

## Да ли су *de novo* акутна инсуфицијенција срца и акутно погоршање хроничне инсуфицијенције срца две подгрупе истог синдрома?

Марко Бановић<sup>1</sup>, Зорана Васиљевић-Покрајчић<sup>1</sup>, Босиљка Вујисић-Тешић<sup>1</sup>, Сања Станковић<sup>2</sup>, Ивана Недељковић<sup>1</sup>, Олга Петровић<sup>1</sup>, Петар Оташевић<sup>3</sup>, Марија Боричић-Костић<sup>1</sup>, Милан Петровић<sup>1</sup>, Данијела Трифуновић<sup>1</sup>, Миодраг Остојић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Клиничка лабораторија, Ургентни центар, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Акутна инсуфицијенција срца (АИС) је једна од најчешћих болести у ургентној медицини, с лошом прогнозом и високом стопом интрахоспиталног и једногодишњег mortalитета.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се испита клиничка слика новонастале АИС и акутног погоршања хроничне инсуфицијенције срца (ХИС), те утврде међусобне разлике у ехокардиографском налазу и нивоима биомаркера у крви.

**Методе рада** Проспективна студија је обухватила 64 болесника која су према времену настанка болести сврстана у две групе: прву групу је чинило 25 испитаника с новонасталом АИС (45,3%), а другу 39 болесника с акутним погоршањем ХИС (54,7%).

**Резултати** Најчешћа клиничка манифестација код испитаника прве групе била је акутна конгестија (60%), а у другој групи едем плућа (43,1%). Код испитаника друге групе забележене су статистички значајно веће вредности креатинина (147,10 према 113,16  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,05$ ), урее (12,63 према 7,82  $\text{mmol/l}$ ;  $p < 0,05$ ), *BNP* (1440,11 према 712,24  $\text{pg/ml}$ ;  $p < 0,01$ ) и *NtproBNP* (9097,00 према 2827,70  $\text{pg/ml}$ ;  $p < 0,01$ ) у крви на пријему и ниже вредности ејекционе фракције леве коморе (49,44% према 42,94%;  $p < 0,05$ ), мерено у М-моду, у првих 48 сати болничког лечења. Контролни преглед после годину дана показао је да су вредности *BNP* у крви и даље статистички значајно веће (365,49 према 164,02  $\text{pg/ml}$ ;  $p < 0,05$ ), а вредности ејекционе фракције значајно ниже и у М-моду и по Симпсоновој *biplane* методи (46,62% према 54,41% и 39,52% према 47,88%;  $p < 0,05$ ) код болесника с акутним погоршањем ХИС.

**Закључак** Узимајући у обзир разлике у тежини клиничке слике на пријему, односно ехокардиографском налазу и вредностима натриуретских пептида у крви при пријему и после годину дана клиничког праћења болесника, може се сматрати да су *de novo* АИС и акутно погоршање ХИС две различите подгрупе истог синдрома.

**Кључне речи:** акутна инсуфицијенција срца; ехокардиографија; натриуретски пептиди

### УВОД

Многе студије су се бавиле проблемом хроничне инсуфицијенције срца (ХИС), али је акутна инсуфицијенција срца (АИС) била прилично запостављена у прошлости [1, 2, 3]. Ипак, установљено је да је АИС најчешћи узрок болничког лечења особа старијих од 65 година и један од најчешћих синдрома у ургентној медицини, повезан с лошом прогнозом и високом стопом интрахоспиталног и једногодишњег mortalитета [4, 5]. Висок морбидитет и mortalитет болесника с овим тешким синдромом указује на неопходност побољшања његовог дијагностиковања и лечења [6].

Недавно објављене студије [6, 7, 8] су показале да постоје значајне разлике између болесника с АИС, нарочито између оних који су раније већ имали знаке слабости срца, а која се нагло погоршала, и оних с новонасталом (*de novo*) АИС. Већина болесника с АИС припада групи болесника с акутним погоршањем ХИС, док приближно трећи-

на припада групи болесника с новонасталом АИС, која је углавном изазвана акутним коронарним болешћу, пре свега акутним инфарктом миокарда (АИМ) [7, 8, 9]. Разлика између две поменуте групе болесника може имати велики клинички значај, како у приступу самом лечењу ових болесника, тако и у предвиђању њиховог одговора на примењену терапију. Разликовање болесника с новонасталом АИС и оних с акутним погоршањем ХИС може бити значајно и због њиховог евентуалног различитог исхода лечења и различите прогнозе.

### ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита клиничка слика *de novo* АИС и акутног погоршања ХИС, те препознају разлике у клиничком налазу, нивоу биомаркера у крви (за које је утврђено да су повишени код болесника с АИС [10, 11, 12]) и ехокардиографском налазу код две групе испитаника с овим обољењима.

### Correspondence to:

Marko BANOVIC  
Institut za kardiovaskularne  
bolesti, Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 8  
11000 Beograd, Srbija  
bamark@yubc.net

## МЕТОДЕ РАДА

Ова проспективна студија је обухватила 64 консекутивна болесника (59,4% мушкараца), просечне старости од  $64,7 \pm 12,9$  година, која су лечена у Коронарној јединици Ургентног центра Клиничког центра Србије у Београду због знакова и симптома АИС. Сви испитаници су пристали да учествују у студији. Дијагноза АИС је утврђена одмах по пријему болесника у Ургентни центар.

Испитаници су најпре сврстани према времену почетка болести у две групе. Прву групу је чинило 25 болесника с новонасталом АИС (45,3%), а другу 39 болесника с акутним погоршањем ХИС (54,7%). Потом су у односу на клиничку слику на пријему сврстани према важећим критеријумима Европског удружења кардиолога [13] у четири подгрупе: 1. испитаници који су доживели кардиогени шок; 2. испитаници с едемом плућа; 3. испитаници с конгестивном ИС; и 4. испитаници с ИС праћеном хипертензијом. Болесници с ИС с великим волуменом и болесници са десностраном ИС нису укључени у студију. На отпусту из болнице дијагноза ИС се морала потврдити.

Одмах по пријему болесника на лечење убележени су антропометрички налази, постојеће болести

**Табела 1.** Релевантни подаци испитаника са *de novo* акутном инсуфицијенцијом срца (група 1) и акутним погоршањем хроничне инсуфицијенције срца (група 2)

**Table 1.** Important data of patients with *de novo* acute heart failure (Group 1) and patients with acute worsening of chronic heart failure (Group 2)

| Подаци<br>Data   |  | Група 1<br>Group 1 | Група 2<br>Group 2 | <i>p</i> |
|--|--|--------------------|--------------------|----------|
| Пол ( <i>n</i> )<br>Sex ( <i>n</i> )   | Мушки<br>Male  | 16 (64.0%)         | 22 (56.4%)         | 0.126    |
|  | Женски<br>Female   | 9 (36.0%)          | 17 (43.6%)         |          |
| Просечна старост (године)<br>Average age (years)                             |  | 57.28±14.27        | 69.48±9.38         | 0.000    |
| Индекс телесне масе ( $kg/m^2$ )<br>Body Mass Index ( $kg/m^2$ )             |  | 26.91±5.95         | 25.86±3.55         | 0.05     |
| Подаци из медицинске документације ( <i>n</i> )<br>Medical data ( <i>n</i> ) | Хоспитализације због обољења срца<br>Hospitalizations due to heart condition | 1 (4.0%)           | 15 (38.5%)         | 0.000    |
|  | АИМ<br>AMI   | 3 (12.0%)          | 28 (71.8%)         | 0.000    |
|  | Валвуларна болест<br>Valvular disease  | 1 (4.0%)           | 6 (15.4%)          | 0.155    |
|  | ХИБ<br>CRF   | 1 (4.0%)           | 9 (23.1%)          | 0.04     |
|  | Хипертензија<br>Hypertension   | 14 (56.0%)         | 37 (94.9%)         | 0.000    |
|  | Пејсмекер или ICD<br>Pacemaker or ICD  | 1 (4.0%)           | 4 (10.3%)          | 0.363    |
|  | Дијабетес<br>Diabetes  | 10 (40.0%)         | 18 (46.2%)         | 0.628    |
|  | ХОБП<br>COPD   | 8 (32.0%)          | 4 (10.3%)          | 0.030    |

