



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**PREDIKTIVNA VREDNOST EHOKARDIOGRAFSKIH
PARAMETARA FUNKCIJE DESNE KOMORE ZA
NEŽELJENI ISHOD KOD BOLESNIKA SA
HRONIČNOM SRČANOM SLABOŠĆU**

Doktorska disertacija

Mentor:

Prof. dr Robert Jung

Kandidat:

dr Maja Stefanović

Novi Sad, 2018. godine

UNIVERZITETU NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.):	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Maja Stefanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Robert Jung, kardiolog
Naslov rada: NR	Prediktivna vrednost ehokardiografskih parametara funkcije desne komore za neželjeni ishod kod bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2018. godina
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Fizički opis rada: FO	11 poglavlja / 125 stranica / 14 slika / 40 tabela / 12 grafikona / 177 referenci / 2 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	srčana slabost; ehokardiografija; disfunkcija desne srčane komore; procena rizika; prognoza; ishod terapije
UDK	616.124-07/-08 616.124-036/-037
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	nema

Izvod: IZ

Cilj: Svrha ovog istraživanja je da se odredi prediktivna vrednost pojedinačnih i kombinovanih ehokardiografskih parametara desne komore za pojavu jednogodišnjeg neželjenog ishoda kod bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću i sniženom istisnom frakcijom leve komore.

Metodologija: U studiju je uključeno 191 bolesnik koji su od juna 2016. do marta 2017. godine hospitalizovani na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskuarne bolesti Vojvodine sa simptomima i znacima srčane slabosti sa sniženom istisnom frakcijom leve komore. Svim bolesnicima je uzeta anamneza, urađen klinički pregled, laboratorijske analize i trans-torakalni ehokardiografski pregled. Pacijenti su nakon toga praćeni godinu dana u cilju registrovanja značajnih neželjenih kardijalnih događaja (kardijalne smrti, smrti zbog drugih - nekardijalnih uzroka, rehospitalizacije zbog akutizacije hronične srčane slabosti, infarkta srca, malignih ventrikularnih poremećaja ritma i šloga). Kod 111 pacijenata je registrovan neželjeni ishod tokom jednogodišnjeg praćenja.

Rezultati i diskusija: Kod pacijenata u istraživanju, kao značajni prediktori neželjenog ishoda unutar godinu dana, izdvojili su se sledeći eho-parametri desne komore: morfološki parametar - RV1 (granična vrednost 42 mm); parametar sistolne funkcije - TAs' (granična vrednost 10 cm/s) ; parametar opterećenja desne komore – RVSP (granična vrednost 40 mmHg) i kombinovani parametri - TAs'/RVSP granična vrednost 1,92 cm/s/mmHg) i TAPSE/RVSP (granična vrednost 0,28 mm/mmHg). Kombinovani ehokardiografski parametri, koji predstavljaju kombinaciju različitih osobine desne komore, imaju veći prediktivni značaj od pojedinačnih parametara. Među njima se izdvojio TAPSE/RVSP (parametri sistolne funkcije i opterećenja desne komore). Među svim posmatranim demografskim, kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima obe komore parametar TAPSE/RVSP <0,28 mm/mmHg se opet izdvojio se kao statistički značajan i nezavisni prediktor neželjenog ishoda. Do sada u literaturi nisu opisani kombinovani parametri: TAs'/RVSP i TAs'x PVAcT (parametri sistolne funkcije i opterećenja desne komore). U ovom istraživanju su visoko statistički značajano povezani sa pojavom neželjenog ishoda. U završnoj multi varijantnoj analizi (među demografskim, kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima obe komore) izdvojilo se *pet parametara* koji su statistički značajni nezavisni prediktori neželjenog ishoda: života dob; atrijalna fibrilacija; nabrekle vene vrata; pretibijalni edemi i TAPSE/RVSP. Logistički model za procenu verovatnoće pojave velikih neželjenih kardijalnih događaja formiran je od pet parametara dobijenih multifaktorijalnom analizom. Na osnovu

	<p>dobijenog modela određena je granična vrednost verovatnoće koja iznosi 0,61. Pacijenti sa vrednošću > 0,61 imaju visoku verovatnoću za pojavu neželjenog ishoda. Zaključak: Ehokardiografski parametri funkcije DK su značajni prediktori jednogodišnjeg neželjenog ishoda kod bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću i sniženom istisnom frakcijom leve komore. Među njima se, kao superioran nezavisni prediktor jednogodišnjeg MACE izdvojio kombinovani parametar TAPSE/RVSP sa graničnom vrednošću od 0,28 mm/mmHg.</p>
Datum prihvatanja teme od strane senata veća: DP	08.09.2016. godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status): KO	<p>predsednik:</p> <p>član:</p> <p>član:</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD**FACULTY OF MEDICINE****Key word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Maja Stefanović
Mentor: MN	Robert Jung, <i>MD, PhD, Professor of Internal medicine</i>
Title: TI	Predictive value of right ventricle echocardiographic parameters for adverse events in patients with chronic heart failure
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract:	English/Serbian
Country of publication:	Serbia
Locality of publication:	Vojvodina
Publication year:	2018
Publisher:	Author reprint
Publication place:	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	11 chapters / 125 pages / 14 pictures/ 40 tables/ 12 graphs / 177 references / 2 supplements
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Cardiology
Subject, Key words: SKW	Heart Failure; Echocardiography; Ventricular Dysfunction, Right; Risk Assessment; Prognosis; Treatment Outcome
UC	616.124-07/-08 616.124-036/-037
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None

Abstract: AB

Objective: The aim of this study is to determine the predictive value of individual and combined echocardiographic parameters of the right ventricle for the occurrence of major adverse cardiac events in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction, during one-year follow-up.

Methodology: The study included 191 patients, hospitalized with symptoms and signs of heart failure with reduced ejection fraction, from June 2016 to March 2017. All patients were subjected to clinical examination, laboratory analysis and transthoracic echocardiography. Patients were then followed up for one year in order to detect major adverse cardiac events (cardiac deaths, deaths due to other non-cardiac causes, rehospitalisation due to acute chronic heart failure, cardiac infarction, malignant ventricular disorders of rhythm and stroke). During a mean follow-up of 340 ± 84 days, 111 patients reached the primary endpoint.

Results and discussion: The following echo parameters of the right ventricle were selected as the important predictors of adverse cardiac events. Morphological parameter - RV1 (cut off threshold was 42 mm); systolic function parameter - TAs (cut off value was 10 cm/s); right ventricular load parameter - RVSP (cut off value 40 mmHg) and combined parameters - TAs / RVSP (cut off value was 1.92 cm/s/mmHg) and TAPSE / RVSP (cut off value was 0.28 mm/mmHg). Combined echocardiographic parameters, which represent a combination of different properties of the right chamber, have a greater predictive significance than individual parameters. TAPSE / RVSP stands out among them (parameters of systolic function and right chamber load). Among all the observed demographic, clinical, laboratory and echocardiographic parameters of both chambers, the parameter TAPSE / RVSP < 0.28 mm/mmHg is again stands out to a statistically significant and independent predictor of an adverse outcome. The combined parameters: TAs/RVSP and TAs'x PVAcT (parameters of systolic function and right chamber load) were not described in the literature, so far. They were significantly related to the occurrence of an adverse cardiac outcome in my research. In the final multivariate analysis (among the demographic, clinical, laboratory and echocardiographic parameters of both chambers), five parameters were statistically significant independent predictors of an unwanted output: age; atrial fibrillation; swollen veins; pretibial edema and TAPSE / RVSP. A logistic model, for estimating the likelihood of the occurrence of major adverse cardiac events, was formed from five parameters obtained by multifactorial analysis. A probability cut off value of 0.61 was determined based on the obtained model.

Conclusion: Echocardiographic parameters of the right ventricle are significant predictors of one-year major adverse cardiac events in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. TAPSE / RVSP with a cut off value of 0.28 mm/mmHg was selected as the superior independent predictor of one-year adverse outcome.

Accepted on Scientific Board on: AS	8 th September 2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Member: Member:

ZAHVALNICA

Zahvaljujem svom mentoru i učitelju, prof. dr Robertu Jungu, na ogromnoj energiji i posvećenosti, koji mi je od prvog dana bio velika podrška.

Zahvaljujem svim zaposlenima na IKVBV, koji su svojim napornim svakodnevnim radom pomogli izradu doktorske disertacije, a posebno Kabinetu za ehokardiografiju.

Veliko hvala prijateljima, koji su uvek bili uz mene.

Posvećeno

mojoj porodici, mojim anđelima, Jeleni, Vuku, Ognjenu, Nenadu i roditeljima, njihovoj bezuslovnoj ljubavi, veri, strpljenju i podršci u svim mojim odlukama i traganjima.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Srčana slabost.....	1
1.1.2.	Terminologija.....	2
1.1.3.	Epidemiologija.....	4
1.1.4.	Prognoza.....	5
1.2.	Desna komora.....	7
1.2.1.	Anatomija i funkcija desne komore.....	8
1.2.2.	Desna komora u hroničnoj slabosti leve komore.....	11
1.2.3.	Ehokardiografska procena desne komore.....	12
1.3.	Definisanje i opis predmeta istraživanja.....	26
1.3.1.	Pregled trenutno važećih stavova i shvatanja u literaturi u području istraživanja sa navodom literature koja je konsultovana:.....	27
1.3.2.	Obrazloženje o potrebama istraživanja.....	28
2.	CILJEVI RADA.....	29
3.	HIPOTEZE.....	30
4.	MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....	31
4.1.	Koncepcija studije.....	31
4.2.	Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	31
4.2.1.	Ispitivana grupa pacijenata.....	31
4.2.2.	Kriterijumi za ulazak u studiju.....	32
4.2.3.	Kriterijumi za neuključenje u studiju.....	32
4.3.	Analizirani parametri.....	33
4.3.1.	Kliničko praćenje.....	33
4.3.2.	Anamnestički podaci.....	33
4.3.3.	Fizikalni pregled.....	33
4.3.4.	Elektrokardiogram.....	34
4.3.5.	Laboratorijske analize.....	34
4.3.6.	Ehokardiografski pregled.....	34
4.3.7.	Ehokardiografski Parametri leve komore.....	38
4.4.	Veliki neželjeni kardijalni događaji - MACE.....	40
5.	MESTO ISTRAŽIVANJA.....	41

6.	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	42
7.	REZULTATI.....	43
7.1.	Grupa I: parametri koji opisuju demografske karakteristike, faktore rizika, udružene bolesti i KV intervencije, fizikalni nalaz, laboratorijske i elektrokardiografske karakteristike	45
7.1.1.	Demografske karakteristike.....	45
7.1.2.	Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti.....	46
7.1.3.	Udružene bolesti i prethodne kardiovaskularne intervencije.....	47
7.1.4.	Fizikalni nalaz	48
7.1.5.	Elektrokardiogram.....	51
7.1.6.	Laboratorijske Analize.....	52
7.1.7.	Višestruka cox regresiona analiza parametara iz grupe I	54
7.2.	Grupa II: ehokardiografski parametri leve komore.....	56
7.2.1.	Prateći ehokardiografski nalaz.....	58
7.2.2.	Višestruka cox regresiona analiza parametara iz grupe II.....	59
7.2.3.	Grupa III: ehokardiografski parametri desne komore	60
7.2.4.	Višestruka cox regresiona analiza ehokardiografskih parametara desne komore po grupama	64
7.2.5.	Višestruka cox regresiona analiza parametara iz grupe III.....	67
7.3.	Višestruka Cox regresiona analiza-završni model	68
7.4.	Model logističke regresije za parametre koji su dobijeni kao statistički značajni u višestrukoj Cox regresiji	69
8.	DISKUSIJA	71
8.1.	Jednogodišnji ishod pacijenata - MACE.....	72
8.2.	Demografski pokazatelji, faktori rizika, komorbiditeti, klinički i laboratorijski parametri	75
8.2.1.	Pol.....	75
8.2.2.	Životna dob.....	75
8.2.3.	Faktori rizika	76
8.2.4.	Komorbiditeti i prethodne Kardiovaskularne intervencije	77
8.2.5.	Fizikalni nalaz	78
8.2.6.	Atrijalna fibrilacija	80
8.2.7.	Laboratorijske analize	82
8.3.	Ehokardiografski parametri leve komore	83
8.4.	Ehokardiografski parametri desne komore	85
8.4.1.	Morfološki parametri DK.....	85

8.4.2.	Parametri sistolne funkcije DK.....	87
8.4.3.	Parametri dijastolne funkcije DK.....	92
8.4.4.	Parametri trikuspidne valvule i opterećenja DK.....	93
8.4.5.	Kombinovani Parametri DK.....	95
8.5.	Višestruka Cox regresiona analiza-završni model	101
8.6.	Model logističke regresije za parametre koji su dobijeni kao statistički značajni u višestrukoj Cox regresiji	102
8.7.	Kliničke implikacije i uvid u "Pravi put" za istraživanje desne komore.....	104
9.	ZAKLJUČAK	105
10.	LITERATURA.....	107
11.	PRILOZI	120
11.1.	Lista skraćenica	120
11.2.	Informisani pritanak za pacijenta	123

1. UVOD

1.1. SRČANA SLABOST

DEFINICIJA

Srčana slabost (SS) je klinički sindrom koga karakterišu tipični simptomi (npr. osećaj nedostatka vazduha, otok potkolenica i zamor) koji mogu biti udruženi sa svojstvenim znacima (npr. povišen jugularni venski pritisak, pukoti nad plućnim poljima i periferni edemi) i uzrokovana je poremećajem strukture i/ili funkcije srca. Kao posledica neadekvatne funkcije srca dolazi do smanjenja minutnog volumena (CO) i/ili povišenih pritisaka unutar srčanih šupljina, u mirovanju ili tokom fizičkog napora.

Trenutno važeća definicija SS 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 leve komore (LK), koje je predskazatelj SS. Prepoznavanje pokazatelja 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 (1,2).

SS nije sinonim za kardiomiopatiju niti za disfunkciju LK, ovi termini objašnjavaju moguće strukturne ili funkcionalne razloge za razvoj SS. U grupi HFrEF najzastupljenija je ishemijska kardiomiopatija (ICMP), kao uzročnik oko dve trećine slučajeva. Druga po zastupljenosti je grupa neishemijskih dilatativnih kardiomiopatija (DCMP), koja se odnosi na veliku grupu bolesti srčanog mišića, različitog uzroka, kojima je zajednička karakteristika dilatacija endokavitarnih dimenzija i smanjena kontraktilnost miokarda leve komore (3).

Otkrivanje uzroka je ključno u dijagnostici SS jer od toga zavisi adekvatna terapija. Najčešće je u osnovi oboljenje miokarda, koje dovodi do sistolnog i/ili dijastolnog oštećenja LK, ali i valvularne bolesti, bolesti perikarda, endokarda, poremećaji srčanog ritma i sprovođenja takođe mogu uzrokovati SS. Važno je napomenuti da je često udruženo više faktora, te u tom smislu treba voditi detaljnu dijagnostiku i planirati terapiju.

1.1.2. TERMINOLOGIJA

1.1.2.1. SS SA OČUVANOM, GRANIČNOM I SNIŽENOM ISTISNOM FRAKCIJOM

Najčešća terminologija koja se koristi u podeli SS je istorijska i bazira se na merenju istisne frakcije leve komore (LVEF). SS obuhvata širok opseg pacijenata, od onih sa normalnom LVEF $\geq 50\%$ (SS sa očuvanom istisnom frakcijom (HFpEF)), preko pacijenata sa graničnom LVEF = 40-49%, koji predstavljaju „sivu zonu“ (SS sa graničnom EF (HFmEF)), do pacijenata sa sniženom LVEF $< 40\%$ (SS sa sniženom EF (HFrEF)).

Većina kliničkih studija, koje su publikovane posle 1990. godine, je seletovala pacijente u odnosu na LVEF (istisna frakcija (EF) je obično merena transtorakalnom ehokardiografijom (TTE), radionuklidnom tehnikom ili magnetnom rezonancom srca (CMRI)). Samo je kod pacijenata sa HFrEF dokazano da terapija srčane slabosti dovodi do smanjenja i morbiditeta i mortaliteta.

Dijagnoza HFpEF predstavlja veći izazov u odnosu na dijagnozu HFrEF. Pacijenti sa HFpEF obično nemaju dilatiranu LK, već često zadebljale zidove LK i/ili uvećanu levu pretkomoru (LP), kao znak povećanog pritiska punjenja. Većina ima i dodane znake poremećaja dijastolne funkcije LK, koja je generalno prihvaćena kao verovatni uzrok HFpEF zbog čega se koristio termin „dijastolna“ SS. Međutim, pacijenti sa HFrEF (ranije opisivana kao „sistolna SS“) imaju i dijastolnu disfunkciju, kao što pacijenti sa HFpEF imaju suptilne znake oštećenja sistolne funkcije. U najnovijim vodičima za dijagnostikovanje i lečenje SS, izdvojena je grupa pacijenata sa graničnom LVEF = 40-49%, nazvana HFmEF, u cilju stimulisanja daljih istraživanja karakteristika, patofiziologije i lečenja ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa HFmEF verovatno primarno imaju blagu sistolnu disfunkciju, ali sa karakteristikama i dijastolne disfunkcije (tabela 1)(1).

Tabela 1. Tipovi SS prema LVEF (1).

Tip SS	HFrEF	HFmEF	HFpEF
LVEF	LVEF $< 40\%$	LVEF 40-49%	LVEF $\geq 50\%$

1.1.2.2. TERMINOLOGIJA U ODNOSU NA VREME NASTANKA SS

Pacijenti koji nisu nikada imali tipične simptome i/ili znake SS, a imaju sniženu LVEF, opisuju se kao pacijenti sa „asimptomatskom sistolnom disfunkcijom LK“. Pacijenti koji imaju izvesno vreme simptome i/ili znake SS, smatra se da imaju „hroničnu SS“. Ukoliko kod pacijenata sa SS, nakon minimum mesec dana terapije, nema znakova progresije bolesti, smatraju se „stabilnim“. Ako dođe do pogoršanja hronične, stabilne SS, pacijent se opisuje kao „dekompenzovan“. Do dekompenzacije može doći brzo ili postepeno, što često uzrokuje hospitalizaciju pacijenta, a to je loš prognostički znak. Novonastala SS, „de novo“, se može ispoljiti naglo, na primer u sklopu akutnog infarkta miokarda (AIM), ili postepeno, kao kod pacijenata sa DCMP, kod kojih se simptomi mogu postepeno pogoršavati tokom par nedelja i meseci, dok se ne uspostavi dijagnoza bolesti. Iako se simptomi i znaci SS mogu povući pod terapijom, osnovni uzrok oštećenja srčane funkcije može ostati nerešen, te pacijenti ostaju pod rizikom ponavljanih dekompenzacija. Ponekad se uzrok nastanka SS može u potpunosti rešiti (npr. akutni virusni miokarditis, Takotsubo kardiomiopatija, tahikardijom uzrokovana kardiomiopatija). Kod nekih pacijenata se pod terapijom registruje delimično poboljšanje srčane funkcije, dok kod nekih, bolest može napredovati do terminalne faze i pored primenjene terapije - „refrakтерна“ SS. Ponekad se koristi termin „kongestivna SS“ koji predstavlja akutnu ili hroničnu SS sa znacima volumnog opterećenja.

1.1.2.3. TERMINOLOGIJA U ODNOSU NA TEŽINU SIMPTOMA SS

U skoro svim randomiziranim, kliničkim studijama SS, za selekciju bolesnika se koristi „New York Heart Association“ (NYHA) funkcionalna klasifikacija. NYHA klasifikacija se fokusira na težini simptoma i toleranciji napora. Široko se koristi i u kliničkoj praksi, pri proceni kliničkog stanja bolesnika i donošenju odluke o terapijskom pristupu. NYHA klasifikacija se pokazala i kao nezavisni prediktor smrtnog ishoda. „The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association“ (ACCF/AHA) klasifikacija, opisuje stadijume SS u odnosu na strukturne promene srca i simptome (tabela 2)(1,2).

Tabela 2. NYHA klasifikacija SS- „New York Heart Association“ funkcionalna klasifikacija zasnovana na težini simptoma i fizičkoj aktivnosti, ACCF/AHA klasifikacija SS – „American College of Cardiology Foundation/American Heart Association“ klasifikacija SS (1,2).

ACCF/AHA stadijumi SS		NYHA funkcionalna klasifikacija	
A	Sa visokim rizikom za SS ali bez strukturne bolesti srca ili simptoma i znakova SS	bez	

B	Strukturna bolest srca ali bez simptoma i znakova SS	I	Bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija-simptoma SS.
C	Strukturna bolest srca sa prethodnim ili aktuelnim simptomima i znacima SS	I	Bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija-simptoma SS.
		II	Postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje, ali uobičajene aktivnosti izazivaju simptome SS.
		III	Bolesnik ima znatno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma.
		IV	Pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi srčane insuficijencije prisutni u mirovanju, a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu.
D	Refrakturna SS koja zahteva specijalne intervencije		

1.1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca SS zavisi od definicije koja je primenjena, ali iznosi oko 1-2% odrasle populacije razvijenih zemalja, sa porastom do $\geq 10\%$ među osobama starijim od 70 godina (4,5). U dobi od 55 godina, rizik da tokom života razviju SS ima 33% muškaraca i 28% žena (6). Podaci trenutnih trendova, bazirani na hospitalizovanim pacijentima, ukazuju da incidenca SS može da se smanji, prvenstveno za HFrEF (7). Tokom poslednjih 30 godina, unapređenje terapije i njene adekvatne primene je poboljšalo preživljavanje i smanjilo stopu hospitalizacija, kod pacijenata sa HFrEF, iako je ishod ostao nezadovoljavajući. Evropska studija SS (ESC-HF pilot study) je pokazala da je jednogodišnja stopa ukupne smrtnosti za hospitalizovane pacijente sa SS iznosila 17%, a za stabilne/ambulante pacijente sa SS 7%. Jednogodišnja stopa ponovne hospitalizacije za grupu hospitalizovanih pacijenata sa SS iznosila je 44%, dok je za stabilne/ambulante pacijente sa SS iznosila 32%. U obe grupe pacijenata, najčešći uzrok smrti je bio kardiovaskularni, uglavnom iznenadna srčana smrt i pogoršanje SS (8).

1.1.4. PROGNOZA

Procena prognoze, morbiditeta, invaliditeta i smrtnog ishoda, pomaže pacijentima, njihovim porodicama, kao i lekarima da donesu odluku za adekvatnu i pravovremenu terapiju (posebno odluke o hitnoj transplantaciji srca i naprednim terapijskim opcijama kao što je mehanička cirkulatorna potpora). Takođe, pomaže u planiranju zdravstvene i socijalne politike i raspodele resursa.

Identifikovani su mnogobrojni prognostički markeri smrtnog ishoda i/ili hospitalizacije zbog SS. Međutim, njihova primena u svakodnevnoj kliničkoj praksi je ograničena. Poslednjih decenija, razvijeno je nekoliko multivarijantnih, prognostičkih skorova rizika, za različite populacije pacijenata sa SS. Ovi skorovi mogu pomoći u prognoziranju smrtnog ishoda, ali su manje korisni u prognoziranju ponavljanih hospitalizacija (9,10,11). Neki od parametara koji su se pokazali kao snažni prediktori dugoročnog smrtnog ishoda su dob, pol, indeks telesne mase (BMI), pušenje, sistolni arterijski pritisak (STA), dijabetes, NYHA klasa, EF, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), trajanje SS, kreatinin, terapija beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-I) i angiotenzin-receptor blokatorima (ARB).

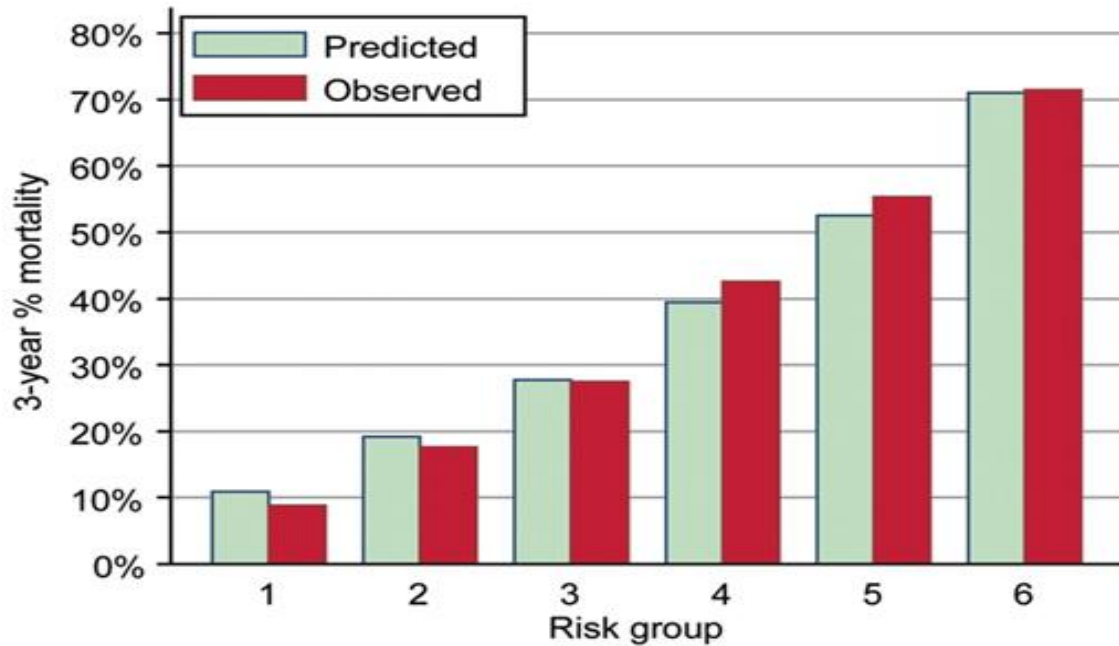
Primer: Model predikcije mortaliteta za EF < 40% (21 442 pacijenata od kojih je 8900 umrlo) (tabela 3,4)(grafikon 1)(9).

Tabela 3. Model predikcije mortaliteta za EF < 40% (21 442 pacijenata od kojih je 8900 umrlo) (9).

<i>Promenljive</i>	<i>Rate ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>Z</i>	<i>P-value</i>
Dob (na 10 godina)	1.407	(1.375, 1.439)	29.54	<0.001
Muškarci	1.101	(1.044, 1.161)	3.57	<0.001
BMI (na 1 kg/m ² porasta do 30 kg/m ²)	0.970	(0.961, 0.978)	-7.32	<0.001
Pušači	1.154	(1.091, 1.222)	4.99	<0.001
STA (na 10 mmHg porasta)	0.936	(0.924, 0.948)	-10.06	<0.001
Dijabetes	1.421	(1.347, 1.499)	13.00	<0.001
<hr/>				
NYHA klasa				
I	0.828	(0.744, 0.922)	-3.44	0.001
II	1.000			
III	1.372	(1.303, 1.445)	12.03	<0.001
IV	1.640	(1.503, 1.790)	11.21	<0.001
<hr/>				
EF (za porast od 5%)	0.915	(0.902, 0.928)	-12.34	<0.001
HOBP	1.191	(1.096, 1.295)	4.17	<0.001
Trajanje SS >18 meseci	1.191	(1.127, 1.259)	6.22	<0.001
Kreatinin (za 10 µmol/L do 350 µmol/L)	1.041	(1.035, 1.046)	15.65	<0.001
Beta-blokatori	0.736	(0.694, 0.781)	-10.21	<0.001
ACE-I/ATB	0.834	(0.770, 0.905)	-4.47	<0.001

Tabela 4. Model za izračunavanje skora rizika (9).

Risk factor	Addition to risk score								Risk score
Ejection fraction (%)	<20	20–24	25–29	30–34	35–39	40+			
	+7	+6	+5	+3	+2	0			
Extra for age (years)	<55	56–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80+		
EF < 30	0	+1	+2	+4	+6	+8	+10		
EF 30 - 39	0	+2	+4	+6	+8	+10	+13		
EF 40 +	0	+3	+5	+7	+9	+12	+15		
Extra for Systolic blood pressure (mm Hg)	<110	110–119	120–129	130–139	140–149	150+			
	EF < 30	+5	+4	+3	+2	+1	0		
	EF 30 - 39	+3	+2	+1	+1	0	0		
	EF 40 +	+2	+1	+1	0	0	0		
BMI (kg / m ²)	<15	15–19	20–24	25–29	30+				
	+6	+5	+3	+2	0				
Creatinine (μmol/l)	<90	90–109	110–129	130–149	150–169	170–209	210–249	250+	
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+8	
NYHA Class	1	2	3	4					
	0	+2	+6	+8					
Male				+1					
Current smoker				+1					
Diabetic				+3					
Diagnosis of COPD				+2					
First diagnosis of heart failure in the past 18 months				+2					
Not on beta blocker				+3					
Not on ACEI/ARB				+1					
Total risk score =									



Integer score	0–16	17–20	21–24	25–28	29–32	33+
No. of patients	8083	7166	8283	7206	4980	3654

Grafik 1. Model predikcije trogodišnjeg mortaliteta u šest grupa rizika (9).

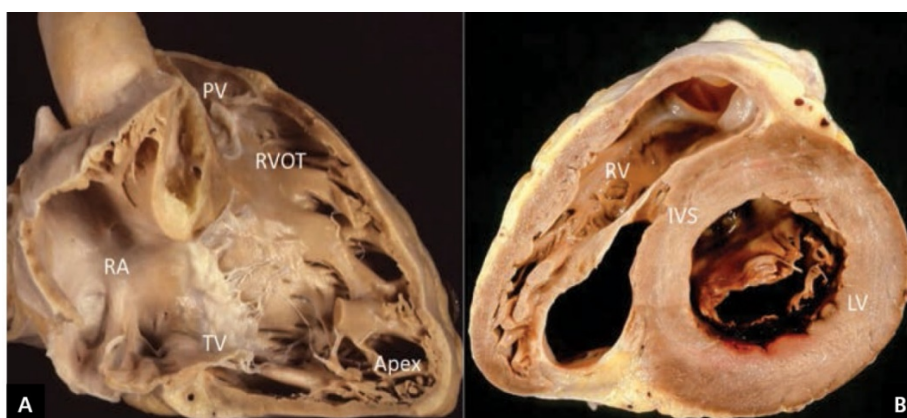
1.2. DESNA KOMORA

Dugi niz godina, značaj desne komore (DK) u odnosu na LK je bilo zanemaren u srčanim oboljenjima, te je DK smatrana za zaboravljenu komoru srca. Međutim, uloga DK u terapijskom pristupu i prognozi mnogih kardioloških oboljenja, kao što su kongestivna SS, aritmije i iznenadna srčana smrt, je poslednjih decenija prepoznata kao veoma bitna (12, 13). Pored toga, morfologija i funkcija DK su tesno povezane sa pojavom simptoma i tolerancijom napora u mnogim kliničkim stanjima. Imajući ovo u vidu, ukazala sa potreba za sveobuhvatnom i preciznom evaluacijom DK koja se može sprovesti nizom dijagnostičkih procedura, kao što su ehokardiografija, kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca srca, kao „zlatni“ standard (CMRI), i desna kateterizacija srca (DKS).

1.2.1. ANATOMIJA I FUNKCIJA DESNE KOMORE

1.2.1.1. ANATOMIJA DESNE KOMORE

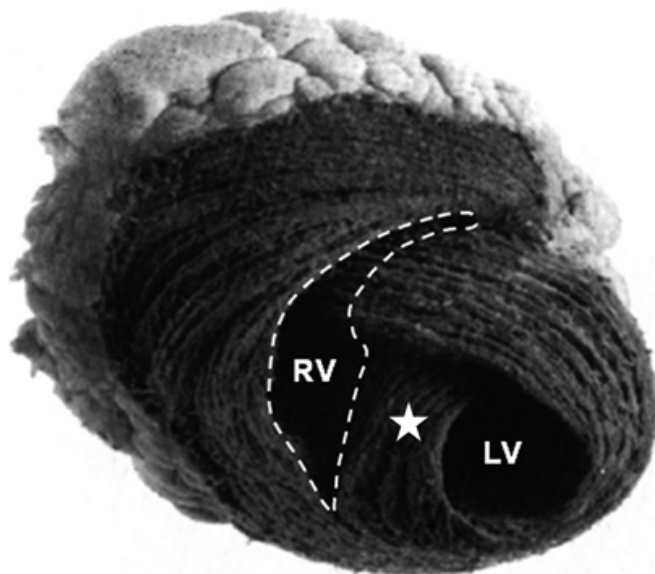
DK se nalazi u medijastinumu odmah iza sternuma i ispred LK. Kada se posmatra sa prednje strane, trouglastog je oblika i obavlja se oko prednje-desnog dela LK, dok u poprečnom preseku ima oblik polumeseca. Opisuju joj se tri zida: donji – dijafragmalni, prednji-sternokostalni i latealni. DK je sačinjena od tri anatomske celine: ulazni trakt, vrh i izlazni trakt DK – infundibulum (RVOT), kao i dve valvule: pulmonalna (PV) i trikuspidna valvula (TV). PV je najviše postavljena od svih srčanih valvula i čini gornju granicu DK. Vrh desne komore je najniže postavljen, često niže od vrha leve komore i izraženo je trabekuliran. Izrazito trabekulirana DK ima tri istaknuta mišićna snopa: (i) parijetalni snop koji sa infundibularnim delom septuma formira supraventrikularni greben, “crista supraventricularis”; (ii) septomarginalni snop koji se pruža naniže i nastavlja na moderatorni snop, i (iii) moderatorni snop, koji prelazi od donjeg dela septuma ka prednjem zidu, gde se pripaja prednjem papilarnom mišiću. Unutar moderatornog snopa se nalazi desna grana Hisovog snopa, atrioventrikularnog sprovodnog sistema. Funkcija supraventrikularnog grebena je da tokom sistole sužava otvor TV i pomaže da se slobodan zid DK pomera ka septumu usmeravajući krv ka plućima. Postoje tri papilarna mišića u DK: prednji, zadnji i septalni (14-17) (slika 1). Zid desne komore čine dva mišićna sloja, subepikardijalni, cirkumferencijalni sloj koji okružuje infundibulum. U predelu vrha, spiralno raspoređena površna vlakna se uvlače u dublje slojeve formirajući subendokardni sloj longitudinalnih vlakana koju se pružaju ka bazi DK. Ovakva organizacija mišićnih vlakana omogućava kompleksne pokrete uvrtnja, okretanja, skraćanja i debljanja zida. Površni, cirkumferencijalni sloj je u kontinuitetu sa površnim mišićnim slojem LK, što uz zajednički interventrikularni septum i perikardnu, kesu doprinosi međuzavisnosti komora (engl. „ventricular interdependence“) (14, 18).



Slika 1. Prikaz ugla između osovine ulaznog i izlaznog trakta desne komore (levo); delovi desnog srca (desno) RA: desna pretkomora; VCS, gornja šuplja vena; VCI, donja šuplja vena; RAA, apendiks DP, TV, trikuspidna valvula, RVET, ulazni trakt desne komore, RVOT, izlazni trakt desne komore, PV, pulmonalna valvula, PA, plućna arterija (17).

Arhitektonika mišićnih vlakana desne i leve komore je različita. Ta razlika objašnjava različitost u njihovom obliku i funkciji. Zid LK je sačinjen od tri sloja: mišićna vlakna u subepikardijalnom sloju su postavljena koso, subendokardni sloj sačinjavaju longitudinalna vlakna dok dominantni mišićni sloj LK čine cirkumferencijalna vlakna koja se nalaze u središnjem delu (slika 2)(19, 20). Postoji različit obrazac i vreme kontrakcije između ulaznog i izlaznog trakta DK. Ulazni trakt DK se dominantno kontrahuje longitudinalnim skraćanjem dok se izlazni trakt kontrahuje radijalnim skraćanjem (14,19,20).

DK ishranjuju obe koronarne arterije, dominantno desna. Infundibulum i prednji zid ishranjuje desna koronarna arterija (ACD) preko konalne grane, a lateralni zid preko ventrikularnih grana. Perfuzija inferiornog zida i posteriornog septuma zavisi od koronarne dominacije (ACD ili cirkumfleksna arterija). Sistem leve koronarne arterije, prednja descendentna arterija, ishranjuje slobodan zid DK koji je pripojen za anteriorni deo septuma i vrh, dok ACD ishranjuje bazu DK. Pored toga, ACD ishranjuje sinusni čvor i AV čvor (ukoliko je dominantna). Perfuzija DK se odvija i tokom sistole i tokom dijastole za razliku od LK čija perfuzija se odvija dominantno tokom dijastole (14,21).



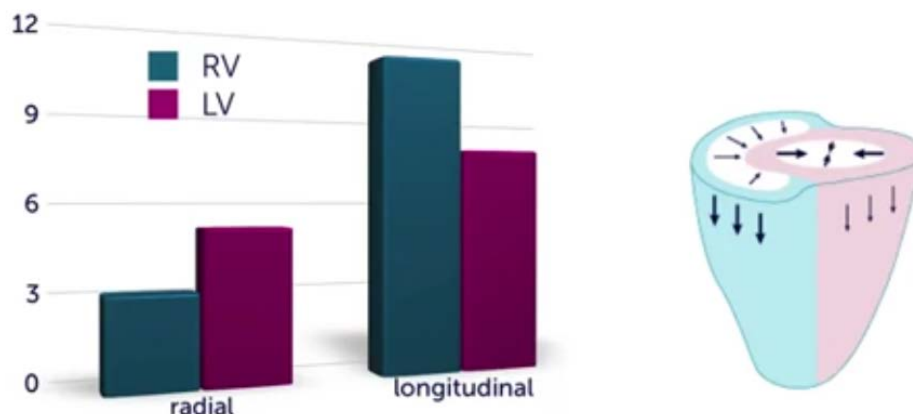
Slika 2. Arhitektonika mišićnih vlakana dve komore: LV-leva komora, RV- desna komora, zvezda - interventrukularni septum (14).

1.2.1.2. FUNKCIJA DESNE KOMORE

DK pokreće krv ka plućnoj cirkulaciji, velikom području koje ima nizak hidraulički otpor, trošeći pet puta manje energije tokom svog ciklusa u odnosu na LK (20,21).

Kinetika desne komore je kompleksna. Tokom sistole, javlja se longitudinalno skraćenje od baze ka vrhu, kao i radijalni pokreti ka interventrikularnom septumu. Rotacioni pokreti uvrtnanja sa efektom ceđenja komore, nastaju zbog dodatne kontrakcije cirkumferencijalnih vlakana. U DK dominiraju longitudinalna vlakna, te je longitudinalno skraćenje od baze ka vrhu najodgovornije za istiskivanje krvi iz DK i dominantno je u odnosu na radijalno skraćenje (slika 3). Ulazni trakt DK počinje da se skraćuje 20 ms pre RVOT, tako da se javlja peristatički talas koji usmerava krv od ulaznog ka izlaznom traktu DK i plućnoj arteriji (22-24) Kovalova i sar. su pokazali da je istisna frakcija DK (RVEF) niža od LVEF, sa razlikama koje su izraženije kod muškaraca ($50.0\% \pm 9.7$ vs. $60.7\% \pm 8.4$) nego kod žena ($58.0\% \pm 13.6$ vs. $61.7\% \pm 9.4$) (19,20).

