF ($\geq 50\%$). Pored toga, u mirovanju, pacijenti sa HFpEF imaju normalan udarni i minutni volumen LK. Takođe u mirovanju end-sistolna elastičnost LK i perifernog arterijskog sistema može biti očuvana ili narušena, što uglavnom nije slučaj u HFpEF-u. U stvari, prisustvo očuvane EF ukazuje na to da je spoj LK i arterijskog sistema, u miru, skoro optimalan za pretvaranje energije kontrakcije udarni i minutni volumen. Takođe u miru, u zavisnosti od stepena hipertrofije miokarda, tipa

remodelovanja, dužine trajanja bolesti i efekata terapije, volumeni LK mogu biti povećani ili redukovani i odgovor na napor možemo teško definisati (191-193).

Kod naših ispitanika vrednosti volumena LK (EDVi LK / ESVi LK u miru i naporu) su statistički značajno veći kod pacijenata sa HPpEF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$). Možemo zaključiti da su EDVi LK zabeležili porast tokom dijastolnog SET-a, tj ESVi LK redukciju, što je normalan odgovor LK u naporu, međutim ta promena je bila izraženija u grupi zdravih ispitanika u odnosu na HFpEF grupu (bolji fiziološki odgovor LK u naporu), što se izrazilo kroz veće povećanje EF LK (5,72 vs 4,42%, $p = 0,005$ u korist zdravih ispitanika). U okviru HFpEF podgrupa, značajne razlike u promenama volumena LK nije bilo, ali je povećanje EF LK bilo veće u grupi preživelih, ali bez statističke značajnosti (3,99 vs 4,53%, $p = 0,153$ u korist preživelih). Možemo zaključiti da su procesi augmentacije udarnog volumena i EF u našoj HFpEF kohorti manje izraženi u odnosu na zdrave ispitanike, što je posledica narušene morfologije LK i dijastolne disfunkcije, zbog čega su tokom dijastolnog SET-a postigli značajno manje opterećenje, brže su se zamarali i češće žalili na gušenje.

5.2.1. Globalni longitudinalni strejn leve komore

Meru sistolne funkcije LK pored određivanja EF, možemo definisati analizom deformacije miokarda (*strain*) ehokardiografskom metodom praćenjem markera (*speckle tracking*) koja je danas postala klinički standard. Najrobusniji parametar deformacije miokarda LK je GLS za koji se pokazalo da je osetljiviji parametar od EF kao mera sistolne funkcije/disfunkcije LK. GLS se izračunava kao prosek maksimalnog sistolnog uzdužnog naprezanja iz svih segmenata LK u apikalnim četvoro-, tro- i dvokomorskim presecima. Slično EF, naprezanje miokarda zavisi od uslova opterećenja i stoga nije čista mera kontraktilnosti (194). U nedavnoj meta-analizi kod zdravih ispitanika normalne vrednosti za GLS-a su se kretale od 15,9% do 22,1% (srednja vrednost 19,7%; 95% interval poverenja: 20,4–18,9%). Vrednosti GLS-a donekle zavise od proizvođača ehokardiografskih uređaja i softvera za analizu podataka, ali GLS $< 16\%$ je marker smanjenje sistolne funkcije LK; GLS između 16% i 18% predstavlja granične vrednosti, a vrednosti 18-22% se smatraju normalnim. **Smanjeni GLS LK se nalazi u 50–60% HFpEF pacijenata (91, 101).**

Dokazano je da deformacija miokarda LK procenjena ST ehokardiografijom otkriva subklinička oštećenja miokarda i ima prognostičku vrednost u različitim patološkim stanjima. Štaviše, pokazalo se da GLS predviđa 5-godišnji rizik od smrtnosti od svih uzroka kod

pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom nezavisno od vrednosti EF LK. Kod pacijenata sa dispnejom i očuvanom EF LK, deformacija miokarda LK u mirovanju predviđa povećanje PASP izazvano naporom (195, 196).

U nedavno publikovanoj studiji Di Lisi D. i saradnika, evaluirana je kontraktilna rezerva LK kod HFpEF pacijenta, primenom ST ehokardiografije i merenjem GLS, u miru i naporu (submaksimalni SET) i evaluacijom njegovih promena (197). Analiza je pokazala da je kod HFpEF pacijenata redukovani GLS značajno prognozira hospitalizacije zbog HF i KV smrt. Međutim, mehanizmi pomoću kojih ove prilično suptilne abnormalnosti sistolne funkcije LK su i dalje nejasni (198). Analiza studije (Di Lisi D. i sar.) je pokazala da je kod HFpEF pacijenata redukovana kontraktilna rezerva LK definisana kao nemogućnost povećanja GLS-a za više od 2% u naporu, tj u grupi HFpEF niko nije postigao ovo povećanje, dok se EF LK povećala za više od 5%. Dalje, multivarijabilna logistička regresiona analiza je potvrdila ulogu GLS-a u predviđanju dijagnoze HFpEF kod pacijenata sa dispnejom. Zbog toga bi kontraktilna rezerva merena GLS-om mogla da pruži dodatne informacije tokom dijastolnog SET-a kako bi se identifikovali pacijenti sa HFpEF-om i neuverljivim ehokardiografskim kriterijumima, u miru, za postavljanje dijagnoze ove kategorije HF. Značaj ove studije je upravo u tome što su, druge studije pokazale smanjenu kontraktilnu rezervu kada je izražena kao promene u EF LK, ali ne kao promena GLS-a (197).

U analizi Antonello DA. i sar. je takođe pokazana promena GLS-a kod HFpEF pacijenata, tokom submaksimalnog SET-a (199). Ovde je porast GLS-a bio značajno veći (5%) što je bilo konzistentno sa povećanjem EF LK od 5%. Prosečne vrednosti GLS-a u miru su iznosile -15,2% a na kraju SET-a -20,4%. (EchoPAC softver). U zaključku ove studije stoji da GLS predviđa ishod kod pacijenata sa HFpEF-om nezavisno EF LK i da u budućim analizama treba utvrdi da li narušena longitudinalna deformacija LK ima loš prognostički značaj u HFpEF-u što ostavlja prostor daljim analizama (199, 200).

Dosta je studija koje su evaluirale GLS LK u miru, kod HFpEF pacijenata. Poznato je da redukovani GLS LK i SRs LK kod HFpEF pacijenata predviđaju hospitalizacije zbog HF i KV smrt. Ovakvi nalazi su u korelaciji sa invazivnim merenjima pritiska punjenja LK i nivoima NP. U ESC/HFA/EACVI preporukama za evaluaciju DD LK, predložena je granična vrednost od -16% i to kao minorni kriterijum u HFA PEF skor; tj da kod pacijenata kod kojih je GLS u opsegu -16 do -18% treba raditi dijastolni SET (94, 96, 201).

Promena strejna u jedinici vremena se definiše kao globalni sistolni strejn rej (SRs) mada se mogu evaluirati promene SR i u različitim fazama dijastole (SR_{ivr}, SR_e i SR_a). Ovi

ehokardiografski parametri su evaluirani kod HFpEF pacijenata u miru, ali ima malo podataka i promenama tokom dijastolnog SET-a i njegovom prognostičkom značaju. U analizi Kasner M. i sar. analiziran je SR kod 21 HFpEF pacijenta. Ovi pacijenti su imali redukovani SRiv (0,27s⁻¹ u odnosu na zdrave ispitanike 0,44 s⁻¹ p=0,028). SRe i SRa se nisu razlikovali značajno u odnosu na zdrave ispitanike. Takođe, indeksi E/SRiv, E/SRe su bili su povišeni kod HFpEF pacijenata (3,68 vs 1,73 m za E/SRiv i 1,13 vs 0,83 m za E/SRe). Nijedan od indeksa brzine deformacije nije bio značajno tačniji od vrednosti E/e' u identifikaciji povišenog pritiska punjenja LK. Međutim moramo biti oprezni kod tumačenja ovih podataka obzirom da se koriste različiti eho uređaji i programi za izračunavanje ovih vrednosti (202).

Kod naših ispitanika vrednosti GLS LK u miru su bile značajno veće kod zdravih ispitanika u odnosu na HFpEF ispitanike (-20,49 vs -17,06%, p<0,001) tj možemo zaključiti da su vrednosti GLS LK u miru kod HFpEF pacijenata bile ispod normalnih vrednosti (> -18%). Obe vrednosti su se značajno povećale tokom dijastolnog SET-a (u grupi zdravih ispitanika -23,17% vs HFpEF ispitanici -18,18%, p<0,001) međutim ovde postoji jasna razlika u stepenu povećanja. Naime, prosečno povećanje GLS LK u kliničkoj grupi je iznosilo 1,12%, dok je u kontrolnoj grupi bilo 2,67%, p<0,001 što je u saglasnosti sa publikovanim rezultatima. Vrednost GLS LK u miru < -16% u kliničkoj grupi je imalo 16 pacijenata (14,5%) a GLS LK na kraju dijastolnog SET-a < -16%, 6 pacijenata (5,4%). Ovakve vrednosti GLS LK < -16% nisu zabeležene u kontrolnoj grupi. Sve vrednosti SR, tokom sistole i dijastole u miru su bile značajno niže u HFpEF grupi u odnosu na zdrave ispitanike tj sve vrednosti su se značajno povećavale tokom izvođenja dijastolnog SET-a (p<0,001 za sve).

Interesantni su rezultati u HFpEF podgrupama. Vrednosti GLS LK u miru i u naporu su statistički značajno manje kod preminulih pacijenata u odnosu na preživeli (p<0,001 za sve); u miru (-15,93 vs -17,3%) i u naporu (-16,01 vs -18,75%). Bitno je napomenuti da u grupi preminulih GLS LK se nije značajno povećao, što ide u prilog izraženoj sistolnoj disfunkciji i narušenoj kontraktilnoj rezervi. Promena GLS LK kod preminulih ispitanika je bila (0,08%) a kod preživelih (1,42%)(p<0,001). U grupi preminuli pre testa je 15 (68,2%) ispitanika imalo GLS >-16%, a nakon dijastolnog SET-a 6 (27,3%). Grupa preminulih ispitanika je imala značajan porast EF LK, tako da ovaj podatak o neadekvatnom porastu GLS LK još više dobija na značaju kad je u pitanju narušena kontraktilna rezerva LK. Takođe je primećeno da u grupi umrlih izostaje porast SRs, kao i da se vrednosti SRe nisu razlikovale u miru i u naporu među HFpEF podgrupa. Sve analizirane vrednosti SR u grupi preživelih su zabeležile značajan porast tokom napora.

Interesantna je korelaciona analiza parametara strejna LK i ostalih parametara dijastolne funkcije LK. U miru, GLS je imao umerenu pozitivnu korelaciju sa e' lat. ($r=0,353$, $p<0,01$) kao i umerenu negativnu korelaciju sa vrednostima BNP-a ($r= -0,345$, $p<0,01$). Nakon urađenog dijastolnog SET-a, korelacioni koeficijenti su bili izraženiji, što je upravo i uloga dijastolnog SET-a, provociranje DD LK i analiza povezanosti ehokardiografskih parametara. GLS LK je imao najizraženiju negativnu korelaciju sa E/e' ($r= -0,734$, $p<0,01$) dok je negativna povezanost sa BNP-om bila izraženija nakon dijastolnog SET-a ($r= -0,595$, $p<0,01$). GLS LK u naporu je umereno pozitivno korelirao sa e' med. i umereno negativno sa LAVi. SRs LK je takođe u naporu imao bolju korelaciju sa analiziranim parametrima, tj umerenu negativnu korelaciju sa E/e' i sa BNP-om, ali ne u meri kako je sa navedenim parametrima korelirao GLS LK. SRiv je pokazao u naporu umerenu negativnu korelaciju sa E/e' i BNP-om. Ovi rezultati su u skladu sa literarnim podacima o povezanosti GLS LK i E/e' kao i sa plućnim uglavljenim pritiskom meren kateterizacijom desnog srca, međutim u našem radu je nakon dijastolnog SET-a povezanost bila izraženija i ukazala na značaj GLS LK u predviđanju povišenog pritiska punjenja LK (203).

5.3. Analiza dijastolne funkcije leve komore

Prema ASE/EACVI preporukama iz 2016. godine, kvantitativne informacije o dijastolnoj funkciji LK uključuju prevashodno određivanje odnosa maksimalnih brzina talasa E i A, indeksa E/A, DTE, IVRT (103). Niska brzina E talasa ($\leq 0,5$ m/s) sa niskim odnosom E/A brzine ($\leq 0,8$) je u skladu sa normalnim ili niskim pritiskom LP, dok je visok E i visok E/A odnos ($\geq 2,0$) konzistentan sa visokim pritiskom LP (96). Primenom TDI obavezno je merenje brzina ranog dijastolnog pokreta lateralnog i septalnog dela mitralnog anulusa, koja se označava sa (e') i on je mera relaksacije LK i progresivno se smanjuje sa napredovanjem DD (96). Indeks E/e' korelira sa krutošću LK i stepenom fibroze miokarda i manje se menja tokom godina. Takođe ima dijagnostički značaj kod izvođenja dijastolnog SET-a (104, 105). U jednoj kohorti sa prevalencom HFpEF-a od 64%, senzitivnost septalne $e' < 7$ cm/s za dijagnozu HFpEF-a, bez prilagođavanja za godine i druge varijable, bila je 46%, dok je njena specifičnost bila 76%. Senzitivnost i specifičnost za postavljanje dijagnoze HFpEF-a, $E/e' > 9$ bile su 78% i 59%, u poređenju sa 46% i 86% za $E/e' > 13$ (23). Veza između indeksa E/e' i pritiska punjenja LK nije tako jaka kao što se mislilo i stoga ovaj indeks ne bi trebalo da se koristi kao samostalni marker pritiska punjenja LK. Prosečan $E/e' > 14$ je veoma neuobičajen kod zdravih osoba, bez

obzira na starost i ima visoku specifičnost za identifikaciju povećanog pritiska punjenja LK (106, 107).

Kod naših ispitanika vrednosti transmitralnih protoka u dijastoli u miru (maksimalne brzina talasa E, tj odnos E/A) su bile značajno niže u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike. Maksimalna brzina E talasa, kao i E/A su se značajno povećavali tokom dijastolnog SET-a pri čemu u naporu razlike E/A među grupama nije bilo. Međutim bitno je napomenuti da su vrednosti E i E/A u kliničkoj grupu (srednja vrednost E talasa 0,55 m/s i E/A 0,67) upravo one na osnovu kojih se ova grupa kvalifikovala za izvođenje dijastolnog SET-a. Maksimalne brzine E talasa su u grupi umrlih bile još niže (0,51 m/s) tj prosečne vrednosti E/A (0,61) što je bilo značajno niže od grupe preživelih. Dalje, interesantni su podaci vremena IVRT i DTE. Naime, u fazi napora sa povećanjem SF očekivano je skraćivanje ovih vremena. Međutim, u HFpEF grupi zbog naglog porasta brzine E talasa, skraćivanje vremena DTE je izraženije što se upravo desilo i kliničkoj grupi (sa 242,59 na 173,75 ms) što je bilo značajno kraće vreme u odnosu na zdrave ispitanike (194,6 ms, $p < 0,001$), tj u grupi preminulih je ovo skraćivanje DTE bilo još izraženije (266,18 na 152,27 ms, $p < 0,001$) što ide u prilog težem stepenu dijastolne disfunkcije u miru i potenciranjem narušenosti dijastolne relaksacije LK, te brzom porastu pritiska punjenja LK (niže brzine E talas u miru i duže DTE sa naglim porastom brzine E talasa i naglim skraćivanje DTE). Karakteristika IVRT-a, kako je već publikovano u ranijim radovima, je da je zbog narušene relaksacije LK, većeg pritiska u LP i porasta atrio-ventrikularnog gradijenta skraćeno, i to je izraženije u naporu, ali je veoma malo podataka o značaju na prognozu HFpEF pacijenata (204-206). Kod naših ispitanika je skraćivanje IVRT bilo najizraženije u grupi umrlih (sa 119,78 na 60,91 ms, $p < 0,001$), što je bilo izraženije i od grupe preživelih (106,51 na 71,65 ms, $p < 0,001$) i zdravih ispitanika (103,43 na 83,68 ms, $p < 0,001$).