*n* – број болесника; АИМ – акутни инфаркт миокарда; ХИБ – хронична инсуфицијенција бубрега; ICD – имплантабилни кардиовертер-дефибрилатор; ХОБП – хронична опструктивна болест плућа  
*n* – number of patients; AMI – acute myocardial infarction; CRF – chronic renal failure; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; COPD – chronic obstructive pulmonary disease

и фактори ризика, клиничка слика обољења и налаз ЕКГ. У прва 24 сата хоспитализације од свих испитаника узета је крв за анализу рутинских биохемијских параметара, али и оних који се код нас не раде рутински: можданог натриуретског пептида (*BNP*), Н-терминалног Про-Б натриуретског пептида (*NTproBNP*) и високо сензитивног С-реактивног протеина (*hsCRP*). *BNP* је одређиван у хуманој *EDTA* плазми на *AxSYM* (*Abbott Laboratories, Illinois, USA*), *NTproBNP* у узорку хепаринизираних плазме на *dimension RxC max* (*DADE Boehringer, Deerfield, Illinois, USA*), а *hsCRP* имунотурбодиметријским тестом на *Au 400* (*Olympus Analyzer, Center Valley, USA*).

У првих 48 сати по пријему сви болесници су подвргнути ехокардиографском прегледу. Прегледани су у положају левог латералног декубитуса; анализирани су приказ у парастерналној дугој и краткој оси, као и апикални четворошупљински и двошупљински приказ. Енддијастолни и ендсистолни волумен и димензије леве коморе и ејекциона фракција (ЕФ) мерени су у М-моду и Симпсоновом *biplane* методом дискова [14]. Мерна су три срчана циклуса и узимана средња вредност. Ехокардиографски налаз су анализирали искусни ехокардиографи. Максималне брзине митралног Е и А таласа, Е/А однос и децелерационо време Е таласа одређивани су на уобичајен начин [15].

Регистровани су и лекови које су болесници примаали током болничког лечења и по отпусту.

На контролном прегледу после годину дана поновно су анализирани специфични биомаркери свим испитаницима, а поновљен је и ехокардиографски преглед (анализирани су исти параметри као и током хоспитализације). Вредности добијене са два прегледа су међусобно поређене.

## Статистичка анализа

За груписање и поређење добијених података коришћен је статистички програм *SPSS*, а примењени су  $\chi^2$ -тест, Студентов *t*-тест за независне узорке, Мекнамаров (*McNamara*) тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест и Коксова (*Cox*) пропорционална регресиона анализа. Вредности *p* мање од 0,05 сматрале су се статистички значајним. Резултати су представљени као средња вредност ( $\bar{X}$ ) са стандардном девијацијом (*SD*), медијана (интерквартилни опсег) и процен-ти (95% интервал поверења).

## РЕЗУЛТАТИ

Од 64 болесника која су укључена у истраживање, према подацима из анамнезе и клиничком налазу, код 25 је дијагностикована новонастала АИС (прва група), а код 39 је установљено акутно погоршање ХИС (друга група). Остали подаци о испитаницима приказани су у табели 1.

### Клиничке одлике испитаника на пријему у болницу

Приликом поређења клиничких одлика две групе испитаника на пријему нису нађене статистички значајне разлике (Табела 2).

Најчешћа клиничка манифестација код испитаника прве групе била је акутна конгестија (60%), а испитаника друге групе едем плућа (43,1%). При пријему у болницу више од половине болесника друге групе (53,1%) имало је едем плућа или је доживело кардиогени шок, док су ове клиничке манифестације установљене код само осам испитаника прве групе (31,7%).