Kao što je već napomenuto komore ne dele samo visceralnu kesu (perikard), već i mišićna vlakna, posebno u svom površnom sloju i interventrikularnom septumu, što utiče na kontrakciju obe komore. Damiano et al. navodi da oko 30% energije, koja se utroši za kontrakciju DK potiče od LK (25). IVS učestvuje u funkciji obe komore i veoma je važan za kompletnu funkciju DK (26-28). Postoje dokazi koji sugerišu da septum kompenzuje ispad funkcije slobodnog zida DK. Važno je napomenuti da funkcija DK značajno zavidi od njenog punjenja.



Slika 3. Kod LV-leve komore, dominira radijalna kontrakcija, dok kod RV-desne komore dominira longitudinalna kontrakcija.

1.2.2. DESNA KOMORA U HRONIČNOJ SLABOSTI LEVE KOMORE

Slabost DK u hroničnoj slabosti leve komore, može nastati zbog iste kardiomiopatije koja zahvata levu komoru, zbog globalne ili regionalne ishemije u sklopu koronarne bolesti, ali je najčešće posledica sekundarne plućne. Desna komora mnogo bolje toleriše opterećenje volumenom nego opterećenje pritiskom (afterload). Čak i malo povećanje afterload-a može voditi značajnom smanjenju udarnog volumena DK. Kada dođe do povećanja afterload-a, iz bilo kog razloga, raste zidni stres, zid DK zadebljava i komora dobija više oblik lopte. Hipertrofija DK, kao posledica povećanog afterload-a, može biti adaptivna (pozitivan remodeling), sa koncentričnom hipertrofijom, minimalnom dilatacijom i fibrozom, normalnom tolerancijom napora, normalnom RVEF i minutnim volumenom DK. Međutim, hipertrofija DK može biti i maladaptivna (negativni remodeling), sa dilatacijom, fibrozom, smanjenom tolerancijom napora, smanjenom RVEF i minutnim volumenom DK. Do negativnog remodelinga, ishemije i insuficijencije DK dolazi iz više razloga. Perfuzija DK može biti nedovoljna zbog koronarne bolesti koja zahvata i DK, malog minutnog volumena LK koji dovodi do smanjene perfuzije i DK, zbog povećanog intramuralnog pritiska uzrokovanog povećanim pritiscima u DK, kao i zbog povećanog zahteva DK za kiseonikom usled povećanog zidnog stresa. Pored toga, sa razvojem hipertrofije, dolazi do nesklada između broja kapilara i veličine kardiomiocita, što vodi hipoksiji, apoptozi, fibrozi i kontraktilnoj disfunkciji (29).

Niz mehanizama može dovesti do razvoja disfunkcije DK kod pacijenata sa disfunkcijom LK. Međuzavisnost DK i LK je ključni razlog biventrikularnog popuštanja u terminalnom stadijumu srčane slabosti. Sekundarna plućna hipertenzija kod pacijenata sa slabošću LK dovodi do povećanog afterload-a DK što remeti mehanizam srčanog ciklusa DK. Sistola DK se produžava na račun dijastole, što skraćuje vreme punjenje DK, posebno pri visokoj srčanoj frekvenci. Iako je ukupno trajanje sistole DK produženo, vreme istiskivanja krvi se skraćuje. Skraćeno vreme punjenja DK, vreme istiskivanja krvi, kao i povećan afterload, dovode do smanjenog udarnog volumena DK, što pak dovodi do smanjenog punjenja LK i smanjenog minutnog volumena (30). Uticaj kontrakcije LK na DK se uglavnom sprovodi posredstvom IVS. Ukoliko dođe do oštećenja septuma, što je čest slučaj kod disfunkcije LK, istiskivanje krvi iz DK nastaje dominantno kontrakcijom cirkumferencijalnih vlakana bazalnih segmenata slobodnog zida. Ukoliko je povišena plućna vaskularna rezistenca, ova kontrakcija može biti nedovoljna da održi adekvatan udarni volumen DK, tako da disfunkcija septuma može dovesti do disfunkcije DK. Kada je DK dilatirana, unutar rezistentne perikardne kese, ona se uvećava na račun LK pomerajući IVS u levo. Ovo remeti geometriju LK, dolazi do pogoršanja dijastolne funkcije, porasta end-dijastolnog pritiska i smanjenog punjenja LK, što vodi ka smanjenju minutnog volumena. Dalji porast plućnog arterijskog pritiska, koji je uzrokovan porastom end-dijastolnog pritiska LK, vodi daljem napredovanju disfunkcije DK i popuštanju DK. Vreme kontrakcije septuma je takođe značajno. Blok leve grane Hisovog snopa je čest kod pacijenta sa DCMP. Poremećena ekscitacija komora i sinhronizacija kontrakcije, koja se javlja kod bloka leve grane Hisovog snopa, slično remeti funkciju septuma. Nije samo bitna očuvana kontraktilnost septuma, već i kontrakcija mora da se odvija pravilnim redosledom i u pravo vreme tokom srčanog

ciklusa, u cilju postizanja maksimalno efikasnog doprinosa septalne kontrakcije istiskivanju krvi (24).

Pogoršanje funkcije DK vodi ka daljoj dilataciji DK i pogoršanju trikuspidne regurgitacije. DK i TV su međusobno zavisne. TR može uzrokovati disfunkciju i popuštanje DK ali i disfunkcija DK može uzrokovati pogoršanje TR. Funkcionalna TR je posledica dilatacije anulusa i zatezanja listića TV zbog dilatacije DK, što vodi koaptacionom defektu. Dilatacija anulusa uglavnom nastaje u području slobodnog zida DK i udružena je sa promenom oblika ravni trikuspidnog anulusa. Tonnu et al. su otkrili da je trodimenzionalni oblik trikuspidnog anulusa izravnat kod pacijenata sa teškom TR, i da postoji obrnut odnos između površine trikuspidnog anulusa i stepena izravnavanja anularne ravni (31). Dilatacija anulusa nije dovoljna da uzrokuje TR iako može poremetiti adekvatnu koaptaciju listića. Promene u geometriji LK se prenose na DK preko IVS. U ranijoj fazi, disfunkcija i dilatacija LK dovode do pomeranja septuma ka DK, što povećava pokretljivost septalnog listića TV i može dovesti do njegovog prolapsa i poremećaja koaptacije TV i pogoršanja TR. U kasnijoj fazi, dilatacija DK pomera septum ka LK što dovodi do odmicanja papilarnih mišića DK, zatezanja hordi i restriktivnih pokreta listića TV. Ovaj mehanizam, uz dilataciju trikuspidnog anulusa, dovodi do daljeg pogoršanja funkcionalne TR. Teška trikuspidna regurgitacija dovodi do dodatnog volumnog opterećenja DK i njene dalje dilatacije, dovodeći do začaranog kruga biventrikularnog popuštanja (29,32,33).

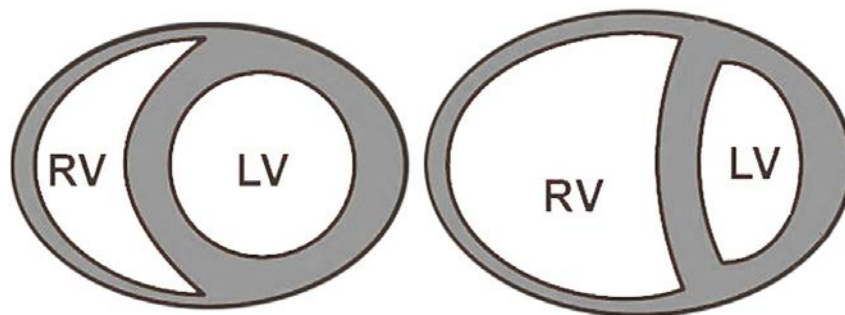
1.2.3. EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA DESNE KOMORE

Dvodimenzionalna ehokardiografija (2DE) je dostupna, široko primenljiva, bezbedna dijagnostička metoda, koja se može više puta ponavljati, čak i uz postelju najtežih pacijenata. Iako trodimenzionalna ehokardiografija (3DE) i „*Speckle Tracking*“ ehokardiografija (STE) daju preciznije podatke o morfologiji i funkciji DK ove metode zahtevaju savremeniju opremu, dugotrajniju analizu, dodatnu edukaciju kadra i nisu široko dostupne kao što je to 2DE. Kompjuterizovana tomografija (CT) srca, CMRI, radionuklidna ventrikulografija i desna kateterizacija srca su dijagnostičke metode koje takođe mogu dati pouzdanije podatke o morfologiji i/ili funkciji desnog srca ali nisu široko dostupne, zahtevaju skupu opremu, ne mogu se često ponavljati i većina ih je udružena sa izlaganju pacijenta štetnom zračenju. Zato, i pred brojnih ograničenja, 2DE procena desne komore ima svoju, za sada nezamenljivu, ulogu u postavljanju dijagnoze, odluci o daljoj terapiji, praćenju i proceni rizika pacijenata sa SS.

1.2.3.1. EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA MORFOLOGIJE DESNE KOMORE

Kompleksna građa DK, koja podseća na gajde, čini da je nemoguće tokom 2DE istovremeno sagledati sve njene delove (34,35).

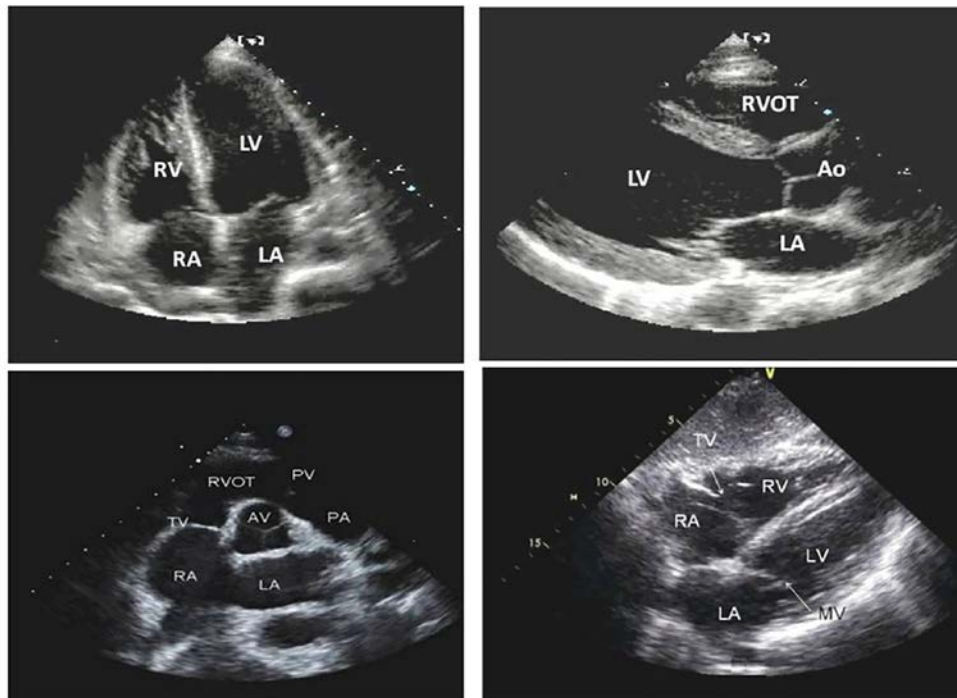
Kvalitativna procena funkcije DK se uglavnom odnosi na procenu pokreta septuma i slobodnog zida DK. Analiziranje pokreta septuma u parasternalnom poprečnom preseku (PSAX), u nivou papilarnih mišića, može pomoći u razlikovanju opterećenja pritiskom i opterećenja volumenom. Volumno opterećenje DK uzrokuje dilataciju DK i potiskivanje septuma ka LK, koje dovodi do izravnavanja septuma (D-oblik LK), dominantno na kraju dijasiole, dok opterećenje pritiskom uzrokuje maksimalno izravnavanje septuma na kraju sistole (slika 4)(36,37). Indeks ekscentričnosti (IE) LK se izračunava u PSAX preseku u nivou papilarnih mišića, i jednak je odnosu anteroposteriornog i septolateralnog dijametra LK. IE pomaže u identifikaciji volumnog opterećenja i opterećenja pritiskom. Vrednost > 1,0 se smatra patološkom.



Slika 4. RV-desna komora, LV- leva komora. Desno: Normalan, polu mesečast oblik DK u poprečnom preseku; Levo: Dilatirana DK sa D-oblikom LK i izravnanim septumom (38).

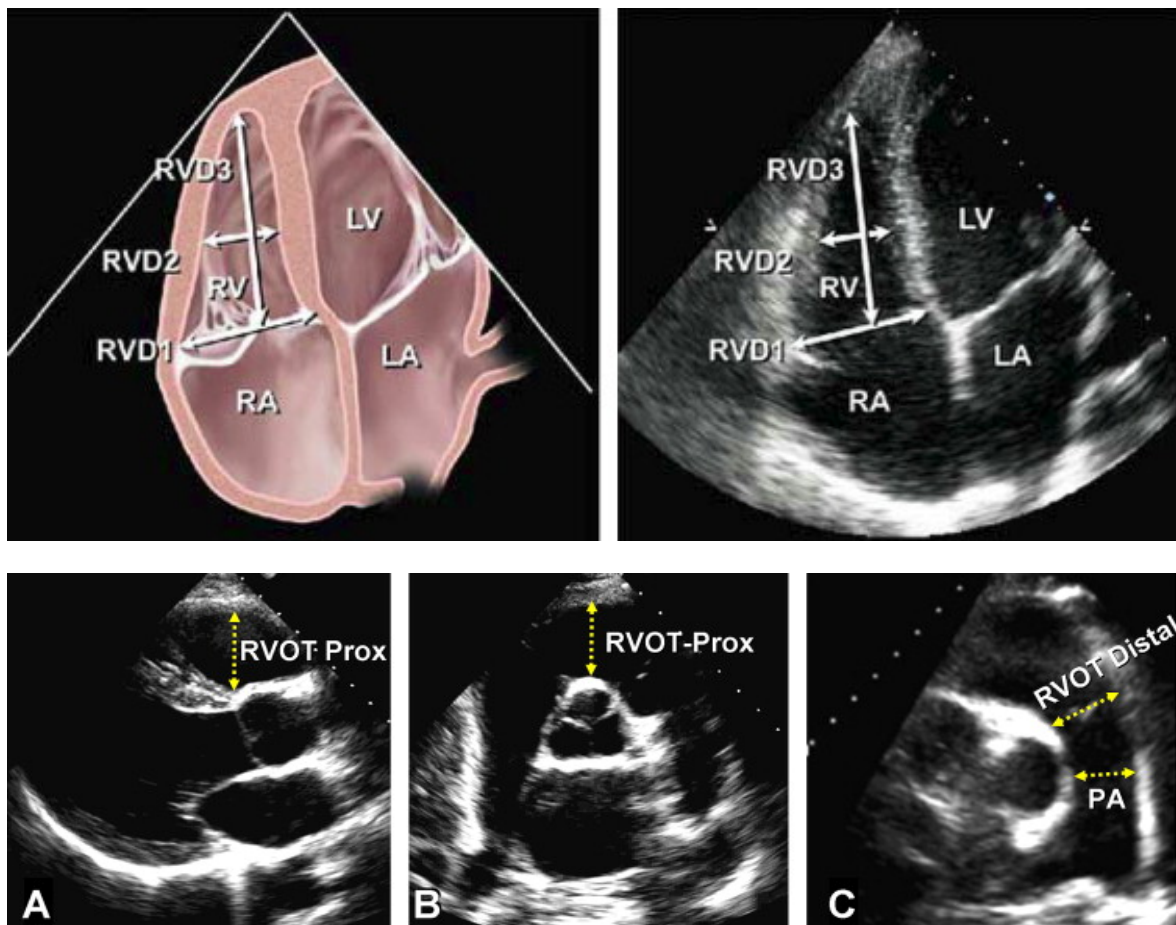
DIJAMETRI DK

Za preciznu analizu različitih segmenata DK, koriste se različiti preseci: parasternalni uzdužni presek (PLAX), za procenu prednjeg zida RVOT; bazalni PSAX, za procenu donjeg zida DK i prednjeg zida RVOT; PSAX na nivou papilarnih mišića za procenu donjeg, prednjeg i lateralnog zida DK; apikalni četvorošuljinski pregled (A4CH) za procenu lateralnog zida; subkostalni uzdužni presek za inferiorni zid i parasternalni modifikovani presek ulaznog trakta DK za procenu prednjeg i donjeg zida. (slika 5) (21).



Slika 5. Glavni preseki za analizu DK: A4CH (gornji levi kvadrant), PLAX (gornji desni kvadrant), PSAX (donji levi kvadrant), subkostalni uzdužni presek (donji desni kvadrant) (38). Skraćenice: RV, desna komora; LV, leva komora; RA, desna pretkomora; LA, leva pretkomora; RVOT, izlazni trakt desne komore; Ao, aorta; AV, aortna valvula; PA, plućna arterija; MV, mitralna valvula; PV, pulmonalna valvula; TV, trikuspidna valvula.

DK je izraženije trabekuliranosti i tanjih zidova u odnosu na LK. Debljina zida DK normalno iznosi 3-5 mm. Hipertrofija DK je definisana debljinom slobodnog zida DK > 5 mm u A4CH. Moderatorni tračak je tanak i teško vidljiv kod normalnih osoba, dok je kod pacijenata sa hipertrofijom DK izražen. Dijametri koji se koristi u kliničkoj praksi su prikazani na slici 6 i u tabeli 4.



Slika 6. Dijametri DK-2DE. Skraćenice: RV, desna komora; LV, leva komora; RA, desna pretkomora; LA, leva pretkomora; RVOT, izlazni trakt desne komore; PA, plućna arterija (37).

Tabela 4. Normalne vrednosti 2DE dijametara DK (37).

Parametar	Presek	Normalne vrednosti (mm)
RV	PLAX	20-30
RV1 (bazalni dijametar DK)	A4CH/modifikovan A4CH	25-41
RV2 (mid-ventrikularni dijametar)	A4CH/modifikovan A4CH	19-35
RV3 (apiko-bazalni dijametar)	A4CH/modifikovan A4CH	59-83
RVOT prox. (iznad aortne valvule)	PLAX/PSAX	20-30
RVOT dist. (iznad pulmonalne val.)	PSAX	17-27
Debljina slobodnog zida DK	A4CH/PLAX	3-5

POVRŠINE I VOLUMENI DK

Najčešći uzroci dilatacije DK su prekapilarna i/ili postkapilarna PH, teška trikuspidna regurgitacija (TR), teška pulmonalna regurgitacija i značajan atrijalni septum defekt, infarkta desne komore, aritmogene displazije DK i druge CMP koje zahvataju i DK. Za procenu veličine DK može se koristiti end-dijastolna površina DK iz modifikanog A4CH preseka. Poteškoće prilikom merenja ovog parametra nastaju zbog izražene trabekulacije DK i često otežanog prikaza. Trenutno važeće normalne vrednosti površina DK su prikazane na tabeli 5 (37).

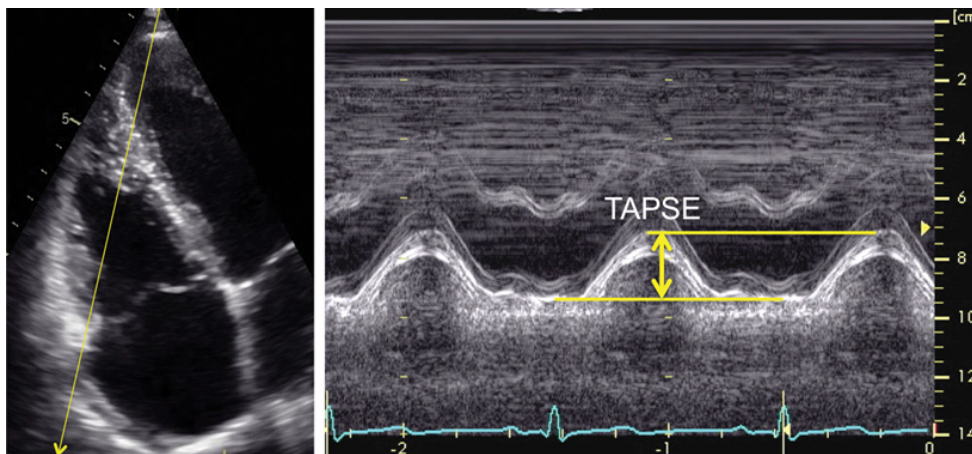
Tabela 5. Normalne vrednosti end-dijastolne i end-sistolne površine DK (37).

Površina DK	♂	♀
End-dijastolna površina DK (cm ²)	10,0-24,0	8,0-20,0
Indeksirana end-dijastolna površina DK (cm ² /m ²)	5,0-12,6	4,5-11,5
End-sistolna površina DK (cm ²)	3,0-15,0	3,0-11,0
Indeksirana end-dijastolna površina DK (cm ² /m ²)	2,0-7,4	1,6-6,4

Izračunavanje volumena 2DE zahteva značajne geometrijske pretpostavke i zbog toga je podložno pogrešnim procenama. 3DE je metoda koja prevazilazi ograničenja 2DE Normalne vrednosti indeksiranih volumena u odnosu na površinu tela (BSA), prema polu, dobijene 3DE su: end-dijastolni volumen DK 87 ml/m² kod muškaraca i 74 ml/m² kod žena, end-sistolni volumen 44 ml/m² kod muškaraca i 36 ml/m² ko žena (37,39).

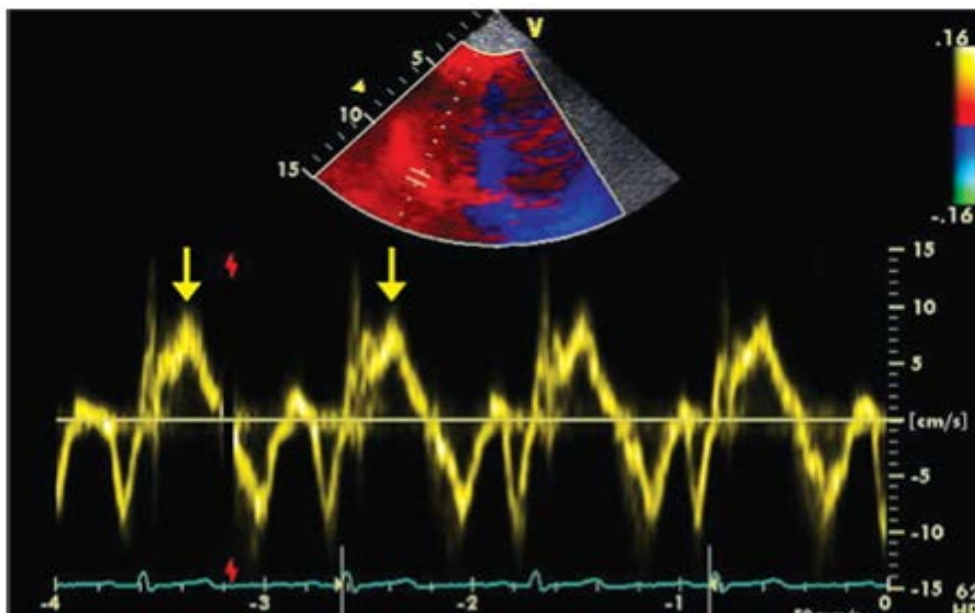
SISTOLNA FUNKCIJA DK

Za precizniju procenu sistolne funkcije DK, preporučeno je korišćenje više parametara sistolne funkcije u kombinaciji. Ovi parametri obuhvataju amplitudu sistolne ekscurzije ravni trikuspidnog anulusa (TAPSE), maksimalnu sistolnu brzinu trikuspidnog anulusa (TAs'), frakcija promene površine DK tokom sistole i dijastole (FAC), indeks miokardne performanse DK ili Tei indeks (34,40). TAPSE se definiše kao celokupna promena položaja, ekscurzija, trikuspidnog anulusa, od tele-dijastole do end-sistole. Meri se na lateralnom anulusu, pomoću M-moda (slika 7). TAPSE je pouzdan, senzitivan 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 (slika 7)(41).



Slika 7. *Merenje amplitude sistolne ekscurzije ravni trikuspidnog anulusa (TAPSE)(17).*

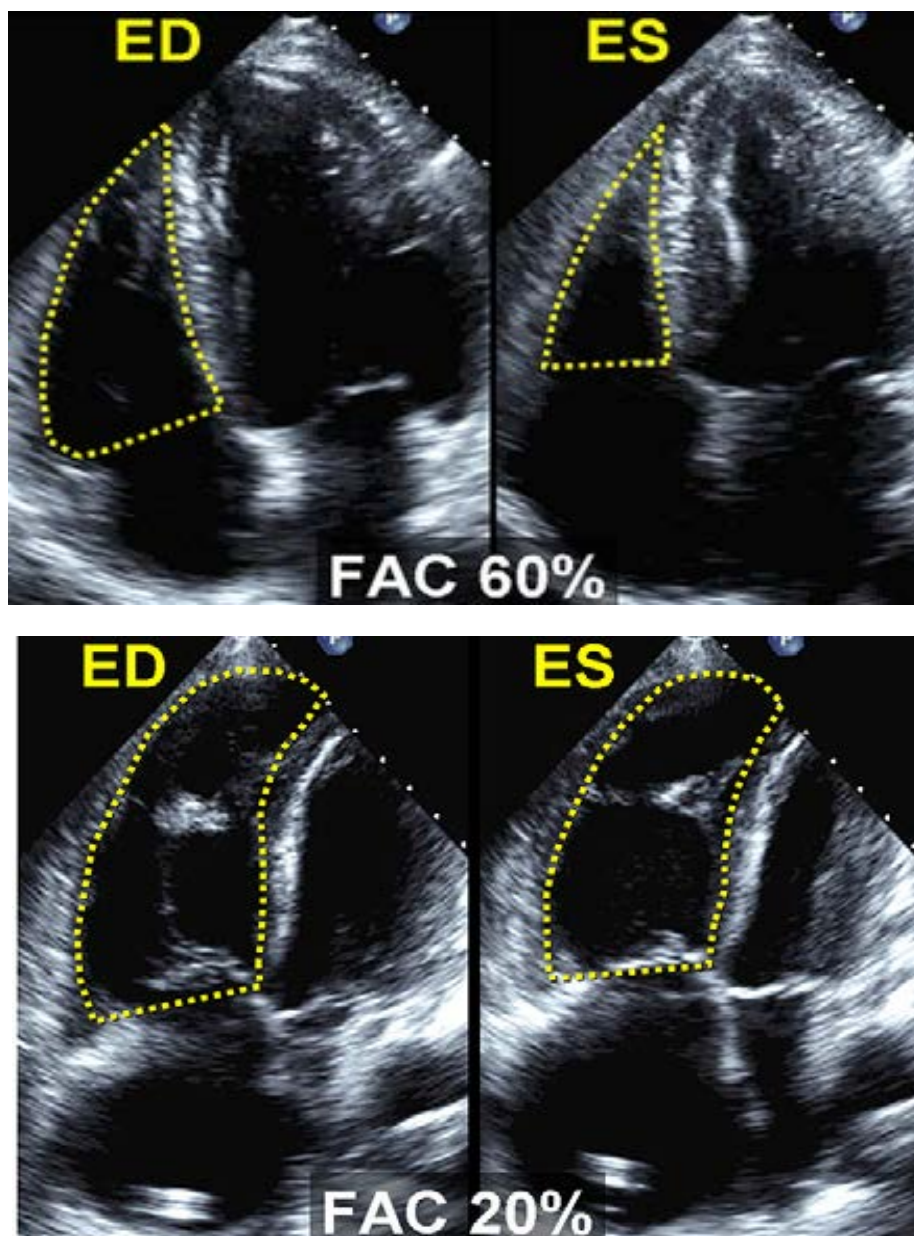
TAs' se dobija pomoću tkivnog Doppler imidžinga (TDI) iz A4CH. Merenje se sprovodi na lateralnom trikuspidnom anulusu ili bazalnim segmentima slobodnog zida DK, pomoću pulsno ili kolor TDI. TAs' je jedan od najpouzdanijih i najreproducibilnijih parametara sistolne funkcije DK. Normalna vrednost je > 10 cm/s. TAs' je zavisna od punjenja DK i zahteva korekciju vrednosti pri srčanoj frekvenci (FS) < 70 /minuti i > 100 /minuti. Korekcija se postiže množenjem TAs' sa 75 i deljenjem sa FS (slika 8) (34).



Slika 8. *Tkivni Doppler trikuspidnog anulusa; strelica pokazuje TAs'(17).*

FAC se izračunava iz A4CH kao količnik razlike end-dijastolne (EDARV) i end-sistolne površine DK (ESARV) i EDARV pomnožen sa 100, izraženo u procentima. Donja granica normalnih vrednosti iznosi < 35% (tabela 6, slika 9)(42).

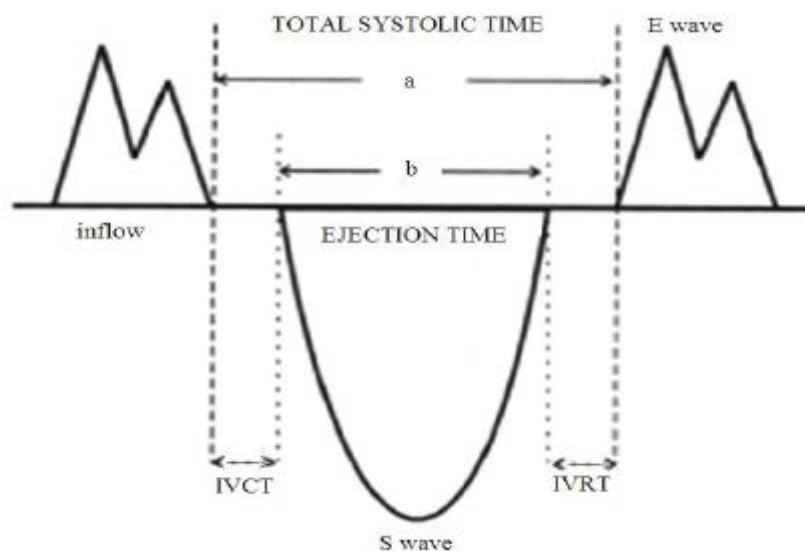
$$\text{FAC} = \frac{\text{EDARV} - \text{ESARV}}{\text{EDARV}} \times 100 (\%)$$



Slika 9. *FAC, frakcija promene površine DK tokom sistole i dijastole (desno – normalna sistolna funkcija DK, levo – snižena sistolna funkcija DK. ED, end-dijastola; ES, end-sistola (ECHOpedia-online).*

Indeks miokardne performanse DK ili Tei indeks, odražava i sistolnu i dijastolnu funkciju DK. Pomoću pulsog Dopplera (PWD) ili TDI na lateralnom trikuspidnom anulusu, meri se izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT), izovolumetrijsko vreme kontrakcije (IVCT) i ejectionno vreme desne komore (RVET) koje se može meriti preko vremena trajanja trikuspidne regurgitacije, ukoliko je prisutna ili ejectionnog vremena u nivou pulmonalne valvule. Normalne vrednosti su $>0,43$ mereno PWD i $>0,54$ mereno TDI. RV Tei indeks je zavisian od punjenja DK, dok je IVRT skraćeno kada je povišen pritisak u desnoj pretkomori (DP)(tabela 6, grafik 2)(34,43).

$$\text{RIMP} = (\text{IVRT} + \text{IVCT}) / \text{RVET} \text{ ili } a - b / b$$

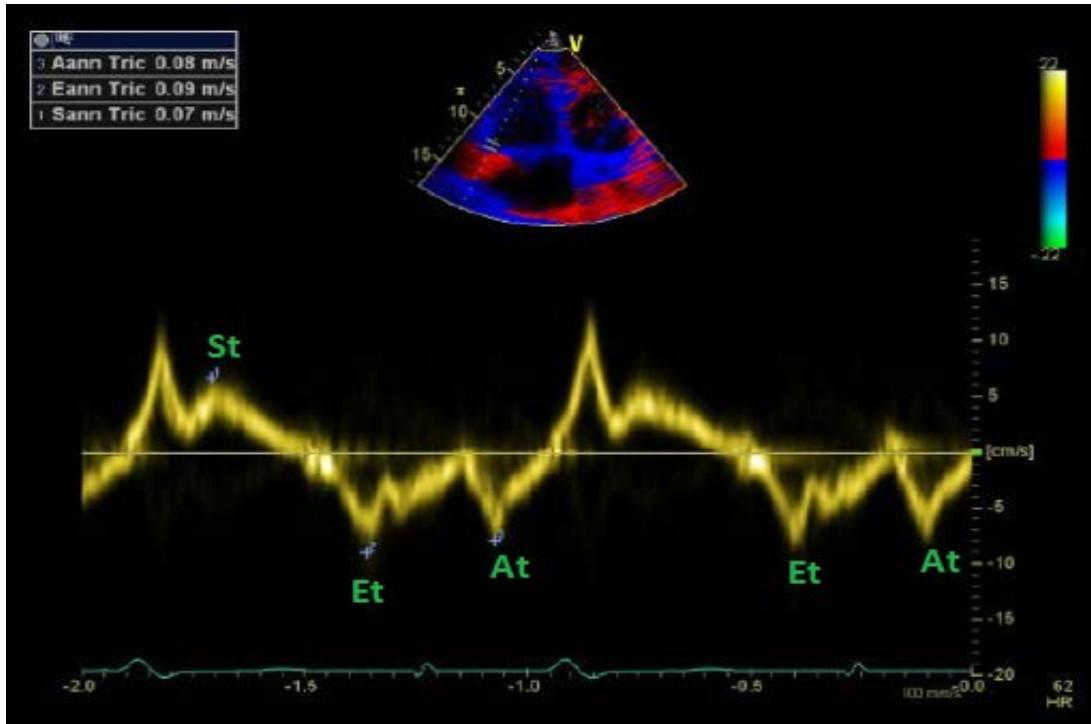


Grafik 2. Indeks miokardne performanse DK ili Tei indeks. IVRT, izovolumetrijsko vreme relaksacije; IVCT, izovolumetrijsko vreme kontrakcije; RVET, ejectionno vreme DK; a, ukupno vreme trajanja sistole (21).

DIJASTOLNA FUNKCIJA DK

Prilikom pregleda DK, rutinski bi trebalo raditi procenu dijastolne funkcije jer je dijastolna disfunkcija rani pokazatelj globalne disfunkcije DK i često prethodi sistolnoj disfunkciji. (44,45). Procena dijastolne funkcije DK se uglavnom bazira na PWD signalu trikuspidnog utoka i TDI registrovanim pokretima lateralnog dela trikuspidnog anulusa. Uvećana površina ili volumen DP kao i patološki PWD signal hepatickih vena mogu takođe ukazivati na dijastolnu disfunkciju DK. PWD-om se iz signala trikuspidnog utoka može meriti brzina ranog punjenja (TVE talas), kasnog punjenja (TVA talas) i deceleraciono vreme E talasa (TVDT). TDI se koristi za merenje brzine lateralnog trikuspidnog anulusa tokom rane faze punjenja (TAE). Dijastolna disfunkcija blagog stepena se opisuje kada je $TVE/TVA < 0,8$ (usporena relaksacija DK; tip I). Dijastolnu disfunkciju umerenog stepena karakteriše

TVE/TVA od 0,8 do 2,1 i TVE/e' > 6 ili dominantni dijastolni protok u hepatičkim venama (pseudonormalizacija; tip II), dok dijastolnu disfunkciju teškog stepena karakteriše TVE/TVA > 2,1 i TVDT < 120 ms (restriktivni tip; tip III) (slika 10, tabela 6)(34,37,46).



Slika 10. TDI lateralnog trikuspidnog anulusa; St (u tekstu TAs') sistolni talas trikuspidnog anulusa; Et, (u tekstu TAe') talas trikuspidnog anulusa tokom ranog dijastolnog punjenja; At, (u tekstu TAA') talas trikuspidnog anulusa tokom kasnog dijastolnog punjenja (47).

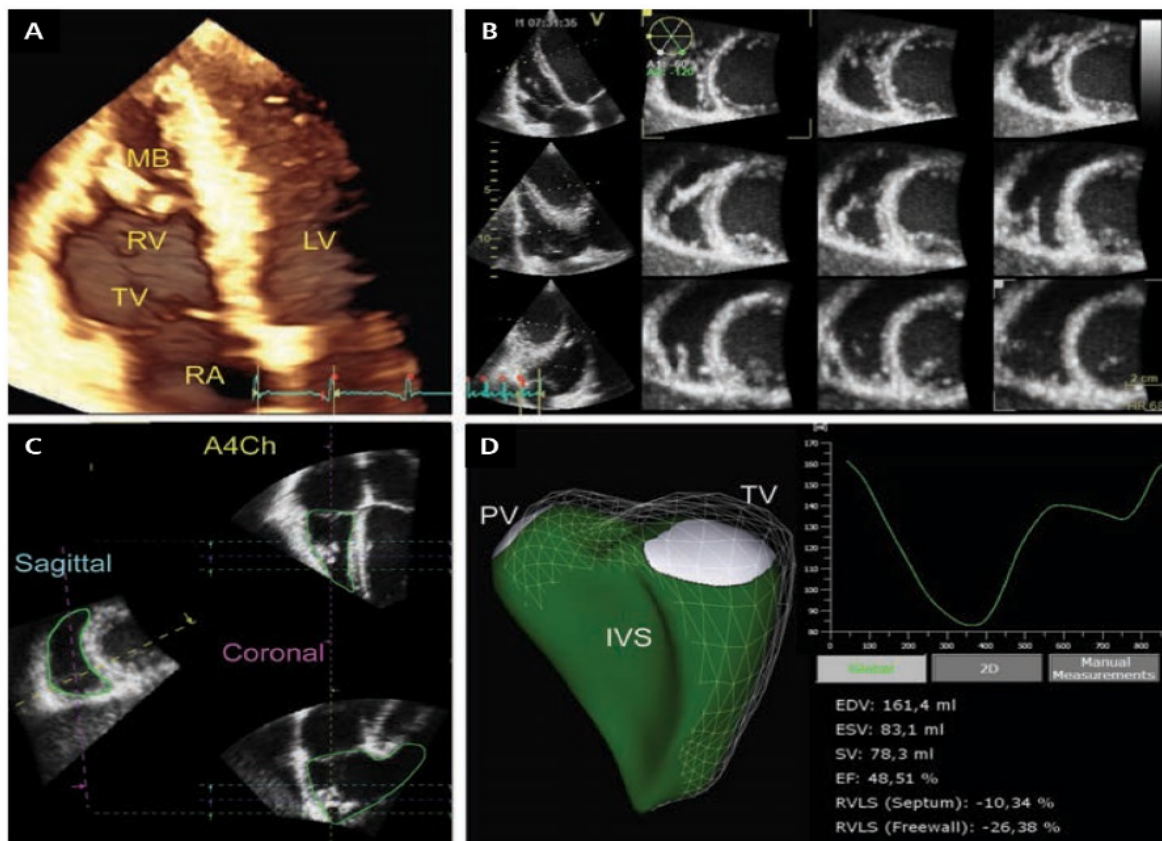
Tabela 6. Patološke vrednosti parametara sistolne i dijastolne funkcije DK

Sistolna funkcija		
	jedinice	patološka vrednost
TAPSE	mm	< 17
TAs'	cm/s	< 9,5
FAC	%	<35
RV Tei inx- PWD	-	>0,43
RV Tei index- TDI	-	>0,54
RVEF (3DE)	%	<46

Dijastolna funkcija		
TVE/TVA	-	<0,8 ili > 2,1
T Ae´	cm/s	<8
TVE/e´	-	>6
TVDT	ms	<119 ili >242

SAVREMENE EHOKARDIOGRAFSKE TEHNIKE U PROCENI MORFOLOGIJE I FUNKCIJE DK

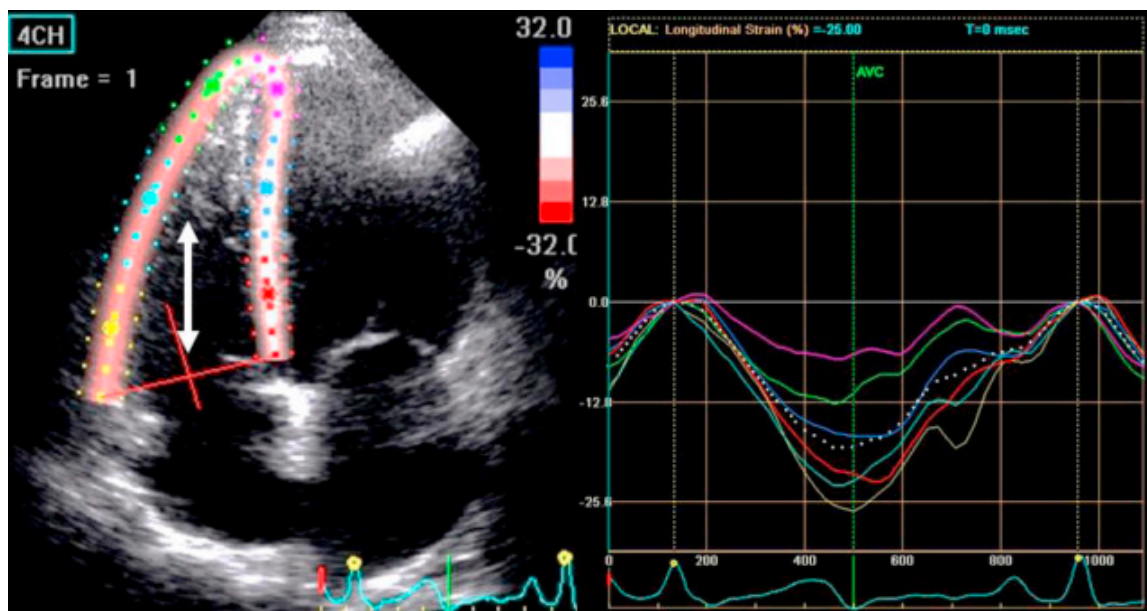
2DE pri proceni morfologije i funkcije DK ima ograničenja zbog kompleksne geometrije DK, zavisnosti od uslova punjenja DK kao i od ugla pod kojim pada ultrazvučni snop na regiju od interesa. Problem kompleksne geometrije DK se može prevazići 3DE i STE. Transtorakalna 3DE omogućava bolju procenu anatomije DK u odnosu na 2DE, uključujući bazu, vrh i izlazni trakt. 3DE omogućava merenje RVEF sa značajno većom senzitivnošću od 2DE koja je nepouzdana za ovo merenje, tako da se RVEF ne meri ovom metodom. RVEF merena 3DE > 45% odražava normalnu sistolnu funkciju DK (34,37). Glavna ograničenja 3DE su loš ehosonografski signal i neregularan srčani ritam. 3DE omogućava procenu volumena DK i RVEF, a iz dobijenih krivulja se može analizirati i regionalna i globalna funkcija DK. Prema najnovijim preporukama, normalne vrednosti end-dijastolnog volumena DK su 129±25 ml, za muškarce i 102±33 ml za žene. Mogućnost da se 3DE direktno vizualizuje geometrija DK i mere dimenzije i funkcija DK bez potrebe za geometrijskim pretpostavkama je dovela do značajnog unapređenja u analizi DK. 3DE se pokazala kao precizna i reproducibilna metoda rame uz rame sa referentnim tehnikama, kao što je radionuklidna ventrikulografija i CMRI (slika 11)(48).