Daljom analizom dijastolne disfunkcije LK, smo analizirali brzine e' , kao meru relaksacije LK te određivali indeks E/ e' . Karakteristika svih vrednosti u analiziranim grupama je da sa težim stepenom DD LK vrednosti brzina e' med. i lat. su bile niže, tj indeks E/ e' viši. U odmoru prosečne vrednosti za e' med. kod zdravih ispitanika su bile 0,09 m/s dok su vrednosti preminulih bile 0,06 m/s što je već bila patološka vrednost ($< 0,07$ m/s). Prosečne vrednosti e' lat. su kod zdravih bile 0,11 m/s što je bilo značajno veće od vrednosti preminulih (0,08 m/s) koje su opet bile patološke ($< 0,10$ m/s). I kod zdravih i kod ispitanika HFpEF grupe ove su se vrednosti značajno povećavale tokom dijastolnog SET-a, međutim značajno je napomenuti da je porast e' med. kod preminulih pacijenata izostalo, kao posledica značajno

narušene relaksacije LK, te je uz značajan porast brzine E talasa došlo do značajnog porasta E/e'. Dalje, u naporu kod preminulih ispitanika E/e' prosečno, se povećalo sa 7,52 na 15,46 (p<0,001), što je već dijagnostički kriterijum za postavljanje HFpEF dijagnoze, dok je kod zdravih ispitanika značajno povećanje E/e' izostalo (sa 7,83 na 8,17 i p=0,131) tj vrednosti E/e' su bile u normalnom opsegu.

Dalje, za potrebe kalkulacije HFA PEF skora smo računali zastupljenost patoloških vrednosti e' i E/e' u svim grupama. U miru u kliničkoj grupi vrednost e' med. <0,07 m/s je imalo 58 (52,7%) ispitanika a u kontrolnoj 5 (12,5%)(p <0,001). Takođe u kliničkoj grupi u miru vrednost e' lat. <0,10 m/s je imalo 73 (66,4%) ispitanika a u kontrolnoj 4 (10%)(p <0,001). U obe grupe nije bilo ispitanika sa vrednostima E/e' ≥15; u kliničkoj grupi je bilo 28 (25,45%) u opsegu E/e' 9-14 tj u kontrolnoj grupi ih je bilo 7 (17,5%)(p=0,424). U naporu E/e' ≥15 se povećao kod 17 (15,45%) ispitanika HFpEF grupe; takvih ispitanika u kontrolnoj grupi nije bilo (p<0,001).

U grupi preminulih pre dijastolnog SET-a vrednost e' med. <0,07 m/s je imalo 12 (54,5%) ispitanika a u grupi preživelih 46 (52,3%)(p=0,849). Takođe u miru, u grupi preminulih vrednost e' lat. <0,10 m/s je imalo 18 (81,8%) ispitanika a u grupi preživelih 55 (62,5%)(p <0,001). U obe grupe nije bilo ispitanika sa vrednostima E/e' ≥15; u grupi preminulih je bilo 4 (18,2%) u opsegu E/e' 9-14 tj u grupi preživelih ih je bilo 24 (27,3%)(p=0,547). U naporu E/e' ≥15 se povećao na 14 (63,6%) ispitanika grupe umrlih i na 2 (2,3%) grupe preživelih (p=0,001).

Studija simultane kateterizacije desnog srca i ehokardiografije pokazala je umerenu korelaciju između E/e' odnosa i invazivno izmerenog uglavljenog plućnog pritiska tokom napora (r=0,54–0,58), iako su neke studije postavile pitanja o vrednosti E/e' da ukazuje na promene u pritiscima punjenja LK (98, 114). Najčešće dijagnostičko ograničenje je nemogućnost procene E/e' odnosa kada su dijastolne brzine spojene tokom visoke SF. Prethodne studije koje su koristile kateterizaciju desnog srca konzistentno su pokazale da se abnormalno povećanje pritiska punjenja LK tokom SET-a javlja već na opterećenju od 20 W, kod HFpEF pacijenata. Ovo zapažanje može podržati značaj merenja E/e' indeksa tokom SET-a, međutim, potrebne su dalje studije da bi se odredila dijagnostička vrednost odnosa E/e' tokom submaksimalnog SET-a, idealno korišćenjem simultanog invazivnog hemodinamskog testiranja DK i plućne cirkulacije. Takođe je važno zapamtiti da se odnos E/e' ne može primeniti na pacijente sa specifičnim bolestima, kao što su mitralna stenoza, teška mitralna

regurgitacija, kalcifikacija mitralnog prstena, popravka mitralne valvule ili protetska mitralna valvula, ili u prisustvu regionalne abnormalnosti kretanja zida (207-209).

Takođe smo kod naših ispitanika određivali stepen dijastolne disfunkcije prema aktuelnim EACVI 2021. preporukama (96). U kliničkoj grupi je I stepen DD LK bio najzastupljeniji sa 92,7% što je opet preduslov za izvođenje dijastolnog SET-a prema aktuelnim preporukama (96). U kontrolnoj grupi je 75% ispitanika imalo normalnu dijastolnu funkciju LK ($p < 0,001$). Analiza je pokazala dalje da u HFpEF podgrupama nije bilo značajne razlike u zastupljenosti DD LK I stepena; kod preminulih DD I stepena je bila zastupljena sa 90,9% a kod preživelih (93,2%, $p = 0,687$).

5.4. Analiza morfologije i funkcije leve pretkomore

Dilatirana LP (gornja normalna granica za LAVi određena 2D ehokardiografijom je definisana kao 34 mL/m^2) je česta kod pacijenata sa HFpEF-om i povezana je sa povećanim KV rizikom, KV mortalitetom i marker je povišenog pritiska punjenja LK. LAVi može biti adekvatan parametar za procenu hroničnog efekta povećanog pritiska punjenja LK na LP. Takođe, približno 10% osoba sa naizgled zdravim srcem ima LAVi iznad 34 mL/m^2 , a 5% ima vrednosti koje prelaze 37 mL/m^2 . Nove ehokardiografske metode (strejn leve pretkomore) nam daju bolji uvid u njenu funkciju kao i promene koje se javljaju kod HFpEF pacijenata. Kombinovanje LAVi sa LASr dovodi do značajnog povećanja stope detekcije dijastolnih promena LK i povišenog pritiska punjenja LK. Povišeni pritisak punjenja LK može dovesti do redukcije LASr. Takođe LASr bolje korelira sa pritiskom punjenja LK nego LAVi. Naime, LASr može otkriti dijastolne promene LK i povišen pritisak punjenja LK čak i kada je LAVi normalan (109, 110). Srednje vrednosti LASr kod zdravih osoba su 47%, 41% i 36% u starosnim grupama 20–40, 40–60, odnosno ≥ 60 godina. Donja granica za LASr je < 19 –23%, mada i ove vrednosti se smatraju abnormalno niskim. Granica za LASr ispod koje postoji značajna povezanost LASr i povišenog punjenja LK je bio 18% i 8% za LASct. Karakteristika strejna LP je da bolje koreliraju sa pritiskom punjenja LK, što je EF LK niža (112). Dalje, LASct $> 14\%$ je povezane sa normalnim pritiskom punjenja LK sa tačnošću od 92% kod pacijenata sa GLS LK $\geq 18\%$. Vrednosti LASr $> 24\%$ dobro koreliraju sa normalnim pritiskom punjenja LK. Kod HFpEF pacijenata ostaje da se prouči da li strejn LP pruža dodatnu dijagnostičku vrednost, i olakšava postavljanje dijagnoze kada se kombinuje sa drugim parametrima funkcije LK (109).

Kod naših ispitanika, tokom studije je određivan LAVi kao i LASr, LAScd i LASct, te su evaluirane njihove promene tokom dijastolnog SET-a. Prosečne vrednosti LAVi u miru su kod svih ispitanika bile u normalnom opsegu (za zdrave ispitanike 26,13 mL/m², HFpEF grupu 28,78 mL/m² i grupu preminulih 28,78 mL/m²) ali kod zdravih značajno manje od ostalih. U naporu je došlo do značajnog povećanja LAVi, međutim to povećanje nije u ispitivanim grupama bilo isto. Prosečno povećanje LAVi u kliničkoj grupi je 4,26 mL/m² dok je u kontrolnoj 2,01 mL/m² (p<0,001). Medijana promena LAVi u kliničkoj grupi je bila 4 mL/m², što je vrednost na osnovu koje je vršena kasnija reklasifikacija ispitanika kod kalkulacije HFA PEF skora. U grupi preminulih povećanje LAVi je bilo najizraženije (sa 28,36 na 33,95 mL/m², p<0,001); prosečno povećanje LAVi u grupi preminulih je bilo 5,58 mL/m² (medijana 5,74 mL/m²), dok je u grupi preživelih bilo 3,93 mL/m² (p<0,001). Analiza prema kategorijama LAVi je pokazala da je naveći procenat u kontrolnoj grupi 72,5% imao LAVi <29 mL/m², dok je u kontrolnoj grupi njih 54,6% imalo normalan LAVi (p=0,141). U grupi preminulih 9,1% ispitanika je imalo LAVi >34 mL/m², a grupi preživelih 23,9% što nije predstavljalo značajnu razliku (p<0,001).

U analizi Wierzbowska-Drabik K. analizirana je funkcija LP tokom SET-a kao i njene promene. Autori su utvrdili tri različita modela promene LAVi tokom SET-a, tj može doći do povećanja, smanjenja ili se LAVi ne menja tokom napora. Naime, kod pacijenata sa HFpEF-om je dolazilo do uglavnom dodatne dilatacije LP i povećanja LAVi, dok je u grupi pacijenata sa HFpEF-om jedna podgrupa imala dilataciju LP i povećanje LAVi dok druga HFpEF podgrupa nije imala ni povećanje ni smanjenje LAVi (210). Na osnovu ove analize pacijenti su bili podeljeni u tri grupe: oni koji redukuju LAVi u naporu, oni koji dilatiraju LAVi i grupa bez promena LAVi. Naša grupa ispitanika se može definisati kao grupa dilatatora LAVi i to je bilo najizraženije kod umrlih ispitanika (210).

Leva pretkomora igra ključnu ulogu u progresiji HFpEF-a. U ranim fazama ona može kompenzovati DD LK kroz pojačavanje svoje funkcije, ali kod produžene DD LK dolazi do dilatacije i disfunkcije LP. Strejn LP globalno odražava atrijalnu funkciju, međutim remodelovanje LK i narušavanje njene rastegljivosti u uslovima hronične DD LK, postepeno dovode do disfunkcije LP, kao kod pacijenata sa HFpEF-om. Stoga, dilatacija LP kao i redukcija strejna LP nastaje kao kumulativni neželjeni uticaj hronično oštećene relaksacije i end-dijastolne krutosti LK, što dovodi do disfunkcije LP i dalje do plućne venske hipertenzije, koja je izraženija tokom napora sa posledičnim gušenjem, što je jedan od glavnih simptoma HFpEF-a (87).

U radu Reddy YNV i saradnika, evaluiran je LASr kod HFpEF pacijenata, kao i kod zdravih ispitanika. Postoji značajna razlika u vrednostima LASr (HFpEF 29 ± 16 vs zdravi ispitanici $40\pm 13\%$). LASr je imao najveću senzitivnost za postavljanje HFpEF dijagnoze, u odnosu na E/e' i LAVi, kod pacijenata gde je povišen PCWP bio određivan invazivnim putem. Pošto LASr ne zavisi od pokreta septuma LK, AF ili mitralne anularne patologije, LASr može biti od koristi u slučajevima kada trenutni ehokardiografski kriterijumi za dijagnozu HFpEF imaju nisku senzitivnost ili su rezultati neodređeni, kao što je u pejsingu, nakon implantacije veštačke mitralne valvule, kod izražene mitralne kalcifikacije, u bloku grane Hissovog snopa, nakon operacija na srcu i u AF. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se utvrdilo na koji način inkorporirati LASr u multiparametarske modele predviđanja za postavljanje HFpEF dijagnoze, kao što su H2FPEF skor ili dijagnostički kriterijumi ESC/HFA (87, 211, 212).

U radu Sugimoto T. i saradnika evaluiran je LASr kod HFpEF i HfrEF pacijenata kao i njihove promene za vreme submaksimalnog SET-a. U HFpEF grupi LASr se povećao sa 14,7% na 19,5%, što je izostalo u HfrEF grupi, tj nije bilo povećanja LASr u fazi napora. U zaključku ove male studije stoji da kod HF, poremećeni odgovor LASr je ključni hemodinamski pokretač za disocijaciju funkcije DK i plućne vene, te neefikasnost adekvatne ventilacije pri testiranju fizičkim opterećenjem sa izvesnim preklapanjem između fenotipova HFpEF i HfrEF (213).

Kod naših ispitanika vrednosti u miru, LASr, LAScd i LASct su statistički značajno manje kod pacijenata sa HPPeF-om u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$ za sve). Kod zdravih ispitanika prosečne vrednosti za LASr su bile 32,03% što je blizu normalnog opsega prema literarnim podacima, međutim vrednosti u HFpEF grupi su bile niže (25,43%) što već predstavlja značajnu redukciju u odnosu na referentne vrednosti. U grupi preminulih je LASr bio na granici patoloških vrednosti (23,49%). Vrednosti LASr, LAScd i LASct su se značajno povećale i kod zdravih i u HFpEF grupi. Prosečna promena LASr u ispitivanim grupama je bila (klinička grupa $4,26\pm 1,72\%$ vs zdravi ispitanici $7,64\pm 4,32\%$; $p < 0,001$) dok je prosečna promena LASct u ispitivanim grupama bila (klinička grupa $1,23\pm 1,93\%$; zdravi ispitanici $3,96\pm 1,56\%$; $p < 0,001$). Na osnovu ovih rezultata vidimo da je mehanička funkcija bila očuvanije kod zdravih ispitanika nego li kod HFpEF grupe. Korelaciona analiza je pokazala da postoji umerena negativna povezanost LAVi i LASr/LASct tj da LASr/LASct umereno negativno koreliraju sa E/e' ali ne u meri kao GLS LK. LASct je u naporu imao izraženiju umerenu negativnu korelaciju sa BNP-om u odnosu na LASr, tj stepen korelacije sa BNP-om je bio u nivou GLS LK.

Dalje, interesantni su podaci koji se tiču strejna LP kod preminulih ispitanika. Naime, vrednosti LASr (23,49%) i LAScd (10,69%) su u miru bili statistički značajno najmanji kod preminulih pacijenata u odnosu na sve ispitanike ($p < 0,001$), dok je u miru vrednost LASct (12,8%) bila slična onim u grupi preživelih. Prosečna promena LASr u ispitivanim grupama je bila (preminuli $2,09 \pm 0,93\%$ vs preživeli $4,81 \pm 1,41\%$; $p < 0,001$). Prosečna promena LAScd u ispitivanim grupama je bila (preminuli $3,52 \pm 1,94\%$ vs preživeli $2,91 \pm 1,37\%$; $p = 0,174$). Prosečna promena LASct u ispitivanim grupama je bila (preminuli $-1,43 \pm 2,58\%$ vs preživeli $1,89 \pm 0,91\%$; $p < 0,001$). Upravo se u fazi napora vrednost LASct kod preminulih pogoršala, što je interesantan podatak i ide u prilog tome da LP kod HFpEF pacijenata sa težim stepenom DD LK u naporu, može da se ponaša kao LP u HFrfEF-u (213).