**Табела 2.** Клиничке одлике болесника на пријему  
**Table 2.** Clinical characteristics of patients on admission

| Одлике<br>Characteristics   | Група 1<br>Group 1 | Група 2<br>Group 2 | <i>p</i> |
|---|--------------------|--------------------|----------|
| Диспнеа ( <i>n</i> )<br>Dyspnoea ( <i>n</i> )                             | 21 (84.0%)         | 35 (89.7%)         | 0.498    |
| Пукоти на плућима ( <i>n</i> )<br>Rales ( <i>n</i> )                      | 22 (88.0%)         | 37 (94.9%)         | 0.318    |
| S3 ( <i>n</i> )   | 12 (52.2%)         | 25 (73.5%)         | 0.097    |
| Набрекле вене врата ( <i>n</i> )<br>Bleated neck veins ( <i>n</i> )       | 8 (32.0%)          | 17 (43.6%)         | 0.354    |
| Систолни КП ( <i>mm Hg</i> )<br>Systolic BP ( <i>mm Hg</i> )              | 134.20±35.40       | 140.25±34.23       | 0.498    |
| Дијастолни КП ( <i>mm Hg</i> )<br>Diastolic BP ( <i>mm Hg</i> )           | 86.20±21.99        | 91.21±18.31        | 0.333    |
| Број респирација<br>Number of respirations                                | 21.14±3.92         | 23.14±7.55         | 0.275    |
| Фреквенција срца<br>(удар/минут)<br>Heart rate ( <i>bpm</i> )             | 105.44±23.32       | 106.23±25.52       | 0.901    |
| АФ на ЕКГ ( <i>n</i> )<br>AF on ECG ( <i>n</i> )                          | 3 (12.0%)          | 13 (33.3%)         | 0.132    |
| Блок гране на ЕКГ ( <i>n</i> )<br>Bundle branch block on ECG ( <i>n</i> ) | 4 (16.0%)          | 13 (33.3%)         | 0.126    |

*n* – број болесника; S3 – трећи срчани тон при аускултацији; КП – крвни притисак; АФ – атријална фибрилација  
*n* – number of patients; S3 – the third cardiac tone at auscultation; BP – blood pressure; AF – atrial fibrillation

Најчешћи узрок *de novo* АИС био је АИМ с елевацијом ST-сегмента (STEMI), док је најчешћи узрок акутне декомпензације ХИС такође био STEMI, али у значајно мањем проценту (68% према 33,3%; *p*<0,05). Поред тога, болесници с акутним погоршањем ХИС имали су значајно чешће АИМ без елевације ST-сегмента (NSTEMI) као узрок акутне декомпензације (30,8% према 8%; *p*<0,05). Остали узроци АИС приказани су у табели 3.

Код испитаника друге групе на пријему су забележене значајно више вредности креатинина, урее, BNP и NT-proBNP у крви (Табела 4).

**Табела 3.** Узроци и преципитирајући фактори акутне инсуфицијенције срца  
**Table 3.** Aetiology and precipitating factors of acute heart failure

| Узроци и преципитирајући фактори<br>Aetiology and precipitating factors                                  | Број болесника<br>Number of patients |                    | <i>p</i> |
|--|--------------------------------------|--------------------|----------|
|  | Група 1<br>Group 1                   | Група 2<br>Group 2 |          |
| STEMI  | 17 (68.0%)                           | 13 (33.3%)         | 0.007    |
| NSTEMI   | 2 (8.0%)                             | 12 (30.8%)         | 0.032    |
| Нестабилна ангина пекторис<br>Unstable angina pectoris   | 1 (4.0%)                             | 2 (5.1%)           | 0.835    |
| Атријална фибрилација са брзим коморским одговором<br>Atrial fibrillation with fast ventricular response | 0                                    | 5 (12.8%)          | 0.062    |
| Валвуларна болест и инфективни ендокардитис<br>Valvular disease and infective endocarditis               | 0                                    | 3 (7.7%)           | 0.155    |
| Хипертензија<br>Hypertension   | 3 (12.0%)                            | 3 (7.7%)           | 0.564    |
| Миокардитис, перипартална СМП и погоршање DSMP<br>Myocarditis, peripartal CMP and worsened DCMP          | 2 (8.0%)                             | 1 (2.6%)           | 0.283    |