Slika 11. Transtorakalna 3DE desne komore (17).

„Speckle Tracking“ ehokardiografija je dovela do velikog progressa u ehokardiografiji jer omogućava procenu specifičnih pokreta pojedinih segmenata miokarda (npr. longitudinalne, radijalne, pokrete uvrtnja i rotacije). Globalni longitudinalni strein (GLS) je najpraktičniji i najkorisniji parametar za procenu DK. STE prevazilazi većinu ograničenja koje ima konvencionalna ehokardiografija. Nezavisna je od ugla pod kojim padaju ultrazvučni talasi na regiju od interesa kao i od uslova punjenja DK, što omogućava preciznu kvantifikaciju regionalne i globalne funkcije miokarda (39). STE procenjuje longitudinalni strein i strein rate DK iz A4CH što omogućava praćenje pokreta miokarda iz freima u freim, u realnom vremenu. STE se opisuje šest segmenata zidova DK tako što se septalni i lateralni zid uslovno dele na bazalne, medijalne i apikalne segmente. Dobijaju se vrednosti regionalnog streina i strein reita kao i GLS cele DK. Još uvek, u preporukama, nisu određene precizne referentne vrednosti (34,39). Kannan et al. su objavili da $GLS > 25\%$ omogućava predikciju $RVEF > 50\%$ sa senzitivnošću od 81% (49). STE je posebno korisna u dijagnostici i lečenju različitih bolesti desnog srca, kao što su insuficijencija desne komore, plućna hipertenzija (PH), aritmogena displazija desne komore i urođene srčane mane. Guendouz et al su objavili da vrednost $GLS < 21\%$, kod pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću, otkriva pacijente sa visokim rizikom za pojavu neželjenih kardijalnih događaja (50). Kod pacijenata sa PH, $GLS < 19,4\%$ takođe identifikuje pacijente sa najvećim rizikom za neželjene kardiovaskularne događaje (51,52). Trodimenzionalnom STE (3DSTE) se može odrediti

vreme vršnog sistolnog streina u različitim segmentima komore omogućavajući na taj način analizu miokardnog asinhronizma (slika 12)(53,54).



Slika 12. STE desne komore, krive čest segmenata desne komore (55).

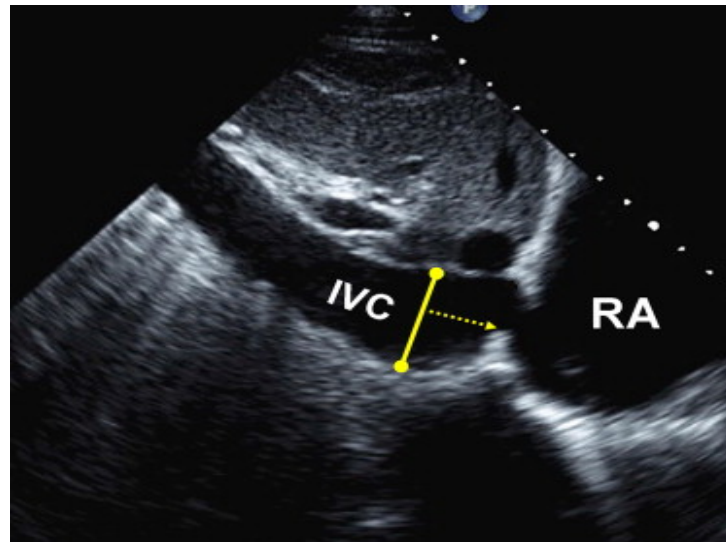
OSTALI PARAMETRI VAŽNI ZA PROCENU DESNE KOMORE

Za sveobuhvatnu ehokardiografsku procenu DK presudna je procena veličine DP i pritiska u njoj, trikuspidnog protoka i pritiska u plućnoj arteriji. Ovi parametri su tesno povezani sa morfologijom i funkcijom DK (37).

Desna pretkomora

Kvantifikacija veličine DP se obično procenjuje iz A4CH. Poprečni, manji dijametar, se meri od lateralnog zida DP do interatrijalnog septuma, dok se uzdužni, veći dijametar, meri od trikuspidnog anulusa do krova DP pod pravim uglom u odnosu na prethodni. Gornje granice referentnih vrednosti je 44 mm za manji, i 53 mm za veći dijametar. Površina DP se meri iz 2DE iz A4CH u end-sistolni, i gornja granica referentne vrednosti je 18 cm². Volumen DP se procenjuje kao srednja vrednost volumena iz apikalnog dvošupljinskog preseka (A2CH) i A4CH. Indeksira se prema BSA. Referentne vrednosti za muškarce iznose 25±7 ml/m², a za žene 21±6 ml/m². Treba napomenuti da veličina DP korelira sa ishodom pacijenata sa PH (56). Pritisak u DP (RAP) se procenjuje merenjem dijametara donje šuplje vene (VCI) u subkostalnom preseku. Normalni dijametar, meren na kraju ekspirijuma je 15-21 mm. Dijametar < 21 mm i kolapsibilnost VCI tokom udaha >50%, ukazuje na normalan

pritisak u DP (0-5 mmHg), dijametar >21 mm uz kolapsibilnost manju od 50% tokom udaha, ukazuje na povišen pritisak u DP (≈ 15 mmHg). Ukoliko je VCI >21 mm i nekolapsibilna, procenjuje se da je pritisak u DP 20 mmHg. U neodređenim slučajevima, kada dijametar DP i kolapsibilnost VCI ne odgovaraju ovakvoj šemi, pritisak u DP se određuje prihvatanjem adaptirane, srednje vrednosti od 8 mmHg (Slika 13, Tabela 7)(34,57).



Slika 13. Donja šuplja vena (VCI). Merenje VCI. Dijametar (puna linija) se meri po pravim uglom u odnosu na dužu osovinu VCI na kraju ekspirijuma, proksimalno od utoka vene hepatike, što je otprilike 5-30 mm proksimalno od mesta utoka VCI u DP (34,57).

Tabela 7. Procena pritiska u DP na osnovu dijametra i respiratorne kolapsibilnosti VCI.

VCI-dijametar (mm)	Respiratorna kolapsibilnost (%)	RAP (mmHg)
<15	100	<5
15-21	>50	5-10
15-21	<50	10-15
>21	>50	15-20
>21	0	>20

Trikuspidna regurgitacija

Minimalna trikuspidna regurgitacija se smatra normalnom i prisutna je kod gotovo svih osoba. Međutim, kada postane umerenog ili teškog stepena predstavlja patološki nalaz i često je povezana sa poremećajem morfologije i funkcije desne komore. Veoma važno u praćenju i lečenju bolesti desnog srca je stepenovanje trikuspidne regurgitacije (obično semikvantitativno prema površini regurgitacionog mlaza i širini „vene contracta-e“) i određivanje tipa regurgitacije (funkcionalni ili organski)(34).

Procena sistolnog pritiska plućne arterije

CWD signal trikuspidne regurgitacije se najčešće koristi za procenu sistolnog pritiska plućne arterije (SPAP). Potrebno je odrediti maksimalnu brzinu trikuspidne regurgitacije (TRVmax) i pomoću nje izračunati gradijent pritiska između DK i DP (prema modifikovanoj Bernoulli-jevoj jednačini $4 \times \text{TRVmax}^2$). Dodavanjem procenjenog pritiska u DP, na ranije opisan način, dolazimo do vrednosti SPAP. Potrebno je naznačiti da je SPAP, meren preko maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije, samo procenjena, a ne precizna vrednost. SPAP odgovara RVSP-u ukoliko nema opstrukcije na nivou RVOT-a, pulmonalne valvule ili sistema plućne arterije. Poteškoće u proceni trikuspidne regurgitacije su često uzrokovane lošim ultrazvučnim signalom i u tim slučajevima se pokušavaju pronaći indirektni znaci povišenog SPAP. Kod teške PH, ehokardiografija nije pouzdan metod za merenje SPAP. Prema poslednjim preporukama, u odnosu na TRVmax i SPAP se procenjuje verovatnoća postojanja PH (Tabela 8)(36,37).

$$\text{SPAP} = \text{RVSP} = 4 \times \text{TRVmax}^2 + \text{RAP}$$

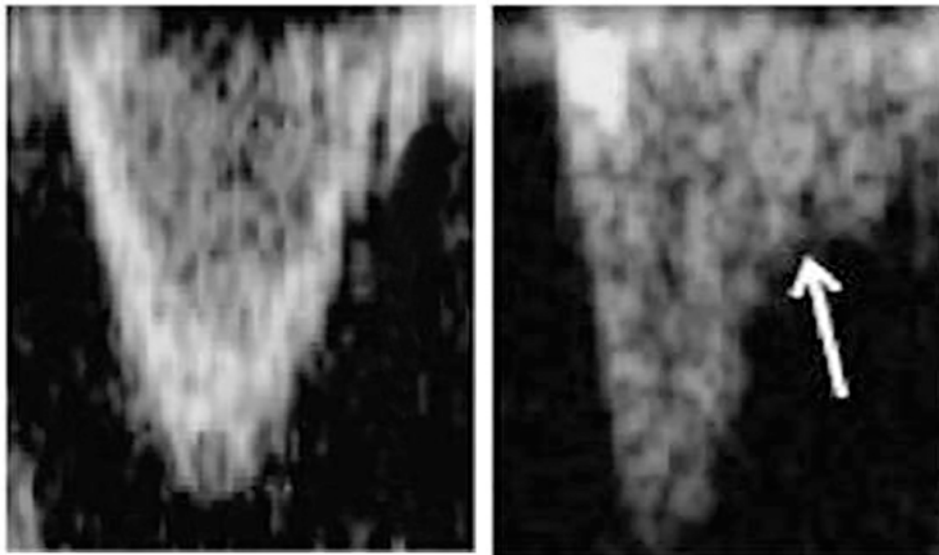
Tabela 8. Ehokardiografska procena PH (36).

Ehokardiografska procena PH		Nivo dokaza	
Mala verovatnoća PH	TRVmax ≤ 2,8 m/s, SPAP ≤ 36 mmHg, bez pratećih eho parametara koji ukazuju na PH	I	B
Moguća PH	TRVmax ≤ 2,8 m/s, SPAP ≤ 36 mmHg, ali sa pratećim eho parametrima koji ukazuju na PH	IIa	C
	TRVmax 2,9-3,4 m/s, SPAP = 37-50 mmHg, sa ili bez pratećih eho parametara koji ukazuju na PH	IIa	C
Verovatna PH	TRVmax > 3,4 m/s, SPAP > 50 mmHg, sa pratećim eho parametrima koji ukazuju na PH	III	C

Vreme akceleracije pulmonalne valvule

Drugi način za procenu SPAP je preko vremena akceleracije sistolnog pulmonalnog signala dobijenog PWD na nivou pulmonalne valvule (PVAcT). Merenje PVAcT se koristi kada signal trikuspidne regurgitacije nije pouzdan ili se ne može dobiti, a vrednosti <105 ms se smatraju patološkim i ukazuju na PH.

Ostali ehokardiografski parametri koji mogu ukazivati na PH i koje je bolje koristiti zajedno sa ostalim parametrima za procenu SPAP su: indeksiran volumen DP (RAVS indeks) >34 ml/m² za muškarce i >27 ml/m² za žene i indeks ekscentričnosti (end-sistolni ili end-dijastolni)(IE) >1 (36). Treba napomenuti da PWD signal pulmonalne valvule može ukazati na tip PH. Pojava zupca (eng. notch) u descendentnom delu sistolnog signala PV je tipično za PH uzrokovanu plućnom vaskularnom bolešću (prekapilarna PH). (Slika 14)(58).



Slika 14. “Notching“ (strelica) PWD signala pulmonalne valvule; znak prekapilarne PH (38).

1.3. DEFINISANJE I OPIS PREDMETA ISTRAŽIVANJA

Značaj DK kao odrednice kliničkih simptoma, kapaciteta fizičke aktivnosti, perioperativnog preživljavanja i postoperativnog ishoda je dugo bio potcenjen. Danas postoje podaci da parametri funkcije desne komore imaju prediktivnu vrednost za buduće značajne neželjene kardijalne događaje i prognozu bolesnika sa HFrEF (59). Postavlja se pitanje, koji su to parametri koji bi najbolje kvantifikovali sniženu funkciju DK i bili prediktori budućih neželjenih kardijalnih događaja.

Precizna procena funkcije DK 2DE se pokazala kao veliki izazov kako zbog retrosternalne pozicije DK tako i zbog njene kompleksne geometrije. Ulazni i izlazni trakt DK se nalaze u različitim ravnima preseka te se teško mogu istovremeno predstaviti. Izrazita trabekuliranost građe takođe otežava ispitivanje. Uprkos izazovima, 2DE je i dalje najdostupnija, najlakše izvodljiva i bezbedna dijagnostička metoda, pristupačna i pored postelje bolesnika sa uznapređovalom SS (60). Američko udruženje za ehokardiografiju, podržano od strane Evropskog udruženja za ehokardiografiju je izdalo vodič za objektivnu kvantitativnu procenu sistolne i dijastolne funkcije DK (61).

Predmet ovog istraživanja je bila procena prediktivne vrednosti 2D ehokardiografskih parametara morfologije i funkcije desne komore za pojavu velikih neželjenih kardijalnih događaja tokom jednogodišnjeg praćenja, kod bolesnika sa HFrEF, NYHA funkcionalne klase ≥ 2 .

1.3.1. PREGLED TRENUTNO VAŽEĆIH STAVOVA I SHVATANJA U LITERATURI U PODRUČJU ISTRAŽIVANJA SA NAVODOM LITERATURE KOJA JE KONSULTOVANA:

I pored napretka u dijagnostici i terapiji bolesnika sa HFrEF, oni i dalje imaju lošu prognozu. Identifikacija parametara, koji imaju sposobnost da predvide visokorizične bolesnike za buduće neželjene kardijalne događaje, mogu dovesti do prilagođavanja terapijskog pristupa, koji bi vodio unapređenju preživljavanja bolesnika (62).

Nekoliko ehokardiografskih parametara funkcije desne komore se izdvojilo kao mogući pouzdani pokazatelji za otkrivanje bolesnika sa SS i povišenim rizikom za pojavu neželjenih kardijalnih događaja. To su uglavnom ehokardiografski parametri sistolne funkcije DK:

- TAPSE - amplituda sistolne ekscurzije ravni trikuspidnog anulusa
- TAs' - maksimalna sistolna brzina trikuspidnog anulusa
- FAC - frakcija promene površine DK tokom sistole i dijastole
- TAs'INT - integral sistolnih brzina trikuspidnog anulusa

Još uvek se diskutuje o tome koji je najbolji ehokardiografski parametar za predviđanje ishoda bolesnika sa srčanom slabošću (60,61,63). Khaled je, ispitujući ehokardiografske parametre sistolne funkcije DK i njihov prognostički značaj u predviđanju pojave značajnijih neželjenih kardijalnih događaja, kod bolesnika sa HFrEF i NYHA klasom >2 , dobio granične vrednosti za FAC 30%, TAPSE 15,5 mm, TAs' 10,0 cm/ s i TAs-INT 2, 4 cm. Pri tome se TAs' pokazala kao nezavisni prediktor nepovoljnog ishoda u poređenju sa drugim ehokardiografskim parametrima sistolne funkcije DK (FAC, TAPSE i TAs-INT) (64). Utvrđeno je da je smanjena sistolna funkcija DK snažan prediktor mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika sa HFrEF uzrokovanom ishemijskom ili idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom (60-64). Međutim, malo se zna o prognostičkom značaju dijastolne disfunkcije DK (65). Prethodni radovi, koji su ispitivali prognostički značaj funkcije leve komore, ubedljivo su pokazali da je kombinacija parametara sistolne i

dijastolne disfunkcije leve komore dala bolju prognostičku informaciju nego samo parametri sistolne disfunkcije (65,66). Može se, analogno sa disfunkcijom LK, očekivati sličan, dodatni, prognostički značaj parametara sistolne i dijastolne disfunkcije DK (62). Ehokardiografski TDI pokreta trikuspidnog anulusa, predstavlja jedinstvenu mogućnost da se veoma brzo i istovremeno odredi i sistolna i dijastolna funkcija DK. Maksimalna sistolna brzina trikuspidnog anulusa TAs' je nezavisan prognostički parametar kod bolesnika sa SS (63). Međutim, kombinacija ovog parametra sa parametrima koji definišu dijastolnu disfunkciju DK, može dati još snažnije prognostičke informacije. Meluzin je u svom istraživanju parametara sistolne i dijastolne funkcije DK, kod bolesnika sa HFrEF i NYHA klasom >2 , pokazao da najsnažniju prediktivnu vrednost za pojavu neželjenih kardijalnih događaja ima kombinacija maksimalne sistolne brzine trikuspidnog anulusa (TAs') i maksimalne rane dijastolne brzine trikuspidnog anulusa (TAe'). Grupa bolesnika sa $TAs' \geq 10,8$ cm/s i $TAe' \geq 8,9$ cm/s je imala odličnu prognozu, dok se pokazalo da grupa bolesnika sa $TAs' < 10,8$ cm/s i $TAe' < 8,9$ cm/s ima veoma visok rizik za pojavu nepovoljnih kardijalnih događaja ($p < 0,001$) (62). Tokom tih studija nije pokazano da postoji signifikantno značajna razlika, u dobijenim parametrima koji najbolje predviđaju neželjene kardijalne događaje u odnosu na grupu ishemijske kardiomiopatije i neishemijske dilatativne kardiomiopatije (60,62,64).

Svi ovi parametri mogu biti rutinski procenjivani tokom ehokardiografskog pregleda (21, 67).

1.3.2. OBRAZLOŽENJE O POTREBAMA ISTRAŽIVANJA

Danas postoje podaci da, pored određenih **demografskih parametara** (dob, pol...), **kliničkih** (sistolni arterijski pritisak, srčana frekvencija, NYHA klasa, kongestija pluća...), **laboratorijskih** (klirens kreatinina, hemoglobin, aspartat amino transferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), natriuretski peptid NT proBNP...) i **ehokardiografskih parametara funkcije leve komore (LVEF), ehokardiografski parametri funkcije desne komore** imaju prediktivnu vrednost za buduće neželjene kardijalne događaje i prognozu bolesnika sa HFrEF (59-63,66-68). Kombinacija parametara koji imaju najbolju prediktivnu vrednost pomaže u formiranju skorova rizika pacijenata sa SS u cilju prilagođavanja terapijskog pristupa, poboljšanja kvaliteta života i prognoze ovih pacijenata (68).

2. CILJEVI RADA

1. Utvrditi prediktivni značaj pojedinih ehokardiografskih parametara funkcije DK za pojavu velikih neželjenih kardijalnih događaja unutar godinu dana, kod bolesnika sa HFrEF i NYHA klasom ≥ 2 . Tom prilikom će biti procenjene i najbolje granične vrednosti eho-parametara DK za predviđanje jednogodišnjeg neželjenog ishoda.
2. Utvrditi prediktivni značaj kombinacije ehokardiografskih parametara funkcije DK za pojavu velikih neželjenih kardijalnih događaja unutar godinu dan, kod bolesnika sa HFrEF i NYHA klasom ≥ 2 . Tom prilikom će biti procenjene i najbolje granične vrednosti kombinovanih eho-parametara DK za predviđanje jednogodišnjeg neželjenog ishoda.

3. HIPOTEZE

1. Ehokardiografski parametar sistolne funkcije desne komore TAs' je prediktor neželjenih kardijalnih događaja unutar godinu dana kod bolesnika sa HFrEF i NYHA klasom ≥ 2 .
2. Kombinacija ehokardiografskih parametara sistolne i dijastolne funkcije desne komore TAs' i TAe' ima bolju prediktivnu vrednost za pojavu neželjenih kardijalnih događaja unutar godinu dana, kod bolesnika sa HFrEF i NYHA klasom ≥ 2 , od pojedinačnog parametra sistolne funkcije.

4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. KONCEPCIJA STUDIJE

Istraživanje je koncipirano kao prospektivna studija u trajanju od dve godine. U studiju su uključeni bolesnici sa HFrEF hospitalizovani zbog simptoma i znakova srčane slabosti NYHA funkcionalne klase ≥ 2 . Svim bolesnicima je uzeta anamneza, urađen klinički pregled, elektrokardiografski zapis, transtorakalni ehokardiografski (TTE) pregled i laboratorijske analize. Pacijenti su nakon toga praćeni godinu dana u cilju registrovanja velikih, neželjenih kardijalnih događaja (MACE) (kardijalne smrti, smrtni zbog nekardijalnih uzroka, rehospitalizacije zbog akutizacije hronične srčane slabosti, infarkta srca, malignih ventrikularnih poremećaja ritma i šloga). Registrovan je vremenski interval kada se desio prvi MACE u odnosu na momenat uključivanja u studiju.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV) i od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Novi Sad. Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak za učešće u istraživanju.

4.2. NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA

4.2.1. ISPITIVANA GRUPA PACIJENATA

Praćenje pojave MACE unutar godinu dana je sprovedeno:

- kontrolnim pregledima bolesnika,
- uvidom u bazu podataka informacionog sistema Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine - Bolničko epidemiološko informacioni sistem (BEIS)
- telefonskim kontaktom

Nakon godinu dana izdvojena je grupa bolesnika kod koje je registrovan MACE. Ova grupa bolesnika predstavlja ispitivanu grupu.

4.2.2. KRITERIJUMI ZA ULAZAK U STUDIJU

- Ispitanici stariji od 18 godina, koji su hospitalizovani na IKVBV sa simptomima i znacima HFrEF, NYHA klase ≥ 2 , sa ishemijskom kardiomiopatijom (ICMP) ili dilatativnom kardiomiopatijom (DCMP).
- ICMP se utvrđuje na osnovu anamnestičkih podataka, ranije medicinske dokumentacije ili podataka iz BEIS-a o postojanju signifikantne koronarne bolesti. Koronarna bolest podrazumeva ranije preboleli infarkt miokarda, hiruršku revaskularizaciju miokarda, perkutanu koronarnu intervenciju, ehokardiografski nalaz ispada segmentne kinetike koji ukazuje na ishemijsku etiologiju ili na osnovu koronarografskog nalaza. Koronarografski nalaz koji ukazuje na signifikantnu koronarnu bolest podrazumeva postojanjem stenozе $\geq 50\%$ na epikardijalnim koronarnim arterijama. Koronarografija ne mora biti urađena u indeksnoj hospitalizaciji (69,70).
- DCMP se utvrđuje na osnovu ehokardiografskog nalaza dilatiranih endokavitarnih dimenzija leve komore, indeksiranih prema površini tela (BSA) u odnosu na pol (37), kao i koronarografskog nalaza koji bi isključio postojanje stenozа $\geq 50\%$ na epikardijalnim koronarnim arterijama u momentu dijagnostikvanja DCMP.
- Potpisan Informisani pristanak bolesnika za dobrovoljno učešće u istraživanju.

4.2.3. KRITERIJUMI ZA NEUKLJUČENJE U STUDIJU

- Akutni koronarni događaj tokom indeksne hospitalizacije ili unutar šest meseci pre indeksne hospitalizacije. Akutni koronarni događaj tokom indeksne hospitalizacije je potvrđen na osnovu kliničke slike, EKG promena, biohemijskih markera nekroze miokarda i ehokardiografskog nalaza (71,72).
- Valvularna bolest teškog stepena po ehokardiografskim preporukama, osim funkcionalne mitralne i trikuspidne regurgitacije teškog stepena koje su posledica remodelovanja srčanih struktura u sklopu dilatativne kardiomiopatije (73,74).
- Biološka ili mehanička veštačka mitralna i/ili aortna valvula.
- 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 (73). Pacijentki kod kojih postoji neki od navedenih poremećaja sprovođenja ali ne uzrokuje izražene paradokсне pokrete interventrikularnog septuma su uključeni u studiju.
- Loša ehokardiografska vizuelizacija koja značajno tehnički otežava pregled i uzrokuje nepreciznost merenja.
- Perikardni izliv uz slobodni zid DK i DP koji kompromituje funkciju desnog srca.
- Opstruktivne bolesti pluća koja zahtevaju permanentnu dezopstruktivnu terapiju.

4.3. ANALIZIRANI PARAMETRI

4.3.1. KLINIČKO PRAĆENJE

Prilikom uključivanja bolesnika u istraživanje uzeti su anamnestičkih podaci, urađen je klinički pregled, elektrokardiogram (EKG), laboratorijske analize i nakon inicijalne stabilizacije trenstorakalni ehokardiografski pregled (TTE). Prikupljeni podaci uneti su u već postojeću jedinstvenu elektronsku bazu podataka BEIS, IKVB Vojvodine.

4.3.2. ANAMNESTIČKI PODACI

Anamnestički su dobijeni podaci o godinama života, vremenu pojave prvih simptoma i znakova srčane slabosti, postojanju faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija (HTA), šećerna bolest (DM), hiperlipoproteinemija (HLP), pušački staž). Podatke o ranijim kardiovaskularnim bolestima (infarkt srca, hirurška revaskularizacija srca, ranija perkutana koronarna intervencija, druge kardiohirurške operacije, implantiran kardioverter defibrilator). Podatke o drugim značajnim komorbiditetima (cerebrovaskularni inzult, hronična bubrežna slabost, anemija, periferna arterijska bolest, insuficijencija jetre, bolesti štitne žlezde, maligne bolesti...itd).

4.3.3. FIZIKALNI PREGLED

- određivanje telesne mase (TM u kg) i telesne visine (TV u cm); prema metričkom sistemu.
- indeks telesne mase (BMI- body mass index) i indeks telesne površine (BSA- body surface area). BMI je računat kao odnos telesne težine i kvadrata visine u kg/m², a BSA pomoću online kalkulatora po Mosteller-ovoj formuli (<https://patient.info/doctor/body-surface-area-calculator-mosteller>):
- $BSA (m^2) = (TV (cm) \times TM (kg)/3600)^{1/2}$
- arterijski krvni pritisak (mmHg): sistolni krvni pritisak (SBP), dijastolni krvni pritisak.
- (DBP)
- srčana frekvenca (SF- broj otkucaja/min).
- „Jung varijabla“ je računata prema formuli:

$$Jung\ varijabla = \frac{Sistolni\ krvni\ pritisak\ (mmHg)}{Srčana\ frekvencija\ \left(\frac{udar}{min}\right) \times Životno\ doba\ (broj\ godina)} \times 100$$

- stepen srčane slabosti određen je pomoću NYHA klasifikacije.
- Urađen je rutinski fizikalni pregled uz poseban osvrt na prisustvo znakova srčane slabosti: kongestije pluća, hepatomegalije, nabreklih vratnih vena, pretibijalnih edema, pleuralnih izliva, ascites...

4.3.4. ELEKTROKARDIOGRAM

Svakom bolesniku snimljen je i EKG koji je omogućio uvid u trenutnu vrednost srčane frekvence, postojanje znakova ishemije miokarda, poremećaja ritma i provođenja.

4.3.5. LABORATORIJSKE ANALIZE

Urađene su laboratorijske analize kompletne krvne slike: (eritrociti (Erc), hemoglobin (Hgb), leukociti (Le), trombociti (Trc)); elektrolita: natrijuma (Na), kalijuma (K); šećera u krvi (ŠUK); acidum urikum; uree; kreatinina; klirenska kreatinina koji je računat preko MDRD formule pomoću online kalkulatora*, ukupnog bilirubina, AST, ALT, NT proBNP. Signifikantno povišene vrednosti markera nekroze miokarda su bili isključujući faktor.

* Kalkulator kl. kreatinina prema MDRD formuli - http://nephron.org/mdrd_gfr_si

4.3.6. EHOKARDIOGRAFSKI PREGLED

Kod svih bolesnika urađen je 2DE, koji je uključivao B mod, M mod, color Doppler, pulsni Doppler (PWC), kontinualni Doppler (CWD) i tkivni Doppler (TDI). Pregled je rađen u Kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Instituta za KVB Vojvodine na ehokardiografskom aparatu „GE Vivid 9XD“ ili „GE Vivid 9“, sektroskom sondom M5S. Snimana su uvek tri srčana ciklusa, a u slučaju postojanja apsolutne aritmije, deset srčanih ciklusa. Nakon završenog pregleda, snimak je čuvan u radnoj stanici „Echo-pack“ zbog dalje analize. Ultrazvučni pregled srca urađen je nakon inicijalne stabilizacije bolesnika koja je podrazumevala da pacijent ne zahteva bilo koji oblik mehaničke ventilacije i mehaničke cirkulatorne potpore ili kontinuiranu ino-vazopresornu terapiju. Svakom bolesniku postavljene su i elektrode za kontinuirano praćenje EKG u toku pregleda, te su vrednosti srčane frekvence automatski ukalkulisane u parametre koji se dobijaju matematičkim putem, a koji u formuli sadrže vrednost srčane frekvence. Isto se odnosi i na vrednosti telesne težine i visine, tj. površine tela (BSA) u odnosu na koju su kalkulisane indeksne vrednosti pojedinih parametara.

Određivani su parametri morfologije, geometrije i funkcije desne i leve komore, volumeni desne i leve pretkomore i procene pritisaka.

Sva merenja i izračunavanja su rađena prema preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (*American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*) (AHA i ESC) (37,74-76)

4.3.6.1. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI DESNE KOMORE

Parametri morfologije desne komore

- Parametri morfologije desne komore: End-dijastolni dijametri desne komore u A4CH:
- **RV** (mm) – dijametar desne komore meren u PLAX, n.v.20-30 mm.
- **RV1** (mm) - poprečni dijametar u bazalnim segmentima, normalne vrednosti, n.v. 25-41 mm.
- **RV2** (mm) - poprečni dijametar u medijalnim segmentima, n.v. 19-35 mm.
- **RV3** (mm) - uzdužni dijametar od nivoa trikuspidnog anulusa do vrha DK, n.v. 59-83 mm.

End-dijastolni dijametri desne komore u PSAX na nivou velikih krvnih sudova:

- **RVOT1** (mm) - dijametar izlaznog trakta desne komore u nivou aortne valvule meren u PSAX na nivou velikih krvnih sudova, n.v. 20-30 mm.
- **RVOT2** (mm) - dijametar izlaznog trakta desne komore iznad pulmonalne valvule meren u PSAX na nivou velikih krvnih sudova, n.v. 17-27 mm.
- Njihove indksirane vrednosti u odnosu na BSA:
- **RV1 index**=RV1/BSA (mm/m²)
- **RV2 index**=RV2/BSA (mm/m²)
- **RV3 index**=RV3/BSA (mm/m²)
- **RVOT1 index**= RVOT1/BSA (mm/m²)
- **RVOT2 index**= RVOT2/BSA (mm/m²)
- **IE** - indeks ekscentričnosti u dijastoli meren u PSAX preseku u nivou papilarnih mišića. Predstavlja odnosu anteroposteriornog i septolateralnog dijametra LK, n.v. <1,0.
- **Debljina zida DK** (mm) - merena je debljina slobodnog zida DK u subksifoidnog uzdužnom preseku, n.v 1-5 mm.

PARAMETRI SISITOLNE FUNKCIJE DESNE KOMORE

- **TAPSE** (mm) - amplituda sistolne ekscurzije ravni trikuspidnog anulusa. Merena je M modom uz postavljanje uzorka (eng. „semple volumen“) na lateralni deo trikuspidnog anulusa u A4CH uz korekciju ugla, n.v.>17 mm.
- **TAs'** (cm/s) - maksimalna sistolne brzine trikuspidnog anulusa merena TDI na lateralnom delu trikuspidnog anulusa u A4CH uz korekciju ugla, n.v. >10 cm/s.
- **FAC** (%) - Frakcija promene površine desne komore tokom sistole i dijastole. Merena je iz modifikvnog preseka za desnu komoru A4CH u end-dijastoli i end-sistoli. Izračunata prema formuli $FAC = \frac{EDARV - ESARV}{EDARV} \times 100$ (%). Vrednosti: n.v. 35-60%, blago snižen 25-34%, umereno snižen 18-24%, snižen teškog stepena $\leq 17\%$.
- **TAs'-INT** (mm) - integral brzina sistolnog talasa trikuspidnog anulusa, merena TDI na lateralnom delu trikuspidnog anulusa iz A4CH, uz korekciju ugla. Ovaj parametar nije uvršten u zvanične preporuke i nema preporučenu graničnu vrednost.
- **RV Tei indeks** - parametar globalne funkcije desne komore, n.v. >0,43. Računat je po PWD formuli:
 - $RV\ Tei\ index = (a-b)/b$

gde je **a** – vremenski interval od kraja dijastolnog protoka nad TV prvog ciklusa do početka dijastolnog protoka nad TV drugog ciklusa, dobijen PW Doppler-om pozicioniranim na vrhovima kuspisa TV u A4CH.

b=RVET– ejkciono vreme DK, tj. vremenski interval istiskivanja krvi iz desne komore, takođe dobijen PW Doppler-om izlaznog trakta desne komore iznad pulmonalne valvule u PSSAX u nivou velikih krvnih sudova (slika 10).

Parametri dijastolne funkcije desne komore

Mereni PWD nad vrhovima kuspisa TV u dijastoli i TDI na lateralnom delu trikuspidnog anulusa iz A4CH ili iz nekog drugog modifikovanog preseka, iz kog se dobijao dobar signal TR, ukoliko iz A4CH nije bio adekvatan.

- **TVE** (cm/s) – maksimalna brzina ranog punjenja DK
- **TVA** (cm/s) - maksimalna brzina kasnog pretkomorskog doprinosa punjenja DK
- **TV E/A** – odnos TVE/TVA n.v.>0,8 ili <2,1
- **TV DT** (ms) - deceleraciono vreme TVE talasa, n.v. >120 ili <241 ms
- **TAe'**(cm/s) - maksimalna rana dijastolna brzina trikuspidnog anulusa merena TDI na lateralnom delu trikuspidnog anulusa iz A4CH, uz korekciju ugla.
- **TV E/e'** – odnos TVE/TAe', n.v. < 6

Ostali parametri važni za procenu desne komore

- **TR** - Trikuspidalna regurgitacija: semikvantitativnom metodom je određivana blaga, umerena i teška TR, prema veličini vene kontrakte i veličine konvergentnog mlaza.
- **TR Vmax** (m/s) - maksimalna brzina signala trikuspidne regurgitacije, merena CWD nad TV iz A4CH, n.v. $\leq 2,8$ m/s.
- **RVSP** (mmHg) - sistolni pritisak desne komore prema formuli $RVSP=4 \times TRV_{max}^2 + RAP$, gde je RAP korigovan u odnosun na dimenziju VCI i njenu respiratornu klapsibilnost, n.v. do 36 mmHg.
- **VCI** (mm) - dimenzije vene cave inferior merene M modom iz subksifoidnog, uzdužnog preseka n.v. < 17 mm, inspiratorne kolapsibilnosti n.v. $\geq 50\%$.
- **PVAcT** (ms) - akceleraciono vreme sistolnog talasa plućne arterije. Mereno PWD na nivou PV u PSAX na nivou velikih krvnih sudova, n.v. > 130 ms, granične vrednosti 100-130 ms, umereno snižene 80-100 ms, značajno snižene < 80 ms.
- **Perikardni izliv** registrovan uz slobodan zid DK posmatran iz uzdužnog subksifoidnog preseka.
- **RAVs** (ml) - end-sistolni volumen desne pretkomore meren je u A4CH i A2CH preseku modifikovanom prema desnoj komori i izračunata je srednja vrednost, a zatim je indeksiran prema BSA.
- **RAVs index** = $RAVs/BSA$ (ml/m²)

Kombinovani parametri desne komore

- **TAPSE/RVSP** (mm/mmHg) - količnik sistolnog parametra TAPSE i parametra opterećenje desne komore RVSP merenih na gore opisan način.
- **TAs'x100/RVSP** (cm/s/mmHg) - količnik sistolnog parametra TAs' i parametra opterećenje desne komore RVSP merenih na gore opisan način – **nije ranije opisan u literaturi.**
- **TAs'/PVAcT** (cm/s² x 1000) - količnik sistolnog parametra TAs' i parametra opterećenje desne komore PVAcT merenih na gore opisan način - **nije ranije opisan u literaturi.**
- **TAs'xTAe'** - proizvod sistolnog parametra TAs' i dijastolnog parametra TAe' merenih na gore opisan način - **nije ranije opisan u literaturi.**
- **RVb/LVb** – količnik dijametara desne i leve komore merenih u bazalnim segmentima u A4CH.