Korelaciona analiza je pokazala da je u miru najznačajniju negativnu korelaciju imao LASct sa LAVi ($r = -0,618$, $p < 0,01$), dok je u naporu došla do izražaja umerena negativna povezanost LASr/LASct i E/e', LAVi i BNP što je u skladu sa literarnim podacima (214, 215).

Poslednjih godina je publikovan velik broj radova koji je evaluirao funkciju LP kod HFpEF pacijenata. Procena funkcije određivana strejnom LP se pozicionirala u aktuelnim EACVI preporukama za evaluaciju DD LK, tj LASr manji od 18% može zameniti jedan od drugih kriterijuma ako nedostaju (LAVi, TRV/PASP i E/e'). Potrebna su dalja ispitivanja o značaju strejna LP kod postavljanja dijagnoze HFpEF kao i uticaja na mortalitet kod ovih pacijenata.

5.5. Analiza funkcije desne komore

Plućna hipertenzija je kod HF pacijenata je prvenstveno uzrokovana pasivnim povećanjem pritiska punjenja LK, stoga je procena PH tokom dijastolnog SET-a važna za procenu ozbiljnosti povećanja pritiska punjenja LK tokom fizičkog opterećenja, a to se može postići merenjem TRV (94, 216). Izolovano povećanje TRV tokom fizičkog opterećenja nije dovoljno za dijagnozu HFpEF-a jer može biti sekundarno zbog plućne vaskularne bolesti (prekapilarna komponenta) ili visokog srčanog minutnog volumena. Prisustvo istovremenog povećanja odnosa TRV i E/e' može povećati verovatnoću povišenih pritisaka punjenja LK (217, 218).

Važno je da PH izazvan vežbanjem predviđa loše kliničke ishode kod pacijenata sa HFpEF-om (219). Trenutna praksa u proceni PH tokom vežbanja oslanja se samo na TRV, a ne na kombinaciju TRV i pritiska u desnoj pretkomori (220). Ovo može biti povezano sa

tehničkim poteškoćama u snimanju donje šuplje vene tokom vežbanja; međutim, isključivanje pritiska u desnoj pretkomori dovodi do ozbiljnog potcenjivanja težine PH tokom vežbanja kod nekih pacijenata kod kojih se pritisak u desnoj pretkomori može dramatično povećati (do 40 mmHg) (114).

Kod naših zdravih ispitanika analiza je pokazala da su ehokardiografski parametri za procenu funkcije DK (s' i TAPSE) bili značajno veći u odnosu na HFpEF grupu i da su se tokom dijastolnog SET-a značajno povećavali, te da su njihove maksimalne vrednosti takođe bile značajno veće u odnosu na HFpEF grupu. Ovo ide u prilog boljoj sistolnoj funkciji DK kod zdravih u odnosu na ispitanike sa HFpEF dijagnozom. Ehokardiografski parametri koji se tiču DD LK jesu TRV i PASP koji su inicijalno bili niži u grupi zdravih ispitanika i značajno su se povećali tokom testa, ali postoji jasna značajna razlika u stepenu povećanja. Povećanje TRV u kliničkoj grupi je bilo $0,83 \pm 0,46$ m/s, u odnosu na $0,36 \pm 0,20$ m/s kontrolne grupe ($p < 0,001$). Povećanje PASP u kliničkoj grupi je bilo $12,68 \pm 8,53$ mmHg, u odnosu na $2,21 \pm 0,01$ mmHg kontrolne grupe ($p < 0,001$). Važno je istaknuti da srednje vrednosti TRV nisu prešle graničnu vrednost od 2,8 tj 3,4 m/s, ali da smo zabeležili značajan porast PASP u HFpEF grupi, čija je srednja vrednost nakon dijastolnog SET-a bila 36,11 mmHg što je bilo značajno veće od maksimalne vrednosti PASP kod zdravih ispitanika (23,42 mmHg, $p < 0,001$). Možemo zaključiti da je u HFpEF grupi došlo do značajnog porasta PASP toko dijastolnog SET-a kao posledica značajne DD LK i disfunkcije LP.

Kada uporedimo rezultate preminulih i živih ispitanika HFpEF grupe, vrednosti PASP u miru su statistički značajno veći kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele pacijente ($p = 0,006$), dok nije bilo značajne razlike u vrednostima s', TAPSE i TRV. Povećanje TRV je u grupi preminulih bilo 0,94 m/s, u odnosu na 0,80 m/s grupe živih ispitanika ($p = 0,195$) i prosečno povećanje PASP u grupi preminulih je bilo 11,76 mmHg, u odnosu na 12,91 mmHg grupe preživelih ($p = 0,573$). Možemo zaključiti da je kod preminulih povećanje TRV i PASP bilo veće, ali ne i statistički značajno, što opet ide u prilog izraženije DD LK i disfunkcije LP kod preminulih ispitanika. U našoj analizi nije bilo značajne povezanosti TRV i PASP sa drugim pokazateljima DD LK (ni pozitivnih ni negativnih korelacija).

5.6. Analiza skora B-linija

Poslednjih godina je sve više podataka i dokaza koji su pokazali da ultrazvuk pluća može pouzdano ukazati na plućnu kongestiju određivanjem skora B-linija kod pacijenata sa HF. Ehokardiografske B-linije (plućne komete) mogu se vizualizovati kao vertikalni, nalik laseru, hiperehoični artefakti koji nastaju iz pleuralne linije i protežu se do dna ekrana bez bleđenja. B-linije se mogu razviti ili brzo pogoršati kao odgovor na fizičko opterećenje kod pacijenata sa HF, a „vlažne tačke” se mogu najčešće pojaviti u trećem međurebarnog prostoru u dva regiona duž prednje i srednje aksilarne linije, gde se B-linije najizraženije razvijaju tokom fizičkog opterećenja u ležećem položaju. Povećani broj B-linija tokom vežbanja je u korelaciji sa hemodinamsko kongestijom i povišenim PCWP, kao i sa smanjenim kapacitetom za fizički trening i lošijim kliničkim ishodima kod HFpEF pacijenata (124, 128, 129, 161, 199, 221).

U analizi Simonovic D., Cioro S., i saradnika pokazano je da postoji dobra korelacije skora B-linija sa BNP i E/e', dok je korelacija između skora B-linija i PASP/TRV bila zanemarljiva što je u skladu sa ranije publikovanim radovima. Autori ovih radova su pokazali da je zajedno sa E/e' i BNP, skor B-linija nakon dijastolnog SET-a bio nezavistan prediktor KV smrti i rehospitalizacija zbog HF; konkretno, svako povećanje skora B-linija tokom SET-a je bio povezan sa 40% višim rizikom od neželjenih KV događaja (127-129). Skor B-linija >10 (kao promena od mirovanja i kao vršna vrednost) pojavio se kao najbolji stratifikator rizika u analiziranoj kohorti.

Kod naših ispitanika procena stepena plućne ekstravaskularne kongestije određivanjem skora B-linija, je pokazala da je postojala značajna razlika u miru i u naporu između ispitivanih grupa ($p < 0,001$), te da je došlo do značajnog povećanja tokom dijastolnog SET-a i da je povećanje u kliničkoj grupi bilo izraženije ($p < 0,001$ za sve). U kliničkoj grupi se skor B-linija povećao prosečno sa 2 na 10, dok je u grupnih zdravih ispitanika povećao prosečno od 0 na 2. Prosečno povećanje skora B-linija je u kliničkoj grupi bilo u rasponu od 6-11, dok je u grupi zdravih ispitanika bilo 1-3. Ovo ide u prilog izraženijoj DD LK kao i disfunkcije LP te retrogradno porasta PASP i potenciranja plućne ekstravaskularne kongestije. Dalje, povećanje skora B-linija je bilo najizraženije u grupi preminulih, prosečno 10 linija (8-12) što je bilo značajno više u odnosu na zdrave i preživjele ispitanike.

Korelaciona analiza je pokazala da je skor B-linija i u miru i u naporu umereno pozitivno korelirao sa vrednostima BNP-a, ali da su korelacioni koeficijenti bili izraženiji u naporu, te je dalje analiza pokazala značajne umerene pozitivne korelacije sa E/e', LVMI i

LAVi, odnosno umerenu negativnu korelaciju sa e' med. Skor B-linija je takođe pokazao umerene negativne korelacije sa GLS LK, SRs, LASr i LASct, tj što je bolja dijastolna funkcija LK i funkcija LP, to je stepen plućne ekstravaskularne kongestije manje izražen.

Plućna kongestija izazvana vežbanjem i procenjena plućnim ultrazvukom se pokazala kao nezavistan prediktor neželjenog ishoda u NYHA klasi I/II pacijenata sa HFpEF-om. Ovaj jednostavan i lako ponovljiv test bi mogao da doprinese daljoj stratifikaciji rizika kod HFpEF pacijenata i pored dobro utvrđenih kliničkih varijabli. Ovakve rezultate bi trebalo validirati kroz veće HFpEF kohorte koje bi podstakle implementaciju plućnog ultrazvuka u dijagnostičkom portfoliju HFpEF-a.

5.7. Analiza rezultata moždanog natriuretskog peptida

Moždani natriuretski peptid luče ventrikularni miociti kao odgovor na povećan end-dijastolni pritisak LK. BNP ima poluvreme eliminacije od 20 min, i prevashodno deluje na bubrege tako što povećava brzinu glomerularne filtracije, natriurezu i diurezu. Nivoi BNP-a su povišeni u prisustvu HF, bilo da se radi o HFrEF-u ili HFpEF-u, ali su nivoi nešto niži kod pacijenta sa HFpEF-om. Normalne vrednosti variraju u zavisnosti od starosti i pola i od stepena gojaznosti (65). U HFpEF-u merenje NP se preporučuje; plazma koncentracija BNP-a <35pg/mL, čini dijagnozu HF malo verovatnom, tj ove vrednosti imaju visoku negativnu prediktivnu vrednost (NPV; 95–99%) za isključivanje bilo kakve HF. Glavni pokretač oslobađanja NP je visok krajnji dijastolni pritisak i zidni stres LK, stoga je razumljivo da je odlična NPV NP-a posebno za HFrEF sa dilatiranom LK, ali ne nužno za HFpEF gde HMLK teži da normalizuje zidni stres (88). Nivoi NP u cirkulaciji su veći u HFpEF-u u poređenju sa osobama bez HF, ali su niže nego kod pacijenata sa HFrEF-om. Karakteristika je da za bilo koji dati dijastolni pritisak punjenja LK kod pacijenata sa HFpEF-om, nivoi BNP-a su niži kod gojaznih pacijenata i veći kod žena, starijih osoba i pacijenata sa istovremenim plućnim bolestima (90).

Aktuelni predloženi HFA PEF skor podrazumeva obavezno određivanje NP-a, BNP-a ili NT-proBNP-a. Vrednosti BNP-a, >80 pg/mL (sinusni ritam) / >240 pg/mL (atrijalna fibrilacija) se definišu kao veliki kriterijum u pomenutom skor a vrednosti BNP-a 35-80 pg/mL (sinusni ritam) / 105-240 pg/mL (atrijalna fibrilacija) ga određuju kao minorni kriterijum. Kod određivanja nivoa NP treba napomenuti da aktuelno nema precizno definisanih graničnih vrednosti i različite studije su koristile različite granične vrednosti. Ono što je

konzistentno je da je nivo natriuretskih peptida 3–3,5 puta veći u AF u odnosu na sinusni ritam (94).

Takođe je poznato da kratkotrajan fizički trening dovodi do značajnog porasta NP, posebno u HF, što je pokazano u brojnim publikovanim radovima. U radu Krupicka J. i saradnika je pokazan značajan porast BNP-a odmah nakon testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa HF, sa 19,4 na 30,6 pg/mL dok je u daljem toku odmora dolazilo do pada koncentracije BNP-a (222). Ovakvi rezultati su potvrđeni u radu Kato M. i saradnika koji su takođe pokazali da postoji značajan porast NP odmah nakon završenog testiranja fizičkim opterećenjem (223), stim što je to bilo najizraženije kod HF_rEF pacijenata, a manje kod pacijenata sa HF_pEF-om.

Kod naših ispitanika postoji značajna razlika u bazičnim vrednostima BNP-a kako u miru tako i nakon dijastolnog SET-a. U miru su vrednosti BNP-a kod zdravih ispitanika bile 12,95 pg/mL što je bilo značajno manje od HF_pEF grupe (40,56 pg/mL; $p=0,001$). Vrednosti BNP-a su se značajno povećale nakon dijastolnog SET-a, u grupi HF_pEF na 74,12 pg/mL a u grupi zdravih ispitanika na 19,37 pg/mL, što je bilo opet značajno manje ($p<0,001$). Bitno je istaći da je prosečno povećanje BNP-a u HF_pEF grupi bilo 33,55 pg/mL (medijana 28,7 pg/mL), a u grupi zdravih ispitanika 6,77 pg/mL ($p<0,001$). Medijana prosečnog povećanja BNP-a u HF_pEF grupi je kasnije korišćena kao kriterijum za reklasifikaciju ispitanika u HFA PEF skoru. Ovi podaci ukazuju na to da su zdravi ispitanici oba puta bili daleko ispod granice od 35 pg/mL koja je bitna za postavljanje HF_pEF dijagnoze i ispod koje je visoka NPV. Vrednosti BNP-a su u HF_pEF-u bile granične i povećanje tokom dijastolnog SET-a je bilo izraženije, što ide u prilog potenciranju DD LK u naporu, naglom porastu zidnog stresa te stimulusa za lučenje BNP-a.

Vrednosti BNP-a su bile još veće u grupi preminulih ispitanika (72,0 pg/mL pre testa i 127,95 pg/mL pri maksimalnom opterećenju). Prosečno povećanje BNP-a u grupi umrlih je bilo $55,95\pm 27,84$ pg/mL, a u grupi preživelih $27,95\pm 18,65$ pg/mL ($p<0,001$). Ovo ide u prilog konstataciji da je u grupi umrlih DD LK potencirana naporom bila najizraženija, a BNP je direktna posledica pogoršanja DD LK i naglog povećanja pritiska punjenja LK te zidnog stresa.

BNP je značajno korelirao sa drugim ehokardiografskim parametrima DD LK. U miru je imao najveću pozitivnu korelaciju sa skorom B-linija ($r=0,511$, $p<0,001$), i nešto slabiju pozitivnu korelaciju sa E/SR_{iv}r ($r=0,397$, $p<0,001$). U miru je zabeležio umerenu negativnu korelaciju sa SR_{iv}r ($r= -0,435$, $p<0,001$) i sa SRe ($r= -0,431$, $p<0,001$). Pri vršnom opterećenju dijastolnog SET-a, BNP je značajno visoko korelirao sa E/SR_s ($r=0,637$, $p<0,001$), E/SR_{iv}r

($r=0,722$, $p<0,001$) i skorom B-linija ($r=0,544$, $p<0,001$). BNP je značajno negativno korelirao sa GLS ($r= -0,595$, $p<0,001$), SRs ($r= -0,496$, $p<0,001$), LASr ($r= -0,415$, $p<0,001$), LASct ($r= -0,579$, $p<0,001$), SRivr ($r= -0,563$, $p<0,001$). Od navedenih korelacija, a na osnovu korelacionih koeficijenata možemo zaključiti da je BNP značajno pozitivno korelirao sa E/SRivr, tj negativno najznačajnije sa GLS LK.