STEMI – акутни инфаркт миокарда с елевацијом ST-сегмента; NSTEMI – акутни инфаркт миокарда без елевације ST-сегмента; CMP – кардиомиопатија; DSMP – дилатативна кардиомиопатија  
STEMI – acute myocardial infarction with or without ST elevation; NSTEMI – acute myocardial infarction without ST elevation; CMP – cardiomyopathy; DCMP – dilatative cardiomyopathy

**Табела 4.** Вредности биохемијских параметара при пријему на болничко лечење и на контролном прегледу после годину дана  
**Table 4.** Values of biochemical parameters on admission and after one-year follow-up

| Параметри<br>Parameters   | При пријему / On admission |                    |          | После годину дана / After one year |                    |          |
|---|----------------------------|--------------------|----------|------------------------------------|--------------------|----------|
|   | Група 1<br>Group 1         | Група 2<br>Group 2 | <i>p</i> | Група 1<br>Group 1                 | Група 2<br>Group 2 | <i>p</i> |
| Леукоцити ( $\times 10^9/l$ )<br>Leukocytes ( $\times 10^9/l$ ) | 15.85±9.90                 | 12.40±4.59         | 0.06     | -                                  | -                  | -        |
| Креатинин ( $\mu mol/l$ )<br>Creatinine ( $\mu mol/l$ )         | 113.16±30.87               | 147.10±85.01       | 0.042    | -                                  | -                  | -        |
| Уреа ( $mmol/l$ )<br>Urea ( $mmol/l$ )                          | 7.82±3.67                  | 12.63±10.94        | 0.038    | -                                  | -                  | -        |
| Гликемија ( $mmol/l$ )<br>Glycaemia ( $mmol/l$ )                | 11.70±5.22                 | 11.92±5.58         | 0.874    | -                                  | -                  | -        |
| Натријум ( $mmol/l$ )<br>Sodium ( $mmol/l$ )                    | 138.52±3.98                | 140.10±3.74        | 0.113    | -                                  | -                  | -        |
| Креатин киназа (U/l)<br>Creatine kinase (U/l)                   | 525.0 (1993)               | 243.0 (649.75)     | 0.105    | -                                  | -                  | -        |
| С-реактивни протеин ( $mg/l$ )<br>C reactive protein ( $mg/l$ ) | 31.0 (52.05)               | 47.50 (131.35)     | 0.257    | 3.7 (6.58)                         | 3.95 (4.80)        | 0.777    |
| Тропонин ( $\mu g/l$ )<br>Troponine ( $\mu g/l$ )               | 10.38 (29.75)              | 1.70 (11.93)       | 0.089    | -                                  | -                  | -        |
| BNP ( $pg/ml$ )   | 712.24 (847.51)            | 1440.11 (2339.16)  | 0.01     | 164.02 (213.11)                    | 365.49 (1062.50)   | 0.04     |
| NT-proBNP ( $pg/ml$ )   | 2827.70 (6957.18)          | 9097 (14419)       | 0.003    | 522.50 (1606.3)                    | 1676 (4502.7)      | 0.06     |

**Табела 5.** Вредности ехокардиографских параметара у првих 48 сати по пријему и годину дана касније  
**Table 5.** Values of echocardiographic parameters in first 48 hours after admission and one year later