4.3.7. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI LEVE KOMORE

Parametri morfologije leve komore

Parametri morfologije leve komore u PLAX:

- **LVIDs** (cm) - end-sistolni dijametar LK
- **LVIDd** (cm) - end-dijastolni dijametar LK

Njihove indeksirane vrednosti u odnosu na BSA:

- **LVIDs index**=LVIDs/BSA (cm/m²)
- **LVIDd index**=LVIDd/BSA (cm/m²)

Debljina zidova u PLAX:

- **IVSd** (cm) - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli.
- **PLWd** (cm) - debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli

Masa miokarda leve komore je merena u PSAX na nivou papilarnih mišića i kalkulisana po Devereux formuli, koja je instalirana u softverskom sistemu ehokardiografskog aparata:

$$LV_{mass} = 0,8x (1,04x ((LVIDd + IVSd + PLWd)x3 - LVIDdx3) + 0,6.$$

- **LVM** (gr) – masa LK

Zatim je indeksirana prema površini tela:

- **LVMi** (g/m²) – indeks mase LK = LVM/BSA

Indeks sferičnosti (**SI**) izračunavan je prema formuli:

- **SI** = (LV maior – LV minor)/LV maior x 100 (%)

gde je LV maior dugačka osovina leve komore, a LV minor kratka osovina leve komore merena u A4CH.

Volumeni LK mereni u A4CH i A2CH, a zatim je uzimana njihova srednja vrednost.

- **EDVLV** (ml) - end-dijastolni volumen LK
- **ESVLV** (ml) - end-sistolni volumen LK

Ove vrednosti su indeksirana prema BSA.

- **EDVLV index**=LVEDV/BSA (ml/m²)
- **ESVLV index**=LVESV/BSA (ml/m²)

Parametri sistolne funkcije

- **LVEF** – istisna frakcija LK je merena i računata po Simpsonovoj metodi gde su volumeni računati na gore opisan način iz A4CH i A2CH :

EF=((EDVLV-ESVLV)/EDVLV) x100%; normalne vrednosti su od 54-74%, blago snižena 41%-53% i umereno snižena 30-40%, teško snižena <30%.

- **MAPSE** (mm) - amplituda sistolne ekscurzije ravni mitralnog anulusa. Merena je M modom uz postavljanje uzorka (eng. „semple volumen“) na lateralni i septalni deo mitralnog anulusa u A4CH uz korekciju ugla, i uzeta je prosečna vrednost.
- **LV Tei indeks** - parametar globalne funkcije LK računat po PWD formuli:

$$\text{LV Tei index} = (a-b)/b$$

gde je **a** – vremenski interval od kraja do početka mitralnog protoka dobijen PW Doppler-om pozicioniranim na vrhovima mitralnih kuspisa u A4CH ,

b=ET– vreme eejkcije („istiskivanja“ krvi) leve komore, tj. vremenski interval od početka do kraja istiskivanja krvi leve komore, takođe dobijen PW Doppler-om izlaznog trakta leve komore u apikalnoj A5CH.

Parametri dijastolne funkcije

Dijastolna funkcija evaluirana je prema preporukama Evropskog i Američkog urduženja za ehokardiografiju (EAE i ASE) (76).

Parametri transmitralnog protoka određivani su na A4CH preseku pulsним PWD-om postavljenim na vrhove kuspisa mitralne valvule (MV) :

- **MVE** (cm/s) – maksimalna brzina ranog punjenja LK
- **MVA** (cm/s) - maksimalna brzina kasnog pretkomorskog doprinosa punjenja LK
- **MV E/A** – odnos MVE/MVA
- **MV DT** (ms) - deceleraciono vreme MVE talasa

- **MA e's** (cm/s) - rana dijastolna brzina septalnog dela mitralnog anulusa merena TDI iz A4CH, uz korekciju ugla.
- **MA e'l** (cm/s) - rana dijastolna brzina lateralnog dela mitralnog anulusa merena TDI iz A4CH, uz korekciju ugla.
- **MA e'Avg** (cm/s) – prosečna dijastolna brzina lateralnog i septalnog dela mitralnog anulusa
- **MV E/e'** – odnos TVE/TAe'

Dimenzija i volumen leve pretkomore

- **LA** (cm) - antero-posteriorni dijametar leve pretkomore meren u PLAX.
- **LAVs** (ml)- end-sistolni volumen leve pretkomore meren je u A4CH i A2CH preseku i izračunata je srednja vrednost, a zatim je indeksiran prema BSA.
- **LAVs index** = LAVs/BSA (ml/m²)
- **MR** - mitralna regurgitacija : semikvantitativnom metodom je određivana blaga, umerena i teška MR, prema veličini vene kontrakte i veličine konvergentnog mlaza.

4.4. VELIKI NEŽELJENI KARDIJALNI DOGAĐAJI - MACE

Tokom istraživanja u trajanju od godinu dana, pratili su se veliki neželjeni kardijalni događaji – MACE: smrtni ishod zbog kardijalnog događaja ili nekog drugog nekardijalnog uzroka pri čemu je iznenadna smrt bez obdukcionog nalaza se smatra iznenadnom srčanom smrću. Rehospitalizacije ispitanika zbog pogoršanja srčane slabosti, infarkta ili reinfarkta miokarda, nestabilne angine pektoris, apsolute aritmije nekontrolisane srčane frekvence koja je morala hospitalno da se zbrine i malignih ventrikularnih poremećaja ritma (ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija).

5. MESTO ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

6. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prilikom statističke obrade podataka, računate su deskriptivne statistike: frekvencije, prosečna vrednost, standardna devijacija, minimum, maksimum, procenti. Podaci su predstavljeni pomoću tabela, a grafički pomoću stubičastih dijagrama. Normalnost raspodele je testirana Kolmogorov Smirnov testom. Za utvrđivanje razlika između raspodela pojedinih parametara za grupe sa MACE i bez MACE korišćen je Studentov t-test, za promenljive koje imaju normalnu raspodelu. Za promenljive koje nisu normalno raspoređene korišćen je Mann-Whitney test. Za utvrđivanje razlika između učestanosti pojedinih parametara za grupe sa MACE i bez MACE korišćen je hi-kvadrat test i Fisherov egzaktni test. U cilju ispitivanja povezanosti vremena do pojave MACE i različitih parametara, odnosno radi generisanja adekvatnih statističkih modela, korišćena je univarijantna i multivarijantna Cox regresiona analiza. Računat je hazard odnos, HR i odgovarajući interval poverenja. Konstruisane su Kaplan-Meier-ove krive za poređenje vremena preživljavanja za različite nivoe posmatranih parametara. Razlike su testirane Log Rank testom. Za utvrđivanje graničnih vrednosti posmatranih parametara kao testa za predviđanje pojave MACE, konstruisane su ROC krive i računata površina ispod ROC krive. Kao granične vrednosti uzeta je vrednost koja maksimizira specifičnost i senzitivnost testa. Za formiranje modela za predviđanje pojave MACE u zavisnosti od pojedinih parametara, korišćena je logistička regresija. Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 smatraju se kao statistički značajne.

U cilju bolje preglednosti i sistematičnosti ispitivani parametri su podeljeni u tri grupe:

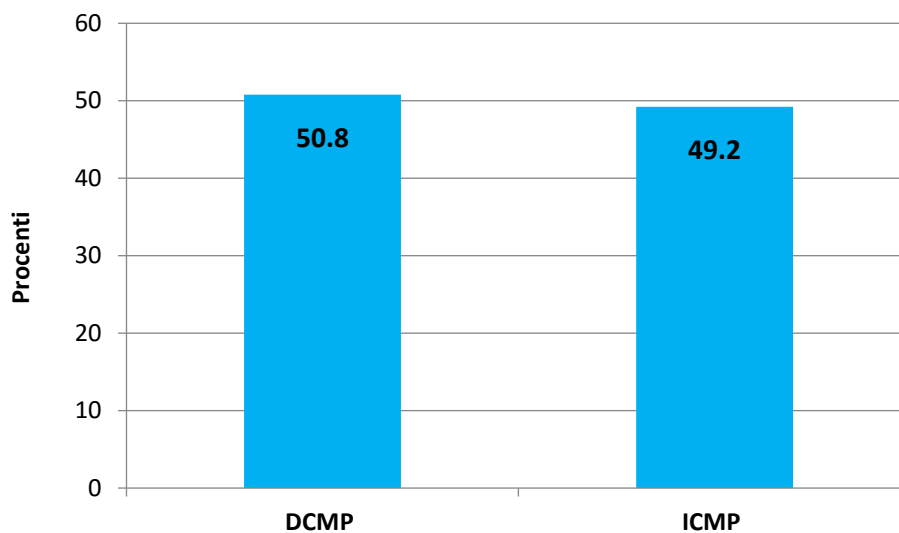
1. **Grupa I** : Parametri koji opisuju demografske karakteristike, faktore rizika, udružene bolesti i KV intervencije, fizikalni nalaz, laboratorijske i elektrokardiografske karakteristike.
2. **Grupa II** : Ehokardiografski parametri leve komore.
3. **Grupa III**: Ehokardiografski parametri desne komore, grupa koja je najdetaljnije ispitivana, raščlanjena u pet podgrupa, jer je ona fokus ovog istraživanja.

U cilju iznalaženja parametara koji su najsnažniji prediktori jednogodišnjeg MACE, višestrukom Cox regresionom analizom su ispitivani parametri koji su se, po grupama, Cox regresionim analizama izdvojili kao statistički značajni.

Za statističku obradu podataka su korišćeni Microsoft Excel 2007 i statistički paket Statistika 13.3.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), za koji postoji univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

7. REZULTATI

U ispitivanje je uključen 191 pacijent, koji su hospitalizovani na IKV BV u periodu od juna 2016. do marta 2018. godine, zbog HFrEF. Prosečna životna dob bolesnika je $62,28 \pm 12,79$ godina. Od ukupnog broja bolesnika, neishemijsku DCMP je imalo 97 (50,8%), dok je ICMP imalo 94 (49,2%) pacijenata (grafik 3).



Grafik 3. Distribucija po tipu CMP

Tokom perioda praćenja, 111 (58,1%) pacijenata je imalo MACE. Nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti pojave MACE kod pacijenata sa ishemijskom u odnosu na neishemijsku CMP (61,70 % vs 47,74%; $p=0.323$), kao ni statistički značajna razlika za učestalost pojave MACE-a kod pacijenata sa različitom etiologijom neishemijske DCMP ($p=0.714$) (tabela 9).

Tabela 9. Učestalost MACE prema etiologiji neishemijske DCMP

Distribucija DCMP prema etiologiji (%)	N	p
Idiopatska	31 (31,63)	
Hipertenzivna	46 (46,94)	
No compaction	2 (2,04)	
Toksična-hemoterapija, sepsa	7 (7,14)	
Alkoholna	2 (2,04)	
Miokarditis	3 (3,06)	
Tahikardijom uzrokovana	1 (1,02)	
Diabetesmellitus, mikrovaskularna	3 (3,06)	
Ukupno	98 (100)	0,714

Pacijenti su praćeni 340 ± 84 dana u proseku. Prosečno vreme do pojave MACE je iznosilo $110,5 \pm 98,7$ dana.

Ukupno je bilo 34 (30,63%) smrtnih ishoda. Od toga je 30 pacijenata (27,03% u odnosu na ukupni MACE) umrlo zbog kardijalnog razloga ili iznenadne srčane smrti, što iznosi 88,23% od ukupnog broja smrtnih ishoda. Nekardijalni uzrok smrti je registrovan kod 4 pacijenta (3,60% u odnosu na ukupni MACE) što iznosi 11,76% od ukupnog broja umrlih (1 pacijent je umro zbog krvarećeg ulkusa, 2 pacijenta zbog maligne bolesti i 1 pacijent zbog tromboembolije pluća).

Ponovnu hospitalizaciju zbog kardiovaskularnih razloga, unutar godinu dana, imalo je 77 pacijenata (69,37% u odnosu na ukupni MACE).

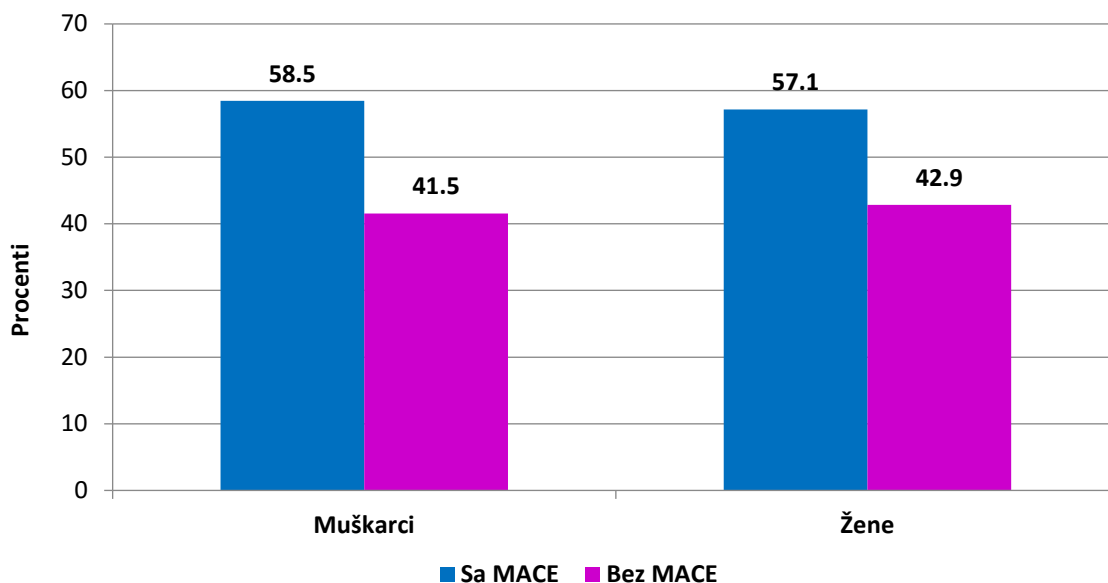
- Zbog akutizacije hronične srčane slabosti je rehospitalizovano 62 pacijenta što čini 80,52% ukupnih rehospitalizacija (55,87% u odnosu na ukupni MACE).
- AIM je bio uzrok 6,5% svih rehospitalizacija (4,5% u odnosu na ukupni MACE).
- CVI je bio uzrok 2,6% svih rehospitalizacija (1,8% u odnosu na ukupni MACE).
- Maligni ventrikularni poremećaji ritma su bili uzrok 3,9% svih rehospitalizacija (2,7% u odnosu na ukupni MACE).
- APNS je bila uzrok 6,5% svih rehospitalizacija (4,5% u odnosu na ukupni MACE).

7.1. GRUPA I: PARAMETARI KOJI OPISUJU DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE, FAKTORE RIZIKA, UDRUŽENE BOLESTI I KV INTERVENCIJE, FIZIKALNI NALAZ, LABORATORIJSKE I ELEKTROKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

7.1.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

7.1.1.1. POLNA STRUKTURA

U ispitivanom uzorku je 142 osobe muškog pola (74.4%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti MACE-a kod pacijenata muškog u odnosu na ženski pol (58,45 vs 57,14%; $p=0.872$) (grafik 4).



Grafik 4. Učestalost MACE prema polu.

Prosečna životna dob pacijenata bila je $62,28 \pm 12,79$ godina. Pacijenti sa MACE-om su u proseku stariji od pacijenata bez MACE, ($65,00 \pm 11,56$ vs $57,92 \pm 13,21$), ova razlika je visoko statistički značajna $p < 0,001^{**}$.

Jednostrukom Cox regresionom analizom dobijeno je da se **povećanjem životne dobi za jednu godinu, rizik pojave MACE povećava za 2.8%** ($p=0.001$, HR=1.028, 95%CI 1,012-1,044).

7.1.2. FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Od faktora rizika, koji su analizirani, utvrđeno je da je hipertenzija značajno češća kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE, $p=0.045^*$ kao i DM, $p=0.026^*$ (tabela 10). Ostali ispitivani faktori rizika se nisu značajno češće javljali u grupi pacijenata sa MACE-om.

Tabela 10. Učestalost MACE u grupi bolesnika sa ispitivanim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti

Faktori rizika	N (%)	Sa MACE N (%)	Bez MACE N (%)	p
Ukupan broj pacijenata	191	111	80	
HTA	140 (73,30)	87 (78,4)	53 (66,25)	0,045*
DM	80 (41,88)	54 (67,5)	26 (32,5)	0,026*
HLP	88 (46,07)	53 (47,75)	35 (43,75)	0,584
gojaznost	53 (27,75)	33 (29,7)	20 (25)	0,471
pušenje	79 (41,36)	44 (39,6)	35 (43,75)	0,569
hereditet	79 (41,36)	50 (45,0)	29 (36,25)	0,223

* statistički značajno

Analizom MACE unutar godinu dana, pomoću jednostruke Cox regresije, utvrđeno je da su bolesnici sa DM imali 59% veći rizik pojave MACE u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali DM, $p=0,014^*$, HR=1,59 (1,09-2,31). Analizom pojedinih tipova DM utvrđeno je da DM tip 2 ima 1,65 puta veći rizik za pojavu MACE ($p=0,015^*$, HR=1,65 (1,11-2,47)), dok

kod pacijenata sa DM tip 1 povezanost sa MACE-om nije statistički značajna ($p=0,148$) (tabela 11).

Ovom analizom nije utvrđena statistički značajna povezanost HTA sa pojavom MACE unutar godinu dana, $p=0,122$.

Tabela 11. Cox regresiona analiza MACE unutar godinu dana u odnosu na DM.

DM po tipu	HR	95 % CI za HR	p
DM tip 2 vs bez DM	1,65	1,105-2,471	0,015*
DM tip 1 vs bez DM	1,54	0,858-2,765	0,148

* statistički značajno

7.1.3. UDRUŽENE BOLESTI I PRETHODNE KARDIOVASKULARNE INTERVENCIJE

Analizom podataka o ranijim bolestima i prethodnim kardiovaskularnim intervencijama, pokazano je da je HBI značajno češća kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE, $p=0,027^*$ uz napomenu da je HOBP bila isključujući faktor u ovom istraživanju. Ostali komorbiditeti i KV intervencije nisu se pokazale statistički češće kod pacijenata sa MACE-om tako da nisu ušli u dalju Cox regresionu analizu (tabela 12).

Tabela 12. Učestalost MACE u grupi bolesnika sa određenim komorbiditetima i prethodnim kardiovaskularnim intervencijama

Komorbiditeti	N (%)	Sa MACE N (%)	Bez MACE N (%)	p
Ukupan broj pacijenata	191	111	80	
IM	40 (20,94)	25 (22,5)	15 (18,8)	0,527
CVI	27 (14,14)	16 (14,4)	11 (13,8)	0,896

HBI	92 (48,17)	61 (55,0)	31 (38,8)	0,027*
POAB	16 (8,38)	10 (9,0)	6 (7,5)	0.153
Bolesti štitne žlezde	34 (17,80)	21 (18,9)	13 (16,3)	0.634
Jetrena slabost	8 (4,19)	5 (4,5)	3 (3,75)	0.085
Maligne bolesti	24 (12,57)	13 (11,7)	11 (13,8)	0,675
anemija	13 (6,81)	8 (7,2)	5 (4,5)	0,400
KV intervencije				
PCI	22 (11,52)	10 (9,0)	12 (15,0)	0,200
CABG	26 (13,61)	18 (16,2)	8 (10,0)	0,216
ICD	22 (11,52)	12 (10,8)	10 (12,5)	0,718

* *statistički značajno*

Analizom MACE unutar godinu dana, primenom jednostruke Cox regresije za parametar HBI utvrđeno je da su bolesnici sa HBI imali 1,6 puta veći rizik za pojavu MACE u poređenju sa bolesnicima koja nisu imali HBI, $p=0,013^*$; HR=1,60 (1.10-2.32).

7.1.4. FIZIKALNI NALAZ

U odnosu na ispitivane parametre fizikalnog nalaza, pacijenti sa MACE-om su imali niže prosečne vrednosti Jung varijable ($2,35\pm 0,7$) u odnosu na pacijent bez MACE ($2,67\pm 0,9$), što je statistički značajno, $p=0,009^*$. Kongestija pluća, nabrekle vene vrata i pretibijalni edemi na prijemu su bili visoko statistički značajno češći kod pacijenata sa MACE-om, $p<0,001^{**}$. Pleuralni izlivi i uvećana jetra na prijemu su bili značajno češći kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE, $p<0,035^*$ za oba parametra, što je pokazano u tabeli 13 i 14.

Tabela 13. Osnovne karakteristike pokazatelja fizikalnog nalaza pri prijemu

Fizikalni nalaz	Prosek ± SD	Prosek ± SD Sa MACE	Prosek ± SD Bez MACE	p
TT	83.13±17,59	84.09±18,51	81.81±15,09	0.662
BMI	27.80±5,05	28.18±5,52	27.29±4,30	0.529
FS	88.65±22,68	87.92±22,74	89.66±22,70	0.820
Sistolni pritisak	124.80±22,56	124.35±23,70	125.41±21,00	0.734
Dijastolni pritisak	77.51±13,38	76.52±13,67	78.86±12,92	0.312
Jung varijabla x 100	2,48±0,8	2,35±0,7	2,67±0,9	0.009*

* *statistički značajno***Tabela 14.** Osnovne karakteristike pokazatelja fizikalnog nalaza pri prijemu

Fizikalni nalaz	N(%)	Sa MACE N (%)	Bez MACE N (%)	p
Ukupan broj pacijenta	191	111	80	
Kongestija pluća	119 (62,30)	86 (77,5)	33 (41,3)	<0,001**
Nabrekle vene vrata	81 (42,40)	62 (55,9)	19 (17,1)	<0,001**
Pretibijalni edemi	88 (46,07)	64 (57,7)	24 (30,0)	<0,001**
Pleuralni izliv	69 (36,12)	47 (42,3)	22 (27,5)	0,035*
Ascit	38 (19,90)	26 (23,4)	12 (15,0)	0,15
Hepatomegalija	74 (38,74)	50 (45,0)	24 (30,0)	0,035*

* *statistički značajno*** *visoko statistički značajno*

Kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom 3 i 4 pri prijemu je značajno češće registrovan MACE tokom jednogodišnjeg praćenja, $p < 0,002^*$ (tabela 15).

Tabela 15 Učestalost pojave MACE prema NYHA klasi.

NYHA	N (%)	Sa MACE N (%)	Bez MACE N (%)	p
Ukupan broj pacijenata	191	111	80	
NYHA 2	41 (21,47)	15 (13,5)	26 (32,5)	
NYHA 3	85 (44,50)	47 (42,36)	38 (47,5)	
NYHA 4	65 (34,03)	49 (44,14)	16 (20,0)	
NYHA 3 i 4	150 (78,53)	96 (86,48)	54 (67,5)	$p < 0,002^*$

Analizom MACE unutar godinu dana, primenom jednostruke Cox regresije za parametre fizikalnog nalaza, pokazano je da su Jung varijabla ($p = 0,015^*$); kongestija pluća ($p < 0,001^{**}$); nabrekle vene vrata ($p < 0,001^{**}$); pretibijalni edemi ($p < 0,001^{**}$); pleuralni izlivi ($p = 0,031^*$) i hepatomegalija ($p = 0,013^*$) statistički značajni prediktori za pojavu MACE.

NYHA funkcionalna klasa 3 i 4 su visoko statistički značajni prediktori pojave MACE unutar godinu dana ($p < 0,001^{**}$) uz visoku statistički značajnu prediktivnu vrednost NYHA klase 4 ($p < 0,001^{**}$). **Osobe koje imaju NYHA klasu 4 imaju 3 puta veći rizik za pojavu MACE.** Prediktivna vrednost NYHA funkcionalne klase 3 se takođe pokazala statistički značajnom, $p = 0,05^*$ (tabela 16).

Tabela 16. Rezultati Cox regresione analize pojave MACE unutar godinu dana za parametre fizikalnog nalaza.

Fizikalni nalaz	HR	95 % CI za HR	p
Jung x 100	0,745	0,588 - 0,945	0,015*
Kongestija pluća	2,691	1,733 - 4,180	$< 0,001^{**}$

Nabrekle vene vrata	2,289	1,574 - 3,329	<0,001**
Pretibijalni edemi	2,265	1,554 - 3,301	<0,001**
Pleuralni izlivi	1,513	1,039 - 2,204	0,031*
hepatomegalija	1,602	1,103 - 2,327	0,013*
NYHA 3 i 4			<0,001**
NYHA 4	3.018	1.714 - 5.315	<0,001**
NYHA 3	1,645	1,005 – 2,905	0,05*

* *statistički značajno*

** *visoko statistički značajno*

7.1.5. ELEKTROKARDIOGRAM

Utvrđeno je da su poremećaji srčanog ritma (atrijalna fibrilacija (AF) i maligni ventrikularni poremećaji ritma) pri prijemu bili značajno češći kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE (49,55% vs 21,25%) $p=0,002^*$ (tabela 17).

Tabela 17. Učestalost pojave MACE u odnosu na srčani ritam pri prijemu

Srčani ritam	N(%)	Sa MACE N (%)	Bez MACE N (%)	p
Ukupan broj pacijenata	191	111	80	
Sinusni ritam	118 (61,78)	56 (50,45)	62 (77,5)	
Atrijalna fibrilacija	71 (37,17)	53 (47,75)	17 (21,25)	
Maligni ventrikularni poremećaji ritma	2 (1,05)	2 (1,8)	0 (0)	
Pacijenti koji nisu u sinusnom ritmu		55(49,55)	17(21,25)	< 0.002*

* *statistički značajno*

Blok grane Hisovog snopa (BLG ili BDG) je statistički značajno češće registrovan kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE, (68,60% vs 49,52%), $p=0.008^*$.

Univarijantnom Cox regresionom analizom parametara srčanog ritma pri prijemu, pokazano je da pacijenti sa apsolutnom aritmijom imaju visoko statistički značajan rizik za pojavu MACE, $p<0,001^{**}$, HR 2,154(1,464-3,170). **Bolesnici koji su imali apsolutnu aritmiju su 2 puta imali veći rizik za pojavu MACE u poređenju sa bolesnicima koji su bili u sinusnom ritmu.** Nije utvrđena značajna prediktivna vrednost BLG ($p=0,085$) ili BDG ($p=0,173$) za pojavu MACE.

7.1.6. LABORATORIJSKE ANALAZE

U odnosu na ispitivane laboratorijske parametre, pacijenti sa MACE imaju veći prosečan broj leukocita ($p=0,032^*$), kao i više prosečne vrednosti uree ($p<0,001^{**}$), kreatinina ($p=0,021^*$) i NT proBNP-a ($p=0,007^*$), a niže vrednosti klirensa kreatinina po MDRD formuli ($p=0,021^*$)(tabela 18).

Tabela 18. Učestalost pojave MACE u odnosu na laboratorijske parametre.

Laboratorij. analize	jedinice	Prosek ± SD	Prosek ± SD Sa MACE	Prosek ± SD Bez MACE	P
Erc	X10 ¹² /L	4.60±0,65	4.60±0,65	4.59±0,65	0.915
Hgb	g/L	136.77±20,08	135.92±20,15	137.963±20,04	0.489
Le	x10 ⁹ /L	8.43±3,25	8.86±3,66	7.84±2,48	0.032*
Trc	x10 ⁹ /L	202.85±68,11	197.04±67,04	210.925±69,19	0.165
Na	mmol/L	139.60±4,44	139.50±4,67	139.72±4,12	0.736
K	mmol/L	4.39±0,56	4.39±0,59	4.38±0,53	0.956
ŠUK	mmol/L	7.37±2,87	7.39±2,85	7.34±2,92	0.632
urea	mmol/L	9.90±5,68	11.27±6,61	7.99±3,23	<0.001**
ac. uricum	μmol/L	441.33±165,08	455.32±174,82	421.92±149,43	0.169
Kreatinin	μmol/L	118.14±54,32	125.84±62,14	107.46±39,00	0.021*
Kl.kreatinina MDRD	ml/min/1,73m ²	62.91±24,40	59.26±23,10	67.98±25,39	0.014*
bilirubinuk	μmol/L	19.46±14,79	20.62±15,44	17.84±13,76	0.116
ALT	U/L	70.53±123,65	78.91±146,11	58.76±81,85	0.563
AST	U/L	68.60±173,14	80.81±219,3	51.60±67,38	0.729
LDH	U/L	256.82±112,68	261.72±119,25	249.69±102,75	0.823
CRP	mg/L	29.77±45,10	34.16±51,00	23.60±34,54	0.098
NT proBNP	pg/ml	10421.02±8144,90	11653.39±8297,02	8006.59±7333,69	0.007*
TSH	μIU/ml	5.09±8,017	5.69±9,70	4.27±4,86	0.218
proteini	g/L	68.52±8,88	68.43±9,04	68.65±8,70	0.868

* statistički značajno

** visoko statistički značajno

Rezultati jednostruke Cox regresione analize su pokazali da postoji statistički značajna povezanost sledećih laboratorijskih parametara sa pojavom MACE unutar godinu dana: urea (p<0,001**); kreatinin (p=0,001**); klirens kreatinina po MDRD formuli (p=0,007*). NT-pro BNP (p=0,042*), što je pokazano u tabeli 19.

Tabela 19. Rezultati Cox regresione analize jednogodišnjeg MACE pojedinih laboratorijskih parametara

Laboratorijske analize	HR	95% CI za HR	p
urea (mmol/L)	1,106	1,072-1,141	<0,001**
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)x10	1,065	1,033 – 1,097	<0,001**
Kl.kreatininaMDRD (ml/min/1,73m ²)	0,988	0,980-0,99	0,007*
NT-proBNP (pg/ml) x 100	1,039	1,012-1,061	0,042*

* *statistički značajno*** *visoko statistički značajno*

7.1.7. VIŠESTRUKA COX REGRESIONA ANALIZA PARAMETARA IZ GRUPE I

Višestrukom Cox regresionom analizom pojave MACE ispitano je petnaest parametara iz grupe I (demografski parametri, faktori rizika, komorbiditeti, klinički, laboratorijski i elektrokardiografski parametri) koji su se u jednostrukim Cox regresijama izdvojili kao statistički značajno povezani sa MACE-om unutar godinu dana.

Kada su se za početni model uzele ove promenljive, prikazane u tabeli 20, kao statistički značajni ($p < 0,1$) izdvojili su se parametri: atrijalna fibrilacija ($p=0,068$); dob ($p=0,065$), kreatinin ($p=0,005$), nabrekle vene vrata ($p=0,019$) i pretibijalni edemi ($p=0,072$). Hazard odnosi za ovih pet parametara i njihovi 95% intervali poverenja su dati u tabeli 21.

Tabela 20. Parametri u početnom modelu višestruke Cox regresione analize jednogodišnjeg MACE grupe I.

Parametri u početnom modelu višestruke Cox regresione analize	
Korak 1	Dob (godine)
	DM
	HTA
	HBI
	NYHA
	JUNG
	Nabrekle vene na vratu
	Pretibijalni edemi
	Kongestija pluća
	Pleuralni izlivi
	Hepatomegalija
	AF
	Kreatinin (mmol/l)
	Kl.kreatinina MDRD (ml/min/1,73m ²)
NTproBNP (pg/ml) x 100	

Tabela 21. Rezultati višestruke Cox regresione analize grupe I parametara za pojavu MACE unutar godinu dana.

Rezultati višestruke Cox regresione analize grupe I		HR	95.0% CI za HR	p
Korak 9	Kreatinin x10 (μmol/l)	1,056	1,023 – 1,092	0,005
	Nabrekle vene vrata	1,710	1,094 – 2,674	0,019
	dob	1,016	0,999 – 1,033	0,065
	AF	0,326	0,098 – 1,084	0,068
	Pretibijalni edemi	0,665	0,427 – 1,037	0,072

7.2. GRUPA II: EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI LEVE KOMORE

U odnosu na ispitivane ehokardiografske parametre pacijenti sa MACE-om su imali statistički značajno više prosečne vrednosti: LA ($p=0,008^*$); LAVs index ($p=0,024^*$); LVM ($p=0,011^*$); LVMI (2.50, $p=0,013^*$); ESVLV ($p=0,030^*$); ESVLVI ($p=0,050^*$). Niže prosečne vrednosti EFLV ($p=0,008^*$) i MAPSE Avg ($p=0,033^*$) i češću MR umerenog-teškog stepena (0,019*) u odnosu na pacijente bez MACE (tabela 22).

Tabela 22. Osnovne karakteristike ehokardiografskih parametara leve komore

Ehokardiografski parametri LK	Prosek ± SD (N=191)	Prosek ± SD Sa MACE (N=111)	Prosek ± SD Bez MACE (N=80)	p
LA (mm)	46.45±6.27	47.48±6,39	45.04±5,84	0.008*
LAVs-index (ml/m ²)	55.90±21,63	58.74±23,94	51.95±17,28	0.024*
LVIDs (mm)	52.81±9,66	53.12±10,55	52.40±8,30	0.611
LVIDs index (mm/m ²)	27.34±5,58	27.38±5,95	27.30±5,06	0.931
LVIDd (mm)	63.62±8,22	63.89±8,50	63.24±7,86	0.595
LVIDd index (mm/m ²)	32.94±5,11	32.95±5,23	32.93±4,96	0.975
LVM (gr)	272.57±79,14	284.98±77,20	255.45±79,08	0.011*
LVMI (gr/m ²)	139.94±37,71	145.73±36,15	131.96±38,59	0.013*
LV maior (mm)	84.56±9,73	85.44±10,27	83.34±8,85	0.141
LV minor (mm)	58.58±7,79	59.01±8,08	57.99±7,37	0.373
SI (%)	69.49±7,30	69.31±7,48	69.74±7,09	0.687
ESVLV (ml)	149.28±57,70	156.97±62,24	138.61±49,15	0.030*
ESVLVI (ml/m ²)	76.67±28,83	80.11±31,08	71.90±24,78	0.050*
EDVLV (ml)	196.73±63,52	203.41±68,52	187.46±54,94	0.164
EDVLVI (ml/m ²)	101.03±31,12	103.78±33,25	97.20±27,65	0.150
SVLV (ml)	48.07±14,39	47.49±14,72	48.88±13,97	0.513

SVLVI (ml/m²)	24.69±6,93	24.23±6,83	25.31±7,06	0.290
EFLV (%)	25.53±6,87	24.41±6,71	27.08±6,85	0.008*
MAPSE (mm)	7.25±2,21	6.92±2,06	7.71±2,131	0,033*
MR				0,019*
MVE(cm/s)	9.24±2,22	9.24±2,10	9.25±2,41	0.976
MVA(cm/s)	5.91±2,39	5.76±2,43	6.07±2,36	0.331
MVDT (ms)	173.15±79,74	170.64±79,68	176.57±80,21	0.399
MV E/A	1.80±0,89	1.85±0,85	1.75±0,93	0.528
MAe' (cm/s)	0.56±0,12	0.55±0,10	0.58±0,13	0.152
MAa' (cm/s)	0.76±0,12	17.05±0,10	0.78±0,13	0.138
MV E/e'	16.92±4,38	17.05±4,214	16.73±0,13	0.612
DD				0,059
LV Tei index	0.77±0,31	0.79±0,29	0.74±0,32	0.287

* *statistički značajno*

** *visoko statistički značajno*

Učestalost pojave MACE je statistički značajno veća u grupi pacijenata sa DD III stepena u odnosu na grupu sa DD II stepena (63,46% vs 41,67%; $p=0,02^*$), dok se između grupa sa DD I i DD II stepena ($p=0,55$) kao i grupa sa DD I i DD III stepena ($p=0,06$), nije dobila statistički značajna razlika.

Rezultati jednostruke Cox regresione analize ehokardiografskih parametara LK, čije su se vrednosti deskriptivnom analizom izdvojile kao učestalije u grupi pacijenata sa MACE-om, pokazali su da postoji statistički značajna povezanost sledećih morfoloških parametara sa pojavom MACE unutar godinu dana: LA ($p=0,004^*$); LAVs indeks ($p=0,003^*$), LVM ($p=0,015^*$), LVMI ($p=0,028^*$); ESVLV ($p=0,021^*$); ESVLVI ($p=0,043^*$). Od ehokardiografskih parametara sistolne funkcije LK, kao značajni prediktori MACE su se pokazali: EF ($p=0,009^*$) i MAPSE Avg ($p=0,003^*$). Mitralna regurgitacija umereno-teškog stepena je takođe značajno povezana sa pojavom MACE ($p=0,02^*$)(tabela 23).

Parametri dijastolne disfunkcije koji su ispitivani (MVE, MVA, MVDT, MV E/A, MAe' Avg, MV E/e', DD) se nisu pokazali statistički značajno povezani sa MACE.

Tabela 23. Rezultati Cox regresione analize pojedinih ehokardiografskih parametara leve komore za pojavu MACE unutar godinu dana

Ehokardiografski parametri DK koji su izdvojili kao statistički značajni	HR	95% CI za HR	p
LA (mm)	1,041	1,013-1,071	0,004*
LAVsindex (ml/m ²)	1,011	1,004-1,019	0,003*
LVM (gr)	1,003	1,001-1,005	0,015*
LVMi (gr/m ²)	1,005	1,001-1,010	0,028*
ESVLV (ml)	1,004	1,001-1,007	0,021*
ESVLVI (ml/m ²)	1,006	1,000-1,012	0,043*
EFLV (%)	0,964	0,938-0,991	0,009*
MAPSEavg (mm)	0,874	0,800-0,956	0,003*
MR	1,656	1,088-2,521	0,02*

* statistički značajno

7.2.1. PRATEĆI EHOKARDIOGRAFSKI NALAZ

Analizom pratećih ehokardiografskih parametara utvrđeno je da je perikardi izliv statistički značajno češće registrovan kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE, (18% vs 6,25%), $p=0.017^*$. Ostali parametri nisu pokazali statističku značajnost, što je prikazano u tabeli 24.

Tabela 24. Učestalost pojave MACE u odnosu na prateće ehokardiografske parametre.

Prateći ehokardiografski nalazi		N (%)	Sa MACE N	Bez MACE N	p
Perikardni izliv	Da	25 (13,1)	20 (18%)	5 (6,25%)	0.017*
	Ne	166 (84,30)	91 (82%)	75 (93,75%)	
Tromb u LK	Da	11 (5,76)	6 (5,4%)	5 (6,25%)	0.805
	Ne	180 (94,24)	105 (94,6%)	75 (93,75%)	
Stagnantna krv u levoj komori	Da	37 (19,37)	24 (21,6%)	13 (16,25%)	0.354
	Ne	154 (80,63)	87 (78,4%)	67 (83,75%)	

* statistički značajno

Univarijantnom Cox regresionom analizom nije utvrđena statistički značajna povezanost perikardnog izliva sa pojavom MACE unutar godinu dana, $p=0,361$.