5.8. Analiza HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze

Evropska asocijacija za srčanu insuficijenciju i ESC su 2019. godine publikovali novi algoritam za postavljanje HFpEF dijagnoze (HFA-PEFF algoritam) (94). Predloženi skor sistem ima funkcionalni, morfološki i biomarkerski domen. Unutar svakog domena, veliki kriterijum donosi 2 poena, odnosno mali kriterijum 1 poen. Ukupan skor ≥ 5 poena smatra se dovoljnim za postavljanje HFpEF dijagnoze, dok se skor ≤ 1 poena smatra dovoljnim za isključivanje HFpEF dijagnoze. Rezultat 2–4 nas upućuje na dodatne korake tj funkcionalno testiranje, dijastoli stres-ehokardiografski test. Funkcionalno testiranje je od velike važnosti kod bolesnika sa intermedijarnim vrednostima predloženog skor sistema. Dijastolni SET se smatra abnormalnim ako prosečni odnos E/e' pri maksimalnom opterećenju iznosi ≥ 15 (2 poena), sa ili bez TRV $>3,4$ m/s. Samo povećanje TRV ne doprinosi skor sistemu, ali u sprezi sa navedenim porastom E/e' doprinosi skor sistemu sa 3 poena (94).

Nakon publikovanja HFA PEFF skora usledila je njegoa validacija kako u kontrolisanim randomizovanim kohortama tako i u obzervacionim populacionim studijama, te je određivana senzitivnost i specifičnost predloženog skora za postavljanje HFpEF dijagnoze, kao i značaj u predviđanju neželjenih KV događaja (130). HFA PEFF skor je validiran analizom dve prospektivne kohorte (Mastriht i Čikago) sa potvrđenom HFpEF dijagnozom. Prosečna starost u Mastriht kohorti je bila 76,3 godine a u Čikago kohorti 66,13 godina. Obe kohorte su imale visoku zastupljenost AF (58% i 35%) i hipertenzije (86% i 76%). Interesantno je da su u analizu uključivani pacijenti sa NYHA klasom II i III u visokom procentu (40-60%) i da su pacijenti imale visoke vrednosti NP (NT-proBNP u Mastriht kohorti 799 pg/mL i BNP i Čikago kohorti 222 pg/mL). Ovakvi podaci nam ukazuju da se radi o starijoj populaciji bolesnika, sa dekompenzovanom ili subkompenzovanom HF (NYHA klasa III i visoke vrednosti NP) što je sigurno doprinelo višim vrednostima senzitivnosti HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze (130). Analiza je pokazala da i pored toga što su uključivani pacijenti sa težim formama HF, 36% ispitanika se nalazilo u intermedijarnoj zoni (HFA PEFF

skor 2-4) i zahtevao je dodatnu dijagnostiku. Senzitivnost po „roule-out” metodologiji za isključivanje dijagnoze HFpEF je bila 99% uz niži NPV 73%. Po „roule-in” metodologiji senzitivnost za potvrđivanje dijagnoze je bila 69%, uz PPV 98%.

Dalje je analiziran HFA PEFF skor u velikoj Nemačkoj populacionoj obzervacionoj studiji DIAST-CHF koja je uključila 1937 pacijenata sa suspektnom dijagnozom HFpEF-a. Ova analiza je pokazala da je 58,8% pacijenata bilo u intermedijarnoj grupi, odnosno u grupi sa visokim skorom 29,58% pacijenata što je uticalo na značajno smanjenje senzitivnosti skora za postavljanje HFpEF dijagnoze, ali je i realno predstavio moć skora HF PEFF za postavljanje HFpEF dijagnoze, u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Najveći broj ispitanika ove kohorte je zahtevao dodatnu dijagnostiku kako bi se postavila HFpEF dijagnoza (224).

Naša analiza je pokazala da je najveći broj ispitanika HFpEF grupe (65,5%) bio sa intermedijarnim skorom (2-4), da je 23,6% ispitanika bilo u grupi onih sa visokim skorom (≥ 5) i da je 10,9% bilo u grupi sa niskim skorom (≤ 1).

Analiza funkcionalnih, morfoloških i biomarkerskih kriterijuma je pokazala da je visokom skorom najviše doprineo **funkcionalni domen**, tj vrednosti e' med. i e' lat. koje su bile ispod referentnog opsega kod 52,7% i 66,4% ispitanika HFpEF grupe. Dalje u funkcionalnom domenu vrednosti E/e' ≥ 15 u miru nisu zabeležene, dok je vrednost TRV $> 2,8$ m/s ili PASP > 35 mmHg imalo 9 (8,18%) ispitanika ali je samo 7 (6,36%) doprinelo funkcionalnom domenu sa 2 poena.

U **morfološkom domenu** je najviše sa 2 poena doprineo LAVi, tj 20,9% ispitanika je imalo vrednosti > 34 mL/m². U morfološkom domenu LVMI ≥ 149 g/m² za muškarce i ≥ 122 g/m² za žene uz RWT $> 0,42$ nije imao značajniji doprinos.

U **biomarkerskom domenu** prosečne vrednosti BNP-a u HFpEF grupi su bile 40,56 pg/mL, tj kod 10% ispitanika je BNP bio > 80 pg/mL, a kod 32,72% ispitanika HFpEF grupe je BNP bio u opsegu 35-80 pg/mL.

Ovakav skor je prema roule-out principu imao visoku senzitivnost (89,1%) za isključivanje HFpEF dijagnoze i izuzetno visoku PPV od 90,7% dok je NPV bila 71,4%; ukupna efikasnost testa je takođe bila veoma visoka, 85,3%.

Prema roule-in principu za postavljanje HFpEF dijagnoze senzitivnost je bila 23,6% uz PPV od 100% i NPV 32,3%; ukupna efikasnost testa je bila 44,0%.

Ovakvi rezultati su u skladu sa nalazima DIAST-CHF studije (224) ali se značajno razlikuju u odnosu na validacionu analizu Mاستriht i Čikago kohorte (130) iz više razloga. Ispitanici naše studije su prosečno bili mlađi za 10 godina u odnosu na validacionu Mاستriht

kohortu, prethodne epizode AF kod naših HFpEF ispitanika bile su zastupljene sa 14,5% i nije bilo ispitanika sa AF u trenutku uključivanja u studiju, obzirom da je AF na ulasku u studiju bila kriterijum za neuključivanje (u Mastriht kohorti AF je bila zastupljena sa 58%); naši ispitanici su bili uglavnom NYHA klase I (74,5%) i bez NYHA klase III i IV (u validacionim kohortama NYHA klasa II i III su zastupljene u 40-59% ispitanika); vrednosti NP u validacionim kohortama su bile značajno veće u odnosu na naše rezultate. Možemo zaključiti da su naši HFpEF ispitanici bili mlađi, sa HF koja je bila bolje kontrolisana, tj naši ispitanici su imali značajno nižu NYHA klasu, tj bolji funkcionalni status. Iz navedenih razloga je i senzitivnost HFA PEFF inicijalnog skora kod HFpEF ispitanika bila niža.

Nakon urađenog dijastolnog SET-a, visok skor je imalo 36 (32,7%) ispitanika HFpEF grupe, odnosno intermedijarni 62 (56,4%). Analiza ehokardiografskih kriterijuma je pokazala sledeće: kod 17 (15,45%) ispitanika HFpEF grupe je došlo do povećanja $E/e' \geq 15$; kod 9 (8,18%) pacijenata HFpEF grupe se TRV povećao $>3,4$ m/s ali je to bilo konzistentno sa povećanjem $E/e' \geq 15$ samo kod 2 ispitanika (1,82%). Senzitivnost skora za postavljanje HFA PEFF dijagnoze se povećala sa 23,6% na 32,7%, uz visoku specifičnost testa 100%, PPV 100% i malo bolju NPV 35,1%. Efikasnost testa za procenu senzitivnosti je bila bolja 50,7%.

Prema aktuelnom skor sistemu i dijagnostičkom algoritmu HFA PEFF (94), nakon dijastolnog SET-a evaluiraju se samo dve ehokardiografske varijable (E/e' i TRV). Već je ukazano na značaj različitog ponašanja LP u naporu (3 fenotipa)(210) kao i značaj promena BNP-a tokom testa fizičkim opterećenjem (222, 223).

Dalje, jedan od ciljeva ove analize je bio uključivanje postojećih varijabli nakon dijastolnog SET-a tj evaluacija njihovih promena (LAVi i BNP) i eventualna reklasifikacija ispitanika i procena senzitivnosti i specifičnosti HFA PEFF skora. Prvi kriterijum koji je trebalo zadovoljiti je bio minimum promene kao cut-off vrednosti. To su bile medijana promene LAVi (4 mL/m^2) i medijana promene BNP-a ($28,7 \text{ pg/mL}$) u HFpEF grupi a nakon toga njihov prelazak iz niže i višu kategoriju morfološkog i biomarkerskog domena. Kod 34 (30,9%) ispitanika kliničke grupe BNP se povećao na $>80 \text{ pg/mL}$, a povećanje u opsegu >35 i $<80 \text{ pg/mL}$ je zabeleženo kod 33 (30,0%) ispitanika. 19 (17,27%) ispitanika kliničke grupe je prešlo u veću kategoriju LAVi ($>34 \text{ mL/m}^2$), a 2 (1,81%) u kategoriju LAVi (>29 i $<34 \text{ mL/m}^2$).

Kada se postojećem skorom doda promena LAVi tokom dijastolnog SET-a, samo je jedan ispitanik prešao u grupu visokog skora (33,6%) dok je broj ispitanika sa intermedijarnim skorom ostao nepromenjen (56,4%). Senzitivnost prema roule-in principu ovako izmenjenog

skora se povećala sa 32,7% na 33,0% te možemo zaključiti da dodavanje promene LAVi postojećem skorom HFA PEFf nije značajno doprineo povećanju senzitivnosti.

Kada se postojećem skorom doda promena BNP tokom dijastolnog SET-a, značajno se menja zastupljenost skorova u HFA PEFf algoritmu. Broj ispitanika sa visokim skorom se povećao sa 36 (32,7%) na 62 (56,4%) što je značajno uticalo na povećanje senzitivnosti prema roule-in principu ovako izmenjenog skora, te se senzitivnost povećala sa 32,7% na 56,4%. Specifičnost ovakvog HFA PEFf skora je bila 95,0%, PPV 96,9%, NPV 44,2% uz efikasnost testa od 66,7%. Možemo zaključiti da dodavanje promene BNP-a postojećem skorom HFA PEFf značajno doprinosi povećanju senzitivnosti.

U petom koraku je postojećem skorom dodata promena LAVi/BNP tokom dijastolnog SET-a, što je takođe uticalo na promenu zastupljenosti kategorija u HFA PEFf algoritmu. Broj ispitanika sa visokim skorom se povećao sa 36 (32,7%) na 67 (60,9%) što je značajno uticalo na povećanje senzitivnosti prema roule-in principu ovako izmenjenog skora, te se senzitivnost povećala sa 32,7% na 60,9%. Specifičnost ovakvog HFA PEFf skora je bila 95,0%, PPV 97,1%, NPV 46,9% uz efikasnost testa od 70,0%. Možemo zaključiti da je dodavanje promene LAVi/BNP-a postojećem skorom HFA PEFf značajno doprinosi povećanju senzitivnosti za postavljanje HFpEF dijagnoze.

Analiza HFA PEFf skora u grupi umrlih pacijenata je najbliža kohortama koje su služile za validaciju te je i senzitivnost za postavljanje dijagnoze HFpEF-a približnija njima. Podgrupa umrlih je bila najstarija (67,5 godina), istorija AF je bila zabeležena kod 18,2% ispitanika, i prosečne vrednosti BNP-a na ulasku u ispitivanje su bile najviše (72,0 pg/mL). Inicijalni HFA PEFf skore je u grupi umrlih 54,5% ispitanika klasifikovao sa visokim skorom, što je bilo značajno više u odnosu na grupu preživelih (15,9%). Senzitivnost inicijalnog HFA PEFf skora za postavljanje HFpEF dijagnoze je bila prema roule-in principu 54,5%, specifičnost 84,1%, uz PPV 46,2% i NPV 88,1. Efikasnost testa je bila značajna 78,2%.

Ovako visokom inicijalnom skorom u grupi umrlih je najviše doprineo **funkcionalni domen** (e' lat); vrednost e' med. rest $<0,07$ m/s je imalo 12 (54,5%) ispitanika a u grupi preživelih 46 (52,3%)($p=0,849$). U grupi preminulih vrednost e' lat. rest $<0,10$ m/s je imalo 18 (81,8%) ispitanika a u grupi preživelih 55 (62,5%)($p<0,001$). U obe grupe nije bilo ispitanika sa vrednostima $E/e' \geq 15$; u grupi preminulih je bilo 4 (18,2%) u opsegu E/e' 9-14 tj u grupi preživelih ih je bilo 24 (27,3%)($p=0,547$). Niko u grupi preminulih nije imao TRV $>2,8$ m/s ni PASP >35 mmHg. Vrednosti GLS LK $< -16\%$ je imalo 15 (68,2%).

U morfološkom domenu, u grupi preminulih 2 (9,1%) je imalo LAVi >34 mL/m², a 4 (18,2%) ispitanika LAVi u opsegu 29-34 mL/m², što se nije značajno razlikovalo u odnosu na grupu preživelih; 21 (23,9%) je imalo LAVi >34 mL/m², a 23 (26,1%) ispitanika LAVi u opsegu 29-34 mL/m².

U domenu biomarkera u grupi umrlih BNP >80 pg/mL je imalo 10 (45,45%) ispitanika, a vrednost BNP 35-80 pg/mL je imalo 6 (27,27%) ispitanika. Možemo zaključiti da je inicijalnom HFA PEFF skoru najviše doprineo funkcionalni domen (e' lat.) kao i biomarkerski domen (BNP), te je 54,5% umrlih ispitanika odmah kategorisano visokim skorom.

Nakon dijastolnog SET-a, broj umrlih ispitanika sa visokim skorom se povećao na 17 (77,3%). Kod 13 (59,1%) ispitanika grupe umrlih je došlo do povećanja E/e' ≥15; tj kod 2 (9,1%) ispitanika grupe umrlih se TRV povećao >3,4 m/s što je bilo konzistentno sa povećanjem E/e' ≥15 kod oba ispitanika grupe umrlih. Kod 10 (30,9%) ispitanika grupe umrlih BNP se povećao >80 pg/mL, a povećanje >35 i <80 pg/mL kod 4 (18,18%). 12 (54,54%) ispitanika grupe umrlih je prešlo u veću kategoriju LAVi (>34 mL/m²), a 6 (27,27%) u kategoriju LAVi (>29 i <34 mL/m²). Senzitivnost HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze nakon dijastolnog SET-a prema roule-in principu se značajno povećala na 77,3%, specifičnost je bila 78,4%, uz PPV 47,2% i NPV 93,2%. Efikasnost testa je bila značajna 78,2%.

U grupi preminulih dodavanje promene LAVi postojećem HFA PEFF skoru nije uticalo na bolju senzitivnost za postavljanje HFpEF dijagnoze.

Nakon dodavanja promene BNP-a postojećem HFA PEFF skoru, broj umrlih ispitanika sa visokim skorom se povećao na 19 (86,4%). To je doprinelo povećanju senzitivnosti HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze prema roule-in principu na 86,4%, specifičnost je bila 48,9%, uz PPV 29,7% i NPV 93,5%. Efikasnost testa je bila značajna 56,4%.

U grupi preminulih dodavanje promene LAVi/BNP postojećem HFA PEFF skoru nije uticalo na bolju senzitivnost za postavljanje HFpEF dijagnoze.

Analiza HFA PEFF skora i procena njegove senzitivnosti i specifičnosti za postavljanje HFpEF dijagnoze je pokazala progresivno povećanje senzitivnosti koja se gotovo 1,8 puta povećala u HFpEF grupi, odnosno 1,1 put u grupi umrlih. Dalja analiza ehokardiografskih varijabli i evaluacija njihovih promena tokom dijastolnog SET-a te dalja reklasifikacija pacijenta se nameće sama po sebi sa ciljem poboljšanja senzitivnosti HFA PEFF skora za postavljanje HFpEF dijagnoze.