| Параметри<br>Parameters                       | После пријема / After admission |                    |          | После годину дана / After one year |                    |          |
|---|---------------------------------|--------------------|----------|------------------------------------|--------------------|----------|
|   | Група 1<br>Group 1              | Група 2<br>Group 2 | <i>p</i> | Група 1<br>Group 1                 | Група 2<br>Group 2 | <i>p</i> |
| ЛКЕДД<br>LVEDD                                | 5.77±0.52                       | 5.95±0.73          | 0.320    | 5.90±0.42                          | 6.14±0.81          | 0.273    |
| ЛКЕСД<br>LVESD                                | 4.26±0.66                       | 4.57±0.86          | 0.127    | 4.18±0.55                          | 4.55±0.93          | 0.147    |
| ЕФ (М-мод)<br>EF (M-mode)                     | 49.44±11.64                     | 42.94±11.28        | 0.032    | 54.41±8.23                         | 46.62±11.10        | 0.019    |
| ЕФ (Симпсон)<br>EF (Simpson)                  | 39.33±8.59                      | 35.11±10.93        | 0.09     | 47.88±8.70                         | 39.52±8.42         | 0.004    |
| Лева преткомора<br>Left atrium                | 4.15±0.53                       | 4.37±0.55          | 0.124    | 4.24±0.61                          | 4.46±0.73          | 0.319    |
| СПДК<br>PGRV                                  | 41.73±11.12                     | 45.50±17.34        | 0.468    | 30.72±14.39                        | 46.47±22.87        | 0.053    |
| Десна комора<br>Right ventricle               | 2.46±0.37                       | 2.45±0.37          | 0.895    | 2.51±0.39                          | 2.52±0.43          | 0.932    |
| Митрални проток – Е талас<br>Mitral E wave    | 0.95±0.21                       | 1.06±0.31          | 0.508    | 0.72±0.24                          | 0.93±0.37          | 0.054    |
| Митрални проток – А талас<br>Mitral A wave    | 0.94±0.26                       | 0.84±0.43          | 0.440    | 0.65±0.14                          | 0.7±0.25           | 0.093    |
| Однос Е/А<br>E/A ratio                        | 1.01±0.44                       | 1.26±0.68          | 0.226    | 1.1±0.75                           | 1.32±0.74          | 0.442    |
| Умерена или тешка ТР<br>Moderate or severe TR | 8 (32%)                         | 13 (33.3%)         | 0.712    | 2 (11.7%)                          | 12 (52.2%)         | 0.037    |

ЛКЕДД – дијастолна димензија леве коморе; ЛКЕСД – систолна димензија леве коморе; ЕФ – ејекциона фракција; СПДК – систолни притисак у десној комори; ТР – трикуспидна регургитација  
LVEDD – left ventricle diastolic dimension; LVESD – left ventricle systolic dimension; EF – ejection fraction; PGRV – pressure gradient in right ventricle; TR – tricuspid regurgitation

### Вредности параметара током болничког лечења

Ехокардиографски преглед обављен у првих 48 сати болничког лечења показао је да су испитаници друге групе имали незнатно веће енддијастолне и ендсистоличне димензије леве коморе ( $p>0,05$ ) и ниже вредности ЕФ леве коморе (ЕФЛК) мерено по Симпсоновој

*biplane* методи, али и значајно више вредности ЕФЛК израчунато М-мод техником. Иако у просечним вредностима Е и А таласа митралног протока између две групе болесника није било статистички значајне разлике, код трећине испитаника (29,5%) однос Е и А таласа митралног протока био је мањи од 1, тј. знак успорене релаксације леве коморе. Вредности ехокардиографских параметара добијене током болничког лечења испитаника две групе приказане су у табели 5.

**Табела 6.** Лекови преписани на отпусту из болнице  
**Table 6.** Medications at discharge from hospital

| Лекови<br>Medications                                  | Број болесника<br>Number of patients |                    | <i>p</i> |
|--|--------------------------------------|--------------------|----------|
|  | Група 1<br>Group 1                   | Група 2<br>Group 2 |          |
| Бета-блокатори<br>Beta blockers                        | 14 (58.3%)                           | 19 (54.3%)         | 0.758    |
| АСЕ-инхибитори<br>ACE inhibitors                       | 22 (91.7%)                           | 34 (97.1%)         | 0.347    |
| Спиринолактон*<br>Spironolactone*                      | 7 (36.8%)                            | 14 (56.0%)         | 0.206    |
| Диуретици**<br>Diuretics**                             | 21 (87.5%)                           | 35 (100.0%)        | 0.032    |
| Антикоагуланта<br>терапија<br>Anticoagulant<br>therapy | 13 (54.2%)                           | 23 (65.7%)         | 0.372    |
| Антитромбоцитна<br>терапија<br>Antiplatelet<br>therapy | 18 (75.0%)                           | 34 (97.1%)         | 0.010    |
| Дигоксин<br>Digoxin                                    | 4 (16.7%)                            | 15 (42.9%)         | 0.034    |
| Амјодарон<br>Amiodarone                                | 1 (4.2%)                             | 9 (25.7%)          | 0.030    |