7.2.2. VIŠESTRUKA COX REGRESIONA ANALIZA PARAMETARA IZ GRUPE II

Višestrukom Cox regresionom analizom vremena do pojave MACE ispitano je devet ehokardiografskih parametara LK, koji su se u jednostrukim Cox regresijama izdvojili kao statistički značajno povezani sa MACE-om (tabela 24.). Kada su se za početni model uzele ove promenljive kao statistički značajna su se izdvojila dva parametra: LAVs indeks (ml/m^2) ($p=0,032$) i EFLV (%), ($p=0,037$). Hazard odnosi za ova dva parametara i 95% intervali poverenja su dati u tabeli 25.

Tabela 25. Rezultati višestruke Cox regresione analize vremena do pojave MACE ehokardiografskih parametara LK.

Ehokardiografski parametri LK koji su izdvojili kao statistički značajni				
Korak 7	LAVs index (ml/m^2)	1,009	1,001 - 1,017	0,032*
	EFLV (%)	0,970	0,942 - 0,998	0,037*

* statistički značajno

7.2.3. GRUPA III: EHOKARDIOGRFSKI PRAMETRI DESNE KOMORE

U cilju detaljnije analize prediktivnog značaja ehokardiografskih parametara desne komore isti su podeljeni u pet grupa:

1. morfološki parametri
2. parametri sistolne funkcije
3. parametri dijastolne funkcije
4. parametri trikuspidne valvule i opterećenja pritiskom DK
5. kombinovani parametri.

U odnosu na ispitivane ehokardiografske parametre DK pacijenti sa MACE-om su imali statistički značajno više prosečne vrednosti RV1 ($p=0,003^*$); RV1 indeks ($p=0,015^*$); RV2 ($p=0,022^*$); RV3 ($p=0,036^*$); RV3 indeks ($p=0,021^*$); RVAd ($p=0,005^*$); RVAd indeks ($p<0,001^{**}$); RAVs indeks ($p=0,005^*$); RV Tei indeks ($p=0,043^*$); TR umereno-teškog stepena ($p<0,001^{**}$); TRVmax ($p=0,003^*$), RVSP ($<0,001^{**}$) i niže prosečne vrednosti FAC ($p=0,026^*$); TAPSE ($p=0,017^*$); TVA ($p=0,023^*$); TAs' ($p=0,039^*$); TAs'INT ($p=0,029^*$) u odnosu na pacijente bez MACE. Vrednosti kombinovanih parametara TAPSE/RVSP ($p<0,001^{**}$); TAs'x100/RVSP ($p<0,001^{**}$), TAs'/PVAcT ($p=0,025^*$) i TAs'xTAE'su statistički značajno niže kod pacijenti sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE. Kombinacija morfoloških parametara DK i LK, odnos dijametra DK i LK u bazalnim segmentima, meren iz A4CH, RVb/LVb ima značajno više prosečne vrednosti kod pacijenata sa MACE-om ($p=0,007^*$)(tabela 26).

Tabela 26. Osnovne karakteristike ehokardiografskih parametara desne komore

Ehokardiografski parametri DK	Prosek ± SD (N=191)	Prosek ± SD Sa MACE (N=111)	Prosek ± SD bez mace (N=80)	p
RV (mm)	30.12±6.12	31.05±6.48	28.84±5.36	0.010*
RV1 (mm)	42.32±8,70	44.00±8,13	40.51±8,97	0.003*
RV1 index (mm/m²)	24.03±22,92	22.83±8,13	21.12±7,80	0.015*
RV2 (mm)	39.60±8,30	40.77±4,84	37.99±4,52	0.022*
RV2 index (mm/m²)	20.47±4,42	20.92±4,06	19.84±4,83	0.096

RV3 (mm)	75.67±13,26	77.38±13,79	73.30±12,18	0.036*
RV3 index (mm/m²)	39.05±7,11	39.72±7,01	38.11±7,18	0.021*
RVOT 1 (mm)	33.42±5,79	34.02±5,66	32.60±5,90	0.095
RVOT 1 index(mm/m²)	17,30±3,30	17,54±3,26	16,95±3,33	0,224
RVOT 2 (mm)	24,1±4,19	24,63±3,84	23,56±4,58	0.082
RVOT 2 index (mm/m²)	12.63±2,91	12.82±2,75	12.37±3,13	0.300
zid RV (mm)	0.64±0,12	0.65±0,13	0.63±0,10	0.368
RVAd (cm²)	22.85±6,98	24.13±7,40	21.07±5,93	0.001**
RVAd index (cm²/m²)	11.75±3,50	12.34±3,68	10.93±3,07	0.005*
RAVs index (ml/m²)	31.40±14,74	33.91±15,10	27.93±13,56	0.005*
Index exsc sis	1.06±0,10	1.08±0,12	1.05±0,07	0.277
Index eksc. dijast	1.05±0,11	1.05±0,13	1.04±0,07	0.427
FAC (%)	37.50±10,22	36.10±10,55	39.44±9,47	0.026*
TAPSE (mm)	15.23±4,32	14.56±4,16	16.16±4,38	0.017*
TAs´(cm/s)	1.04±0,91	0.92±0,27	1.20±1,37	0.039*
TAs´INT(mm)	16.74±5,68	15.94±5,38	17.82±5,93	0.029*
RV Tei index	0.64±0,32	0.68±0,32	0.58±0,30	0.043*
TV E(cm/s)	6.21±1,74	5.97±1,78	6.51±1,70	0.051
TV A (cm/s)	5,00±1,80	4,67±1,61	5,37±1,92	0,022*
TV E/A	1.26±0,50	1.33±0,54	1.19±0,45	0.278
TV DT (ms)	219.80±89,08	208.94±76,43	234.86±102,73	0.127
TAe´ (cm/s)	0.91±0,72	0.91±0,29	0.92±0,25	0.660
TV E/e´	7,17±3,22	7,31±3,54	6,98±2,72	0,488
TR(umerenog-teškog stepena)				<0.009*
TRVmax (cm/s)	3.00±0,57	3.10±0,52	2,84±0,60	0,003*
RVSP (mmHg)°	50.93±13.3	53.61±12.65	46.67±13.32	<0,001**
PVAcT (ms)	91.77±9.29	90.82±8.98	93.09±9.61	0.096

Respiratorna kolapsibilnost VCI				0,116
TAPSE/RVSP (mm/mmHg)	0.326± 0.162	0.29±0.13	0.38±0.19	<0,001**
TAs´x100/RVSP (cm/s/mmHg)	2,09±1,06	1,86±0,88	2,45±1,22	<0,001**
TAs´ x PVAcT (cm/s² x 1000)	90,36±30,98	84,66±29,95	98,28±30,84	0,0025*
TAs´ x TAe´ (cm/s)²	0,92±0,44	0,87±0,44	0,99±0,42	0,059
RVb/LVb	0.68±0,15	0,70±0,16	0,66±0,14	0.0798

* *statistički značajno*

** *visoko statistički značajno*

Rezultati jednostruke Cox regresione analize ehokardiografskih parametara DK su pokazali da postoji statistički značajna povezanost sa pojavom MACE unutar godinu dana sledećih morfoloških parametara: dijametar RV ($p=0,003^*$); RV1 ($p<0,001^{**}$); RV2 ($p=0,003^*$); RV3 ($p=0,007^*$); RVOT1 ($p=0,037^*$); RVOT 2 ($p=0,026^*$), RVAd ($p<0,001^{**}$), RAVs index ($p=0,001^{**}$). Od ehokardiografskih parametara sistolne funkcije DK, kao značajni prediktori MACE su se pokazali FAC ($p=0,005^*$), TAPSE ($p=0,004^*$), TAs´($p=0,001^{**}$); TAs´INT ($p=0,016^*$). Od ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije DK kao značajni prediktori MACE su se izdvojili TVDT ($p=0,015^*$) i TVA ($p=0,019^*$). Statističku značajnost u predikciji MACE je pokazao i RV Tei indeks kao parametar globalne funkcije DK ($p=0,012^*$). Od ostalih parametara DK, kao značajni prediktori MACE su se pokazali TR umereno-teškog stepena ($p<0,001^{**}$), RVSP ($p<0,001^{**}$), TR Vmax ($p=0,004^*$); respiratorno nekolapsibilna VCI ($p=0,023^*$) i PVAcT ($p=0,021^*$).

Kombinovani parametri TAPSE/RVSP, TAs´x100/RVSP i TAs´xPVAcT su se pokazali kao visoko statistički značajni prediktori MACE, $p=0,001^{**}$. Odnos TAs´x TAe´ se takođe izdvojio kao statistički značajan prediktor MACE, $p=0,04^*$, kao i odnos RVb/LVb x 0,1, $p=0,007^*$ (tabela 27).

Tabela 27. Rezultati Cox regresione analize vremena do pojave MACE ehokardiografskih parametara desne komore.

Ehokardiografski parametri DK	HR	95.% CI za HR	p
RV (mm)	1,042	1,015-1,070	0,003*
RV1 (mm)	1,041	1,018-1,064	<0,001**
RV2 (mm)	1,033	1,011-1,055	0,003*
RV3 (mm)	1,019	1,005-1,033	0,007*

RVOT1 (mm)	1,033	1,002-1,066	0,037*
RVOT2 (mm)	1,047	1,006-1,090	0,026*
RVAd (cm²)	1,047	1,022-1,074	<0001**
RAVs Index (ml/m²)	1,020	1,008-1,033	0,001**
FAC (%)	0,974	0,56-0,92	0,005*
TAPSE (mm)	0,936	0,894-0,980	0,004*
TAs' (cm/s)	0,315	0,157-0,635	0,001**
TAs'INT (mm)	0,957	0,923-0,992	0,016*
RV Tei index	1,986	1,159-3,400	0,012*
TVDT (ms)	0,997	0,995-0,999	0,015*
TVE (cm/s)	0,992	0,893 – 1,102	0,088
TVA (cm/s)	0,822	0,698-0,968	0,019*
TV E/A	1,509	0,949 - 2,398	0,082
T Ae' (cm/s)	0,860	0,422-1,754	0,679
TV E/e'	1,018	0,963 – 1,077	0,532
TR umereno-teškog stepena	1,801	1,159-2,8	0,009*
RVSP (mmHg)	1,028	1,012-1,043	<0,001**
TRVmax (cm/s)	1,052	1,016-1,089	0,004*
resp.kolapsibilnost VCI			0,075
resp.kolapsibilnost VCI <50%	1,221	0,792-1,883	0,366
resp. nekolapsibilna VCI	1,719	1,078-2,742	0,023*
PVAcT (ms)	0,977	0,958-0,997	0,021*
TAs' x T Ae' (cm/s)²	0,615	0,386-0,979	0,040*
TAPSE/RVSP (mm/mmHg)	0,086	0,020-0,362	0,001**

TAs' x100/RVSP (cm/s/mmHg)	0,668	0,531-0,840	0,001**
TAs' x PVAcT (cm/s² x 1000)	0,989	0,982-0,995	0,001**
RVb/LVb x 0,1	1,183	1,046-1,338	0,007*

* *statistički značajno*

** *visoko statistički značajno*

7.2.4. VIŠESTRUKA COX REGRESIONA ANALIZA EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA DESNE KOMORE PO GRUPAMA

MORFOLOŠKI PARAMETRI DK

Višestrukom Cox regresionom analizom pojave MACE unutar godinu dana ispitano je sedam morfoloških eho-parametara DK, koji su se u jednostrukim Cox regresijama izdvojili kao statistički značajno povezani sa MACE-om. Kada su za početni model uzete ove promenljive, prikazane u tabeli 28, kao visoko statistički značajna izdvojila se varijabla **RV1 (mm)** ($p < 0,001^{**}$, HR=1,041 (1,018-1,064)).

Tabela 28. *Ehokardiografski parametri morfologije DK u početnom modelu višestruke Cox regresione analize jednogodišnjeg MACE.*

Ehokardiografski parametri morfologije DK
RV (mm)
RV1 (mm)
RV2 (mm)
RV3(mm)
RVOT1 (mm)
RVOT2 (mm)
RAVs index (ml/m²)

PARAMETRI SISTOLNE FUNKCIJE DK

Višestrukom Cox regresionom analizom pojave MACE unutar godinu dana ispitano je pet ehokardiografskih parametara sistolne funkcije DK, koji su se u jednostrukim Cox regresijama izdvojili kao statistički značajno povezani sa MACE-om. Kada su za početni model uzete ove promenljive, prikazane u tabeli 29, kao visoko statistički značajna izdvojila se varijabla **TAs' (cm/s)** ($p < 0,001^{**}$, HR=0,291 (0,144 - 0,590)).

Tabela 29. Ehokardiografski parametri sistolne funkcije DK u početnom modelu višestruke Cox regresione analize jednogodišnjeg MACE.

Ehokardiografski parametri sistolne funkcije DK
FAC (%)
TAPSE (mm) x10
TAs' (cm/s)
TAs'INT (mm)
RVTei index

PARAMETRI DIJASTOLNE FUNKCIJE DK

Višestrukom Cox regresionom pojave MACE unutar godinu dana ispitano je šest ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije DK. Kada su za početni model uzete promenljive prikazane u tabeli 30, **ni jedna** ispitivana varijabla **dijastolne funkcije DK se nije pokazala kao značajan prediktor** vremena do pojave MACE.

Tabela 30. Ehokardiografski parametri dijastolne funkcije DK u početnom modelu višestruke Cox regresione analize vremena do pojave MACE.

Ehokardiografski parametri dijastolne funkcije DK
TVA (cm/s)
TVE (cm/s)
TV E/A
TV DT
T Ae' (cm/s)
TV E/e'

PARAMETRI TRIKUSPIDNE VALVULE I OPTEREĆENJA DK

Višestrukom Cox regresionom analizom pojave MACE unutar godinu dana ispitano je pet ehokardiografskih parametara trikuspidne valvule i opterećenja DK. Kada su za početni model uzete ove promenljive, prikazane u tabeli 31, kao visoko statistički značajna izdvojila se varijabla **RVSP (mmHg)** ($p < 0,001^{**}$, HR=1,028 (1,012 -1,043)).

Tabela 31. Ehokardiografski parametri trikuspidne valvule i opterećenja DK u početnom modelu višestruke Cox regresione analize vremena do pojave MACE.

Ehokardiografski parametri trikuspidne valvule i opterećenja DK
TR umereno-teškog stepena
TRVmax (cm/s)
Kolapsibilnost VCI
Korigovani RVSP (mmHg)
PVAcT (ms)

KOMBINOVANI PARAMETRI DK

Višestrukom Cox regresionom analizom pojave MACE unutar godinu dana ispitano je pet kombinovanih ehokardiografskih parametara DK. Kada su za početni model uzete ove promenljive, prikazane u tabeli 32, kao visoko statistički značajna izdvojila se varijabla **TAs'x100/RVSP** ($p < 0,001^{**}$, HR=0,668 (0,531 -0,840)).

Tabela 32. Ehokardiografski parametri trikuspidne valvule i opterećenja DK u početnom modelu višestruke Cox regresione analize vremena do pojave MACE.

Kombinovani parametri DK
TAPSE/RVSP
TAs'xTAe'
TAs'x100/RVSP
TAs'xPVAcT
RV/LV

7.2.5. VIŠESTRUKA COX REGRESIONA ANALIZA PARAMETARA IZ GRUPE III

U cilju iznalaženja parametara desne komore koji su najsnažniji prediktori jednogodišnjeg MACE, višestrukom Cox regresionom analizom je ispitano osamnaest ehokardiografskih parametara DK, koji su se jednostrukom analizom izdvojili kao statistički značajni. Kada su za početni model uzete promenljive prikazane u tabeli 33, kao statistički značajne izdvojile su se varijable **TAPSE/RVSP (mm/mmHg)** ($p=0,044^*$) i **RV1 (mm)** ($p=0,05^*$). Hazard odnosi za ova dva parametara i 95% intervali poverenja su dati u tabeli 34.

Tabela 33. Ehokardiografski parametri DK koji su izdvojili kao statistički značajni.

Ehokardiografski parametri DK koji su izdvojili kao statistički značajni	
Korak 1	RV1 (mm)
	TAs' (cm/s)
	FAC (%)
	TAPSE x 10 (mm)
	TAs'INT (mm)
	RV Tei index
	TV DT (ms)
	TV A (cm/s)
	Korigovani RVSP (mmHg)
	TR umereno-teškog stepena
	TRVmax (cm/s)
	Kolapsibilnost VCI
	PVAcT (ms)
	TAPSE/RVSP (mm/mmHg)
	TAs'xTAe'
	TAs'x100/RVSP
	TAs'xPVAcT
	RVb/LVb

Tabela 34. Rezultati višestruke Cox regresione analize vremena do pojave MACE statistički značajnih ehokardiografskih parametara DK.

Ehokardiografski parametri DK koji su izdvojili kao statistički značajni				
Korak 13	TAPSE/RVSP (mm/mmHg)	0,168	0,030 - 0,953	0,044*
	RV1 (mm)	1,036	1,003 - 1,073	0,05*

* statistički značajno

** visoko statistički značajno

7.3. VIŠESTRUKA COX REGRESIONA ANALIZA-ZAVRŠNI MODEL

Višestrukom Cox regresionom analizom pojave MACE unutar godinu dana ispitano je jedanaest statistički značajnih parametara koji su se izdvojili Cox regresionim analizama po grupama. Kada su za početni model uzete ove promenljive prikazane u tabeli 35, kao statistički značajni, nezavisni prediktor MACE su se izdvojili: **životna dob** ($p=0,01^*$), **pretibijalni edemi** ($p=0,012^*$), **nabrekle vene vrata** ($p=0,028^*$), **AF** ($p=0,046^*$) i **TAPSE/RVSP (mm/mmHg)** ($p=0,041^*$). Hazard odnosi za ova dva parametara i 95% intervali poverenja su dati u tabeli 36.

Tabela 35. Početni model višestruke Cox regresione analize pojave MACE statistički značajnih parametara koji su se izdvojili po grupama.

Višestruka Cox regresiona analiza-završni model	
Korak 1	dob (godine)
	pretibijalni edemi
	nabrekle vene vrata
	kreatinin (mmol/l)
	AF
	LAVs index (ml/m ²)
	EFLV (%)
	RV1 (mm)
	TAs' (cm/s)
	Korigovani RVSP (mmHg)
	TAPSE/RVSP (mm/mmHg)

Tabela 36. Rezultati višestruke Cox regresione analize pojave MACE statistički značajnih parametara koji su se izdvojili po grupama.

Višestruka Cox regresiona analiza-završni model				
Korak 8	dob	1,028	1,007 -1,049	0,01*
	pretibijalni edemi	1,996	1,160 -3,432	0,012*
	nabrekle vene vrata	1,810	1,065 -3,078	0,028*
	AF	1,937	1,013 -3,706	0,046*
	TAPSE/RVSP	0,171	0,031 -0,932	0,041*

* statistički značajno

7.4. MODEL LOGISTIČKE REGRESIJE ZA PARAMETRE KOJI SU DOBIJENI KAO STATISTIČKI ZNAČAJNI U VIŠESTRUKOJ COX REGRESIJI

Logistička regresija korišćena je za formiranje modela za predviđanje pojave MACE u zavisnosti od pojedinih parametara. U model su uključeni parametri koji su se pokazali kao statistički značajni u višestrukoj Cox-ovoj regresiji (tabela 37).

Tabela 37. Parametri uvršteni u logističku regresionu analizu

Parametri uvršteni u logističku regresionu analizu
Dob – godine života
Pretibijalni edemi Da vs Ne
Nabrekle vene na vratu DA vs Ne
EKG ritam AF vs sinusni ritam
TAPSE/RVSP - numerička vrednost parametra

Kada se formira model logističke regresije može se konstruisati ROC kriva koja pokazuje koliko je dobijeni logistički model dobar za predikciju pojave MACE. Površina ispod ROC krive je 0,8 (0,723-0,859), $p < 0,001$.

Nakon formiranja modela, za određene vrednosti pet promenljivih koje su u modelu, dobija se ocena verovatnoće za pojavu MACE. Određena je granična vrednost logističkog modela koja iznosi 0,61. Za ovu verovatnoću uzeta je vrednost koja maksimizira specifičnost i senzitivnost testa (senzitivnost 74%, specifičnost 75%).

U model se uvrste vrednosti ovih pet parametara čime se dobija numerička vrednost procenjene verovatnoće za pojavu MACE. Ako je ta verovatnoća veća od 0,61, predviđa se pojava MACE. Ako je verovatnoća manja od 0,61, predviđa se da do MACE neće doći.

8. DISKUSIJA

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta u svetu sa stopom od 32,3%. Prosečno 17,6 miliona ljudi godišnje umire od KBV (77). Smatra se da oko 2% ukupne svetske populacije boluje od SS. Ta stopa raste posle 65 godine na 6-10%. U uznapredovaloj fazi bolesti se nalazi 0,1%, a na transplantaciju srca čeka 0,001% stanovništva. Poslednje dve decenije incidenca SS se nije povećavala, dok je prevalenca u porastu, zbog manjeg mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja. SS je uzrok 5% svih medicinskih i gerijatrijskih hospitalizacija, naročito kod osoba starijih od 65 godina (78,79).

Troškovi zdravstvenog osiguranja pacijenata sa SS su veoma veliki i čine oko 2% od ukupnih troškova zdravstvenog osiguranja, od čega bolničko lečenje učestvuje sa oko 70%. Prema epidemiološkim istraživanjima, 30-40% bolesnika sa SS umire u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze, dok 60-70% doživi smrtni ishod u narednih par godina. Najčešći razlog smrtnog ishoda je progresije bolesti ili iznenadne srčane smrti. Pet godina posle postavljanja dijagnoze, preživljavanje bolesnika sa SS, koji se nalaze u odmakloj fazi bolesti, izjednačava se sa preživljavanjem obolelih od malignih bolesti (80-82).

Procena rizika kod pacijenata sa SS je ključna za otkrivanje pacijenata koji zahtevaju intenzivniji monitoring; davanje saveta pacijentima i njihovim porodicama; donošenje odluka o daljoj medikamentnoj terapiji, kao i praćenje kvaliteta pružene zdravstvene usluge.

Osim toga, pomaže u selekciji grupa pacijenata kod kojih je potrebno sprovesti dalja istraživanja u cilju iznalaženja novih medikamentnih, interventnih ili hirurških terapijskih procedura (1,83). Stratifikacija rizika je međutim veoma komplikovana.

Različiti su neželjeni događaji kod pacijenata sa SS. Ne može se očekivati da neki pojedinačni parametar bude dovoljno pouzdan da predvidi prognozu kod veoma heterogene populacije. Kombinacija nekoliko varijabli u prognostičkim modelima se pokazala kao najprikladnija u pokušaju formiranja pouzdanog rizik skora za previđanje neželjenih događaja u ovom složenom sindromu. Međutim, trenutno dostupni modeli stratifikacije rizika su nedovoljno precizni i imaju brojna ograničenja (68,84).

U dosadašnjim istraživanjima pacijenata sa SS, kao statistički najznačajniji nezavisni prediktori MACE su se izdvojili brojni parametri: životna dob, pol, NYHA funkcionalna klasa III-IV, BMI, istisna frakcija leve komore, atrijalna fibrilacija, dijabetes melitus, hipertenzija, hronična bubrežna slabost, hronična opstruktivna bolest pluća, anemija, depresija, srčana frekvenca, sistolni arterijski pritisak, vrednosti natrijuma, kreatinina, klirensa kreatinina, natriuretskog peptida, ne primenjivanje u terapiji inhibitora renin-angiotenzin sistema (RAS inhibitori), beta blokatora (BB), diuretika i antagonista mineralokortikoida (MRA), prethodne hospitalizacije zbog SS, dužina trajanja SS (68,84,85).

Godinama unazad je prognostički značaj DK u SS, plućnoj hipertenziji (PH), akutnom infarktu miokarda (AIM) i kardiohirurškim (KH) intervencijama bio zanemaren. Nekoliko novijih istraživanja je ukazalo na važan prognostički značaj DK. Na primer, kod KH

intervencija, iako ima dovoljno dokaza koji favorizuju rutinsku, pre-operativnu procenu DK, glavni hirurški skorovi rizika ne uzimaju obzir ni disfunkciju DK niti dilataciju DK (86-88). Nasuprot tome, PH se smatra snažnim prediktorom smrtnog ishoda nakon KH operacija. Međutim, kao što je prethodno već prikazano kod pacijenata sa SS, PH ne odslikava uvek disfunkciju DK. DK ima dodatni, nezavisni prediktivni značaj (29,89).

8.1. JEDNOGODIŠNJI ISHOD PACIJENATA - MACE

Ovo istraživanje je obuhvatilo 191 pacijenta koji su u periodu od juna 2016. godine do marta 2017. godine bili hospitalizovani na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine sa HFrEF. U proseku, pacijenti su praćeni 340±84 dana. Prosečno vreme do pojave MACE iznosi 110,5±98,7 dana. Tokom perioda praćenja kod 58,1% pacijenata je registrovan MACE.

Od ukupnog broja pacijenata, neishemijsku DCMP je imalo 50,8%, dok je ICMP imalo 49,2% pacijenata. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti MACE kod pacijenata sa ishemijskom u odnosu na neishemijsku CMP (61,7 % vs. 47,7%; $p=0.323$), kao ni statistički značajna razlika u učestalosti MACE-a kod pacijenata sa različitom etiologijom neishemijske DCMP ($p=0.714$).

Slični rezultati su dobijeni i u drugim studijama kao što je ESC- HF Pilot studija sprovedena u 12 evropskih zemalja. Zastupljenost ishemijske etiologije u evropskim zemljama se kretala od 39,6%, koliko je registrovano u južno-evropskom regionu, 49,5% u zemljama zapadne Evrope, 52,9% u severno-evropskom regionu do 56,7% u zemljama istočne Evrope (90).

U ovom istraživanju, smrtni ishod je registrovan kod 30,6% pacijenta, od kojih je zbog kardijalnog razloga umrlo 88,2% (27% u odnosu na ukupan MACE). Nekardijalni uzrok smrti je registrovan kod 11,8% od svih umrlih, (3,6% u odnosu na ukupan MACE).

Podaci o jednogodišnjem mortalitetu i rehospitalizacijama zbog akutizacije SS su veoma različiti u različitim istraživanjima. Rezultati istraživanja se poklapaju sa epidemiološkim podacima Jhund P i autora, iz populacione studije koja je obuhvatila 5,1 miliona ljudi, u kojoj je registrovan jednogodišnji mortalitet pacijenata sa SS od 22% do 57,2% u zavisnosti od dobi, sa prosečnim mortalitetom od 44,2% (91). U MAGGIC studiji je 26,3% pacijenata sa HFrEF umrlo iz bilo kog razloga tokom jednogodišnjeg praćenja. Rezultati ove studije su pokazali da pacijenti sa HFrEF imaju veću smrtnost u odnosu na pacijente sa HFpEF (23,4%)(92,93).

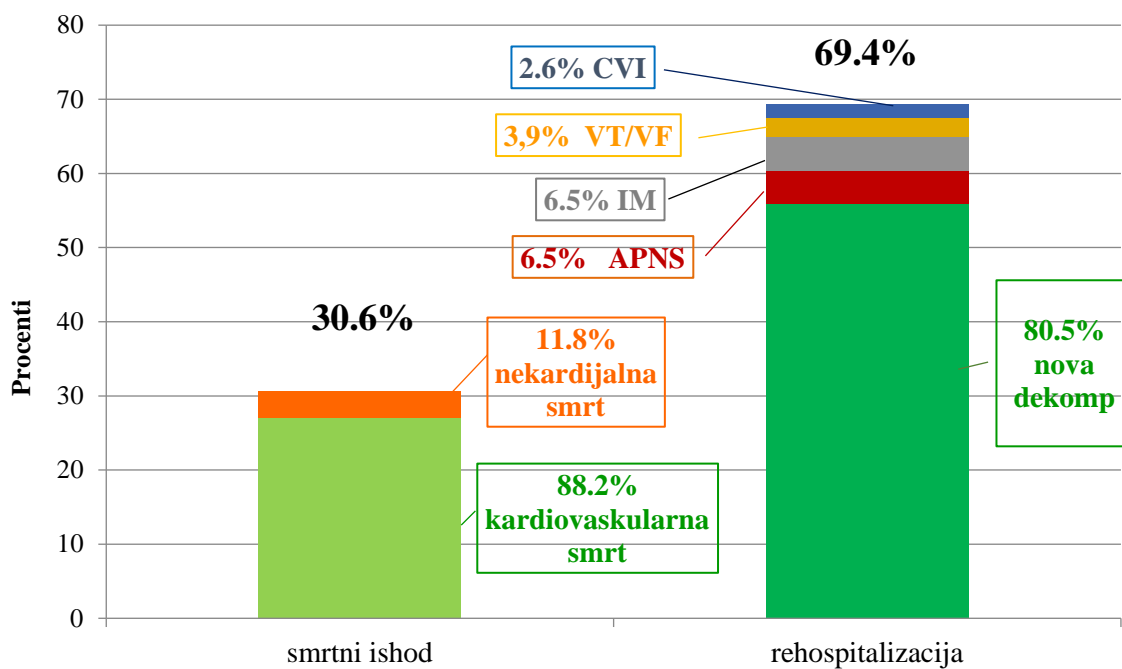
Poslednjih decenija je sačinjeno nekoliko registara u cilju dobijanja što pouzdanijih podataka, kako za pacijente koji su hospitalizovani zbog SS, tako i za ambulantne pacijente koji imaju SS. ESP-HF Pilot studija, čiji je koordinator EURObservational Research Programme, je prospektivna, multi centrična studija sprovedena u 136 kardioloških centara u 12 evropskih zemalja koje su izabrane da bi predstavljale različite zdravstvene sisteme širom Evrope. Uključeno je 5118 pacijent. Približno jednakom su bili zastupljeni pacijenti

iz istočne, zapadne, severne i južne Evrope. Ukupna smrtnosti, za pacijente koji su bili hospitalizovani zbog akutizacije HFrEF je iznosila 18,6%, 1,6 puta manje u odnosu na podatke ovog istraživanja (30,6%). Posmatrano u odnosu na region istočne Evrope, gde su podaci dobijeni iz Rumunije i Poljske, u ovoj studiji je od ukupnog broja umrlih pacijenata 88,2% umrlo zbog kardijalnog razloga, dok je taj procenat u navedenim zemljama iznosio 71,3% što je bila najveća stopa smrtnosti u odnosu na ostale evropske regione. Ovo ukazuje na činjenicu da imamo izuzetno visoku kardiovaskularnu smrtnost ove grupe pacijenata u odnosu na ceo evropski region. Smrt uzrokovana nekim drugim razlogom je u ovoj studiji registrovana kod 11,8% od ukupnog broja umrlih, dok je taj procenat u ESP-HF Pilot studiji iznosio 9,7%. Najmanji procenat nekardijalnog mortaliteta je registrovan u zemljama istočne Evrope, a najveći u zemljama zapadne Evrope 4,7% vs. 17,5%. U zemljama južne i severne Evrope on iznosi 11,1-11,9% što se poklapa sa rezultatima ove studije (90).

Razlog značajnih razlika u jednogodišnjem ukupnom i kardijalnom mortalitetu pacijenata sa SS u različitim studijama može se objasniti različitom veličinom uzorka, razlikama u karakteristikama pacijenata, NYHA funkcionalnim klasama koje su uključene u studiju, terapijskom pristupu, pridržavanju pacijenata preporukama za lečenje SS i različitim zdravstvenim sistemima.

U ovoj studiji je zbog kardiovaskularnih razloga rehospitalizovano unutar godinu dana 77 pacijenata (69,37% u odnosu na ukupni MACE) (Grafik 5).

- Zbog akutizacije hronične srčane slabosti je rehospitalizovano 62 pacijenta što čini 80,52% ukupnih rehospitalizacija (55,87% u odnosu na ukupni MACE).
- AIM je bio uzrok 6,5% svih rehospitalizacija (4,5% u odnosu na ukupni MACE).
- CVI je bio uzrok 2,6% svih rehospitalizacija (1,8% u odnosu na ukupni MACE).
- Maligni ventrikularni poremećaji ritma su bili uzrok 3,9% svih rehospitalizacija (2,7% u odnosu na ukupni MACE).
- APNS je bila uzrok 6,5% svih rehospitalizacija (4,5% u odnosu na ukupni MACE).



Grafik 5. Struktura jednogodišnjeg MACE.

U odnosu na podatke ESC-HF pilot studije u kojoj je bar jednu rehospitalizaciju zbog kardiovaskularnih razloga, tokom godinu dana imalo 36,5% pacijenata, u ovoj studiji je taj procenat duplo veći. Rehospitalizacije zbog akutizacije SS, prema podacima ESC-HF pilot studije je imalo 56,4% pacijenata u odnosu na ukupne rehospitalizacije, što znači da je u ovom istraživanju bilo 1,4 puta više rehospitalizacija zbog pogoršanja SS u odnosu na evropski registar (80,5% svih rehospitalizacija). I ovo bi se moglo objasniti različitom veličinom uzorka, razlikama u karakteristikama pacijenata, jer su ESC-HF pilot studiju uključeni i pacijenti sa HFrEF i pacijenti sa HFpEF, različitoj zdravstvenoj prosvećenosti pacijenata i različitim zdravstvenim sistemima (90).

8.2. DEMOGRAFSKI POKAZATELJI, FAKTORI RIZIKA, KOMORBIDITETI, KLINIČKI I LABORATORIJSKI PARAMETRI

8.2.1. POL

U ovo istraživanje ukupno je uključeno 142 muškarca (74.4%) i 49 žena (25,6%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti MACE-a kod pacijenata muškog u odnosu na ženski pol (58,45 vs. 57,14%; $p=0,872$). Muški pol se u brojnim studijama pokazao kao nezavisan prediktor neželjenog ishoda (68,85).

Međutim, iako je u ovim studijama registrovan manji broj žena kod hospitalizovanih pacijenata sa hroničnom SS, u realnom svetu se smatra da je zastupljenost žena veća. CHECK-HF registar je uključeno 10,910 pacijenata sa hroničnom SS, koji su od 2013-2016 godine ambulantno lečeni u 34 centra u Holandiji, sa ciljem da se ispituju karakteristike i terapija ove grupe pacijenata, u stvarnom svetu, mimo kliničkih studija. U ovom registru je zastupljenost žena bila nešto veća i iznosila je 39,9%, što je još uvek značajno manje u odnosu na očekivane rezultate u populaciji pacijenata sa hroničnom SS (83). Za razliku od ovog istraživanja, u ove studije su bili uključeni i pacijenti sa HFpEF za koju se zna da su populacija u kojoj su zastupljenije žene i osobe starije životne dobi.

8.2.2. ŽIVOTNA DOB

Prosečna životna dob pacijenata u ovoj studiji je $62,28 \pm 12,79$ godina. Pacijenti sa MACE-om su u proseku stariji od pacijenata bez MACE-a ($65,00 \pm 11,56$ vs. $57,92 \pm 13,21$). Ova razlika je visoko statistički značajna $p < 0,001^{**}$. Jednostrukom Cox regresionom analizom podataka iz ove studije, dobijeno je da se povećanjem životne dobi za jednu godinu, rizik pojave MACE povećava za 2.8% što je visoko statistički značajno ($p=0.001^{**}$, HR=1.028 (95%CI 1,012-1,044)). Višestrukom Cox regresionom analizom grupe I (demografski parametri, faktori rizika, komorbiditeti, klinički i laboratorijski parametri) životna dob se uz AF, kreatinin, pretibijalne edeme i nabrekle vene vrata izdvojila kao signifikantan, prediktor jednogodišnjeg MACE ($p=0,042^*$). U završnom modelu, višestrukom Cox regresionom analizom statistički značajnih parametara iz sve tri grupe, životna dob je potvrdila statističku značajnost i izdvojila se kao snažan nezavisni prediktor MACE unutar godinu dana ($p=0,01^*$).

Mnogo faktora utiče na prevalencu SS, ali je jasno da je ona direktno povezana sa starijom životnom dobi. U opštoj populaciji, incidenca SS osoba do 50 godina iznosi 1%, raste na 5-7% kod pacijenata životne dobi od 50-64 godine, 10-12% kod pacijenata od 65-75 godina i >15% kod pacijenata starijih od 75 godina. U narednih 25 godina, smatra se da će se

udvostručiti broj pacijenata sa SS starijih od 65 godina, sa 35 na 70 miliona sa zastupljenošću HFrEF od 50% (94,95).

U odnosu na podatke iz literature, pacijenti iz ove studije su bili u proseku mlađe životne dobi. Prema podacima evropskog registra pacijenata sa SS iz ESC-HF Pilot studije, prosečna dob hospitalizovanih pacijenata sa SS, u ispitivanim evropskim zemljama, iznosila je 66+13, 68 godina, a za istočno evropski region 67+13,69 godina. Životna dob je i u ovoj studiji visoko statistički značajno povezana sa jednogodišnjim ishodom, $p < 0,001^{**}$. Prema rezultatima ESC-HF Pilot studije se sa povećanjem životne dobi za jednu godinu, rizik pojave MACE povećava za 3%, što je statistički visoko značajno ($p < 0,001$; HR=1.03 (95%CI 1.02–1.04)). Ovi rezultati su praktično identični rezultatima koje su dobijeni u ovoj studiji (90).

U CHECK-HF registru, među pacijentima sa hroničnom SS koji su ambulantno lečeni, pacijenti su bili još starije životne dobi, 72.8 ± 11.9 godina, što je i za očekivati u realnom životu (83). U većini studija koje su ispitivale ishod pacijenata sa hroničnom SS, starija životna dob se izdvojila kao nezavisni prediktor neželjenih događaja (68,83,85,89).

Mladi ljudi (< 40 godina) sa hroničnom SS imaju različite kliničke karakteristike, češće su muškarci, češće imaju idiopatsku DCM, nižu NYHA funkcionalnu klasu uprkos težem obliku disfunkcije leve komore zbog boljih kompenzatornih mehanizama. Trogodišnja stopa mortaliteta kod pacijenata mlađih od 60 godina je manja u odnosu na one starije od 60 godina (92).

8.2.3. FAKTORI RIZIKA

Na osnovu rezultata ovih istraživanja, od faktora rizika koji su analizirani, utvrđeno je da su hipertenzija ($p=0.045^*$) i DM ($p=0.026^*$) značajno češći kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE. Ostali ispitivani faktori rizika se nisu značajno češće javljali u grupi pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovan MACE.

Jednostrukom Cox regresionom analizom podataka utvrđeno je da su bolesnici sa DM imali 59% veći rizik pojave MACE u poređenju sa bolesnicima koja nisu imali DM ($p=0,014$, HR=1,59 (1,09-2,31)). Dodatnom analizom pojedinih tipova DM, utvrđeno je da DM tip 2 ima 1,65 puta veći rizik za pojavu MACE u poređenju sa pacijentima bez DM ($p=0,014$ HR=1,65 (1,11-2,47)) dok DM tip 1 nije statistički značajno povezan sa MACE-om, $p=0,148$. U višestrukoj Cox regresionoj analizi grupe I (demografski parametri, faktori rizika, komorbiditeti, klinički i laboratorijski parametri) DM se nije izdvojio kao nezavisni prediktor vremena do pojave MACE.