5.9. Analiza preživljavanja

U našoj studiji tokom perioda praćenja, u kliničkoj grupi najveći broj ispitanika je bio bez KV događaja, rehospitalizacija i drugih hitnih intervencija zbog KV uzroka (52%). Tokom godinu dana zabeležena su 22 (20%) smrtna ishoda zbog KV uzroka, od toga je 11 (10%) ispitanika imalo ranije vanredne medicinske intervencije zbog pogoršanja HF. 23 (20.9%) ispitanika kliničke grupe se tokom perioda praćenja javljao na vanredne preglede zbog pogoršanja HF. Starost ispitanika se nije razlikovala u odnosu na smrtni ishod. Od preminulih ispitanika, 45,5% je muškog pola i 54,5% ženskog pola. Ne postoji statistički značajna razlika u smrtnom ishodu u odnosu na pol ($p=0,504$).

Cox-ovom regresionom analizom preživljavanja analizirani su svi ispitivani parametri u kliničkoj grupi i procenjivan je njihov uticaj na preživljavanja kod naših ispitanika: komorbiditeti, laboratorijski i svi ehokardiografski parametri. Bez obzira na zastupljenost bitnih komorbiditeta u visokom procentu (arterijska hipertenzija, gojaznost, dijabetes melitus) nijedan se nije izdvojio kao značajan prediktor jednogodišnjeg preživljavanja. Takođe, većina laboratorijskih parametara se nije pokazalo bitnim za predviđanje mortaliteta u kliničkoj grupi. Jedini antropometrijski pokazatelj koji se pokazao bitnim za predviđanje smrtnog ishoda je BMI koji je za povećanje od 1kg/m^2 povećavao rizik od smrtnog ishoda u kliničkoj grupi za 15%. Ovakvi rezultati su u skladu sa literarnim podacima o značaju gojaznosti u HFpEF-u i efektu na preživljavanje ove kategorije pacijenata (176, 177).

Cox-ovom regresionom analizom preživljavanja laboratorijskih parametara su se kao bitni prediktori mortaliteta izdvojili kreatinin, BNP u miru i naporu kao i promena BNP tokom dijastolnog SET-a. Kreatinin je povećavao rizik od smrtnog ishoda za 5% na godišnjem nivou za svako povećanje od $1\ \mu\text{mol/L}$ dok je povećanje BNP za $1\ \text{pg/mL}$ na godišnjem nivou povećavao rizik od smrtnog ishoda za 1,4%. Takođe, što je veći porast BNP-a bio tokom dijastolnog SET-a, veći je i rizik od smrtnog ishoda za 3,9% (za $1\ \text{pg/mL}$ BNP-a).

Analiza sistolne funkcije leve komore je pokazala da je samo maksimalna vrednost EF LK tokom dijastolnog SET-a imala značajnu povezanost sa preživljavanjem kod naših ispitanika. Što je bila veća vrednost EF LK na kraju testa, to je rizik od smrti bio manji za 9% (za povećanje EF LK od 1%).

Ima dosta podataka o značaju GLS LK u predviđanju KV smrti. U analizi Jin Jon Park. i saradnika na preko 4000 bolesnika sa HF, 5-godišnji mortalitet u HFpEF grupi je bio 39%. Prosečna vrednost GLS LK je bila -15,2%, a regresiona analiza je pokazala da se za svako

povećanje GLS LK od 1% postizala redukcija mortaliteta za 5% (196, 225). U analizi Romano S. i saradnika na 1274 HFpEF pacijenata, 10% njih je preminulo u periodu praćenja od 6,2 godine. Kaplan-Meierova analiza je pokazala bolje preživljavanje u odnosu na cut-off vrednost za GLS LK od -20%; tj svaka redukcija GLS LK za 1% je povećavao rizik od smrtnog ishoda za 22,8% (226). Takođe, u analizi TOPCAT studije (104), narušena sistolna funkcija LK je bio moćan prediktor kardiovaskularne smrti i/ili srčanog zastoja kod HFpEF pacijenta nezavisno od kliničkih prediktora. U TOPCAT studiji cut-off vrednost za GLS LK je bila -15,8%, a HR za predviđanje mortaliteta je bio 3,20.

U našoj studiji kao značajni prediktori mortaliteta su se izdvojili niže apsolutne vrednosti GLS LK u miru i naporu kao i njihova promena tokom dijastolnog SET-a. Što je apsolutna vrednost sistolne funkcije LK procenjene u vidu GLS bila niža, to je rizik od smrti bio veći za 8,4 i 6,9 puta (za 1% redukcije GLS-a rest i peak vrednost). Analiza promene GLS LK tokom dijastolnog SET-a je pokazala da za povećanje GLS-a od 1% tokom dijastolnog SET-a, rizik od KV smrti je bio niži za više od 90% na godišnjem nivou. Ovakvi rezultati Cox-ove regresione analize su GLS LK visoko pozicionirali u grupi varijabli od značaja za multivarijantnu analizu prediktora mortaliteta.

U velikoj metaanalizi strejna LP na 7787 pacijenata sa HFpEF-om, pokazan je prediktivni značaj longitudinalnog strejna LP za KV mortalitet (227). Analiza je pokazala redukciju KV mortaliteta za svako povećanje LAS za 1% (HR 0,93). U podanalizi TOPCAT studije na 357 pacijenata, niži LASr je bio povezan sa većom incidencom neželjenih KV događaja (HR 0,96 za redukciju LASr za 1%)(228). Dalje, u manjoj studiji na 314 starijih zdravih ispitanika, analizirana je sposobnost LAS u predviđanju mortaliteta. Ispod cut-off vrednosti od 39%, dalja redukcija od 1% je povećavala rizik za smrtni ishod 2,5 puta (229).

Analiza morfoloških i funkcionalnih ehokardiografskih parametara LP je izdvojila strejn LP (LASr, LAScd i LASct) kao bitne faktore za predviđanje mortaliteta kod naših ispitanika. Maksimalne vrednosti u naporu su za 1% povećanja redukovale rizik od smrti kod naših ispitanika za 24% (LASr), 16% (LAScd) i 30% (LASct), odnosno vrednosti u miru su za povećanje od 1% redukovale rizik od smrti za 22% (LASr) i 24% (LAScd). Promene sva tri strejna LP su bile značajnije u predviđanju mortaliteta kod HFpEF pacijenata. Za svako povećanje od 1% tokom dijastolnog SET-a LASr je redukovao mortalitet za 60%, a LASct za 31% tokom perioda praćenja naših ispitanika.

U prospektivnoj obzervacionoj studiji KaRen na 413 pacijenata sa HFpEF dijagnozom, evaluirana je prediktivna moć E/e' za KV smrt i rehospitalizacije zbog HF. Tokom praćenja od

28 meseci, mortalitet je bio 14,7% a E/e' se izdvojio kao nezavisni prediktor neželjenih KV događaja (HR 1,49)(219).

Cox-ova regresiona analiza preživljavanja ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije LK je izdvojila maksimalne vrednosti indeksa E/e' kao bitan prediktor mortaliteta. Naime, za svako povećanje od 1 jedinice, rizik od KV smrti je bio veći 2,2 puta za E/e' med., 1,5 puta za E/e' lat. i 2 puta za E/e' prosečno.

Do sada je malo radova koji se tiču prognostičkog značaja promene skora B-linija tokom dijastolnog SET-a kod HFpEF pacijenata. Podaci o prognostičkoj vrednosti plućnog ultrazvuka su oskudni i izvedeni isključivo na analizama HFrEF pacijenata (230, 231). Nedavno je utvrđeno da je promena skora B-linija tokom SET-a nezavisno povezana sa nepovoljnim ishodom u mešovitoj kohorti od 3410 pacijenti sa poznatom ili sumnjivom KB ili HF (12% ispitanika je bilo sa HFpEF) koji se podvrgavaju stres ehokardiografiji sa različitim stresorima; međutim, uzimajući u obzir razlike u smislu ciljeva, karakteristika pacijenata, protokola o stresu i LUS metodologije, studija se ne može direktno uporediti sa našom studijom, koja je umesto toga posebno fokusirana na pacijente sa HFpEF-om koji se podvrgavaju stres ehokardiografiji (232).

Skor B-linija za procenu stepena plućne ekstrasvaskularne kongestije se pokazao kao bitnim faktorom u predviđanju smrtnog ishoda u HFpEF kohorti. Kao bitni prediktori su se izdvojili maksimalna vrednost skora B-linija, promena skora B-linija, kao i maksimalna vrednost skora ≥ 10 B-linija. Povećanje od 1 B-linije u fazi opterećenja je povećavao rizik od KV smrti za 23,7%, odnosno što je bio veći skor na kraju dijastolnog SET-a to je rizik od KV smrti bio veći za 19,4%. Kao posebna grupa ispitanika se izdvojila ona sa skorom B-linija ≥ 10 i to je značajno predviđalo, za sve u toj grupi, veći rizik od KV smrti 4,4 puta.

Prediktivni značaj HFA PEF skora u predviđanju KV mortaliteta je evaluiran u više studija. U studiji na 502 pacijenta sa dijagnozom HFpEF, tokom perioda praćenja od 1500 dana, navedeni skor je značajno predviđao sve neželjene događaje u vezi sa HF (HR 1,66) (233). U drugoj studiji na 487 pacijenata sa postavljenom HFpEF dijagnozom, na otpustu iz bolnice je određivan HFA PEF skor. Ovako dizajnirana studija je pokazala da HFA PEF skor značajno predviđa neželjene KV događaje (smrt i rehospitalizacije zbog HF)(HR 2,019) (234). Možemo zaključiti da je do sada analiziran prediktivni značaj HFA PEF skora kod pacijenata na otpustu iz bolnice ali ne i njegov značaj u predviđanju neželjenih KV događaja ali nakon urađenog dijastolnog SET-a.

Obzirom da HFA PEFf skor predstavlja sublimaciju brojnih ehokardiografskih parametara i NP, logična je povezanost i značaj u predviđanju lošeg ishoda kod HFpEF ispitanika. Inicijalni HFA PEFf skor je za 1 jedinicu povećavao rizik od KV smrti 4,5 puta, a skor HFA PEFf nakon dijastolnog SET-a je za 1 jedinicu povećavao rizik od KV smrti 8,8 puta.

5.10. Analiza Cox-ovih multivarijantnih modela i Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja

U multivarijantnim modelima preživljavanja uključene su varijable od značaja (kreatinin, eGFR, BNP, BMI) i svaki od ehokardiografskih parametara od značaja za predviđanje mortaliteta ponaosob.

U multivarijantnom Cox-ovom regresionom modelu u koji su uključeni kreatinin, eGFR, BMI, BNP, GLS LK peak (apsolutna vrednost) utvrđeno je da je statistički značajan prediktor mortaliteta redukcija vrednosti GLS LK peak (HR 6,789). Za svako sniženje GLS LK od 1% rizik od KV smrti je bio veći 6,7 puta.

Ispitivanje prognostičkog potencijala GLS LK za ishod bolesti (KV smrt) izvršili smo primenjujući ROC krivulju (ROC, engl. *Receiver Operating Characteristics*) u odnosu na ishod bolesti. Analizom je ustanovljena ROC cut-off vrednost za GLS LK peak od -17,22% za KV smrt, kojom je pokazana statistička značajnost ($p=0.011$); i cut off vrednost za promenu GLS LK tokom testa od 0.35% za KV smrt, kojom je takođe pokazana statistička značajnost ($p=0.014$). Dijagnostička sposobnost ispod cut-off vrednosti za predviđanje KV smrti određene površinom ispod ROC krivulje (AUC, engl. *Area Under Curve*) je bila izuzetno visoka; za GLS LK peak je bila 0,955 a za GLS LK promena tokom testa je bila 0,942.

Dalje u sledećem multivarijantnom Coxo-vom regresionom modelu u koji su uključeni kreatinin, eGFR, BMI, BNP, LASr peak utvrđeno je da je statistički značajan prediktor mortaliteta smanjenje vrednosti LASr peak (HR 0,798). Što je vrednost LASr peak bila veća za 1%, rizik od KV smrti je bio niži za 21%.

Ispitivanje prognostičkog potencijala LASr za ishod bolesti (KV smrt) izvršili smo primenjujući ROC krivulju u odnosu na ishod bolesti. Analizom je ustanovljena ROC cut-off vrednost za LASr rest od 25,5% za KV smrt, kojom je pokazana statistička značajnost ($p=0.004$); cut off vrednost za promenu LASr tokom testa od 3,7% za KV smrt, kojom je takođe pokazana statistička značajnost ($p<0.001$); cut-off vrednost za LASr peak od 28,1% za KV smrt, kojom je pokazana statistička značajnost ($p<0.001$). Dijagnostička sposobnost za

predviđanje KV smrti određene AUC-om, je bila izuzetno visoka; za LASr peak je bila 0,836; za LASr promena tokom testa je bila 0,933 i za LASr rest je bila 0,716.

U trećem multivarijantnom Coxo-vom regresionom modelu u koji su uključeni kreatinin, eGFR, BMI, BNP, LASct peak utvrđeno je da je statistički značajan prediktor mortaliteta smanjenje vrednosti LASct peak (HR 0,608). Što je vrednost LASct peak bila veća za 1%, rizik od KV smrti je bio niži za 40%.

Ispitivanje prognostičkog potencijala LASct za ishod bolesti (KV smrt) izvršili smo primenjujući ROC krivulju u odnosu na ishod bolesti. Analizom je ustanovljena ROC cut-off vrednost za LASr peak od 13,4% za KV smrt, kojom je pokazana statistička značajnost ($p < 0.001$); cut off vrednost za promenu LASct tokom testa od 0,3% za KV smrt, kojom je takođe pokazana statistička značajnost ($p < 0.001$). Dijagnostička sposobnost za predviđanje KV smrti određene AUC-om, je bila izuzetno visoka; za LASct peak je bila 0,867; za LASct promena tokom testa je bila 0,895.

Kaplan-Meierova kriva je pokazala da je prosečno vreme preživljavanja u ispitivanoj populaciji bilo 344,18 dana (SE 6,21).

Kaplan-Meierova kriva preživljavanja je pokazala da postoji značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata sa skorom B-linija ≥ 10 u odnosu na pacijente sa skorom B-linija manjim od 10, dok nije bilo statistički značajne razlike u dužini preživljavanja kod pacijenata sa skorom B-linija ≥ 15 u odnosu na pacijente sa skorom B-linija manjim od 15. Naime, oni ispitanici koji su imali skor B-linija manje do 10 su duže živeli u odnosu na one sa skorom B-linija ≥ 10 .

Kaplan-Meierova kriva preživljavanja je pokazala da postoji značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata u odnosu na cut-off vrednosti GLS rest, peak i promene tokom dijastolnog SET-a. Oni ispitanici čije se apsolutne vrednosti za GLS rest, peak i promene tokom dijastolnog SET-a iznad određenih cut-off nivoa su živeli značajno duže.

Kaplan-Meierova kriva preživljavanja je pokazala da postoji značajna razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata u odnosu na cut-off vrednosti za LASr rest, LASct peak i promene LASr i LASct tokom dijastolnog SET-a. Oni ispitanici čije su vrednosti za navedene parametre iznad određenih cut-off nivoa su živeli značajno duže.