\* диуретици који штеде калијум; \*\* тиазидни и диуретици Хенлеове петље

\* Potassium sparing diuretics; \*\* thiazide and Henle's loop diuretics

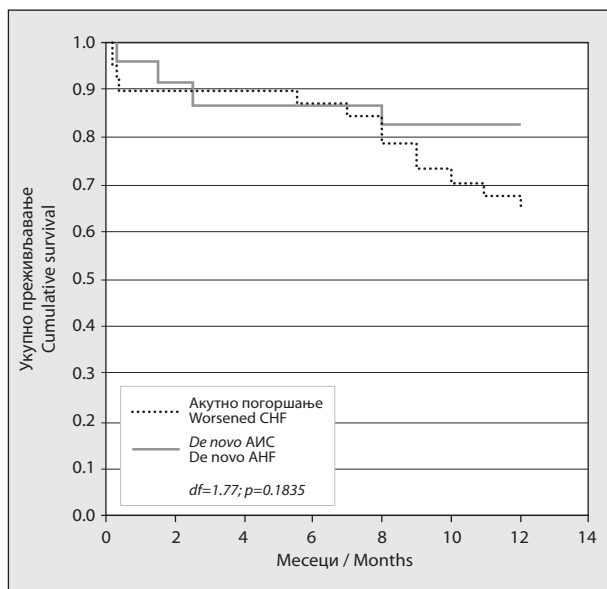
Код болесника с ЕФЛК мањом од 40% (57% израчунато Симпсоновом *biplane* методом) забележене су значајно више вредности *BNP* и *NTproBNP* у крви, него код болесника с ЕФЛК већом од 40% без обзира на то којој су групи припадали (1631,8-740,6 *pg/ml* за *BNP*,  $p<0,05$ ; и 9036,4-3374 *pg/ml* за *NTproBNP*,  $p<0,05$ ).

Испитаници прве групе су болнички лечени 11,0±3,6 дана, а болесници друге групе 9,8±4,0 дана (у просеку 10,3±3,9 дана). Стопа интрахоспиталног морталитета болесника прве групе била је 3,8%, а болесника друге групе 7,6% ( $p>0,05$ ).

Диуретици, дигоксин и амјодарон су чешће преписивани испитаницима друге групе приликом отпуста из болнице него испитаницима прве групе (Табела 6).

### Налаз контролног прегледа после годину дана

Коначни исход након годину дана клиничког праћења познат је за 57 болесника; контакт с преосталих седам испитаника (четири су припадала другој групи) током тог периода је изгубљен. Разлика у једногодишњем морталитету између болесника с новонасталом АИС



**Графикон 1.** Једногодишњи mortalитет код две групе болесника  
**Figure 1.** One year mortality in two groups of patients

(4; 16%) и болесника с акутним погоршањем ХИС (13; 33,3%) није била статистички значајна ( $p > 0,05$ ), што је представљено на графикону 1. Није нађена ни статистички значајна разлика у укупном једногодишњем преживљавању независном од догађаја (који је укључио mortalитет и поновне хоспитализације због обољења срца) између посматраних група.

На контролном прегледу после годину дана код испитаника обе групе забележене су ниже вредности *BNP*, *NTproBNP* и *hsCRP*. Разлика у вредностима *BNP* у крви између две групе болесника била је статистички значајна (Табела 5). Вероватно због високе стандардне девијације, разлика у вредностима *NTproBNP* није била статистички значајна, иако су просечне вредности биле очигледно различите.

Код четири болесника су на контролном прегледу забележене веће вредности *BNP* него на пријему у болницу. Код такође четири болесника биле су веће вредности *NTproBNP* на контролном прегледу него на пријему, а два болесника су на контролном прегледу имала веће вредности и *BNP* и *NTproBNP*. Сви ови испитаници, изузев једног, припадали су групи болесника с акутним погоршањем ХИС. Код ових болесника су приликом контролног прегледа били изражени умор, диспнеа и малаксалост; такође, болесници су припадали II или III класи према класификацији *NYHA*.