Mnogobrojne studije su pokazale da je DM moćan prediktor smrtnog ishoda ali i drugih neželjenih ishoda hronične SS. Za razliku od ovog istraživanja u kom je insulin nezavisni DM statistički značajnije povezan sa MACE-om od insulin zavisnog DM, CHARM studija je pokazala da je insulin zavisni DM snažniji prediktor MACE, koji udvostručava rizik od pojave MACE (HR=2,03) u poređenju sa pacijentima bez DM, dok je za DM tip 2 HR=1,58 (68,84,89,91). BEST studija je pokazala da pacijenti sa DM imaju teže forme SS i veći rizik

za koronarnu bolest od pacijenata bez DM. DM se izdvojio kao nezavisni faktor rizika za mortalitet kod pacijenata sa ishemijskom CMP (HR=1,33, 95% CI (1,12-1,58); $p<0,001^{**}$), ali ne i kod onih sa neishemijskom CMP ($p=0,89$)(96,97). Uprkos sugestijama u ranijim studijama, da se uticaj DM na ishod pacijenata sa SS dominantno odnosi na pacijente sa ishemijskom CMP u CHARM studiji je pokazan podjednak uticaj DM na nepovoljan ishod i u grupi ishemijske i neishemijske CMP. U odnosu na činjenicu da je DM veoma značajan zdravstveni problem, prevencija i modifikacija terapije DM može posebno biti značajna kod pacijenata sa hroničnom SS bilo koje etiologije.

Kod pacijenata sa HFpEF, DM je takođe nezavisan prediktor MACE (89). Veoma često se pacijentima tokom hospitalizacije zbog SS dijagnostikuje novootkrivena šećerna bolest. Prema nacionalnom registru Srbije, prosečna incidenca šećerne bolesti opšte populacije je 12,4% (98). Prema Copenhagen Heart studiji, tip 2 DM trostruko povećava relativni rizik od IM i šloga i ishemijske CMP, dok je rizik dvostruko veći po pitanju mortaliteta, nezavisno od drugih riziko-faktora za KVB (99). Dijabetičari često imaju udruženu arterijsku hipertenziju, gojaznost i metabolički sindrom, u odnosu na populaciju ne-dijabetičara. Šećerna bolest tip 1 i tip 2 ima značajan uticaj na mikrovaskularne komplikacije. Stoga, u rutinskoj praksi, među opštom, a posebno starijom populacijom, treba uvesti skrining kontrole šećera u krvi, lipidnog statusa i krvnog pritiska. Činjenica da je u ovoj studiji insulin nezavisni DM statistički značajan prediktor MACE se poklapa sa rezultatima mnogobrojnih studija. Podatak da insulin zavisni DM nije statistički značajno povezan sa MACE-om u ovoj studiji se može objasniti nedovoljno velikim uzorkom.

Na osnovu rezultata ovog istraživanja, **ostali faktor rizika** za KVB koji su ispitivani (HTA, HLP, gojaznost, pušenje i pozitivna porodična anamneza za KVB) se nisu pokazali kao statistički značajno povezani sa MACE-om, verovatno zbog nedovoljno velikog uzorka.

Povišen sistolni krvni pritisak i pušenje i HLP su snažni riziko faktor za koronarnu bolest i ICMP što su potvrdile mnogobrojne studije. Epidemiološke studije pokazuju da povećanje krvnog pritiska iznad 110/75 mmHg progresivno povećava rizik od KVB (100). Da se posebno analizirala grupa pacijenata sa ICMP, u odnosu na hipertenziju, HLP i pušenje, verovatno bi se ovaj parametar izdvojio kao statistički značajan prediktor jednogodišnjeg MACE.

Gojaznost se ni u drugim studijama predikcije neželjenog ishoda kod pacijenata sa SS nije izdvojila kao značajan prediktor, što se poklapa sa podacima iz ove studije. Na protiv, snižen BMI se ističe kao značajan prediktor mortaliteta u ovoj grupi pacijenata (68,90,101).

8.2.4. KOMORBIDITETI I PRETHODNE KARDIOVASKULARNE INTERVENCIJE

U različitim, velikim, multicentričnim studijama, kao statistički značajni prediktori smrtnog ishoda kod pacijenata sa hroničnom SS, od komorbiditeta i prethodnih KV intervencija, su se izdvojili HBI, HOBP, IM, CVI, anemija, depresija, maligne bolesti, prethodna implantacija ICD-a i/ili CTR-a, PCI, CABG (68,84,89,91,93).

Analizom podataka o ranijim bolestima i prethodnim KV intervencijama, u ovoj studiji, kao značajno češća kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE izdvojila se samo HBI, $p=0,027^*$.

Jednostrukom Cox regresionom analizom podataka utvrđeno je da su bolesnici sa HBI imali 1,6 puta veći rizik za pojavu MACE u poređenju sa bolesnicima koja nisu imali HBI, ($p=0,013$; HR=1,60 (1.10-2.32)). Međutim u višestrukoj Cox regresionoj analizi grupe I se nije izdvojila kao nezavisni prediktor jednogodišnjeg MACE.

Bubrežna insuficijencija je jedan od najsnažnijih faktora rizika za morbiditet i mortalitet pacijenata sa SS (68,84,91). Nekoliko parametara bubrežne funkcije se koristi za procenu rizika od neželjenog ishoda SS uključujući serumski kreatinin, ureu, klirens kreatinina i satnu diurezu (95). Ovi podaci se poklapaju sa podacima dobijenim u ovoj studiji.

Ostali ispitivani komorbiditeti (IM, CVI, anemija, POAB, bolesti štitne žlezde, jetrena insuficijencija, maligne bolesti), kao i prethodne KV intervencije (PCI, CABG, ICD) se nisu u ovom istraživanju pokazale kao značajni, prediktori MACE. Mora se napomenuti da je teška HOBP, kao jedan od poznatih nezavisnih prediktora MACE kod pacijenata sa SS, u ovom istraživanju bila isključujući faktor zbog uticaja na ehokardiografske parametre morfologije i funkcije DK. Isto se odnosi i na pacijente koji imaju CRT. Oni su isključeni iz studije zbog bloka grane koji uzrokuje asinhronizam i samim tim bi mogao imati uticaj na ehokardiografske parametre DK. Verovatno bi se na većem uzorku pokazala značajna prediktivna vrednost još nekog parametra iz ove grupe.

8.2.5. FIZIKALNI NALAZ

U ovom istraživanju, analizom parametara fizikalnog nalaza je pokazano da su Jung varijabla ($p=0,015$); kongestija pluća ($p<0,001$); nabrekle vene vrata ($p<0,001$); pretibijalni edemi ($p<0,001$); pleuralni izlivi ($p=0,031$) i hepatomegalija ($p=0,013$) statistički značajno povezani sa pojavom MACE. NYHA funkcionalna klasa 3 i 4 su visoko statistički značajni prediktori pojave MACE unutar godinu dana ($p<0,001^{**}$) uz visoku statistički značajnu prediktivnu vrednost NYHA klase 4 ($p<0,001^{**}$). **Osobe koje imaju NYHA klasu 4 imaju 3 puta veći rizik za pojavu MACE.** Prediktivna vrednost NYHA funkcionalne klase 3 se takođe pokazala statistički značajnom, $p=0,05^*$.

Parametri fizikalnog nalaza koji su se, u kombinaciji demografskih, kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskih parametara leve i desne komore, višestrukom Cox regresionom analizom izdvojili kao značajni prediktori vremena do pojave MACE, su nabrekle vene vrata ($p=0,028^*$, HR=1,81 (1,065 - 3,078)) i pretibijalni edemi ($p=0,012^*$, HR=1,996 (1,160-3,432)). **Pacijenti sa nabrekli vratnim venama na prijemu imaju 1,8 puta veći rizik za pojavu MACE, a oni sa pretibijalnim edemima 2 puta veći rizik za pojavu MACE u odnosu na one koji nemaju ovakav nalaz.**

Analizom FS i TA u ovom istraživanju nije registrovana statistički značajna razlika između grupe sa i bez MACE. Jung varijabla je u jednostrukoj analizi pokazala značajnu povezanost

sa MACE-om ($p=0,009^*$). Međutim u višestrukoj Cox regresionoj analizi parametara grupe I se nije izdvojila kao nezavisni prediktor MACE.

FS i TA su poznati prediktori neželjenog ishoda kod pacijenata sa SS. Pacijenti sa višom FS i nižim sistolnim TA imaju značajno lošiju prognozu u HFrEF (68,84,89,91,93).

Jung varijabla, prema autoru, predstavlja međudnos sistemskog sistolnog krvnog pritiska i proizvoda srčane frekvence i životnog doba. Sistolni krvni pritisak predstavlja sistolnu funkciju leve srčane komore, tj. sposobnost srčanog mišića da održi minutni volumen, a sa srčanom frekvencom i aktivaciju kompenzatornih mehanizama, dok životno doba predstavlja biološku starost pacijenta, a može se uslovno shvatiti i kao stepen fizioloških rezervi organizma. Prema rezultatima studije Jung-a i sar. Jung varijabla je prediktor mortaliteta i kod pacijenata sa edemom pluća, bez obzira na etiologiju edema pluća (102). Do sada se nije ispitivao prediktivni značaj Jung varijable na pojavu MACE kod pacijenata sa HFrEF.

U ovom istraživanju se NYHA funkcionalna klasa nije pokazala kao nezavisni prediktor neželjenog ishoda u višestrukoj Cox analizi. Klinički znaci levostrane i desnostrane kardijalne dekompenzacije (kongestija pluća, pretibijalni edemi, nabrekle vene vrta, hepatomegalija, pleurani izlivi) su se pokazali kao snažniji prediktori MACE. Međutim, NYHA klasa 3 i 4 su značajno povezane sa kliničkim znacima kardijalne dekompenzacije, tako da je indirektno značaj NYHA klase 3 i 4 kao loš prognostički znak nesporan.

ESC-HF Pilot studija je pokazala da pacijenti sa hroničnom SS, NYHA funkcionalne klase 3 i 4 imaju značajno veću jednogodišnju smrtnost nego oni sa NYHA funkcionalnom klasom 1 i 2 (13,5% prema 4,8%, $p<0,001$), bez značajne razlike u odnosu na evropski region. Ovi rezultati se poklapaju sa rezultatima ove studije. NYHA funkcionalna klasa se pokazala kao nezavisni prediktor sveukupne smrtnosti hospitalizovanih i ambulantnih pacijenata sa hroničnom SS (103-109). Kod hospitalizovanih pacijenata, dob, bubrežna funkcija, EF, sistolni TA, kongestija pluća i periferni edemi su potvrđeni kao relevantni prognostički markeri. CHARM studija je pokazala porast rizika za MACE sa porastom NYHA funkcionalne klase. NYHA klasu 3 je imalo 52,4% pacijenata, dok je NYHA klasa 4 bila zastupljena kod 2,6% pacijenata. Registrovan je porast HR sa 32% kod NYHA klase 3 na 54% kod NYHA klase 4, u odnosu na NYHA klasu 2 (89).

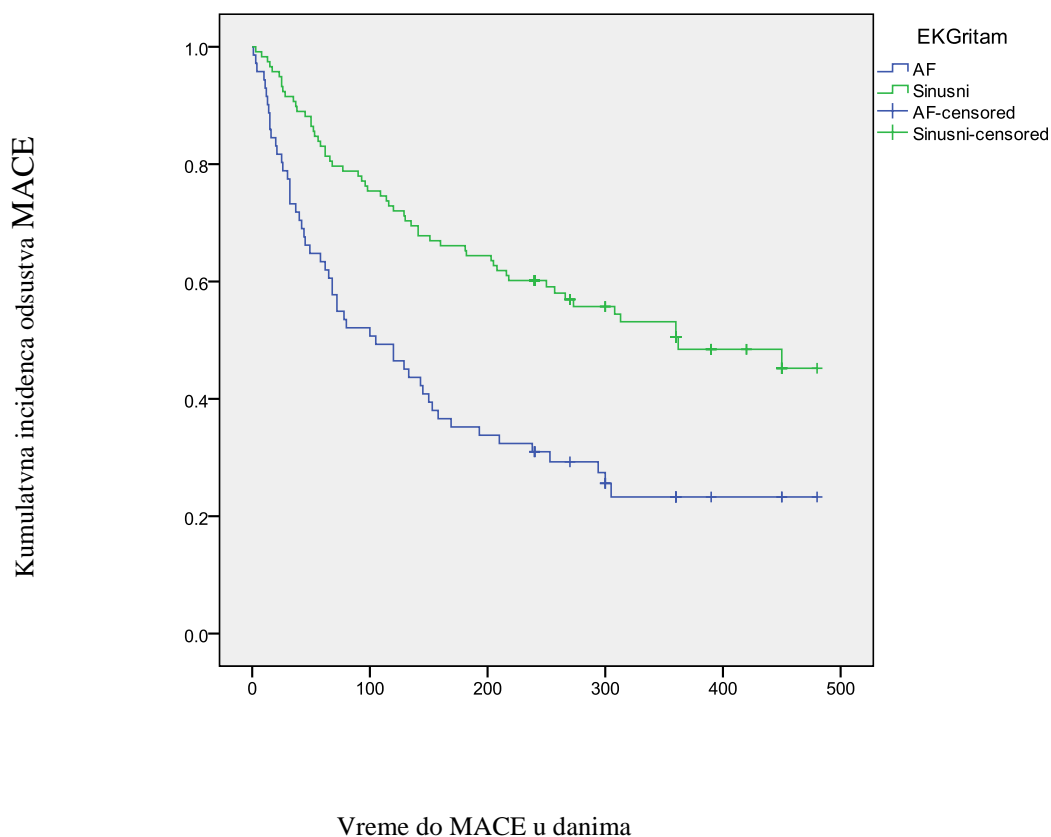
Ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u FS, sistolnom i dijastolnom TA između grupe sa i bez MACE. Jung varijabla koja u sebi sadrži FS i sistolni TA u univarijantnoj analizi je pokazala značajnu povezanost sa MACE-om, mada se u multivarijantnoj analizi, u kombinaciji sa ostalim demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima nije pokazala kao značajan prediktor MACE. Međutim, životna dob koja je uključena u Jung varijablu je ostala u završnom modelu kao značajan nezavisni prediktor jednogodišnjeg MACE i svojom statističkom snagom potisnula Jung varijablu.

Značaj kliničkih znakova kardijalne dekompenzacije kao nezavisnih prediktora neželjenog ishoda kod pacijenata sa HFrEF je potvrđen i u ovom istraživanju i pokazao je snažniju prediktivnu vrednost u odnosu na NYHA funkcionalnu klasu koja se zbog toga nije održala u završnom modelu predikcije jednogodišnjeg MACE.

8.2.6. ATRIJALNA FIBRILACIJA

U ovom istraživanju je registrovano 61,8% pacijenata u sinusnom ritmu, 37,2% pacijenata u AF i 1% pacijenata sa malignim ventrikularnim poremećajima ritma na prijemu. Utvrđeno je da su poremećaji srčanog ritma (atrijalna fibrilacija (AF) i maligni ventrikularni poremećaji ritma) pri prijemu bili značajno češći kod pacijenata sa MACE-om u odnosu na pacijente bez MACE (49,55% vs 21,25%) $p=0,002^*$ Univarijantnom Cox regresionom analizom pokazano je da **pacijenti sa AF imaju 2 puta veći rizik za pojavu MACE** u poređenju sa pacijentima koji su bili u sinusnom ritmu, što je statistički visoko značajno, $p<0,001^{**}$, HR 2,154(1,464-3,170). U kombinaciji demografskih, kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskih parametara leve i desne komore koji su se po grupama izdvojili kao značajni prediktori jednogodišnjeg MACE, AF se održala u završnom modelu i predstavlja nezavisni prediktor vremena do pojave MACE ($p=0,046^*$).

Na grafiku 6 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva odsustva MACE u odnosu na AF. Pacijenti sa AF imaju visoko statistički signifikantno manju incidenciju MACE tokom vremena praćenja u odnosu na pacijente u sinusnom ritmu (Log Rank $p<0,001^{**}$).



Grafik 6. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidence odsustva MACE u odnosu na AF i sinusni ritam.

AF je prisutna u preko 50% pacijenata sa SS i povezana je sa lošijim ishodom u odnosu na pacijente koji su u sinusnom ritmu. SOLVD studija je uključila 4228 pacijenata sa HFrEF upoređujući efekat inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) na ishod pacijenata sa AF u odnosu na one u sinusnom ritmu. Pacijenti sa AF su imali značajno veću smrtnost u odnosu na pacijente u sinusnom ritmu (34% prema 23%, $p < 0.001^{**}$), uz veći procenat smrtnog ishoda uzrokovanog terminalnom SS među grupama (16.7% vs 9.4%, $p < 0.001^{**}$) i većom stopom rehospitalizacija zbog pogoršanja SS (45% vs 33%, $p < 0.001^{**}$). Nije bilo signifikantne razlike u ritmičkoj smrti među grupama. Višestruka Cox regresiona analiza je pokazala da je AF nezavisni prediktor ukupne smrtnosti ($p=0,002^*$) i progresivne SS ($p=0,01^*$)(110).

Olsson i sar. su u CHARM studiji pokazali da je AF značajno povezana sa povišenim rizikom od neželjenog ishoda kako kod pacijenata sa HFrEF tako i kod pacijenata sa HFpEF. Pacijenti sa AF i HFrEF imaju veći apsolutni rizik, dok oni sa HFpEF imaju veći porast rizika tokom vremena. Novonastala AF je takođe povezana sa povišenim rizikom za neželjeni ishod kod obe grupe pacijenata sa SS (111).

MAGGIC meta analiza (engl. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) je do sada najveća studija kojom je ispitivan odnos srčane frekvence i preživljavanja pacijenata sa SS i AF. Ova studija je pokazala da srčana frekvencija nema isti značaj kod pacijenata sa AF kao kod onih u sinusnom ritmu. Za razliku od pacijenata sa HFrEF u sinusnom ritmu, koji imaju lošiju prognozu sa porastom FS, kod pacijenata sa AF i HFrEF viša FS nije bila povezana sa neželjenim ishodom (112).

Iako je zastupljenost pacijenata sa AF bila manja u ovom istraživanju, u odnosu na podatke iz literature, gde ta zastupljenost iznosi oko 50% kod pacijenata sa HFrEF i kod nas se AF pokazala kao visoko statistički značajan prediktor pojave MACE.

8.2.7. LABORATORIJSKE ANALIZE

U odnosu na ispitivane laboratorijske parametre, pacijenti sa MACE su imali veći prosečan broj leukocita ($p=0,032^*$), kao i više prosečne vrednosti uree ($p<0,001^{**}$), kreatinina ($p=0,021^*$) i NT proBNP-a ($p=0,007^*$), a niže vrednosti klirensa kreatinina po MDRD formuli ($p=0,021^*$). Jednostrukom Cox regresionom analizom laboratorijskih podataka, u ovom istraživanju je pokazano da postoji statistička značajna povezanost urea ($p<0,001^{**}$, HR=1,106 (1,072-1,141); kreatinina ($p<0,001^{**}$, HR=1,065 (1,033-1,097); klirensa kreatinina po MDRD formuli ($p=0,007^*$, HR=0,988 (0,980-0,997) i NT proBNP za promenu od 100 jedinica ($p=0,042^*$, HR=1,039(1,012-1,061) sa vremenom do pojave MACE. Višestrukom Cox regresionom analizom parametara iz grupe I, od laboratorijskih parametara se izdvojio kreatinin ($p=0,005^*$, HR=1.005 (1.002-1.009)) kao statistički značajan prediktor MACE. U ovom istraživanju su povišene vrednosti leukocita značajno češće kod pacijenata sa MACE-om ($p=0,032$), ali se Cox regresionom analizom nisu pokazale kao značajni prediktori MACE.

SS i bubrežna insuficijencija (BI) su često udružene kao „kardio-renalni sindrom“ i imaju veliki terapijski i prognostički značaj. Oko 60-80% pacijenata hospitalizovanih zbog SS ima bar III stadijum BI, prema definiciji engl. „National Kidney Foundation“ (NKF). Mnogobrojne studije su pokazale da su kod pacijenata sa SS, znaci pojave BI najznačajniji nezavisni prediktori mortaliteta. Ateroskleroza, renovaskularna bolest, šećerna bolest i hipertenzija su značajni prekursori i SS i BI. Pored toga, smanjena bubrežna perfuzija je najčešće posledica hemodinamskih promena udruženih sa SS i njenim lečenjem. Diuretici mogu uzrokovati pojavu hipovolemije, a intravenski vazodilatatori hipotenziju i dalje pogoršanje bubrežne perfuzije (113-116). Smanjena bubrežna funkcija može biti i posledica nefrotoksičnog dejstva lekova kao što su ACEI i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) koji se koriste u terapiji SS, ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL)(95). Zbog toga su povišene vrednosti uree i kreatinina, i snižene vrednosti klirensa kreatinina loš prognostički znak i nezavisni prediktori neželjenog ishoda kod pacijenata sa SS, što su potvrdile brojne studije (68,83,89,90).

Natriuretski peptidi (NP), posebno B-tip natriuretskog peptida (BNP) i N-terminalni proB-tip natriuretski peptid (NT-proBNP) imaju dijagnostički i prognostički značaj kod pacijenata

sa SS (117). Smanjenje NP tokom praćenja pacijenata sa SS je povezano sa smanjenjem morbiditeta i mortaliteta, dok povećanje NP ukazuje na loš ishod. U PARADIGM-HF studiji je pokazano da su promene NT-proBNP-a udružene sa promenama KV mortaliteta i stope hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti, kod pacijenata sa HFrEF. U ovoj studiji, promene NT-proBNP imaju prognostički značaj, ali je odnos između NP i ishoda bolesti u drugim studijama neujednačen (118). Wessler i sar. su u meta analizi 21 studije pokazali da promene BNP i NT-proBNP nisu u korelaciji sa promenama mortaliteta uzrokovanim medikamentom ili „device“ terapijom (119). Međutim, druga meta-analiza, koja je kao ciljni ishod pratila hospitalizacije zbog SS, je pokazala da su promene BNP-a i NT-proBNP-a signifikantno povezane sa terapijom uzrokovanim promenama ishoda (117,120,121).

Podaci dobijeni u ovom istraživanju, koji su pokazali statistički značajnu prediktivnu vrednost parametara bubrežne funkcije i NT proBNP-a odgovaraju važećim stavovima i podacima iz literature.

8.3. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI LEVE KOMORE

U odnosu na dvadeset devet ispitivanih ehokardiografskih parametara LK, pacijenti sa MACE-om su imali statistički značajno više prosečne vrednosti: LA ($p=0,008^*$); LAVs indeks ($p=0,024^*$); LVM ($p=0,011^*$); LVMI (2.50, $p=0,013^*$); ESVLV ($p=0,030^*$); ESVLVI ($p=0,050^*$). Niže prosečne vrednosti EFLV ($p=0,008^*$) i MAPSE Avg ($p=0,033^*$) i češću MR umerenog-teškog stepena (0,019*) u odnosu na pacijente bez MACE. Učestalost pojave MACE je statistički značajno veća u grupi pacijenata sa DD III stepena u odnosu na grupu sa DD II stepena (63,46% vs 41,67%; $p=0,02^*$), dok se između grupa sa DD I i DD II stepena ($p=0,55$) kao i grupa sa DD I i DD III stepena ($p=0,06$), nije dobila statistički značajna razlika.

Rezultati jednostruke Cox regresione analize ehokardiografskih parametara LK, čije su se vrednosti deskriptivnom analizom izdvojile kao učestalije u grupi pacijenata sa MACE-om, pokazali su da postoji statistički značajna povezanost sledećih morfoloških parametara sa pojavom MACE unutar godinu dana: LA ($p=0,004^*$); LAVs indeks ($p=0,003^*$), LVM ($p=0,015^*$), LVMI ($p=0,028^*$); ESVLV ($p=0,021^*$); ESVLVI ($p=0,043^*$). Od ehokardiografskih parametara sistolne funkcije LK, kao značajni prediktori MACE su se pokazali: EF ($p=0,009^*$) i MAPSE Avg ($p=0,003^*$). Mitralna regurgitacija umereno-teškog stepena je takođe značajno povezana sa pojavom MACE ($p=0,02^*$)(tabela 23).

Parametri dijastolne disfunkcije koji su ispitivani (MVE, MVA, MVDT, MV E/A, MAe'Avg, MV E/e', DD) se nisu pokazali statistički značajno povezani sa MACE.

Ehokardiografski parametri LK, koji su se jednostrukom Cox analizom pokazali značajno povezani sa MACE-om su nakon toga ispitivani višestrukom Cox regresionom analizom, kojom su se izdvojili LAVs indeks ($p=0,029$, HR=1,018 (1,009-1,001)) i LVEF ($p=0,043$,

HR=0,970 (0,943-0,999) kao značajni, nezavisni prediktori MACE. U kombinaciji demografskih, kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskih parametara leve i desne komore koji su se po grupama izdvojili kao značajni prediktora MACE, ehokardiografski parametri LK se nisu održali u završnom modelu predikcije.

Leva pretkomora (LA, LAVs, LAVs index) predstavlja prognostički prediktor širokog spektra srčanih i nesrčanih bolesti. Za levu pretkomoru (LP) se najčešće smatra da ima samo sprovodnu ulogu, primajući krv iz plućnih vena i usmeravajući je ka LK pasivnim sprovođenjem kao i aktivnom kontrakcijom tokom dijasole. Međutim, LP funkcioniše i kao senzor volumena srca oslobađajući natriuretski peptid i druge neurohormone i uzrokuje refleksnu tahikardiju kao odgovor na povećan centralni venski pritisak (Bainbridge refleks). Ove funkcije ostvaruje preko kardijalnih „stretch“ receptora koji se aktiviraju tokom rastezanja pretkomora i nalaze se u obe pretkomore na venotrijalnom spoju. LP takođe odražava pritisak punjenja LK i sklona je remodelovanju (uvećanju) kao odgovor na povećan pritisak punjenja LK (122).

Disfunkcija i remodelovanje LP su česti kod pacijenata sa SS. Sve je veći broj dokaza da je disfunkcija LP povezana sa pojavom simptoma i progresijom bolesti. Remodelovanje LP koje se javlja u SS nije dovoljno dobro istraženo i ne zna se da li postoji suštinska razlika između pacijenata sa HFrEF i HFpEF. Melenovsky i sar. su u svom istraživanju pokazali da je disfunkcija LP snažniji prediktor smrtnog ishoda kod pacijenata sa HFpEF u odnosu na HFrEF, sugerišući veću vulnerabilnost gubitka funkcije LP kod pacijenata sa HFpEF. Disfunkcija LP može takođe indirektno uticati na funkciju DK i doprineti progresiji ka biventrikularnoj insuficijenciji sa lošom prognozom (123).

Prognostički značaj LA volumena je ispitivan u više studija. Tsang T i sar. su u svom istraživanju pokazali na 1160 pacijenata starije životne dobi (75 ± 7 godina) da je LAVs index ≥ 32 ml/m² nezavisni prediktor neželjenog kardiovaskularnog događaja tokom petogodišnjeg praćenja ($p=0,003^*$)(124).

Mnogobrojne studije i meta-analize su potvrdile da je EF snažan, nezavisni prediktor neželjenog ishoda kod pacijenata sa HFrEF. MAGGIC meta-analiza je identifikovala 13 nezavisnih prediktora smrtnog ishoda u SS. Pet najsnažnijih prediktora smrtnog ishoda koji su se u ovoj analizi izdvojili su životna dob, LVEF, NYHA funkcionalna klasa, nivo kreatinina u serumu i šećerna bolest. LVEF < 40% je obrnuto proporcionalna smrtnom ishodu i kako je već ranije objavljeno, vrednosti LVEF > 40% ne pokazuju dalji trend u prognozi, odnosno nemaju prognostički značaj (93). CHARM studija je analizom 7599 pacijenata takođe pokazala da je EF jedan od najsnažnijih prediktora neželjenog ishoda kod pacijenata sa SS. Pad vrednosti LVEF < 45% pokazuju stabilan, linearan porast rizika za neželjene događaje. Za svakih 5% sniženja LVEF raste HR za 13% (95%CI 11-16%). Za vrednosti LVEF > od 45% nema promene rizika za neželjene događaje sa promenom LVEF (111).

I u ovoj studiji su se LAVs index i LVEF izdvojili kao značajni prediktori MACE, što se poklapa sa podacima iz literature, mada se u završnom modelu nisu zadržali kao nezavisni prediktori MACE. To ne anulira njihov prediktivni značaj.

8.4. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI DESNE KOMORE

Dugi niz godina, značaj DK u srčanim oboljenjima bilo je zanemaren u odnosu na LK. DK smatrana je za zaboravljenu komoru srca. Međutim, uloga DK u terapijskom pristupu i prognozi mnogih kardioloških oboljenja, kao što su kongestivna SS, aritmije i iznenadna srčana smrt, poslednjih decenija je prepoznata kao veoma bitna (125,126).

Mnoge kliničke studije su pokazale da su morfologija i funkcija DK tesno povezane sa pojavom simptoma i tolerancijom napora. Imajući ovo u vidu, ukazala sa potreba za sveobuhvatnom i preciznom evaluacijom DK koja se može sprovesti nizom dijagnostičkih procedura kao što su ehokardiografija, kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca srca (CMRI) koja se smatra „zlatnim“ standardom za analizu DK i desna kateterizacija srca (DKS).

U ovom istraživanju, u cilju bolje preglednosti, ehokardiografske parametri desne komore su uslovno podeljeni na pet grupa: grupu morfoloških parametara, grupu parametara sistolne funkcije, dijastolne funkcije, parametre koji ukazuju na funkciju trikuspidne valvule i opterećenje DK kao i grupu kombinovanih parametara. Poslednju grupu čine parametri koji predstavljaju kombinaciju morfoloških parametara DK i LK, sistolne i dijastolne funkcije DK kao i kombinacija parametara sistolne funkcije i opterećenja DK. Mora se imati u vidu da su određeni parametri zajednički za više karakteristika DK i ne mogu se posmatrati odvojeno.

Parametri koji su se izdvojili u deskriptivnoj analizi su dalje ispitivani jednostrukom Cox regresionom analizom. Radi detaljnije analize prediktivnog značaja pojedinih karakteristika DK, ehokardiografski parametri desne komore su ispitivani višestrukom Cox regresionom analizom unutar ovih pet grupa. U cilju iznalaženja parametara desne komore koji su naj snažniji nezavisni prediktori vremena do pojave MACE, određenih šesnaest parametara, koji su se jednostrukom Cox regresionom analizom izdvojili kao značajno povezani sa MACE-om su analizirani višestrukom Cox regresionom analizom.

8.4.1. MORFOLOŠKI PARAMETRI DK

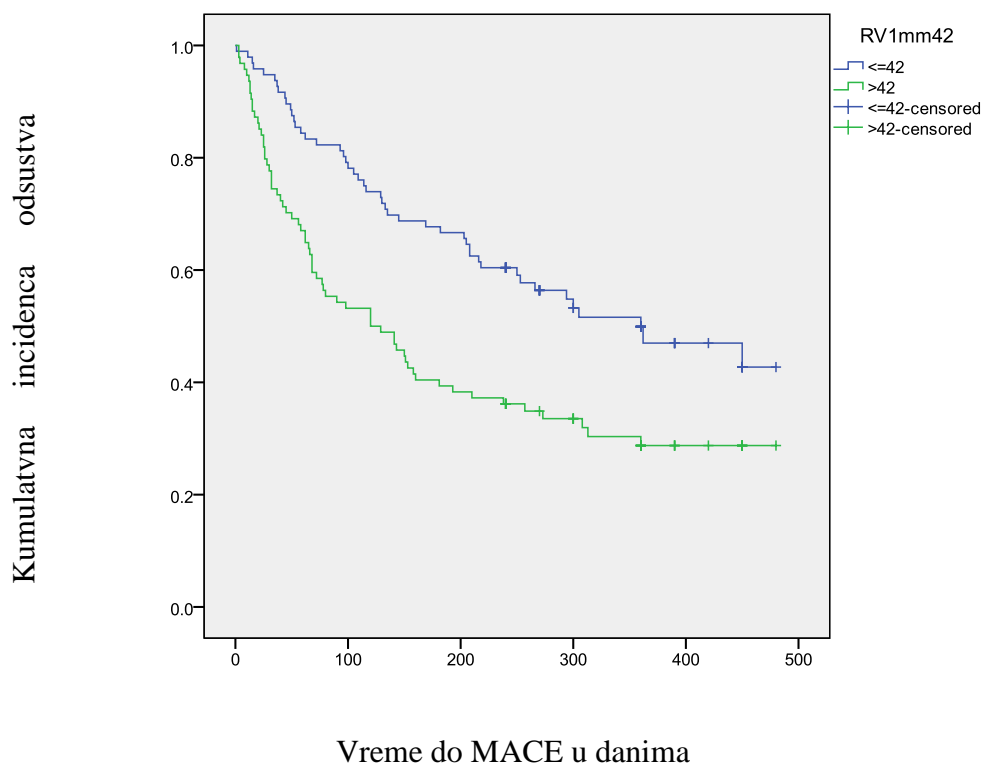
U ovom istraživanju, jednostrukom Cox regresionom analizom je pokazano da postoji statistički značajna povezanost sa pojavom MACE unutar godinu dana sledećih morfoloških parametara: dijametar RV ($p=0,003^*$); RV1 ($p<0,001^{**}$); RV2 ($p=0,003^*$); RV3 ($p=0,007^*$); RVOT1 ($p=0,037^*$); RVOT 2 ($p=0,026^*$), RVAd ($p<0,001^{**}$), RAVs indeks ($p=0,001^{**}$). Višestrukom Cox analizom sedam morfoloških parametara desne komore, RV1 se izdvojio kao statistički najznačajniji morfološki parametar za predikciju jednogodišnjeg MACE ($p<0,001^{**}$). Višestrukom analizom osamnaest statistički značajnih eho-parametara DK, RV1 se takođe izdvojio kao značajan prediktor pojave MACE

($p=0,05^*$; $HR=1,036$ (1,001-1,073)). **Povećanjem RV1 za 1 mm rizik za pojavu MACE se povećava za 3,6%.**

Parametar RV1 se, u kombinaciji parametara koji su se po grupama izdvojili kao značajni prediktora MACE, nije održao u završnom modelu predikcije. To ne umanjuje njegovu prediktivnu vrednost, nego govori o postojanju snažnijih nezavisnih prediktora vremena do pojave MACE u ovom istraživanju.

Podaci o 2DE morfološkim parametrima DK koji su korisni za procenu njene funkcije su neujednačeni. Jasno je da su veličina, oblik i funkcija DK volumno zavisne što otežava reproducibilnost 2DE parametara. Lung RM i sar. su dali preporuku da se dijametar desne komore u bazalnim segmentima (RV1) smatra patološkim ukoliko je ≥ 42 mm (37,127).

Na grafiku 7 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva odsustva MACE u odnosu na dijametar RV1. I u ovom istraživanju pacijenti sa $RV1 < 42$ mm imaju visoko statistički signifikantno manju incidenciju MACE tokom vremena praćenja u odnosu na pacijente sa $RV1$ dijametrom ≥ 42 mm (Log Rank $p=0,001^{**}$).



Grafik 7. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne odsustva MACE u odnosu na RV1.

Kompleksna građa DK, koja podseća na gajde, čini da je nemoguće, tokom 2DE istovremeno sagledati ulazni i izlazni trakt DK. Inicijalni pregled se obično zasniva na vizuelnoj proceni veličine i građe DK. Za grubu procenu veličine DK veoma je važno sagledati je iz različitih preseka. Ukoliko je LK normalne veličine, veličina DK se procenjuje poređenjem sa veličinom leve komore. U odnosu na to, smatra se da je DK normalne veličine kada je manja od 2/3 LK, blago uvećana ako je veća od 2/3 ali ipak manja od LK, umereno uvećana, kada je jednake veličine kao LK i značajno uvećana, ukoliko je veća od LK (34). Iako je poznato da je ehokardiografska procena morfologije i funkcije DK veoma teška, zbog oblika, položaja DK neposredno iza sternuma i trabekuliranosti koja otežava optertavanje endokarda, 2DE je dijagnostička metoda prvog izbora za analizu DK. Do skora nije bilo dovoljno podataka o normalnim vrednostima parametrima morfologije i funkcije DK, kao ni o graničnim vrednostima tih parametara koje bi ukazivali na disfunkciju DK. Američko, evropsko i kanadsko ehokardiografsko udruženje je 2010. godine objavilo vodič za ehokardiografsku procenu desnog srca kod odraslih osoba (34). Funkcija DK je odraz njene kontraktilnosti, volumnog opterećenja i opterećenja pritiskom. Pored toga, ona je pod uticajem funkcije valvula, srčanog ritma, komorske međuzavisnosti i sinhronizacije kontrakcije komora. DK dobro toleriše volumno opterećenje, za razliku od opterećenja pritiskom, na koje je veoma osetljiva (127). Poznato je da sa razvojem sekundarne plućne hipertenzije, kod pacijenata HFrEF, dolazi do remodelovanja DK, koje karakteriše prvo debljanje slobodnog zida > 5mm, a potom dolazi do dilatacije DK i smanjenja njene sistolne funkcije. Modifikovani preseki A4CH, PLAX i PSAX na nivou velikih krvnih sudova nam omogućava merenje dijametara DK. Takođe se iz A4CH mogu meriti površine DK u sistoli i dijastoli kao i end-sistolna površina DP. Ovi morfološki parametri su se pokazali kao prediktori disfunkcije i insuficijencije DK (128-130).

Chrustowicz A. i sar. su u svom istraživanju pokazali da je dilatacija DK značajan prediktor neželjenog ishoda kod pacijenata sa HFrEF i teškom mitralnom regurgitacijom. Višestepena Cox regresiona analiza je pokazala da je enddijastolni dijametar DK > 35 mm, meren u PLAX, nezavisni prediktor kako kasnog mortaliteta ($p < 0,001$, HR=2,6 (1,2-6,8)), tako i ukupne smrtnosti i transplantacije srca ($p < 0,001$, HR=1,1 (1,04-1,17)). Ova studija je ukazala na neophodnost uključivanja parametara desne komore u procenu prognoze pacijenata sa teškom MR i HFrEF (131).

Lewis F i sar. su još 1993. godine pokazali da je stepen dilatacije desne i leve komore snažan prediktor ishoda kod pacijenata sa DCMP (132).

I u ovoj studiji su se morfološki parametri DK izdvojili kao značajni prediktori MACE, što se poklapa sa podacima iz literature.

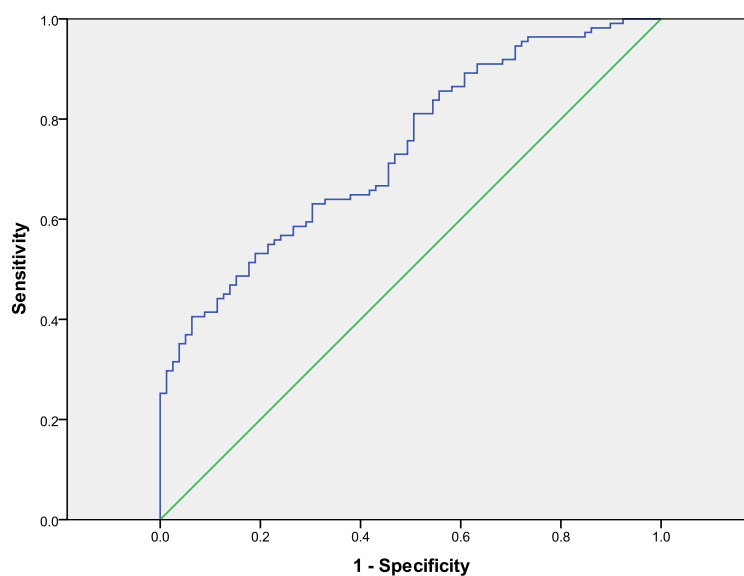
8.4.2. PARAMETRI SISTOLNE FUNKCIJE DK

U ovom istraživanju, od ehokardiografskih parametara sistolne funkcije DK, značajno povezani sa jednogodišnjim MACE-om su se pokazali FAC ($p=0,005^*$), TAPSE ($p=0,004^*$), TAs' ($p=0,001^{**}$) i TAs'INT ($p=0,016^*$). Statističku značajnost u predikciji jednogodišnjeg MACE je pokazao i RV Tei indeks kao parametar globalne funkcije DK ($p=0,012^*$). Višestrukom Cox regresionom analizom jednogodišnjeg MACE ovih pet

ehokardiografskih parametara sistolne funkcije DK, kao visoko statistički značajan prediktor MACE izdvojila se TAs' (cm/s) ($p < 0,001$, HR=0,29 (0,144 - 0,590)).