VI ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata istraživanja može se zaključiti sledeće:

- Ehokardiografskim parametri: IVS, ZZ LK, RWT, LVMi, LVM, LP, DK, PASP, Ao, EDVi LK, EDV LK, ESVi LK i ESV LK su značajno veći u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike.
- EF LK je bila značajno viša kod zdravih ispitanika u odnosu na kliničku grupu i kod preživelih ispitanika u odnosu na preminule i značajno se povećavala tokom dijastolnog SET-a u svim grupama.
- Postoje značajne razlike u ehokardiografskim parametrima za procenu dijastolne funkcije LK (E, A, E/A, IVRT, DTE, TRV i PASP) između zdravih ispitanike i kliničke grupe, kao i između umrlih i preživelih ispitanika.
- Postoje značajne razlike u ehokardiografskim parametrima za procenu dijastolne funkcije LK (e' med, lat, i avg; E/e' med, lat i avg) između zdravih ispitanike i kliničke grupe, kao i između umrlih i preživelih ispitanika.
- Ehokardiografski parametri: LAVi i LAV su značajno veći u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike, i značajno se tokom dijastolnog SET-a povećavaju u obe grupe.
- Vrednosti GLS LK, SRs, SRivr, SRe i SRa su značajno manje u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike i značajno se povećavaju tokom dijastolnog SET-a u obe grupe.
- Ehokardiografski parametri: LASr, LAScd i LASct su značajno niži u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike i značajno se, tokom dijastolnog SET-a, povećavaju u obe grupe.
- Ehokardiografski indeksi: E/SRs, E/SRivr i E/SRe se značajno razlikuju između zdravih ispitanike i kliničke grupe, kao i između umrlih i preživelih ispitanika.
- Skor B-linija, nakon dijastolnog SET-a, je značajno veći u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike i u grupi preminulih u odnosu na preživele ispitanike.
- U kliničkoj grupi, nakon dijastolnog SET-a, postoji značajna negativna korelacija GLS LK i E/e', kao i značajna pozitivna korelacija BNP i E/SRs, BNP i E/SRivr.

-
- U kliničkoj grupi, nakon dijastolnog SET-a, postoji značajna pozitivna korelacija GLS LK i LASct, kao i SRs i LASct.
 - U kliničkoj grupi, nakon dijastolnog SET-a, postoji značajna negativna korelacija između skora B-linija i GLS LK, SRS, LASr i LASct.
 - Vrednosti BNP u miru i naporu su značajno veće u kliničkoj grupi u odnosu na zdrave ispitanike i u grupi preminulih ispitanika u odnosu na preživjele ispitanike.
 - Vrednosti GLS LK, SRs, SRivr i SRe rest su značajno manje u grupi umrlih ispitanika u odnosu na grupu preživelih ispitanika i izostaje značajno povećanje GLS LK i SRs u grupi preminulih tokom dijastolnog SET-a.
 - Ehokardiografski parametri: LASr i LAScd su značajno niži u grupi preminulih u odnosu na preživjele ispitanike i značajno se, tokom dijastolnog SET-a, povećavaju u obe grupe.
 - Ehokardiografski parametar LASct se tokom dijastolnog SET-a redukuje u grupi preminulih ispitanika.
 - U kliničkoj grupi, dodavanje novih varijabli (promena BNP i LAVi tokom dijastolnog SET-a) postojećem HFA PEFF skorom značajno doprinosi, po roule-in principu, postavljanju HFpEF dijagnoze (senzitivnost 60,9% i specifičnost 95%).
 - U kliničkoj grupi, dodavanje novih varijabli (promena BNP i LAVi tokom dijastolnog SET-a) postojećem HFA PEFF skorom značajno doprinosi, po roule-out principu, isključenju HFpEF dijagnoze (senzitivnost 95,5% i specifičnost 72,5%).
 - Ustanovljena je cut-off vrednost za vršni GLS LK (-17,22%) i promenu GLS LK, tokom dijastolnog SET-a (0,35%), ispod kojih je značajna visoka dijagnostička sposobnost za predviđanje KV smrti.
 - Ustanovljena je cut-off vrednost za LASr u miru (25,5%), vršni LASr (28,1%) i promenu LASr tokom dijastolnog SET-a (3,7%) ispod kojih je značajna visoka dijagnostička sposobnost za predviđanje KV smrti.
 - Ustanovljena je cut-off vrednost za vršni LASct (13,4%) i promenu LASct tokom dijastolnog SET-a (0,3%) ispod kojih je značajna visoka dijagnostička sposobnost za predviđanje KV smrti.
 - Više vršne vrednosti skora B-linija, promene skora B-linija tokom dijastolnog SET-a, i vršni skor B-linija ≥ 10 značajno predviđaju KV smrt.
 - Više vrednosti inicijalnog HFA PEFF skora, nakon dijastolnog SET-a, kao i nakon dodavanja varijabli (BNP/LAVi) značajno predviđaju KV smrt.

VII LITERATURA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-380.
2. Theresa McD, Marco M, Marianna A, Roy SG, Andreas B, Michael B, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.
3. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation* 2018;137:961–972.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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 J Heart Fail* 2016;18:891–975.
5. 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* 2013;128:e240–e327.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996–3007.
7. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin M, et al. 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*. 2022;145:e895–e1032.
8. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e579–e646.
9. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:719–734.

-
10. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2022;cvac013.
 11. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021;23:906–914.
 12. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360:1179_1190.
 13. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-1431.
 14. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology heart failure long-term registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613–625.
 15. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–252.
 16. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–872.
 17. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721–730.e3.
 18. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624–1634.
 19. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
 20. Simeunović D, Seferović P, Ristić A, Maksimović R, Seferović J, Radovanović G, Milinković I. Srčana insuficijencija: epidemiologija, patofiziologija i dijagnoza. Urednici: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, Kardiologija. Zavod za učbenike, Beograd, 2011: 655-648.
 21. Douglas L. Mann. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In, Zipes PD (ed), Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 11th Edition. Elsevier, 2018. 490-516.
 22. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119:3070–3077.

-
23. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138:861–870.
 24. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P, Cassidy M and Le Jemtel T. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association* 2016;5(1):1-15.
 25. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
 26. Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C, Persson H, Haugen-Löfman I, et al. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:992–1001.
 27. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–1233.
 28. Tsujimoto T, Kajio H. Low diastolic blood pressure and adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 263:69–74.
 29. Rusinaru D, Houpe D, Szymanski C, Lévy F, Maréchaux S, Tribouilloy C. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 16(9):967–976.
 30. Ennezat PV, Maréchaux S, Bouabdallaoui N, Le Jemtel TH. Dynamic nature of pulmonary artery systolic pressure in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: role of functional mitral regurgitation. *J Card Fail* 2013;19:746–752.
 31. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, Massie BM, Zile MR, Carson PE, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *Eur J Heart Fail* 2015;17:925–935.
 32. Rusinaru D, Leborgne L, Peltier M, Tribouilloy C. Effect of atrial fibrillation on long-term survival in patients hospitalised for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2008;10:566–572.
 33. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail* 2015;17:570–582.
 34. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006;151:457–462.
 35. Maurer MS, Teruya S, Chakraborty B, Helmke S, Mancini D. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy. *Circ Heart Fail* 2013;6:254–263.
 36. Ćirić Zdravkovic S, Nagorni SP, Cojbasic I, Mitic V, Cvetkovic P, Nagorni I, et al. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J Int Med Res* 2019;47(7):3179-3189.
 37. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171–180.

-
38. Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev* 2012;17:581–588.
 39. McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail* 2013;1:135–141.
 40. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625–1631.
 41. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757–764.
 42. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:373–377.
 43. Sharma K, Hill T, Grams M, Daya NR, Hays AG, Fine D, et al. Outcomes and worsening renal function in patients hospitalized with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2015; 116:1534–1540.
 44. Ćirić Zdravković S, Pavlović M, Glasnović J, Đorđević Ž, Perišić Z, Krstić N, Stojković A. Patofiziologija dijastolne disfunkcije. *Acta Facultatis Naissensis* 2001;18(4):246-256.
 45. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100(9):999-1008.
 46. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:127-139.
 47. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:375-385.
 48. Byku M, Mann DL. Neuromodulation of the failing heart: Lost in translation? *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:95-106.
 49. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases—angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin—within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:373-385.
 50. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the EXACT-HF study. *Circulation*. 2015;131:1763-1771.
 51. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:30-38.
 52. Korinek J, Boerrigter G, Mohammed SF, Burnett JC Jr. Insights into natriuretic peptides in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep*. 2008;5:97-104.
 53. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, et al. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:1078-1099.
 54. Mann DL. The evolution of modern theory and therapy for heart failure. *Prog Ped Cardiol* 2014;37:9-12.

-
55. Zile MR, Litwin SE. Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. In, Zipes PD (ed), Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 11th Edition. Elsevier, 2018; 524-529.
 56. Donaldson C, Palmer BM, Zile M, Maughan DW, Ikonomidis JS, Granzier H, et al. Myosin cross-bridge dynamics in patients with hypertension and concentric left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail* 2012;5(6):803-11.
 57. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, Henze M, Ma W, Gong H, et al. Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(35):8143-8152.
 58. Selby DE, Palmer BM, LeWinter MM, Meyer M. Tachycardia-induced diastolic dysfunction and resting tone in myocardium from patients with a normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(2):147-54.
 59. Methawasin M, Strom JG, Slater RE, Fernandez V, Saripalli C, Granzier H. Experimentally Increasing the Compliance of Titin Through RNA Binding Motif-20 (RBM20) Inhibition Improves Diastolic Function In a Mouse Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2016;134(15):1085-1099.
 60. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(8):977-985.
 61. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(8):943-959.
 62. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, French KM, Villalobos E, Kim SY, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature* 2019;568(7752):351-356.
 63. Little WC. Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation* 2005;112:2888-2890.
 64. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117(16):2051-2060.
 65. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):742-748.
 66. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(7):847-851.
 67. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2018;137(17):1796-1810.
 68. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation* 2005;112(15):2254-2262.

-
69. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail* 2012; 5:144–151.
 70. Shah R, Gayat E, Januzzi JL, Sato N, Cohen-Solal A, diSomma S, et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:778–785.
 71. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2013;88:251–258.
 72. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:550–559.
 73. Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(10):1234-1246.
 74. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):257-265.
 75. Tromp J, MacDonald MR, Tay WT, Teng TK, Hung CL, Narasimhan C, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Young. *Circulation* 2018;138(24):2763-2773.
 76. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail* 2020;8(3):172-184.
 77. Petrovic D, Deljanin Ilic M, Stojanovic S, Simonovic D, Stojanovic D, Mitic V, et al. Prognostički značaj dijametra desne komore, plućnog arterijskog pritiska i biomarkera kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom. *Acta Fac Med Naiss* 2021;38(2);116-124.
 78. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-523.
 79. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695-1702.
 80. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4:406-420.
 81. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
 82. Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2019;39(2):BSR20181761.
 83. Burke MA, Katz DH, Beussink L, Selvaraj S, Gupta DK, Fox J, et al. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7(2):288-299.
 84. Quirós López R, García Alegría J, Martín Escalante MD, Trujillo Santos J, Villena Ruiz MÁ, Perea Milla E. Factores pronósticos y supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico

-
- inicial de insuficiencia cardiaca [Prognostic factors and long-term survival after initial diagnosis of heart failure]. *Med Clin Barc* 2012;138(14):602-608.
85. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124(25):2865-73.
 86. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. 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* 2009;13(32):1-207.
 87. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High Prevalence of Occult Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Atrial Fibrillation and Dyspnea. *Circulation* 2018;137(5):534-535.
 88. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012;110(6):870-876.
 89. Petrovic D, Deljanin Ilić M, Stojanović S. Prognostic value of biomarkers and comorbidities in patients with acute heart failure: one-year follow-up study. *Srp Arh Celok Lek* 2017;145(3-4):118-123.
 90. Frankenstein L, Remppis A, Nelles M, Schaelling B, Schellberg D, Katus H, et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *Eur Heart J* 2008;29(21):2634-2640.
 91. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-1310.
 92. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112(6):437-445.
 93. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22(5):505-515.
 94. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40(40):3297-3317.
 95. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):e002530.
 96. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus

document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23(2):e34-e61.

97. Guazzi M, Wilhelm M, Halle M, Van Craenenbroeck E, Kemps H, de Boer RA, et al. Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy - A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24(8):1327-1345.
98. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(12):1321-1360.
99. Trifunović-Zamaklar D, Krkljanac G. Analiza deformacije miokarda. Urednici: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković. *Klinička ehokardiografija. Ehokardiografsko udruženje Srbije. Beograd* 2021:421-435.
100. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233-270.
101. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb;11(2 Pt 1):260-274.
102. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(8):942-954.
103. Tadić S. Dijastolna funkcija. Urednici: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković. *Klinička ehokardiografija. Ehokardiografsko udruženje Srbije. Beograd* 2021:67-77.
104. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sorensen T, Jensen JS, Cheng S, et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2017;135:426-439.
105. Deljanin Ilic M, Ilic S, Stoickov V, Kalimanovska Ostric D, Marinkovic D, Ilic V. Value of left ventricular filling pressure in detection of subclinical diastolic dysfunction. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20(suppl1):P708 (S123).
106. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(9):1031-1041.
107. Deljanin Ilic M, Simonovic D, Ilic S, Krstic I, Petrovic D, Stojanovic S, et al. Prognostic implications of diastolic stress echocardiography in patients with HFpEF. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2019;20(1):i768.
108. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:16-37.

-
109. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(10):1405-1415.
 110. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(4):364-372.
 111. Stanković I. Leva pretkomora. Urednici: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković. Klinička ehokardiografija. Ehokardiografsko udruženje Srbije. Beograd 2021:77-81.
 112. Pavlović M. Ehokardiografsko ispitivanje bolesnika u testu opterećenja. U: Hadži Pešić Lj. (gl.ur.) Fizička aktivnost i rehabilitacija srčanih bolesnika. Prosveta, Niš, 1992;85-89.
 113. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M, et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021: jeaa415. Online ahead of print.
 114. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation* 2017;135(9):825-838.
 115. Deljanin Ilic M. Diagnostic Use of Echostress. In: Milei J, Ambrosio G, ed. Recent advances in cardiology. Nova Science Publishers, Inc., New York; 2014:149-168.
 116. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1345-1361.
 117. Djordjevic-Dikic A, Giga V, Tesic M, Beleslin B. Stres ehokardiografija. Urednici: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković. Klinička ehokardiografija. Ehokardiografsko udruženje Srbije. Beograd 2021:463-475.
 118. Djordjevic-Dikic A, Deljanin Ilic M, Stojšić Milosavljević A, Giga V, Petrovic M. Testovi za provokaciju miokardne ishemije. Urednici: Branko beleslin, Ana Djordjević Dikić. Kardiologija klinički vodič. Udruženje kardiologa Srbije. Beograd 2020:502-509.
 119. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(1 Pt 2):272-282.
 120. Naylor M, Houstis NE, Namasivayam M, Rouvina J, Hardin C, Shah RV, et al. Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: quantification of multiorgan system reserve capacity. *JACC Heart Fail* 2020;8:605–617.
 121. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;35(44):3103-3112.
 122. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.

-
123. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(16):1977-1987.
 124. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, Arruda-Olson AM, Borguezan-Daros C, de Castro e Silva Pretto JL, et al. The Stress Echo 2030 Study Group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging (SIECVI). Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. *J Clin Med* 2021;10:3641.
 125. Lichtenstein D, Me'zie're G, Biderman P, Gepner A, Barre' O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1640-1646.
 126. Coiro S, Rastogi T, Girerd N. How and When to Use Lung Ultrasound in Patients with Heart Failure? *Rev Cardiovasc Med* 2022;23(6):198.
 127. Simonovic D, Coiro S, Carluccio E, Girerd N, Deljanin-Ilic M, Cattadori G, et al. Exercise elicits dynamic changes in extravascular lung water and haemodynamic congestion in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018:1366-1369.
 128. Simonovic D, Coiro S, Deljanin-Ilic M, Kobayashi M, Carluccio E, Girerd N, et al. Exercise-induced B-lines in heart failure with preserved ejection fraction occur along with diastolic function worsening. *ESC Heart Fail* 2021;8(6):5068-5080.
 129. Coiro S, Simonovic D, Deljanin-Ilic M, Duarte K, Carluccio E, Cattadori G, et al. Prognostic Value of Dynamic Changes in Pulmonary Congestion During Exercise Stress Echocardiography in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2020;13(6):e006769.
 130. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22(3):413-421.
 131. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail* 2020;8(8):640-653.
 132. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43(7):561-632.
 133. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggreffe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;35(39):2733-2779.
 134. Smiseth OA, Russell K, Skulstad H. The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions. *Euro Heart J Cardiovasc Imag* 2012;13:61-68.
 135. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).
 136. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014;85(1):49-61.

-
137. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39(33):3021–3104.
 138. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-3337.
 139. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
 140. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl1):S17-S38.
 141. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J* 2021;28(1):1-14.
 142. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42(1):17-96. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(4):584-603.
 143. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(4):584-603.
 144. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713.
 145. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, Bellamy M, Chambers JB, Masani ND, Nihoyannopoulos P, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev* 2012;21(125):239-248.
 146. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305(9):1373-1381.
 147. Coiro S, Huttin O, Bozec E, Selton-Suty C, Lamiral Z, Carluccio E, et al. Reproducibility of echocardiographic assessment of 2D-derived longitudinal strain parameters in a population-based study (the STANISLAS Cohort study). *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33(9):1361-1369.

-
148. Huttin O, Girerd N, Coiro S, Bozec E, Selton-Suty C, Lamiral Z, et al. Association Between Layer-Specific Longitudinal Strain and Risk Factors of Heart Failure and Dyspnea: A Population-Based Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(7):854-865.
 149. Verdugo-Marchese M, Coiro S, Selton-Suty C, Kobayashi M, Bozec E, Lamiral Z, et al. Left ventricular myocardial deformation pattern, mechanical dispersion, and their relation with electrocardiogram markers in the large population-based STANISLAS cohort: insights into electromechanical coupling. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2020;21(11):1237-1245.
 150. Esaote S.p.A. Italy. MyLAbAlpha series 7400, manual-advanced operation. 2016.
 151. Badran HM, Faheem N, Soliman M, Hamdy M, Yacoub M. Comparison of vector velocity imaging and three-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of left ventricular longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy. *Global cardiology science & practice* 2019;2019(1):6-6.
 152. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*;16(1):1-11.
 153. Cameli M, Sengupta P and Edvardsen T. Deformation echocardiography. In: Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G and Badano L. (eds). *The EACVI textbook of echocardiography* 2nd edition. Oxford University press, United Kingdom, 2017;1087-1113.
 154. Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, Dall'Aglio E, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:8.
 155. Truong VT, Phan HT, Pham KNP, Duong HNH, Ngo TNM, Palmer C, et al. Normal Ranges of Left Ventricular Strain by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Dec;32(12):1586-1597.
 156. Mirea O, Pagourelias ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, et al. Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(1):15-24.
 157. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19(6):630-638.
 158. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30(1):59-70.
 159. Prasad SB, Holland DJ, Atherton JJ. Diastolic stress echocardiography: from basic principles to clinical applications. *Heart* 2018;104(21):1739-1748.
 160. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2097-104.

-
161. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, Cortigiani L, D'Andrea A, Djordjevic-Dikic A, et al. The Functional Meaning of B-Profile During Stress Lung Ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(5):928-930.
 162. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res* 2019;124(11):1598-1617. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(10):591-602.
 163. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(10):591-602.
 164. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail* 2020;7(6):3505-3530.
 165. ENTRESTO (prescribing information) East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; (February) 2021.
 166. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J* 2019;40(26):2155-2163.
 167. Banerjee P, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: a difficult problem in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(1):16-21.
 168. Joury A, Gupta T, Krim SR. New concepts in heart failure with preserved ejection fraction and hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2022;37(5):424-430.
 169. Sorrentino MJ. The Evolution from Hypertension to Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2019;15(4):447-453.
 170. John JE, Claggett B, Skali H, Solomon SD, Cunningham JW, Matsushita K, et al. Coronary Artery Disease and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc* 2022;11(17):e021660.
 171. Gierula J, Cole CA, Drozd M, Lowry JE, Straw S, Slater TA, et al. Atrial fibrillation and risk of progressive heart failure in patients with preserved ejection fraction heart failure. *ESC Heart Fail* 2022;9(5):3254-3263.
 172. Fu L, Zhou Y, Sun J, Zhu Z, Tai S. Abdominal Obesity Is Associated with an Increased Risk of All-Cause Mortality in Males but Not in Females with HFpEF. *Cardiovasc Ther* 2022;2022:2950055.
 173. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(22):2739-2749.
 174. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol* 2022;14(5):mjac028.
 175. Çavuşoğlu Y, Çelik A, Altay H, Nalbantgil S, Özden Ö, Temizhan A, et al. Heart failure with non-reduced ejection fraction: Epidemiology, pathophysiology, phenotypes, diagnosis and treatment approaches. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2022;50(Suppl1):S1-S34.
 176. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(5):602-611.

-
177. Kucukseymen S, Neisius U, Rodriguez J, Tsao CW, Nezafat R. Negative synergism of diabetes mellitus and obesity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(10):2027-2038.
 178. Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D, Tribouilloy C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2011;147(2):278-282.
 179. Casado J, Montero M, Formiga F, Carrera M, Urrutia A, Arévalo JC, et al. Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):677-683.
 180. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlström U, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20(9):1326-1334.
 181. Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309(7):H1123-9.
 182. Kobayashi Y, Omote K, Nagai T, Kamiya K, Konishi T, Sato T, et al. Prognostic Value of Serum Uric Acid in Hospitalized Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (from the Japanese Nationwide Multicenter Registry). *Am J Cardiol* 2020;125(5):772-776.
 183. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail* 2008;10(2):149-156.
 184. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111(18):2306-2312.
 185. Zile MR, Desantis SM, Baicu CF, Stroud RE, Thompson SB, McClure CD, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):246-256.
 186. Zile MR, Bourge RC, Redfield MM, Little WC. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of sitaxsentan to improve impaired exercise tolerance in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2:123-130.
 187. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114(20):2138-2147.
 188. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):198-207.
 189. Carson PE, Anand IS, Win S, Rector T, Haass M, Lopez-Sendon J, et al. The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction). *JACC Heart Fail* 2015;3(6):429-441.

-
190. Zile MR, Gaasch WH, Patel K, Aban IB, Ahmed A. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality. *JACC Heart Fail* 2014;2(5):512-522.
 191. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32(6):670-679.
 192. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4(1):23-36.
 193. Little WC, Pu M. Left ventricular-arterial coupling. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(11):1246-1248.
 194. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102(10):1158-1164.
 195. Romano S, Mansour IN, Kansal M, Gheith H, Dowdy Z, Dickens CA, et al. Left Ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15(1):6.
 196. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(18):1947-1957.
 197. Di Lisi D, Ciampi Q, Madaudo C, Manno G, Macaione F, Novo S, et al. Contractile Reserve in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9(8):248.
 198. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(5):447-456.
 199. D'Andrea A, Iardi F, D'Ascenzi F, Bandera F, Benfari G, Esposito R, et al. Impaired myocardial work efficiency in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22(11):1312-1320.
 200. Kato S, Saito N, Kirigaya H, Gytoku D, Inuma N, Kusakawa Y, et al. Prognostic significance of quantitative assessment of focal myocardial fibrosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2015;191:314-319.
 201. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, Vletter WB, Helbing WA, van den Bosch AE, et al. Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. *Echocardiography* 2016;33(11):1665-1675.
 202. Kasner M, Gaub R, Sinning D, Westermann D, Steendijk P, Hoffmann W, et al. Global strain rate imaging for the estimation of diastolic function in HFNEF compared with pressure-volume loop analysis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(9):743-751.
 203. Kažukauskienė I, Balčiūnaitė G, Baltrūnienė V, Čelutkienė J, Maneikienė VV, Čibiras S, et al. Left ventricular global longitudinal strain predicts elevated cardiac pressures and poor clinical outcomes in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2021;19(1):21.
 204. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CS, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2011;97(12):964-969.
 205. Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP, Rigby AS, Clark AL, Cleland JG. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):35-43.

-
206. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3(5):617-626.
 207. Santos M, Rivero J, McCullough SD, West E, Opotowsky AR, Waxman AB, et al. E/e' Ratio in Patients With Unexplained Dyspnea: Lack of Accuracy in Estimating Left Ventricular Filling Pressure. *Circ Heart Fail*;8(4):749-756.
 208. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(11):855-863.
 209. Hammoudi N, Laveau F, Helft G, Cozic N, Barthelemy O, Ceccaldi A, et al. Low level exercise echocardiography helps diagnose early stage heart failure with preserved ejection fraction: a study of echocardiography versus catheterization. *Clin Res Cardiol* 2017;106(3):192-201.
 210. Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, Peteiro J, Re F, D'Alfonso MG, et al. Left atrial volume changes during exercise stress echocardiography in heart failure and hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol* 2022;67:9-18.
 211. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, Ogut O, Hussain S, Takahama H, et al. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9(10):e003238.
 212. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16(10):1096-1103.
 213. Sugimoto T, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Bussadori C, Guazzi M. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure: Pathophysiological Implications on the Right Heart and Exercise Ventilation Inefficiency. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(10 Pt B):1253-1264.
 214. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Dini FL, Henein M, Mondillo S. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev* 2016;21(1):65-76.
 215. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:14.
 216. Borlaug BA, Obokata M. Is it time to recognize a new phenotype? Heart failure with preserved ejection fraction with pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 2017;38(38):2874-2878.
 217. Guazzi M. Stress echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing: Opening a new window into diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:67-70.
 218. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan AK, et al. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: A pilot study. *ESC Heart Fail* 2019;6:146-153.
 219. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: A substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:106-113.

-
220. van Riel AC, Opotowsky AR, Santos M, Rivero JM, Dhimitri A, Mulder BJ, et al. Accuracy of Echocardiography to Estimate Pulmonary Artery Pressures With Exercise: A Simultaneous Invasive-Noninvasive Comparison. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10(4):e005711.
221. Scali MC, Zagatina A, Simova I, Zhuravskaya N, Ciampi Q, Paterni M, et al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. *Ultrasound Med Biol* 2017;43(11):2558-2566.
222. Krupicka J, Janota T, Kasalová Z, Hradec J. Effect of short-term maximal exercise on BNP plasma levels in healthy individuals. *Physiol Res*;59(4):625-628.
223. Kato M, Kinugawa T, Ogino K, Endo A, Osaki S, Igawa O, et al. Augmented response in plasma brain natriuretic peptide to dynamic exercise in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *J Intern Med* 2000;248(4):309-315.
224. Hashemi D, Mende M, Trippel TD, Petutschnigg J, Hasenfuss G, Nolte K, et al. Evaluation of the HFA-PEFF Score: results from the prospective DIAST-CHF cohort. *ESC Heart Fail* 2022;9(6):4120-4128.
225. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 11;54(7):618-24.
226. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Heitner JF, Shah DJ, Shenoy C, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(4):940-947.
227. Jia F, Chen A, Zhang D, Fang L, Chen W. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:935103.
228. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9(4):e002763.
229. Zhubi Bakija F, Bagyura Z, Fábíán A, Ferencz A, Kiss L, Szenczi O, et al. Long-term prognostic value of left atrial longitudinal strain in an elderly community-based cohort. *Geroscience* 2023;45(1):613-625.
230. Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, Gregori D, Marzilli M, Picano E. Exercise induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1468–1478.
231. Fabiani I, Pugliese NR, Galeotti GG, D’Agostino A, Mazzola M, Pedrinelli R, et al. The added value of exercise stress echocardiography in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2019;123:1470–1477.
232. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Gaibazzi N, Borguezan Daros C, Zhuravskaya N, et al. Functional, anatomical, and prognostic correlates of coronary flow velocity reserve during stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2278–2291.
233. Egashira K, Sueta D, Komorita T, Yamamoto E, Usuku H, Tokitsu T, et al. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Korean J Intern Med* 2022;37(1):96-108.
234. Sotomi Y, Iwakura K, Hikoso S, Inoue K, Onishi T, Okada M, et al. Prognostic significance of the HFA-PEFF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;8(3):2154-2164.

VIII PRILOZI

8.1. Lista skraćenica

HF	Srčana insuficijencija
KV	Kardiovaskularna
NYHA	Njujorška asocijacija za srce
EF	Ejekciona frakcija
LK	Leva komora
EFLK	Ejekciona frakcija leve komore
AHF	Akutna srčana insuficijencija
CHF	Hronična srčana insuficijencija
HF_rEF	Srčana insuficijencija sa redukovanom ejekcionom frakcijom leve komore
HF_pEF	Srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom leve komore
HF_{mr}EF	Srčana insuficijencija sa umereno redukovanom ejekcionom frakcijom leve komore
HF_{imp}EF	Srčana insuficijencija sa poboljšanom ejekcionom frakcijom leve komore
KB	Koronarna bolest
IM	Infarkt miokarda
DD	Dijastolna disfunkcija
AF	Atrijalna fibrilacija
SF	Srčana frekvenca
HOBP	Hronična obstruktivna bolest pluća
HBI	Hronična bolest bubrega (insuficijencija)
TOPCAT	Studija lečenja pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom antagonistima aldosterona
SKP	Sistolni krvni pritisak
DKP	Dijastolni krvni pritisak
RAAS	Sistem renin-angiotenzin-aldosteron
SNS	Simpatički nervni sistem
PH	Plućna hipertenzija
LP	Leva pretkomora
I-PRESERVE	Studija lečenja pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom irbesartanom
CHARM	Studija ispitivanja efekta kandesartana na redukciju mortaliteta i morbiditeta u srčanoj insuficijenciji
OSAS	Obstruktivna sleep apneja sindrom
CPAP	Kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima
KP	Krvi pritisak
eGFR	Jačina glomerulske filtracije
RAS	Renin-angiotenzin sistem
NE	Norepinefrin
AT1	Angiotenzin 1 receptor
AT2	Angiotenzin 2 receptor

ROS	Reaktivni kiseonični radikali
NO	Azot-oksidi
NP	Natriuretski peptidi
ET	Endotelin
AVP	Arginin-vazopresin
ANP	Atrijalni natriuretski peptid
BNP	Moždani natriuretski peptid
SERCA2a	Sarkoplazmatski retikulum Ca^{2+} ATP-aze
PLB	Fosfolamban
ICAM-1	Interćelijski adhezioni molekul 1
NADPH	Nikotin-amid-adenin dinukleotid oksidaza 2
cGMP	Ciklični guanozin-monofosfat
ER	Endoplazmatski retikulum
NT-proBNP	N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid
ATP	Adenozin trifosfat
DK	Desna komora
TNF-alfa	Faktor nekroze tumora alfa
HMLK	Hipertrofija miokarda leve komore
BMI	Indeks telesne mase
MMP-9	Matriks metaloproteinaza 9
HbA1C	Glikozilirani hemoglobin
ESC-HF-LT	Evropski registar za višegodišnje praćenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom
GDF-15	Faktor rasta 15
ESC	Evropsko udruženje kardiologa
HFA	Asocijacija za srčanu insuficijenciju
NSAIL	Nesteriodni antiinflamatorni lekovi
EKG	Elektrokardiogram
NPV	Negativna prediktivna vrednost
PPV	Pozitivna prediktivna vrednost
LAVi	Indeksiran volumen leve pretkomore
TRV	Brzina trikuspidne regurgitacije
TR	Trikuspida regurgitacija
GLS	Globalni longitudinalni strain
EACVI	Evropsko udruženje za kardiovaskularni imidžing
EAPC	Evropsko udruženje za preventivnu kardiologiju
EDV	End-dijastolni volumen
ESV	End-sistolni volumen
M-mode	Jedno-dimenzionalno snimanje srčanih struktura
2D-mode	Dvo-dimenzionalno snimanje srčanih struktura
RWT	Relativna debljina zida leve komore
CMR	Srčana magnetna rezonanca
BSA	Površina tela (kg/m^2)
ST	Metoda praćenja markera
VVI	Praćenje brzina vektora
GLS	Globalni longitudinalni strejn
ASE	Američko udruženje za ehokardiografiju
DTE	Vreme deceleracije E talasa
IVRT	Izovolumetrijsko vreme relaksacije
Adur	Vreme trajanja A talsa