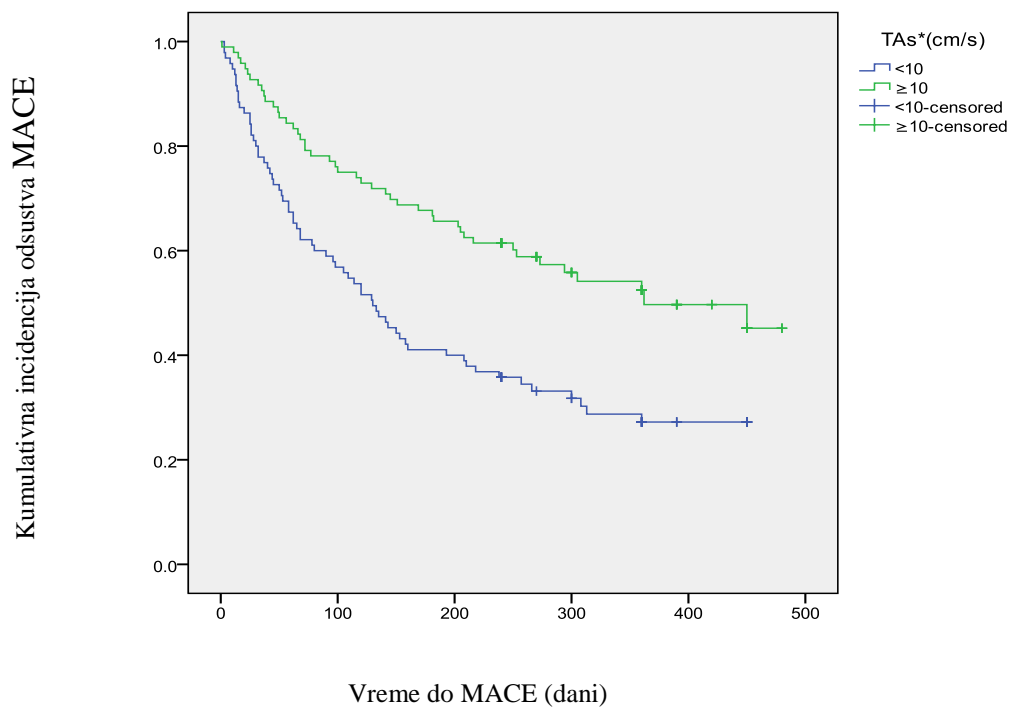
Parametar TAs' se nije održao u završnom modelu predikcije, u kombinaciji parametara koji su se po grupama izdvojili kao značajni prediktora jednogodišnjeg MACE. Ovo ne anulira njegovu prediktivnu vrednost, nego govori o postojanju snažnijih nezavisnih prediktora jednogodišnjeg MACE u ovom istraživanju.

Uzimajući graničnu vrednost $TAs'=10$ cm/s, koja je dobijena rekonstrukcijom ROC kriva (Area=0,738; $p<0,001^{**}$)(grafik 8), da bi se poredilo vreme do pojave MACE, između dve grupe pacijenata, konstruisane su Kaplan-Meier-ove krive.



Grafik 8. ROC kriva za parametar TAs' (cm/s).

Na grafiku 9. prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva incidencije MACE u odnosu na TAs' . Pacijenti sa $TAs' \geq 10$ cm/s imaju visoko statistički signifikantno manju incidenciju MACE tokom vremena praćenja u odnosu na pacijente sa $TAs' < 10$ cm/s (Log Rank, $p=0,001^{**}$).



Grafik 9. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije odsustva MACE u vremenu praćenja u odnosu na parametar TAs* (cm/s).

Mnogobrojne studije su pokazale da funkcija DK značajno korelira sa ishodom kod pacijenata sa SS. Zato se potreba za ranom dijagnozom i kvantifikacijom disfunkcije DK pokazala kao veoma važna. Ehokardiografski parametri sistolne funkcije DK, koji su se u studijama izdvojili kao značajni i mogu se rutinski određivati tokom ehokardiografskog pregleda su FAC, TAPSE, TAs*. U nekim studijama se pominje i TAs*INT ali on nije ušao u preporuke kao relevantan parametar sistolne funkcije DK. Svaki od ovih parametara ima svoje prednosti i mane, tako da se još uvek diskutuje o tome koji bi 2DE parametar bio najbolji za predikciju ishoda kod pacijenata sa SS, kao i o njihovim najboljim graničnim vrednostima (133-135).

FAC dobro korelira sa istisnom frakcijom desne komore izračunatom CMRI, međutim određivanje granice endokarda, kod veoma trabekulirane desne komore je povremeno pravi izazov i zahteva kvalitetnu sliku. Osim toga FAC ne uzima u obzir izlazni trakt DK koji ima izuzetan značaj u njenoj funkciji (136).

TAPSE se jednostavno mere, nezavisno od srčane frekvence i ritma. Najmanje su zavisne od izvođača. Ne zavise od geometrije DK te su lakše za izvođenje i reproducibilnije od FAC. Ograničenje predstavlja relativna zavisnost od punjenja DK i ugla pod kojim se mere (38,137).

TAs' je jedan od najpouzdanijih parametara sistolne funkcije DK. Međutim i TAs' je zavisna od punjenja DK i zahteva korekciju vrednosti pri srčanoj frekvenci (FS) $<70/\text{minuti}$ i $>100/\text{minuti}$. Korekcija se postiže množenjem TAs' sa 75 i deljenjem sa FS (34).

Najbolje ispitani parametri sistolne funkcije DK u raspoloživoj literaturi su TAPSE i FAC. Mnogobrojne studije su pokazale prediktivni značaj ovih parametara za ishod pacijenata sa SS. Nešto manje istraživanja ima za parametre TAs', TAs'INT i RV Tei index. Vrednosti ehokardiografskih parametara sistolne funkcije DK koji ukazuju na postojanje njene disfunkcije su FAC $<35\%$, TAs' $<9,5 \text{ cm/s}$ i TAPSE $<17 \text{ mm}$ i RV Tei index $\leq 0,43$ mereno PWD-om i $\leq 0,54$ mereno TDI-om. Za TAs'INT nema preporučenih graničnih vrednosti (34).

2D ehokardiografska procena volumena i istisne frakcije desne komore (RVEF) nije pouzdana i ne preporučuje se jer izračunavanje volumena desne komore 2DE zahteva značajne geometrijske pretpostavke te je podložno pogrešnim procenama. 3DE i CMRI su metode koje prevazilaze ograničenja 2DE i koriste se za precizniju procenu volumena i istisne frakcije DK. CMRI se smatra zlatnim standardom ispitivanje morfologije i funkcije DK ali je i dalje skupa i nedostupna metoda za široku primenu. (37,127,138).

Analizom podataka iz 17 studija koje su obuhvatile 1280 pacijenata, Lee i sar. su poredili 2DE parametre funkcije DK, TAPSE i FAC sa RVEF dobijenom CMRI. Studija je pokazala bolju korelaciju FAC sa RVEF dobijenom CMRI u odnosu na TAPSE (0,56 vs. 0,40, $p=0,018$). Da TAPSE dobro koreliraju sa RVEF izmerenom radionuklidnom ventrikulografijom i CMRI objavili su Sato i sar. Podaci iz ovih studija su pokazali da se i FAC i TAPSE mogu koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi za procenu sistolne funkcije DK. Ovo je posebno važno zbog činjenice da je 2DE najdostupnija, bezbedna i široko primenjena dijagnostička metoda, za razliku od radionuklidne ventrikulografije i CMRI (140,141).

Merilo i sar. su u svom istraživanju, koje je obuhvatilo 512 pacijenata sa DCMP, pokazali da disfunkcija DK, definisana kao FAC $<35\%$, ima veći prognostički značaj za neželjeni ishod od ranije potvrđenih nezavisnih prediktora kao što su NYHA funkcionalna klasa, umerena-teška funkcionalna mitralna regurgitacija, dijastolna disfunkcija III stepena i dilatirana LK (142).

Ghio i sar. su u svom istraživanju pokazali da su TAPSE $<14 \text{ mm}$ uz NYHA funkcionalnu klasu 3 i 4 snažan, nezavisni prediktor neželjenog ishoda kod pacijenata sa HFrEF ($p<0,001$)(38,137).

TAPSE i FAC su se pokazali značajni i tokom praćenja efekta terapije pacijenata sa HFrEF.

U CARE-HF studiji, koja je uključila 813 pacijenata sa HFrEF pripremanih za resinhronizacionu terapiju, Damy i sar. su pokazali da CRT popravljaju strukturu i funkciju LK ali ne i DK. Pacijenti sa TAPSE $\leq 14 \text{ mm}$ imaju veću smrtnost, nezavisno od primenjene terapije ($p<0,001$). Merilo i sar. su u svom istraživanju, koristeći FAC kao parametar sistolne funkcije DK, po prvi put pokazali snažan, nezavisni prognostički značaj oporavka funkcije DK za ishod pacijenata sa DCMP (143).

Melanovsky i sar. su ispitivali prognostički značaj sistolne funkcije DK i BMI kod pacijenata sa uznapredovalom SS, $EF < 50\%$. Prisustvo disfunkcije DK je predstavljeno vrednostima $TAPSE < 16$ mm, $TAs' < 12$ cm/s, a kaheksija je dijagnostikovana vrednostima $BMI < 20$ kg/m². I disfunkcija DK i kaheksija su se pokazali kao snažni nezavisni prediktori neželjenog ishoda kod ove grupe pacijenata ($p < 0,001$). Pokazalo se da je disfunkcija DK i kaheksija često udružena i imaju aditivni prognostički značaj kod pacijenata sa SS. Među kliničkim i ehokardiografskim parametrima LK, samo su parametri sistolne funkcije DK, u multivarijantnom modelu, ostali signifikantni prediktori kaheksije. Pokazano je i da kahektične osobe imaju izraženiju dilataciju i težu formu disfunkcije DK (101).

Indeks miokardne performanse DK ili RV Tei indeks odražava i sistolnu i dijastolnu funkciju DK. Field i sar. su u svom istraživanju, sprovedenom na pacijentima sa uznapredovalom HFrEF pripremanih za CRT, pokazali da je RV Tei index povezan sa neželjenim ishodom kod ovih pacijenata. Lošiju funkciju DK, predstavljenu višim vrednostima RV Tei indexa je imala grupa pacijenata kod koje je registrovan MACE u odnosu na one koji nisu doživeli MACE tokom dvogodišnjeg praćenja (0.83 vs. 0.69, $p = 0,004$) (144).

Meluzin i sar. su u istraživanju koje je uključilo 177 pacijenata sa akutizacijom HFrEF pokazali da je $TAs' < 10,8$ cm/s, nezavisan prediktori neželjenog ishoda ove grupe pacijenata (62).

Damy i sar. su na 136 pacijenata sa stabilnom HFrEF ispitivali prognostički značaj parametara sistolne funkcije DK, FAC, TAPSE, TAs' i $TAs'INT$ za jednogodišnji neželjeni ishod, smrt, urgentnu transplantaciju srca ili urgentnu implantaciju LVAD-a. Dobijene su granične vrednosti ovih parametara koje su se pokazale značajno povezanim sa neželjenim ishodom. $FAC < 36,8\%$, $TAPSE < 13,5$ mm, $TAs' < 9,5$ cm/s i $TAs'INT < 17,5$ mm. Multivarijantnom Cox analizom NYHA, NT proBNP i samo $TAs' < 9,5$ cm/s od parametara DK su se pokazali nezavisni prediktori neželjenog ishoda kod pacijenata sa HFrEF. TAs' se pokazao kao superiorniji prediktor neželjenog ishoda kod ove grupe pacijenata u odnosu na FAC, TAPSE i $TAs'INT$ (133).

Ovi podaci se poklapaju sa podacima koji su dobijeni u ovom istraživanju. Svi parametri sistolne funkcije DK: FAC, TAPSE, TAs' , $TAs'INT$ i RV Tei index su pokazali statističku značajnost u predikciji MACE unutar godinu dana. Višestrukom Cox regresionom analizom parametara sistolne funkcije DK TAs' se izdvojio kao statistički značajniji prediktor jednogodišnjeg MACE u odnosu na FAC, TAPSE, $TAs'INT$ i RV Tei index. I dobijena granična vrednost za predikciju MACE, $TAs' < 10$ cm/s, dobro korelira sa graničnim vrednostima dobijenim u drugim studijama, kao i sa graničnom vrednošću koja je data u preporukama (34). **Ovim je potvrđena prva hipoteza istraživanja.**

8.4.3. PARAMETRI DIJASTOLNE FUNKCIJE DK

Mnogobrojna stanja su povezana sa dijastolnom disfunkcijom DK. To su opterećenje DK volumenom i/ili pritiskom, plućne bolesti, kardiomiopatije, urođene srčane mane, ishemijska bolest srca, disfunkcija LK, sistemske bolesti i fiziološki proces starenja. Dijastolna disfunkcija DK može biti rani subklinički pokazatelj disfunkcije DK. Najčešće korišćeni parametri za procenu dijastolne funkcije DK su brzine utoka krvi kroz trikuspidnu valvulu dobijene PWD-om (TVE, TVA, TV E/A) kao i deceleraciono vreme TV DT, brzine lateralnog trikuspidnog anulusa dobijene PWD-TDI-om (TVE', TV E/e'), površina i volumen DP. Pri proceni dijastolne funkcije DK potrebno je razmotriti i pritisak u DP procenom dijametra i kolapsibilnosti VCI tokom inspirijuma. Umerena i teška trikuspidna regurgitacija ili atrijalna fibrilacija mogu otežati procenu dijastolne funkcije. Prema preporukama, parametri koji su potrebni za procenu dijastolne funkcije DP su TV E/A, TA E/e' i veličina DP. TV E/A < 0,8 ukazuje na dijastolno punjenje po tipu usporene relaksacije. TV E/A 0,8 - 2,1 uz TV E/e' > 6 ili dominantan dijastolni protok u hepatičnim venama ukazuju na dijastolno punjenje po tipu pseudonormalizacije, a TV E/A > 2,1, uz TV DT < 120 ms ukazuju na dijastolno punjenje po tipu restrikcije (14).

Više studija je pokazalo da je poremećaj stolne funkcije DK nezavisan prediktor smrtnog ishoda kod pacijenata sa SS. Međutim, podaci o prediktivnom značaju dijastolne disfunkcije DK za smrti ishod ovih pacijenata nisu ujednačeni (65).

Pošto dijastola DK ima više faza, ona se ne može opisati pojedinačnim ehokardiografskim parametrom. Faza disanja, srčana frekvenca, volumni status i uslovi punjenja DK utiču na brzine utoka krvi u DK. Zbog toga je ehokardiografska procena dijastolne funkcije DK značajno teža od procene dijastolne funkcije LK i predstavlja pravi izazov (34,127,145).

U ovom istraživanju su rezultati jednostruke Cox regresione analize ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije DK pokazali da postoji statistički značajna povezanost sa pojavom MACE, unutar godinu dana, sledećih parametara: TV DT ($p=0,015^*$, HR=0,997 (0,995-0,999)) i TVA ($p=0,019^*$, HR=0,822 (0,698-0,968)). Ostali ispitivani parametri dijastolne funkcije DK (TVE, TV E/A, TAe', TV E/e') se nisu pokazali kao statistički značajno povezani sa jednogodišnjim MACE-om. Višestrukom Cox regresionom analizom parametara dijastolne funkcije DK **ni jedna** ispitivana varijabla se **nije pokazala kao značajan prediktor** MACE tokom jednogodišnjeg praćenja.

Yu i sar. su još 1996. godine objavili prvu studiju koja je sistematski procenjivala dijastolnu disfunkciju DK kod 114 pacijenata sa simptomatskom SS. Ispitivanje je pokazalo signifikantan broj pacijenata sa sistolnom SS i/ili PH koji su imali dijastolnu disfunkciju DK. Čak i nakon isključenja pacijenata sa PH, statistički signifikantan procenat pacijenata sa SS je imao dijastolnu disfunkciju DK. Pacijenti sa SS su imali signifikantno manji TV E/A, manji TVE, i produženo IVRT (svi $p<0,0001^{**}$). TV DT je bilo signifikantno kraće samo kod onih pacijenata koji su imali restriktivni tip punjenja LK. Grupa sa PH je imala sličan nalaz. Studija je pokazala da je dijastolna disfunkcija DK nezavisni prediktor hospitalizacija zbog SS, iako nije dokazano da je prognostički faktor smrtnog ishoda. Korelacija pojedinačnih parametara dijastolne funkcije DK i LK je ukazala da dijastolna disfunkcija LK može direktno uticati na dijastolnu funkciju DK, ali nije bilo povezanosti između veličine LK ili sistolne funkcije LK sa dijastolnom disfunkcijom DK (146,147).

Puwantan i sar. ispitivali funkciju DK kod 100 pacijenata od kojih je 51% imalo HFpEF, a 49% HFrEF, NYHA funkcionalne klase 3 i 4. Prevalenca sistolne disfunkcije DK merena pomoću TAPSE, FAC i TAs' je kod HFrEF bila veća i iznosila je 63–76% u zavisnosti od parametra sistolne funkcije koji je posmatran, dok je kod pacijenata sa HFpEF iznosila 33–50%. Prevalenca dijastolne disfunkcije DK je takođe bila veća kod pacijenata sa HFrEF u odnosu na HFpEF (63 vs. 34%). Pacijenti sa HFrEF su imali niže vrednosti parametara sistolne funkcije DK u odnosu na pacijente sa HFpEF; FAC (36±20% vs. 54±18%, $P < 0.01$), vrednosti TAPSE (11±1 vs. 17±1 mm, $P < 0.01$) i TAs' (9±4 vs. 14 ±6 cm/s, $P < 0.01$). Pacijenti sa HFrEF su imali signifikantno niže vrednosti TVE (56 ± 23 vs. 64 ± 21 cm/s, $p = 0.02$), TAe' (7.6 ± 4.0 vs. 13.2 ± 5.9 cm/s, $P < 0.01$) u poređenju sa HFpEF. Sa pogoršanjem sistolne funkcije LK povećava se prevalenca i težina sistolne i dijastolne disfunkcije DK (148).

U ovom istraživanju se ehokardiografski parametri DK nisu pokazali statistički značajno povezani sa vremenom do pojave MACE. Više kombinovanih ehokardiografskih parametara je neophodno za procenu dijastolne funkcije DK (34,76).

Vrednosti pojedinih parametara se snižavaju ili povećavaju u zavisnosti od stepena dijastolne disfunkcije. Zbog toga je praktično nemoguće u odnosu na vrednost pojedinačnog parametara proceniti dijastolnu funkciju DK. To je verovatno razlog zbog kog pojedinačni ehokardiografski parametri nisu pokazali prediktivni značaj za pojavu MACE u ovom istraživanju. Potrebna su kompleksnija istraživanja, na većem broju pacijenata da bi se adekvatno procenila povezanost dijastolne disfunkcije DK sa pojavom MACE kod pacijenata sa SS.

8.4.4. PARAMETRI TRIKUSPIDNE VALVULE I OPTEREĆENJA DK

U ovom istraživanju, od ehokardiografskih parametara trikuspidne valvule i opterećenja DK, značajno povezani sa jednogodišnjim MACE-om su se pokazali TR umereno-teškog stepena ($p < 0,001^{**}$), RVSP ($p < 0,001^{**}$), TR Vmax ($p = 0,004^{*}$); respiratorno nekolapsibilna VCI u odnosu na respiratorno kolapsibilnu VCI ($p = 0,023^{*}$) i PVAcT ($p = 0,021^{*}$).

Višestrukom Cox regresionom analizom jednogodišnjeg MACE ovih pet ehokardiografskih parametara trikuspidne valvule i opterećenja DK, kao visoko statistički značajan se izdvojio **RVSP >40 mmHg** ($p < 0,001^{**}$, HR=1,028 (1,012 -1,043)).

Parametar RVSP se nije održao u završnom modelu predikcije, u kombinaciji demografskih, kliničkih, laboratorijskih parametara i eho-parametara obe komore. Ovo ne umanjuje njegovu prediktivnu vrednost, nego govori o postojanju snažnijih nezavisnih prediktora jednogodišnjeg MACE u ovom istraživanju.

Plućna hipertenzija (PH) uzrokovana levostranom srčanom bolešću, koja je prema klasifikaciji Dana Point 2008 klasifikovana kao grupa 2, je najčešći uzrok PH. Povezana je sa visokim morbiditetom i mortalitetom. Epidemiološke studije grupe 2 PH su manje iscrpne u odnosu na studije plućne arterijske hipertenzije, ali se poslednjih godina sve više obraća pažnje na nju. Grupa 2 PH je uzrokovana pasivnim, retrogradnim porastom plućnih pritisaka zbog povišenih pritisaka punjenja leve komore (post-kapilarna PH). U kasnijim stadijumima dolazi do promena i u plućnoj vaskulaturi, tako da postoji kombinacija pre-kapilarne i post-kapilarne PH (mešana PH)(149).

Hronična PH uzrokuje opterećenje DK pritiskom što dovodi do hipertrofije DK. U kompenzovanom stadijumu, DK ima normalan ili čak snižen zidni stres i takav pacijent može biti potpuno asimptomatičan. Međutim, DK nije u stanju da dugo toleriše opterećenje pritiskom te adaptivna hipertrofija prelazi u maladaptivnu (negativni remodeling). Dolazi do fibroze zida DK, dijastolne i sistolne disfunkcije, dilatacije DK, porasta zidnog stresa, i povećane potrebe miokarda DK za kiseonikom. Porast end-dijastolnog pritiska uz porast mase miokarda DK, vode ka ishemiji i pogoršanju funkcije DK. Uz to, dilatacija DK uzrokuje funkcionalnu trikuspidnu regurgitaciju koja dalje doprinosi dodatnom volumnom opterećenju DK i pogoršanju njene funkcije. Progresivna dilatacija DK, nerastegljivost perikarda i dijastolna komorska međuzavisnost, kompromituju punjenje LK (150,151).

Dekompenzovana faza insuficijencije DK dovodi do pojave simptoma pri minimalnom naporu ili u mirovanju. Povišen pritisak u DP i sistemska venska hipertenzija uzrokuju kongestiju jetre što dovodi do uvećanja jetre i njene insuficijencije. Venska kongestija bubrega, u kombinaciji sa smanjenom arterijskom perfuzijom dovodi do retencije tečnosti i prerrenalne azotemije (152). Zbog bubrežne, jetrene insuficijencije i crevne kongestije dolazi do gubitka albumina i ukupnih proteina, što uz vensku kongestiju dovodi do perifernih edema i pojave pleuralnih izliva, ascitesa i perikardnog izliva. Mali minutni volumen LK, koji nastaje kao posledica popuštanja DK uzrokuje smanjeni funkcionalni kapacitete (153).

2DE se najčešće koristi za procenu sistolnog pritiska DK. Smatra se da u odsustvu pulmonalne stenoze, ehokardiografski procenjen RVSP odgovara sistolnom pritisku plućne arterije (sPAP). PH je blagog stepena ukoliko procenjen sPAP, odnosno RVSP iznosi 35-45 mmHg, umerenog stepena 46-60 mmHg i teškog stepena kada su vrednosti RVSP-a > 60 mmHg (154,155).

Dozudie i sar. su meta analizom 45 studija sprovedenih širom sveta pokazali da je PH gotovo uvek povezana sa povećanim rizikom za smrtni ishod kod pacijenata sa bolestima levog srca (156).

Epidemiološki podaci koji se odnose na PH u HFrEF su uglavnom ograničeni na populaciju sa uznapredovalim stadijum SS (157). Abramson i sar. su ustanovili da je ehokardiografski procenjena PH prema vrednostima RVSP ≥ 39 mm Hg, povezana sa izrazito povećanim morbiditetom i mortalitetom pacijenata sa HFrEF (158,159). Ghio i sar. su objavili da minimum dve trećine pacijenata sa HFrEF teškog stepena ima PH udruženu sa insuficijencijom DK. Mortalitet u ovoj grupi je dva puta viši u odnosu na izolovanu disfunkciju LK (159). Prema podacima registra Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca (eng. „International Society of Heart Transplantation registry“) insuficijencija DK je uzročnik 50% svih kardijalnih komplikacija i 19% smrtnih ishoda ovih pacijenata (160).

Reverzibilnost PH je od ključnog značaja za procenu rizika za neželjene postoperativne događaje u ovoj grupi pacijenata (161).

Aronson D. i sar. su potvrdili prognostički značaj PH kod akutno dekompenzovanih pacijenata sa HFrEF pokazujući da je prisustvo mešane PH povezano sa većim rizikom od smrtnog ishoda u odnosu na post-kapilarne PH ili odsustvo PH. Mešana PH se pokazala kao nezavisan prediktor smrtnog ishoda. Kod ove grupe pacijenata rizik od smrtnog ishoda je bio 4,8 puta veći u odnosu na pacijente bez PH i 2,8 puta veći u odnosu na pacijente sa post-kapilarnom PH ($P < 0.001^{**}$) (162).

Ispitivan je značaj PH i disfunkcije DK kod pacijenata sa AIM i disfunkcijom LK. Pokazalo se da je uticaj disfunkcije DK bez PH na smrtni ishod ograničen na prvih 30 dana nakon IM-a, bez uticaja na dugoročni mortalitet ili rizik rehospitalizacije zbog SS. Nakon 30 dana od IM-a, PH se pokazala kao dominantni faktor rizika za dugoročni mortalitet i pokazala se kao snažan, nezavisan prediktor rehospitalizacije zbog SS (163). PH je jednako zastupljena i kod pacijenata sa HFrEF i kod onih sa HFpEF (164-167).

Očuvana sistolna funkcija DK kod pacijenata sa teškom kongestivnom SS i PH pokazuje bolje preživljavanje, koje se može porediti sa očekivanim preživljavanjem pacijenata koji nemaju PH. Snižena sistolna funkcija DK, bez PH, nije pokazala dodatni rizik za preživljavanje. Međutim pacijenti sa disfunkcijom DK i PH imaju najlošiju prognozu (153,159,168).

I u ovoj studiji je potvrđena snažna prediktivna vrednost RVSP-a $>$ od 40 mmHg za pojavu MACE unutar godinu dana, kod pacijenata sa HFrEF, NYHA klase ≥ 2 što se poklapa sa podacima iz literature.

Ovi podaci nas upućuju na zaključak da je za adekvatnu ehokardiografsku procenu funkcije DK veoma je važno nalaz interpretirati u odnosu na procenjeni plućni arterijski pritisak

8.4.5. KOMBINOVANI PARAMETRI DK

Bez interpretacije promena ehokardiografskih parametara funkcije DK u odnosu na sPAP, 2DE procena funkcije DK ima ograničen dijagnostički, terapijski i prognostički značaj, kod pacijenata sa disfunkcijom DK. Disfunkcija DK (određena sniženim vrednostima TAPSE, FAC ili TAs^ˆ) kod pacijenata sa normalnim sPAP ukazuje na primarno oboljenje miokarda DK (kardiomiopatiju). Disfunkcija DK udružena sa povišenim sPAP ukazuje da je ona uzrokovana opterećenjem pritiskom, bilo zbog prekapilarne PH, bilo zbog postkapilarne PH nastale u sklopu levostranog srčanog oboljenja. Određivanje RVSP se smatra adekvatnom zamenom za sPAP ukoliko nema opstrukcije u nivou RVOT ili pulmonalne valvule, kao ni prekapilarne plućne hipertenzije (169).

Radi što bolje procene funkcije DK neophodan je integrativni pristup, koji obuhvata ispitivanje više parametara morfologije i funkcije DK, procenu volumnog opterećenja i opterećenja pritiskom. Kombinacija parametara koja uključuje pokazatelje sistolne funkcije

i opterećenja pritiskom (eng. „afterlad“) se pokazala kao veoma korisna u proceni funkcije DK (169-172).

U cilju bolje analize funkcije desne komore i provere njihove prediktivne vrednosti za pojavu MACE unutar godinu dana, ispitivani su već poznati kombinovani eho-parametri odnosa sistolne funkcije DK i opterećenja pritiskom, TAPSE/RVSP i odnosa dijametara desne i leve komore u bazalnim segmentima, koji su mereni u A4CH, RVb/LVb. Pored toga **konstruisani su novi kombinovani ehokardiografski parametri odnosa sistolne funkcije DK i opterećenja pritiskom $TAs'x100/RVSP$ i $TAs'x PVAcT$, kao i parametar odnosa sistolne i dijastolne funkcije DK - $TAs'xTAe'$ koji nisu do sada opisani u literaturi.**

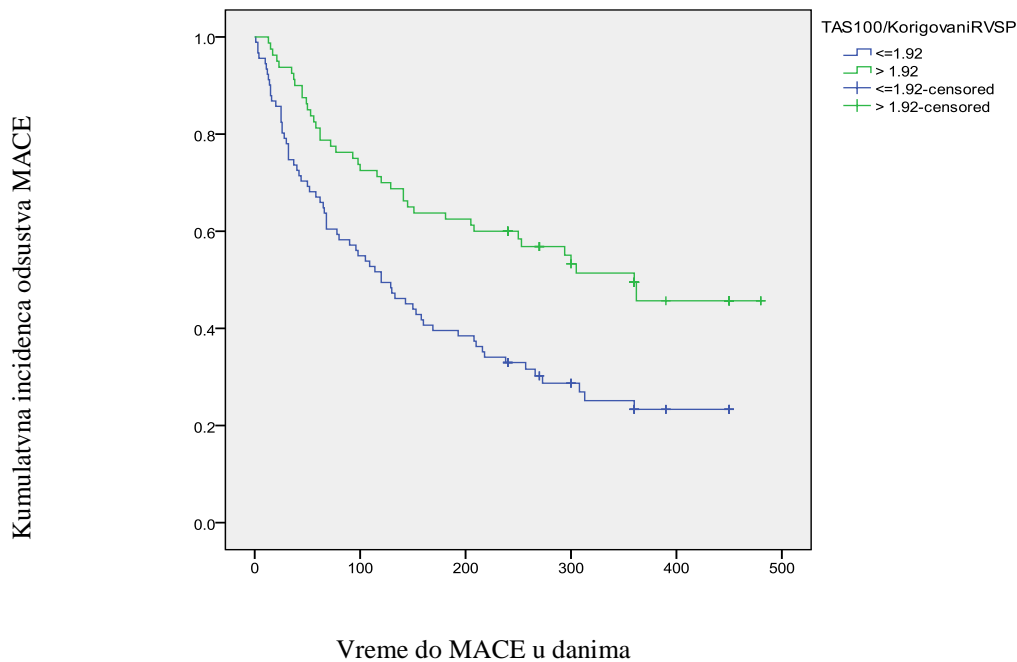
U ovom istraživanju, od kombinovanih ehokardiografskih parametara DK, TAPSE/RVSP, $TAs'x100/RVSP$ kao i $TAs'xPVAcT$ su se pokazali kao visoko statistički značajni prediktori MACE, $p=0,001^{**}$. Odnos $TAs'xTAe'$ se takođe izdvojio kao statistički značajan prediktor MACE, $p=0,04^*$, kao i odnos RVb/LVb x 0,1, $p=0,007^*$.

Višestrukom Cox regresionom analizom jednogodišnjeg MACE ovih pet kombinovanih ehokardiografskih parametara DK, kao visoko statistički značajan prediktor MACE unutar godinu dana izdvojila se varijabla **$TAs'x100/RVSP$** ($p<0,001$, HR=0,668 (0,531 -0,840)). Ova varijabla, koja je proizašla iz ovog istraživanja se pokazala kao najsnažniji kombinovani eho-parametar DK, sa boljom prediktivnom vrednošću u odnosu na već opisivane kombinovane parametre u literaturi.

Uzimajući graničnu vrednost $TAs'x100/RVSP=1,92$ (cm/s/mmHg) koja je dobijena rekonstrukcijom ROC kriva (Area=0,69 (95%CI 0,59-0,75); $p<0,001$), da bi se poredilo vreme do pojave MACE, između dve grupe pacijenata, konstruisane su Kaplan-Meier-ove krive.

Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez MACE u odnosu na parametar $TAs'x100/RVSP$ (cm/s/mmHg) je pokazala da pacijenti sa **$TAs'x100/RVSP \leq 1,92$** (cm/s/mmHg) imaju značajno lošiju prognozu (Log Rank $p<0,001^{**}$). (Grafik 10)

Verovatno bi se na većem uzorku dobile bolje granične vrednosti što ostaje da se ispita u nekim budućim istraživanjima.



Grafik 10. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidence preživljavanja bez MACE u odnosu $TAS \times 100/RVSP$.

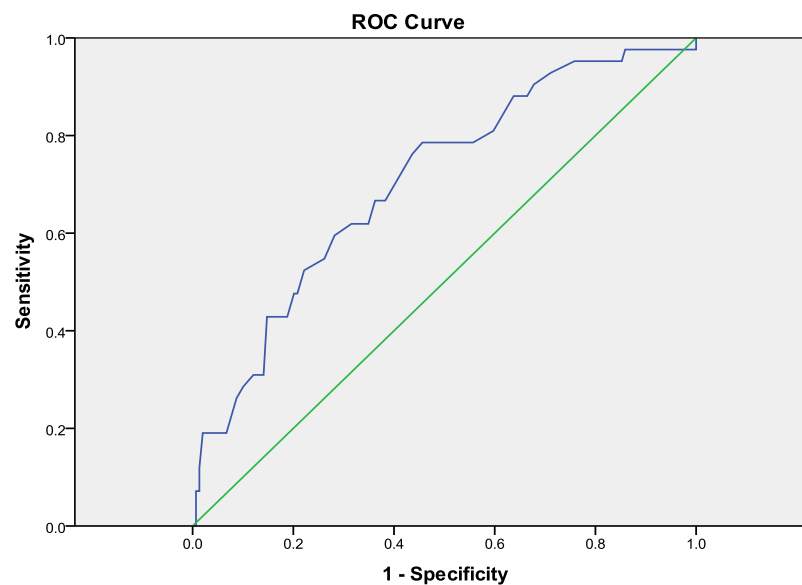
U cilju iznalaženja ehokardiografskih parametara desne komore koji su naj snažniji prediktori jednogodišnjeg MACE, višestrukom Cox regresionom analizom ispitano je osamnaest eho-parametara morfologije i funkcije DK koji su se izdvojili jednostrukim Cox analizama kao statistički značajni (tabela 38). Kao statistički značajni prediktori jednogodišnjeg MACE izdvojile su se varijable **TAPSE/RVSP (mm/mmHg)** ($p=0,044^*$, $HR=0,168(0,030-0,953)$) i **RV1 (mm)** ($p=0,05^*$, $HR=1,036 (1,003-1,073)$).

Tabela 38. Rezultati višestruke Cox regresione analize vremena do pojave MACE statistički značajnih ehokardiografskih parametara DK.

Ehokardiografski parametri DK koji su izdvojili kao statistički značajni
RV1 (mm)
TAs' (cm/s)
FAC (%)
TAPSE x 10 (mm)
TAs'INT (mm)
RV Tei index
TV DT (ms)

TV A (cm/s)
RVSP (mmHg)
TR umereno-teškog stepena
TRVmax (cm/s)
Kolapsibilnost VCI
PVAcT (ms)
TAPSE/RVSP (mm/mmHg)
TAs'xTAe'
TAs'x100/RVSP
TAs'xPVAcT
RVb/LVb

Rekonstrukcijom ROC kriva je dobijena granična vrednost **TAPSE/RVSP=0,28** (mm/mmHg) (Area=0,706 (95%CI 0,62-0,80; p<0,001) (grafik 11). Verovatno bi se sa većim uzorkom dobile bolje granične vrednosti.



Grafik 11. ROC kriva za parametar TAPSE/RVSP.

Parametar $TAs' \times 100/RVSP$, u kombinaciji osamnaest eho-parametara DK, se nije izdvojio kao jedan od najznačajnijih prediktora MACE unutar godinu dana.

$TAs' \times 100/RVSP$, $TAs' \times PVAcT$ i $TAs' \times TAe'$ su tri kombinovana parametra koji su se pokazala statistički značajno povezani sa pojavom MACE unutar godinu dana, kod pacijenata sa HFrEF, a koji do sada nisu opisani u literaturi.

U kombinaciji demografskih, kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskih parametara leve i desne komore koji su se izdvojili kao značajni prediktori jednogodišnjeg MACE, parametar **TAPSE/RVSP (mm/mmHg)** se održao u završnom modelu predikcije i predstavlja **nezavisni prediktor** MACE unutar godinu dana ($p=0,041^*$, $HR=0,171$ (0,03-0,93)). Pacijenti koji imaju **TAPSE/RVSP <0,28 mm/mmHg** statistički značajno veći rizik za pojavu MACE unutar godinu dana. **Smanjenjem vrednosti TAPSE/RVSP za jednu jedinicu povećava rizik pojave MACE unutar godinu dana za 17,1%. Ovim je postignut i drugi cilj istraživanja. Izdvojili su se statistički značajni kombinovani parametri desne komore za predikciju MACE unutar godinu dana.**

U kombinaciji sa statistički značajnim prediktorima jednogodišnjeg MACE iz svih grupa TAPSE/RVSP se izdvojio kao bolji prediktor od $TAs'/RVSP$ jer su ostali parametri dali dodatne informacije. Ovo ne umanjuje prediktivnu vrednost $TAs' \times 100/RVSP$, nego govori o postojanju snažnijih nezavisnih prediktora MACE u ovom istraživanju.

Kombinovani parametar sistolne i dijastolne funkcije DK $TAs' \times TAe'$ se jednostrukom Cox analizom pokazao kao statistički značajan prediktor jednogodišnjeg MACE, $p=0,04^*$ ali su se višestrukim Cox analizama kombinovani parametri sistolne funkcije i opterećenja DK pokazali kao snažniji prediktori jednogodišnjeg MACE. Takođe se višestrukim Cox analizama svih statistički značajnih parametara DK nije potvrdila bolja prediktivna vrednost

kombinovanog parametra sistolne i dijastolne funkcije DK - $TAs' \times TAe'$ u odnosu na pojedinačni parametar sistolne funkcije TAs' . **Ovim je samo delimično potvrđena druga hipoteza.**

Dalja ispitivanja, na većem uzorku, bi omogućila da se dodatno proveri prediktivna vrednost parametara koji su proizašli iz ovog istraživanja: $TAs' \times 100/RVSP$, $TAs' \times PVAcT$ i $TAs' \times TAe'$.

Nekoliko skorašnjih istraživanja je ukazalo da kombinacija različitih parametara desne komore donose dodatnu prednost u predikciji ishoda pacijenata sa SS. Kombinovani parametar koji uključuje TAPSE kao pokazatelj sistolne funkcije i RVSP kao pokazatelj opterećenja pritiskom u odnosu TAPSE/RVSP se pokazao kao snažan nezavisni prediktor smrtnog ishoda kod pacijenata sa HFrEF (173).

Guazzi i sar. su u istraživanju sprovedenom na 293 pacijenata sa HFrEF i HFpEF. objavili da je odnos TAPSE i sistolnog plućnog arterijskog pritiska, predstavljen kao TAPSE/SPAP ili TAPSE/RVSP bolji prognostički parametar kod pacijenata sa SS od same TAPSE. Odnos TAPSE/RVSP $< 0,36$ mm/mmHg je prediktor većeg mortaliteta kod ove grupe pacijenata (174).

Međutim, prediktivna vrednost ovih varijabli za razvoj insuficijencije DK je umerena zbog relativno niske specifičnosti (između 56.5% i 74%)(170, 175).

Meluzin i sar. su u svom istraživanju pokazali da su TAs' parametar sistolne funkcije DK i TAe' parametar dijastolne funkcija DK nezavisni prediktori neželjenog ishoda kod pacijenata sa simptomatičnom HFrEF ($p < 0,01$). Najsnažniju prediktivnu vrednost je imala kombinacija TAs' i TAe' parametara. Oni su kombinovani kao pojedinačni parametri u četiri kategorije pacijenata. Kategorija I ($TAs' \geq 10,8$ cm/s i $TAe' \geq 8,8$ cm/s) je imala odličnu prognozu, dok je kategorija IV ($TAs' < 10,8$ cm/s i $TAe' < 8,8$ cm/s) imala visok rizik neželjenih kardijalnih događaja ($p < 0,001$ vs. Kategorije I). Ova studija je pokazala da analiza i sistolne i dijastolne funkcije DK daje dodatne informacije za procenu prognoze pacijenata sa HFrEF. Kombinacija ovih parametara otkriva pacijente sa veoma lošom prognozom (176).

Vivo P. i sar. su u svom istraživanju pokazali da se, od dvadeset šest 2D eho-parametara, povećan odnos end-dijastolnog dijametra desne i leve komore u bazalnim segmentima, $RVb/LVb > 0,75$ pokazao kao jedini, nezavisni prediktor popuštanja DK i 30-to dnevnog, neželjenog ishoda, kod pacijenata na sa LVAD-om. U ovom istraživanju ovaj odnos nije bio statistički značajno povezan sa MACE-om ($p = 0,08$). Verovatno bi se ovaj parametar izdvojio kao značajan prediktor MACE da je broj ispitivanih pacijenata bio veći (95,128)

I u ovom istraživanju su se kombinovani parametri pokazali kao statistički značajno povezani sa jednogodišnjim MACE-om. Najbolju prediktivnu vrednost su pokazali kombinovani parametri sistolne funkcije i opterećenja pritiskom, dok se TAPSE/RVSP izdvojio i kao nezavisan prediktor MACE. Podaci ove studije se poklapaju sa podacima iz literature.

8.5. VIŠESTRUKA COX REGRESIONA ANALIZA-ZAVRŠNI MODEL

Višestrukom Cox regresionom analizom vremena do pojave MACE ispitano je jedanaest statistički značajnih parametara koji su se izdvojili Cox regresionim analizama po grupama (tabela 39).

Tabela 39. Parametri iz sve tri grupe, koji su uključeni u višestruku Cox regresionu analizu MACE unutar godinu dana.

Višestruka Cox regresiona analiza-završni model
dob (godine)
pretibijalniedemi
nabreklevenenavratu
kreatinin (mmol/l)
AF
LAVs index (ml/m ²)
EFLV (%)
RV1 (mm)
TAs´ (cm/s)
RVSP (mmHg)
TAPSE/RVSP (mm/mmHg)

Među statistički značajnim demografskim, kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima obe komore, u završnom modelu se izdvojilo pet parametara koji su statistički značajni, nezavisni prediktori MACE unutar godinu dana kod pacijenata sa HFrEF, NYHA klase >2. To su **životna dob** ($p=0,01^*$, HR=1,028 (1,01-1,05)), **pretibijalni edemi** ($p=0,012^*$, HR=2,0 (1,16-3,43)), **nabrekle vene vrata** ($p=0,028^*$, HR=1,81 (1,065-3,08)), **AF** ($p=0,046^*$, HR=1,94 (1,01-3,71)) i **TAPSE/RVSP (mm/mmHg)** ($p=0,041^*$, HR=0,171 (0,03-0,93)).

Od ovih pet parametara, tri opisuju desnu komoru. Dva klinička parametra koji ukazuju na insuficijenciju desne komore (nabrekle vene vrata i pretibijalni edemi), i jedan ehokardiografski parametar kombinacije sistolne funkcije i opterećenja DK

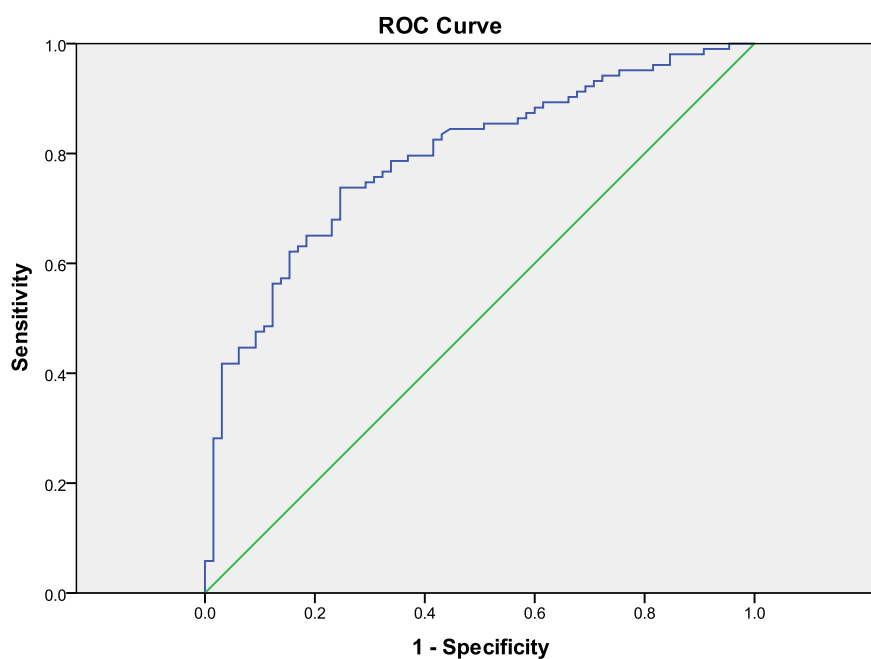
(TAPSE/RVSP). Ovim je pokazan veliki prediktivni značaj disfunkcije desne komore za neželjeni ishod unutar godinu dana, kod pacijenata sa HFrEF, NYHA klase >2. Prediktivni značaj disfunkcije desne komore se pokazao snažniji od prediktivnog značaja ehokardiografskih parametara leve komore i mnogih demografskih parametara, komorbiditeta, kliničkih i laboratorijskih parametara koji su od ranije poznati prediktori MACE kod pacijenata sa HFrEF.

8.6. MODEL LOGISTIČKE REGRESIJE ZA PARAMETRE KOJI SU DOBIJENI KAO STATISTIČKI ZNAČAJNI U VIŠESTRUKOJ COX REGRESIJI

U cilju procene verovatnoće za pojavu MACE formiran je logistički modela pomoću logističke regresione analize. U model su uključeni parametri koji su se pokazali kao naj snažniji, nezavisni prediktori pojave MACE kod pacijenata sa HFrEF, NYHA klase >2. To su životna dob, pretibijalni edemi, nabrekle vene vrata, AF i TAPSE/RVSP. Pomoću logističkog modela, za različite vrednosti ovih parametara, može se izračunati verovatnoća za pojavu MACE.

Kada se formira model logističke regresije može se konstruisati ROC kriva koja pokazuje koliko je dobijeni logistički model dobar za predikciju pojave MACE. Površina ispod ROC krive za ovaj model iznosi 0,8 (0,723-0,859), $p < 0,001^{**}$, (senzitivnost 74%; specifičnost 75%)(grafik 12) **Ovi parametri ukazuju da je dobijen dobar modelom za predviđanje MACE.**

Na osnovu dobijenog modela određena je granična vrednost verovatnoće koja iznosi 0,61. Pacijenti sa vrednošću većom od 0,61 imaju visoku verovatnoću za pojavu MACE (tabela 40).



Grafik 12. ROC kriva logističkog modela za predikciju pojave MACE.

Tabela 40. Primer predviđene verovatnoće i pojava MACE na osnovu modela logističke regresije, za različite izbore vrednosti parametara koji su uključeni u model.

Logistički model	vrednosti	Primer 1	Primer 2	Primer 3	Primer 4	Primer 5
Životna dob	godine života	43	60	60	50	77
Prebivalni edemi	1 - ima edem, 0 - nema	1	1	1	0	1
Nabrekle vene vrata	1 – ima dil. vene 0 - nema dil. vene	0	1	1	0	0
TAPSE/RVSP	Num. vrednost	0.75	0.75	0.99	0.99	0.12
AF	1 - AF 0 – sinusni ritam	0	1	1	0	0
Dobijena vrednost modela	Cut off 0,61	0.01499	0.7243	0.618	0.0758	0.8281
Verovatnoća za MACE		ne	da	da	ne	da

Ovaj model ima za cilj da ukaže na potrebu da se i ehokardiografski parametri DK uključe u skorove rizika za neželjeni ishod kod pacijenata sa SS. Buduća istraživanja na velikom broju pacijenata bi mogla pokazati koji su to parametri DK koji imaju najsnažniji nezavisni prediktivni značaj, rame uz rame sa već dobro utvrđenim demografskim, kliničkim, laboratorijskim parametrima i ehokardiografskim parametrima LK. Takođe bi se u budućim istraživanjima, na velikom broju pacijenata, mogao potvrditi prognostički značaj ovog logističkog modela koji je dobio ime **HF-RV score**.

8.7. ZNAČAJ 2D EHOKARDIOGRAFIJE ZA ISTRAŽIVANJE DESNE KOMORE

2DE procena DK je daleko od savršene, i trenutno nema ni jednog dovoljno pouzdanog parametra, koji bi bio univerzalno prihvaćen, za pouzdanu procenu funkcije DK. Tokom svakodnevne kliničke prakse ehokardiografisti bi morali biti svesni, kada ispituju DK, da svi ehokardiografski modaliteti imaju svoje manjkavosti i zamke. U cilju iznalaženja pravog puta za ispitivanje DK, ehokardiografista u prvom redu mora „voditi“ pregled u kontekstu kompletne kliničke slike. Tokom pregleda se koriste razni, često modifikovani, eho preseci, a zaključke je potrebno donositi na osnovu sveukupne procene kvalitativnih i kvantitativnih parametara morfologije i funkcije DK. Iskušenja koja se javljaju tokom konvencionalnog ehokardiografskog pregleda mogu se prevazići korišćenjem novih ehokardiografskih tehnika, kao što su 3DE i STE. Ove tehnike daju vrlo važne dijagnostičke i prognostičke informacije. Mogućnost da se ovim novim tehnikama direktno prati funkcija miokarda DK može omogućiti rano otkrivanje subkliničke disfunkcije miokarda, uz bolju stratifikaciju rizika i pravovremeno uvođenje terapije (177). Iako 3DE i STE daju preciznije podatke o morfologiji i funkciji DK ove metode zahtevaju savremeniju opremu, dugotrajniju analizu, dodatnu edukaciju kadra i nisu široko dostupne kao što je to 2DE.

CMRI poznata kao zlatni standard, je široko vrednovana i poznata kao metoda koja daje precizne procene volumena DK i njene istisne frakcije. Kao i dijagnostikovanje fibroznih, masnih i inflamatornih infiltracija. Međutim, CMRI je skupa i nedostupna metoda za široku kliničku primenu. CT srca daje precizne morfološke podatke ali je povezan sa štetnim dejstvom zračenja i kontrastnog sredstva. Desna kateterizacija srca omogućava precizno merenje pritisaka ali je invazivna procedura koja nosi rizik same intervencije. Obe metode su skupe i nedovoljno dostupne u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ehokardiografija je najčešće korišćena dijagnostička metoda za sveobuhvatnu evaluaciju morfologije i funkcije DK. Široko je dostupna, neinvazivna, bezbedna, nije udružena sa izlaganjem jonizujućem zračenju i primenom jonskih kontrastnih sredstava, može se ponavljati bez štetnog efekta i pored postelje najtežih pacijenata, značajno je jeftinija od ostalih metoda. Zato i pred brojnih ograničenja, 2DE ima svoju, za sada nezamenljivu, ulogu u postavljanju dijagnoze, odluci o daljoj terapiji, praćenju i proceni rizika pacijenata sa SS.

9. ZAKLJUČAK

Kod pacijenata sa HFrEF, NYHA funkcionalne klase >2, kao značajni prediktori MACE unutar godinu dana izdvojili su se sledeći ehokardiografski parametri desne komore:

1. Ehokardiografskih parametara desne komore prediktori MACE:
 - morfološki parametar RV1, granična vrednost 42 mm
 - parametar sistolne funkcije TAs' granična vrednost 10 cm/s
 - parametar opterećenja RVSP granična vrednost 40 mmHg
 - kombinovani parametri TAs'/RVSP granična vrednost 1,92 cm/s/mmHg
TAPSE/RVSP granična vrednost 0,28 mm/mmHg

Kombinovani ehokardiografski parametri, koji predstavljaju kombinaciju različitih osobine desne komore, imaju veći prediktivni značaj od pojedinačnih parametara. Među njima se izdvojio TAPSE/RVSP (parametri sistolne funkcije i opterećenja desne komore).

2. Među svim posmatranim demografskim, kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima obe komore izdvojio se - kao statistički značajan i nezavisni prediktor jednogodišnjeg MACE - TAPSE/RVSP <0,28 mm/mmHg
3. Do sada u literaturi nisu opisani kombinovani parametri: TAs'/RVSP i TAs'x PVAcT (parametri sistolne funkcije i opterećenja desne komore).
U ovom istraživanju su visoko statistički značajano povezani sa pojavom MACE.
4. U završnoj multivarijantnoj analizi (među demografskim, kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim parametrima obe komore) izdvojilo se **pet parametara** koji su statistički značajni nezavisni prediktori neželjenog ishoda unutar godinu dana: života dob; atrijalna fibrilacija; nabrekle vene vrata; pretibijalni edemi i TAPSE/RVSP.
5. Od navedenih pet parametara, tri opisuju desnu komoru.
Dva klinička parametra: nabrekle vene vrata, pretibijalni edemi i kombinovani eho-parametar: TAPSE/RVSP.
Prediktivni značaj disfunkcije desne komore pokazao se snažniji od prediktivnog značaja ehokardiografskih parametara leve komore i mnogih demografskih

parametara, komorbiditeta, kliničkih i laboratorijskih parametara koji su od ranije poznati prediktori MACE kod pacijenata sa HFrEF.

6. **Logistički model** za procenu verovatnoće pojave velikih neželjenih kardijalnih događaja formiran je od pet parametara dobijenih multifaktorijalnom analizom. Na osnovu dobijenog modela određena je granična vrednost verovatnoće koja iznosi 0,61. Pacijenti sa vrednošću $> 0,61$ imaju visoku verovatnoću za pojavu MACE. „HF-RV Score“

7. Logistički model „HF-RV Score“ ukazuje na nužnost uključivanja ehokardiografskih parametara DK u skorove rizika za neželjeni ishod kod pacijenata sa SS.
Predlog je da se u budućim rutinskim ehokardiografskim pregledima kod pacijenata sa SS obrati posebna pažnja na TAs', RV1 kao i kombinovane parametre TAPSE/RVSP, TAs'/RVSP i TAs'x PVAcT u cilju dodatne evaluacije njihove predikativne vrednosti na velikom broju pacijenata.

10. LITERATURA

1. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129-200.
2. Wang TJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8): 977-82.
3. Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16): 1495–539.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
5. Ceia F. et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531-39.
6. Bleumink GS. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-19.
7. Gerber Y et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996 – 1004.
8. Maggioni AP et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808 – 17.
9. Pocock SJ. et al. Predicting survival in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2013;37:104-113.
10. Rahimi K et al. Risk prediction in patients with heart failure - A Systematic Review and Analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2(5):440-6.
11. Ouwerkerk W et al. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(5):429-36.
12. Valsangiacomo B. et al. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *Eur Heart J*. 2012;33(8):949–60.
13. Apostolakis S, Konstantinides S. The right ventricle in health and disease: insights into physiology, pathophysiology and diagnostic management. *Cardiology*. 2012;121(4):263–73.
14. Anastasiadis K. et al. *The failing right heart*. Springer. 2016.
15. Gaine SP. et al. *The Right Heart*. Springer. London 2014.

16. Voelkel NF., et al. *The right ventricle in health and disease*. Springer. New York 2015.
17. Surkova E et al. Use of novel echocardiographic techniques to assess right ventricular geometry and function. *Kardiol Pol*. 2016; 74(6): 507-22.
18. Lorenz CH. et al. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*.1999; 1(1):7–21.
19. Kovalova S. et al. What is a “normal” right ventricle? *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:293–297.
20. Geva T. et al. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1998; 98: 339–345.
21. Haddad F. et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436–48.
22. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006; 92 Suppl 1:i2-13.
23. Dell’Italia LJ. The right ventricle: Anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 1991;16(10): 653–720.
24. Redington AN. et al. Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified. *Br Heart J*. 1990;63(1): 45–9.
25. Damiano RJ. et al. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol*. 1991; 261: (5 Pt 2):H1514-24.
26. Tomanek RJ. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(3):528–33.
27. Duffels MG. et al. Duration of right ventricular contraction predicts the efficacy of bosentan treatment in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10(3): 433–8.
28. Taylor RR. et al Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol*. 1967; 213(3): 711–8.
29. Foschi M. et al. The Dark Side of the Moon: The Right Ventricle. *J Cardiovas Develop Disea*. 2017;4(4)18:1-16
30. Sheehan, F, Redington A. The right ventricle: Anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart*. 2008; 94(11):1510–15.
31. Tonnu TT. et al. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2006;114(2): 143–9.
32. Sadeghi HM. et al. Does lowering pulmonary arterial pressure eliminate severe functional tricuspid regurgitation? Insights from pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):126–32.

33. Rogers JH, Bolling SF. The tricuspid valve: Current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2009;119(20):2718–25.
34. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, 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.
35. Warnes CA. Adult congenital heart disease: importance of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(21):1903–10.
36. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev*. 2012;21(125):239–48.
37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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):233–71.
38. Kossaify A. Echocardiographic assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and three-dimensional imaging, and insights into the “right way” to explore the forgotten chamber. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 9: 65–75.
39. Mor-Avi V. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167–205.
40. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2010;15(1):39–61.
41. Guazzi M. 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):1373–81.
42. Pavlicek M. et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(11):871–80.
43. Haddad F. et al. Right ventricular myocardial performance index predicts perioperative mortality or circulatory failure in high-risk valvular surgery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(9):1065–72.
44. Shojaeifard M. et al. Normal reference values of tissue Doppler imaging parameters for right ventricular function in young adults: a population based study. *Res Cardiovasc Med*. 2013;2(4):160–6.
45. Faludi R. et al. Isolated diastolic dysfunction of right ventricle: stress-induced pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;3(2):475–6.

46. Sallach JA. et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):527–34.
47. Squeri A. Hot Topics in Echocardiography. Intechopen.com/books/hot-topics-in-echocardiography-online
48. Tamborini G. et al. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):499–505.
49. Kannan A. et al. Role of strain imaging in right heart disease: a comprehensive review. *J Clin Med Res*. 2014;6(5):309–13.
50. Guendouz S. et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J*. 2012;76(1):127–36.
51. Motoji Y. et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013;77(3):756–63.
52. Fukuda Y. et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1101–8.
53. Atsumi A. et al. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ J*. 2013;77(7):1760–8.
54. Seo Y. et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Circ J*. 2014;78(6):1290–301.
55. Chen Y. et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *Jour of Card*. 2016; 67(2): 140-146.
56. Grünig E. et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):117–24.
57. Brennan JM. et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(7):857–61.
58. Arkles JS. et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(2):268–76.
59. Puwanant S. et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):733–7.
60. Kocak U. et.al. Assesment of Right Ventricular Function by Echocardiography in Patient with Ischemic Cardiomyopathy and Non- ischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):105-6.
61. Lawrence G. 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 Echocardiograph. *J Am Soc Echoc.* 2010;23:685-713.
62. Meluzin J. et al. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Euro J Echocardiogr* 2003;4(4): 262-271.
 63. Darahim KE. Right ventricular systolic echocardiographic parameters in chronic systolic heart failure and prognosis *The Egypt Heart J.* 2014;66: 317–325.
 64. Khaled ED. Right ventricular systolic echocardiographic parameters in chronic systolic heart failure and prognosis. *Egypt Heart J.* 2014;66:317-325.
 65. Yu CM, Sanderson JE. Different prognostic significance of right and left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Clin Cardiol.* 1999;22:504-12.
 66. Rihal CS. et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation.* 1994;90:2772-9.
 67. Haddad F. et al. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II. Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Right Ventricular Failure. *Circulation.* 2008;117:1717-1731.
 68. Pocock SJ. et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
 69. Armstrong WF, Thomas R. *Feigenbaum's Echocardiography.* 2010.
 70. Pakkal M. et al. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *British J Radio.* 2011;84:280–295.
 71. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3): 267-315.
 72. Ibanez B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017; 39(2): 119-177.
 73. 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 Cardiovas Imag.* 2012;13: 61–68.
 74. Baumgartner H. et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23.
 75. Zoghbi et. al. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:777-802.

76. Nagueh SF. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4): 277-314.
77. Ritchie H, Roser M. Causes of Death. *Published online at OurWorldInData.org.* Feb. 2018. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/causes-of-death>' [Online Resource].
78. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011;32:670-679
79. Marwick TH. et al. Recent developments in heart failure imaging. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imag.* 2010;3:429-439.
80. Paulus WJ, Tschope C. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:2539-2550.
81. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010;362:228-238.
82. Seferović P, Vasiljević Z, Deljanin Ilić M. "Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije."
83. Brugts JJ. et al. Real-world heart failure management in 10,910 patients with chronic heart failure in the Netherlands. *Netherl Heart J.* 2018;26(5):272-279.
84. Senni M. et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score. *Intern J Cardiol.* 2013;163(2): 206-211.
85. Maggioni AP. et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):402-410.
86. Gomez, A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1137–1142.
87. Tomanek RJ. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:528–533.
88. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: Differences, similarities, and interactions. *Circulation.* 2014;129:1033–1044.
89. Pocock SJ, Wang D. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 27(1):65-75.
90. Maggioni A. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013; 15(7): 808-817.
91. Jhund PS. 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(4): 515-523.

92. Wong Chih M. et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J*. 2014;35(39): 2714-2721.
93. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;33(14):1750-1757.
94. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2005 update. Dallas, TX: American Heart Association; 2005
95. Miller LW, Lietz K. Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. *J Heart and Lung Transpl*. 2006; 25(7):756-764.
96. Domanski M. et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(5): 914-922.
97. Das SR. et al. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial. *Am Heart J*. 2004;148:883–888.
98. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji, 2014. Institut za javno zdravlje republike Srbije, „Dr Milan Jovanović Batut”, <http://www.batut.org.rs>.
99. Almdal T. et. al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2004;164:1422.
100. Franklin S. et al. Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the Framingham Heart Study. *Global Heart*. 2013;8.1: 49-57.
101. Melenovsky V. et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18): 1660-1670.
102. Jung R, Ivanović V, Potić Z et al. The variable Jung as a predictor of mortality in patients with pulmonary edema. *Vojnosan Pregl*. 2013;70(9):830-835.
103. O’Connor CM. et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail*. 2005;11:200–205.
104. Rudiger A. et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:662–670.
105. Adams KF. et al. ADHERE scientific Advisory Committee Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100.000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209–216.

106. Abraham WT. et al. The OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:347–356.
107. Cleland JG. et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euro-Heart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24:442–463.
108. Nieminen MS. et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27:2725–2736.
109. Logeart D. et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Euro J Heart Fail.* 2013; 15(4): 465-476.
110. Dries D. et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(3): 695-703.
111. Olsson LG. et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(10): 1997-2004.
112. Simpson J. et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(11): 1182-1191.
113. Heywood JT. Cardio-renal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004;9:195–201.
114. Boerritger G, Burnett JC. Cardio-renal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Curr Heart Fail Rev.* 2004;1:113–120.
115. Smith GL. et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure. *J Cardiac Fail.* 2003;9:13–25.
116. Bart BA, Boyle A, Bank AJ. et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: relief for acutely fluid overloaded patients with decompensated heart failure—the RAPID–CHF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2043–2046.
117. Savarese G. et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Heart Failure.* 2014; 2(2): 148-158.
118. McMurray J. et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global

- mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Europ J Heart Fail.* 2014;16.7: 817-825.
119. Wessler BS. et al. Drug and device effects on peak oxygen consumption, 6-minute walk distance, and natriuretic peptides as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:578-588.
 120. Zile MR. et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(22): 2425-2436.
 121. Vaduganathan M. et al. Natriuretic Peptides as Biomarkers of Treatment Response in Clinical Trials of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol Heart Failure.* 2018.
 122. Douglas PS. "The left atrium: A biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk." *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1206-1207.
 123. Melenovsky V. et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8:295-303.
 124. Tsang T. et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(7): 1199-1205.
 125. Valsangiacomo B. et al. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *Eur Heart J.* 2012; 33(8): 949-960.
 126. Apostolakis S. et al. The right ventricle in health and disease: insights into physiology, pathophysiology and diagnostic management. *Cardiology.* 2012; 121(4): 263-273.
 127. Dandel M. et al. Echocardiographic assessment of the right ventricle: impact of the distinctly load dependency of its size, geometry and performance. *Intern J Cardiol.* 2016; 221: 1132-1142.
 128. Vivo RP. et al. Increased right-to-left ventricle diameter ratio is a strong predictor of right ventricular failure after left ventricular assist device. *J Heart and Lung Transpl.* 2013; 32(8): 792-799.
 129. Kukucka M. et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart and Lung Transpl.* 2011; 30(1): 64-69.
 130. Gorter TM. 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. *Euro J Heart Fail.* 2018; 20(1): 16-37.
 131. Chrustowicz A. et al. Right ventricular dilatation predicts survival after mitral valve repair in patients with impaired left ventricular systolic function. *Euro J Echocard.* 2008; 10(2): 309-313.

132. Lewis JF. et al. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21:649-54.
133. Damy T. et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Euro J Heart Fail.* 2009; 11(9): 818-824.
134. De Groote P. et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(4): 948-954.
135. Di Salvo TG. et al. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(5): 1143-1153.
136. Pavlicek M. et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Euro J of Echocard.* 2011;12(11): 871-880.
137. Ghio S. et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;85(7): 837-42.
138. Mor-Avi V. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J American Soc Echocardiogr.* 2011; 24(3): 277-313.
139. Gopal AS. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: Comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20:445-455.
140. Sato T. et al. Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. *Intern J Cardiovasc Imag.* 2013;29(8): 1799-1805.
141. Lee JZ. et al. Comparison of tricuspid annular plane systolic excursion with fractional area change for the evaluation of right ventricular systolic function: a meta-analysis. *Open Heart.* 2018; 5(1): e000667.
142. Merlo M. et al. The prognostic impact of the evolution of RV function in idiopathic DCM. *J Am Coll Cardiol: Cardiovasc Imag.* 2016; 9(9): 1034-1042.
143. Damy T. et al. Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(21): 2153-2160.
144. Field ME. et al. Right ventricular dysfunction and adverse outcome in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail.* 2006;12.8: 616-620.
145. Sallach JA. et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *J Am Coll Cardiol: Cardiovasc Imag.* 2009; 2:527-34

146. Schwarz ER. et al. The clinical quandary of left and right ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure: case report. *Cardiovasc J Africa*. 2010;21(4): 212-220.
147. Yu CM. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation*. 1996;93:1509-14.
148. Puwanant S. et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Europ J Echocardiogr*. 2009;10(6): 733-737.
149. Guazzi M. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126.8: 975-990.
150. Gomez-Arroyo J. et al. Metabolic gene remodeling and mitochondrial dysfunction in failing right ventricular hypertrophy secondary to pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 2013; 6:136–144.
151. Tsutsui, H. Greater susceptibility of failing cardiac myocytes to oxygen free radical-mediated injury. *Cardiovasc Res*. 2001;49:103–109.
152. Gan C. Et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290:H1528–H1533.
153. Galiè N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903–975.
154. Rich JD. et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest*. 2011;139:988 –993.
155. Testani JM. et al. Accuracy of noninvasively determined pulmonary artery systolic pressure. *Am J Cardiol*. 2010;105:1192–1197.
156. Dzudie A. et al. Predictors of hospitalisations for heart failure and mortality in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review. *BMJ open*. 2014;4(7): e004843.
157. Kjaergaard J. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99:1146–1150.
158. Abramson SV. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992;116:888–895.
159. Ghio S. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183–188.
160. Dipchand A. et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation.

- Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10):979-88.
161. Givertz MM. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1775–1780.
 162. Aronson D. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4:644–650.
 163. Danton MH. et al. Modified Glenn connection for acutely ischemic right ventricular failure reverses secondary left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122:80–91.
 164. Rich S. et al. Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *CHEST J.* 2010;138:1234–1239.
 165. Ryan JJ. et al. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res.* 2014;115:176–188.
 166. Piao L. et al. Cardiac glutaminolysis: A maladaptive cancer metabolism pathway in the right ventricle in pulmonary hypertension. *J Mol Med.* 2013; 91: 1185–1197.
 167. Guarracino F. et al. Right ventricular failure: Physiology and assessment. *Min. Anesthesiol.* 2005;71:307–312.
 168. Lee FA. Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol Clin.* 1992;10:59–67.
 169. Ling LF, Marwick TH. Echocardiographic assessment of right ventricular function *J Am Coll Cardiol Img.* 2012; 5(7):747-53.
 170. Dandel M. et al. Assessment of right ventricular adaptability to loading conditions can improve the timing of listing to transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34(3):319-28.
 171. Dandel M, Krabatsch T, Valk V. Left ventricular vs. biventricular mechanical support: Decision making and strategies for avoidance of right heart failure after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol.* 2015;198:241-250.
 172. Dandel M. Potapov E, Krabatsch T. et al. Load dependency of right ventricular performance is a major factor to be considered in decision making before ventricular assist device implantation. *Circulation.* 2013; 128(11):S14-23.
 173. Topilsky Y. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes after continuous left ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol Imag.* 2011;4:211-22.
 174. Guazzi M. 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 Circul Physiol.* 2013;305(9): H1373-H1381.

175. Okumura K. et al. Longitudinal assessment of right ventricular myocardial strain in relation to transplant-free survival in children with idiopathic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(12):1344-51
176. Meluzin J. et al. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Intern J Cardiol.* 2005;105(2): 164-173.
177. Mertens L. et al. Imaging the right ventricle current state of the art. *Nature Reviews Cardiol.* 2010;7(10): 551.

11. PRILOZI

11.1. LISTA SKRAĆENICA

2DE - transtorakalna dvodimenzionalna ehokardiografija
3DE - transtorakalna trodimenzionalna ehokardiografija
3DSTE - trodimenzionalna „*Speckle Tracking*“ ehokardiografija
A4CH - apikalni četvorošuljinski pregled
ACD - desna koronarna arterija
ACEI - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima
AF - atrijalna fibrilacija
AIM - akutni infarkt miokarda
ARB - blokatori angiotenzinskih receptora
BDG - blok desne grane Hisovog snopa
BLG - blok leve grane Hisovog snopa
BMI - indeks telesne mase
BNP - B tip natriuretski peptid
BSA - površina tela
CABG - aortokoronarni bajpas
CMRI - magnetna rezonanca srca
CO - minutni volumen
CRT - resinhronizaciona terapija
CT - kompjuterizovana tomografija
CVI - cerebrovaskularni inzult
DCMP - dilatativna kardiomiopatija
DK - desna komora
DKS - desna kateterizacija srca
DM - šećerna bolest
DP - desna pretkomora
EDARV - end-dijastolna površine DK
EF - istisna frakcija
EKG - elektrokardiogram
ESARV - end-sistolna površine DK
FS - frekvenca srca
FAC - frakcija promene površine DK tokom sistole i dijastole
GLS - globalni longitudinalni strein
HBI - hronična bubrežna insuficijencija

HFmEF - ("Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction") - srčana slabost sa
graničnom istisnom frakcijom

HFpEF - ("Heart Failure With Preserved Ejection Fraction") - srčana slabost sa
očuvanom istisnom frakcijom

HFrEF - ("Heart Failure With Reduced Ejection Fraction") - srčana slabost sa sniženom
istisnom frakcijom

HLP - hiperlipoproteinemija

HTA - arterijska hipertenzija

ICD - kardioverter defibrilator

ICMP - ishemijska kardiomiopatija

IE - indeks ekscentričnosti

IKVBV - Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

IM - infarkt miokarda

IVCT - izovolumetrijsko vreme kontrakcije

IVRT - izovolumetrijsko vreme relaksacije

KH - kardiohirurški

KV - kardiovaskularni

LK - leva komora

LP - leva pretkomora

LVEF - istisna frakcija leve komore

MV - mitralna valvula

NP - natriuretski peptid

NT proBNP - N-terminalni proB-tip natriuretski peptid

NYHA - „New York Heart Association“ funkcionalna klasifikacija SS

PCI - perkutana koronarna intervencija

PH - plućna hipertenzija

PLAX - parasternalni uzdužni presek

PSAX - parasternalni poprečni presek

PVAcT - akceleraciono vreme pulmonalne valvule

PWD - pulsni Doppler

RV MPI - index miokardne performanse DK, Tei indeks

RV1- dijametar DK u bazalnom segmentu

RV2 - dijametar DK u mid-ventrikularnom segmentu

RV3 - apiko-bazalni dijametar DK

RVEF - istisna frakcija desne komore

RVET - ejectiono vreme DK

RVOT - izlazni trakt desne komore

RVOT1 - proksimalni dijametar izlaznog trakta DK

RVOT2- distalni dijametar izlaznog trakta DK

SPAP - sistolni plućni arterijski pritisak

SS - srčana slabost

STE - „*Speckle Tracking*“ ehokardiografija

TAA' - TDI brzina lateralnog anulusa tokom kasne faze punjenja

TAe' - TDI brzina lateralnog anulusa tokom rane faze punjenja

TAPSE - amplituda sistolne ekskuzije ravni trikuspidnog anulusa.

TAs' - maksimalna sistolna brzina trikuspidnog anulusa

TDI - tkivni Doppler imidžing

TM - telesna masa

TTE - transtorakalna ehokardiografija

TVA - brzina kasnog punjenja desne komore

TVDT - deceleraciono vreme E talasa desne komore

TVE - brzina ranog punjenja desne komore

TAs'INT - integral sistolnih brzina trikuspidnog anulusa

VCI - donja šuplja vena

VF - ventrikularna fibrilacija

VT - ventrikularna tahikardija

11.2. INFORMISANI PRITANAK ZA PACIJENTA

INFORMACIONI LIST ZA PACIJENTA

Poštovani/poštovana,

U našoj ustnovi se sprovodi ispitivanje prognostičkog značaja ehokardiografskih parametara funkcije desne komore, u predviđanju jednogodišnjeg ishoda, kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću. Dobijeni podaci će se koristiti da pomognu u identifikaciji grupe pacijenata koji su pod najvećim rizikom za pojavu budućih neželjenih kardijalnih događaja u smislu smrtnog ishoda zbog kardijalnog uzroka, ponavljanih hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti ili malignih poremećaja srčanog ritma. Danas, u svetu postoje egzaktni podaci da parametri funkcije desne komore imaju prognostički značaj za buduće neželjene kardijalne događaje i prognozu pacijenata sa srčanom slabošću. Očekujemo da rezultati, koje dobijemo značajno unaprede razumevanje funkcije desne komore. To će doprineti pravovremenoj i adekvatnoj odluci o daljoj terapiji u cilju poboljšanja kvaliteta života i prognoze ove grupe pacijenata. Rezultati istraživanja omogućiće i izradu doktorske teze dr Maje Stefanović, pod naslovom „Prediktivna vrednost ehokardiografskih parametara funkcije desne komore za neželjeni ishod kod bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću“

Pošto ste Vi osoba koja ispunjava kriterijume za učesće u ispitivanju, molimo Vas da razmislite o svom učesću u ispitivanju.

Istarživanje će se sprovesti u više faza:

1. Identifikacija pacijenata koji ispunjavaju uslove za uključivanje u studiju.
2. Prikupljanje podataka tokom hospitalizacije u kojoj ste uključeni u studiju.
3. Praćenje i registrovanje momenta pojave neželjenih kardijalnih događaja tokom 12 meseci, pri čemu bi momenat pojave prvog neželjenog kardijalnog događaja bio označen kao relevantan. Podaci bi se prikupili uvidom u bazu podataka bolničkog informacionog sistema Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, na kontrolnom ambulantnom pregledu ili putem telefonskog kontakta sa Vama ili Vašom porodicom.
4. Statistička obrada podataka i pisanje teze.

Svaka od ovih metoda je već ranije korišćena u istraživanjima, kako u zemlji, tako i u inostranstvu. Svi postupci se rutinski primenjuju u našoj ustanovi i primenom ove dijagnostičke metodologije Vi ni u jednom momentu nećete biti uskraćeni za sve druge, dijagnostičko-terapijske postupke, koji se inače sprovode, kod bolesnika sa Vašim oboljenjem.

Slobodni ste da u svakom trenutku prekinete ispitivanje, kao i da odustanete od daljih postupaka, bez ikakvog objašnjenja i bez bilo kakvih posledica po Vaša prava kao pacijenta, dalje lečenje i odnos sa lekarom.

Podaci i rezultati koje dobijemo tokom istraživanja biće poverljivi, odnosno Vaš lični identitet nikada neće biti otkriven, osim ukoliko to Zakon nalaže. Dobijeni rezultati biće statistički obrađeni i prezentovani na naučnim skupovima ili publikovani u domaćim i međunarodnim naučnim publikacijama.

Učešće u ovom istraživanju je isključivo dobrovoljno i ne podrazumeva nikakvu materijalnu nadoknadu.

U slučaju da ste voljni da učestvujete u istraživanju, molimo Vas da potpišete ponuđeni obrazac.

Za sve nejasnoće molimo Vas da sa obratite lekaru koji vodi istraživanje lično ili na telefon 063/82 53 766.

S poštovanjem,

Dr Maja Stefanović

INFORMISANI PRISTANAK PACIJENTA NA ISPITIVANJE

Pročitao/la sam Informaciju za pacijenta koja govori o svrsi i načinu ispitivanja u okviru istraživanja pod nazivom „**Prediktivna vrednost ehokardiografskih parametara funkcije desne komore za neželjeni ishod kod bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću**“ i u potpunosti sam razumeo/la predočene podatke.

Obavio/la sam i razgovor sa lekarom koji vrši ispitivanje. Upoznat sam sa postupcima, dužnostima i obavezama koje podrazumeva učestvovanje u ispitivanju.

U ispitivanje se uključujem dobrovoljno, ne očekujem nikakvu materijalnu nadoknadu i jasno mi je da svakog trenutka, bez posledica, mogu da odustanem.

Informisan/ana sam da je tajnost podataka, koji će se koristiti u ispitivanju, zagarantovana.

Pristajem da se dobijeni podaci koriste u navedenom naučnom istraživanju, što potvrđujem svojim potpisom.

Potpis pacijenta _____

Adresa _____

Telefon _____

Datum _____

Potpis lekara koji vodi ispitivanje