TDI	Tkivni dopler
SET	Stres eho-kardiografski test
PCWP	Plućni kapilarni uglavljeni pritisak
PASP	Sistolni pritisak u plućnoj arteriji
CPET	Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem
VO2	Vršnja potrošnja kiseonika
RER	Koeficijent respiratorne razmene gasova
VE/VC02	Ventilatorna efikasnost (minutna ventilacija/produkcija CO2)
VAT	Ventilatorni anaerobni prag
AT1	Anaerobni prag 1
AT2	Anaerobni prag 2
EOV	Oscilatorna ventilacija
EDPLK	End-dijastolni pritisak leve komore
TFO	Test fizičkim opterećenjem
PM	Pejsmejker
ICD	Implantabilni kardioverter defibrilator
CRT	Resinhronizaciona terapija
BLG	Blok leve grane Hisovog snopa
BDG	Blok desne grane Hisovog snopa
LVMi	Indeks mase leve komore
KDIGO	Globalno poboljšanje ishoda u bubrežnoj bolesti
WHO	Svetska zdravstvena organizacija
Hgb	Hemoglobin
TT	Telesna težina
TV	Telesna visina
SKP	Sistolni krvi pritisak
DKP	Dijastolni krvni pritisak
Er	Eritrociti
Hct	Hematokrit
Le	Leukociti
Tr	Trombociti
Na⁺	Natrijum
K⁺	Kalijum
Glu	Glukoza
Hol	Holesterol
HDL	Holesterol visoke gustine
TG	Trigliceridi
LDL	Holesterol niske gustine
AUR	Mokraćna kiselina
Crea	Kreatinin
MDRD	Modifikacija dijete u bubrežnoj bolesti
2DE	Dvo-dimenzionalna ehokardiografija
PLAX	Parasternalni uzdužni presek
EDD	End-dijastolni dijametar
ESD	End-sistolni dijametarivs
IVS	Interventrikularni septum
ZZ	Zadnji zid
Ao	Aorta
A2C	Dvo-šupljinski pregled srčanih struktura
A4C	Četvoro-šupljinski pregled srčanih struktura

TAPSE	Sistolna ekskurzija ravni trikuspidnog anulusa
TAs'	Brzina trikuspidnog anulusa tokom sistole
A3C	Tro-šupljinski pregled srčanih struktura

8.2. Lista tabela

Tabela 1. Etiologija i klinička prezentacija srčane insuficijencije	6
Tabela 2. Kardiovaskularni faktori i mehanizmi patofiziologije HFpEF-a	18
Tabela 3. Definicija i podela srčane insuficijencije	29
Tabela 4. Objektivni dokazi strukturnih, funkcionalnih i seroloških abnormalnosti srca konzistentnih sa prisustvom dijastolne disfunkcije leve komore ili povišenih pritisaka punjenja leve komore	34
Tabela 5. Demografski i antropometrijski parametri u odnosu na ispitivane grupe	71
Tabela 6. Kliničke karakteristike i analiza komorbiditeta u odnosu na ispitivane grupe	72
Tabela 7. Fizički pregled ispitanika	72
Tabela 8. Analiza elektrokardiogram u odnosu na ispitivane grupe	73
Tabela 9. Analiza osnovnih parametara dijastolnog SET-a	73
Tabela 10. Analiza osnovnih parametara dijastolnog SET-a	74
Tabela 11. Analiza medikamentne terapije u kliničkoj grupi	74
Tabela 12. Laboratorijske analize u odnosu na ispitivane grupe	75
Tabela 13. Bazični ehokardiografski parametri u odnosu na ispitivane grupe	76
Tabela 14. Geometrija leve komore u odnosu na ispitivane grupe	77
Tabela 15. Standardni ehokardiografskih parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama	77
Tabela 16. 2D strejn ehokardiografski parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama	78
Tabela 17. Standardni i 2D strejn ehokardiografski parametri leve pretkomore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama	79
Tabela 18. Zastupljenost pojedinih kategorija LAVi u ispitivanim grupama	80
Tabela 19. Standardnih ehokardiografski parametri dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama	80
Tabela 20. Vrednosti TDI ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama	81
Tabela 21. Novi ehokardiografski indeksi za procenu dijastolne funkcije i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama	82
Tabela 22. Ehokardiografski parametri desne komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u ispitivanim grupama	83
Tabela 23. Step en dijastolne disfunkcije u odnosu na ispitivane grupe	83
Tabela 24. Skor B-linija (plućni ultrazvuk)	84
Tabela 25. Korelacija standardnih i novih ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore na početku dijastolnog SET-a	85
Tabela 26. Korelacija standardnih i novih ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a	86
Tabela 27. Korelacija 2D strejn ehokardiografskih parametara leve komore i skora B-linija na početku dijastolnog SET-a	86
Tabela 28. Korelacija 2D strejn ehokardiografskih parametara leve komore i skora B-linija pri maksimalnom opterećenju dijastolnog SET-a	87
Tabela 29. Inicijalni HFA PEFf skor u odnosu na ispitivane grupe (Skor 1)	87
Tabela 30. HFA PEFf score nakon dijastolnog SET-a u odnosu na ispitivane grupe (Skor 2)	88
Tabela 31. HFA PEFf score nakon dijastolnog SET-a (+LAVi) u odnosu na ispitivane grupe (Skor 3)	88
Tabela 32. HFA PEFf score nakon dijastolnog SET-a (+BNP) u odnosu na ispitivane grupe (Skor 4)	88

Tabela 33. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a (+LAVi/BNP) odnosu na ispitivane grupe (Skor 5)	89
Tabela 34. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule out” pristup	89
Tabela 35. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule in” pristup	89
Tabela 36. Demografski i antropometrijski parametri u odnosu smrtni ishod	92
Tabela 37. Kliničke karakteristike i analiza komorbiditeta u odnosu smrtni ishod	92
Tabela 38. Fizički pregled ispitanika u odnosu smrtni ishod	93
Tabela 39. Analiza elektrokardiogram u odnosu smrtni ishod	93
Tabela 40. Analiza osnovnih parametara dijastolnog stres eho-kardiografskog testa u odnosu smrtni ishod	94
Tabela 41. Analiza osnovnih parametara dijastolnog SET-a u odnosu smrtni ishod	94
Tabela 42. Analiza medikamentne terapije u odnosu smrtni ishod	95
Tabela 43. Laboratorijske analize u odnosu na smrtni ishod	96
Tabela 44. Bazični ehokardiografski parametri u odnosu na smrtni ishod	97
Tabela 45. Geometrija LK u odnosu na smrtni ishod	97
Tabela 46. Standardni ehokardiografskih parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod	98
Tabela 47. 2D strejn ehokardiografski parametri leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod	99
Tabela 48. Standardni i 2D strejn ehokardiografski parametri leve pretkomore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod	100
Tabela 49. Standardnih ehokardiografski parametri dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod	101
Tabela 50. Vrednosti TDI ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije leve komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod	102
Tabela 51. Novi ehokardiografski indeksi za procenu dijastolne funkcije i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod	103
Tabela 52. Ehokardiografski parametri desne komore i njihove promene tokom dijastolnog SET-a u odnosu na smrtni ishod	103
Tabela 53. Stepen dijastolne disfunkcije u odnosu na smrtni ishod	104
Tabela 54. Skor B-linija (plućni ultrazvuk)	104
Tabela 55. Inicijalni HFA PEFF skor u odnosu na smrtni ishod (Skor 1)	105
Tabela 56. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a u odnosu na ispitivane grupe (Skor 2)	105
Tabela 57. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a (+LAVi) u odnosu na smrtni ishod (Skor 3)	106
Tabela 58. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a (+BNP) odnosu na smrtni ishod (Skor 4)	106
Tabela 59. HFA PEFF score nakon dijastolnog SET-a (+LAVi/BNP) odnosu na smrtni ishod (Skor 5)	106
Tabela 60. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule out” pristup	107
Tabela 61. Performanse HFA PEFF skorova pri dijagnozi HFpEF – „roule in” pristup	107
Tabela 62. Analiza prediktora mortaliteta (bazične karakteristike ispitanika) – univarijantna Cox-ova regresiona analiza	109
Tabela 63. Analiza prediktora mortaliteta (2D strejn leve komore i leve pretkomore)	110
Tabela 64. Analiza prediktora mortaliteta (Eho parametri dijastolne funkcije LK)	111
Tabela 65. Analiza prediktora mortaliteta (Desna komora)	111
Tabela 66. Analiza prediktora mortaliteta (novi ehokardiografski indeksi za procenu DD LK)	112
Tabela 67. Skor B-linija kao prediktor mortaliteta	112

Tabela 68. HFA PEFF skor kao prediktor mortaliteta	113
Tabela 69. Uticaj kliničkih i EHO parametara na preživljavanje (Cox-ova multivarijantna regresiona analiza, Enter metod)	113
Tabela 70. Uticaj kliničkih i EHO parametara na preživljavanje (Cox-ova multivarijantna regresiona analiza, Enter metod)	114
Tabela 71. Uticaj kliničkih i EHO parametara na preživljavanje (Cox-ova multivarijantna regresiona analiza, Enter metod)	114
Tabela 72. Diskriminativna sposobnost ispitivanih EHO parametara za procenu KV smrti	115

8.3. Lista slika

Slika 1. Spektar komorbiditeta i njihova međusobna interakcija u etiologiji i patogenezi HFpEF	9
Slika 2. Patogeneza srčane insuficijencije	14
Slika 3. Klinički fenotipi HFpEF-a i njihove karakteristike	26
Slika 4. Strejn leve pretkomore kod bolesnika sa HFpEF-om i kod asimptomatskog bolesnika	39
Slika 5. Dijastolni stres eho-kardiografski test	41
Slika 6. Algoritam za procenu pritiska punjenja leve komore	45
Slika 7. HFA PEFF dijagnostički algoritam	47
Slika 8. Nivo 2 (E) u dijagnostičkom algoritmu HFA HPEFF	48
Slika 9. H2FPEF dijagnostički skor za postavljanje HFpEF dijagnoze	50
Slika 10. Određivanje ejekcione frakcije leve komore (modifikovano Simpson-ovo pravilo)	62
Slika 11. Primena tkivnog Doplera u proceni dijastolne brzine mitralnog anulusa	63
Slika 12. A) Analiza longitudinalnog strejna leve komore iz preseka A4C; B) 3D rekonstrukcija i određivanje globalnog longitudinalnog strejna leve komore (XStrain4D)	65
Slika 13. Modifikovani Cardiff-MEDIA protokol za izvođenje dijastolnog stres eho-kardiografskog testa	68
Slika 14. Procena plućne kongestije pre i nakon dijastolnog SET-a	69

8.4. Lista grafikona

Grafikon 1. Promena skora HFA PEFF u HFpEF grupi ispitanika	90
Grafikon 2. Distribucija kardiovaskularnih događaja u kliničkoj (HFpEF) grupi	91
Grafikon 3. Promena skora HFA PEFF u HFpEF grupi umrlih ispitanika	107
Grafikon 4. Promena skora HFA PEFF u HFpEF grupi preživelih ispitanika	108
Grafikon 5. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na B-skor ≥ 10	115
Grafikon 6. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost GLS promene	116
Grafikon 7. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost GLS peak	116
Grafikon 8. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost GLS rest	117
Grafikon 9. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASr rest	117

Grafikon 10. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASr promena	118
Grafikon 11. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASct promena	118
Grafikon 12. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na cut-off vrednost LASct peak	119

IX BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Dejan Simonović rođen je u Pirotu 04. juna 1976. godine, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju sa odličnim uspehom zbog čega je nagrađen Vukovom diplomom. Medicinski fakultet u Nišu upisao je školske 1995/1996. godine, a diplomirao je 26. juna 2006. godine sa prosečnom ocenom u toku studija 9,30 (devettrideset). U toku studija obavljao je poslove demonstratora na predmetu Patologija.

Autor je u Institutu za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja” 17. maja 2007. godine zasnovao radni odnos na neodređeno vreme. Specijalistički ispit iz Interne medicine položio je 18. decembra 2014. godine sa ocenom odličan, i stekao stručni naziv specijaliste Interne medicine. Od sticanja zvanja specijaliste radi na Klinici za Kardiologiju i Klinici za kardiovaskularnu rehabilitaciju Instituta za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”.

Autor je odlukom Ministarstva zdravlja Republike Srbije od 29.09.2022. stekao zvanje Primarijusa.

Do sada je učestvovao na brojnim međunarodnim i domaćim kongresima kardiologa, kao i na inostranim i domaćim edukativnim seminarima. Autor je i koautor više 100 stručnih i naučnih radova. Autor je od 2011. godine sekretar tradicionalnih kardioloških simpozijuma koji se održavaju u Institutu Niška Banja. Od 2013. do 2020. godine je bio sekretar časopisa Balneoklimatologija.

Autor je novembra 2017. godine, boravio u kliničko bolničkom centru u Perudi, Italija („Ospedale Santa Maria della Misericordia Perugia” - Kardiološka klinika), gde se edukovao iz oblasti dopunskih metoda za neinvazivnu ehokardiografsku evaluaciju kongestije pluća kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

Autor je dobitnik nagrade Srpskog lekarskog društva, gradska podružnica Niš za najbolju publikaciju u 2018. i 2022. godini u kategoriji naučno-stručnih radova objavljenih u domaćim ili stranim medicinskim časopisima.

Autor je član Srpskog lekarskog društva, Lekarske komore Srbije, Udruženja kardiologa Srbije, Ehokardiografskog udruženja Srbije, Evropskog udruženja kardiologa.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom:

**ZNAČAJ PARAMETARA DIJASTOLNOG STRES-EHOKARDIOGRAFSKOG
TESTA KOD BOLESNIKA SA SRČANOM INSUFICIJENCIJOM I OČUVANOM
EJEKCIONOM FRAKCIJOM**

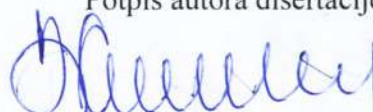
koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio autorska prava, niti zloupotrebio intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____.

Potpis autora disertacije:



Dr Dejan M. Simonović

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANOG I ELEKTRONSKOG OBLIKA
DOKTORSKE DISERTACIJE**

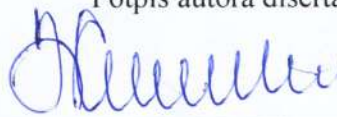
Naslov disertacije:

**ZNAČAJ PARAMETARA DIJASTOLNOG STRES-EHOKARDIOGRAFSKOG
TESTA KOD BOLESNIKA SA SRČANOM INSUFICIJENCIJOM I OČUVANOM
EJEKCIONOM FRAKCIJOM**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom obliku.

U Nišu, _____.

Potpis autora disertacije:



Dr Dejan M. Simonović

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

ZNAČAJ PARAMETARA DIJASTOLNOG STRES-EHOKARDIOGRAFSKOG TESTA KOD BOLESNIKA SA SRČANOM INSUFICIJENCIJOM I OČUVANOM EJEKCIONOM FRAKCIJOM

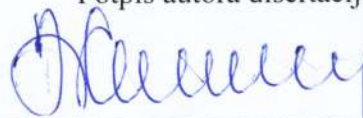
Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade (CC BY-NC-ND)**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerade (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

U Nišu, _____.

Potpis autora disertacije:



Dr Dejan M. Simonović