На ехокардиографском прегледу после годину дана установљено је да су у обе групе испитаника нешто више вредности ЕФЛК у поређењу с прегледом током болничког лечења. Међутим, овога пута су код болесника с новонасталом АИС просечне вредности ЕФЛК биле значајно веће (и по Симпсону и у М-моду,  $p < 0,05$ ) него код болесника с акутним погоршањем ХИС (Табела 6). Такође, умерена до тешка трикуспидна регургитација и индиректно процењен притисак у десној комори били су значајно већи код испитаника друге групе.

## ДИСКУСИЈА

У овој студији је потврђена, али и проширена, теза која је први пут објављена у студији *FINN-AKVA* [6]: да су новонастала АИС и акутно погоршање ХИС две различите подгрупе у оквиру истог синдрома. У нашем раду су испитивани ехокардиографски параметри и биомаркери у крви с могућим прогностичким значењем, а затим су њихове вредности поређене између две групе болесника с АИС. Према нашем сазнању, ниједна од студија која се бавила проблемом АИС није поредила вредности добијених ехокардиографских и специфичних биохемијских параметара болесника с АИС током болничког лечења (на пријему) и после годину дана надгледања болесника.

Више од половине испитаника нашег истраживања припадало је групи болесника с акутним погоршањем ХИС, што је у складу с подацима из литературе [7]. Такође, у табели 1 се могу уочити неке већ познате разлике у анамнези и постојећим болестима код испитаника две посматране групе. Међутим, разлика у просечним вредностима индекса телесне масе је ново сазнање које је у вези са заступљеном хроничном болешћу и неким обликом кахексије срца код особа с акутним погоршањем ХИС. С друге стране, није уочена значајна разлика у клиничком налазу болесника при пријему, што је највероватније последица чињенице да су сви клинички знаци и симптоми типични за АИС у високом проценту установљени у обе групе испитаника [16].

Код болесника с акутним погоршањем ХИС значајно чешћи узрок декомпензације био је *NSTEMI*. Могуће објашњење је да је код ових болесника довољно и мало (по броју захваћених миоцита и укупној површини) оштећење миокарда па да настане акутна декомпензација, будући да већ имају ослабљен и оштећен миокард услед болести срца. Чињенице да су болесници с новонасталом АИС знатно чешће имали *STEMI* као узрок и да након годину дана велика већина њих није имала симптоме обољења такође могу да укажу на пролазност АИС ако се узрок лечи без одлагања [7]. У прилог томе говори и налаз да су просечне вредности *BNP*, *NTproBNP* и *hsCRP* ових испитаника после годину дана биле нормалне, а и просечне вредности ЕФЛК биле су значајно више. Испитаници с новонасталом АИС имали су више просечне вредности ЕФЛК мерено и током болничког лечења и након годину дана, с тим да је разлика у просечним вредностима ЕФЛК била већа на контролном прегледу, што је у складу с подацима из литературе [7, 17]. Имајући у виду да је *STEMI* појединачно најчешћи узрок *de novo* АИС [18], као и да је његово лечење значајно напредовало последњих година, може се очекивати да се инциденција новонастале АИС после *STEMI* значајно смањи.

Познато је да је опоравак опште контрактилности леве коморе мање вероватан, а потребан је и дужи временски период за евентуално побољшање што је комора већих димензија [19]. У нашој студији су код испитаника с акутним погоршањем ХИС у првих 48 са-

ти хоспитализације измерене нешто веће димензије леве коморе ( $p > 0,05$ ) и мање вредности ЕФЛК. После годину дана ехокардиографски налаз је код испитаника ове групе указао на повећање просечне вредности притиска у десној комори и чешћу појаву умерене или тешке трикуспидне регургитације, која је вероватно последица дуготрајне ИС. Супротан случај је забележен код болесника с новонасталом АИС. Ово свакако истиче потребу за новим видовима лечења болесника с акутним погоршањем ХИС, поготово зато што се свака поновна хоспитализација ових болесника може сматрати резултатом неуспешног лечења. Тамо где се узрочни фактор новонастале АИС хитно лечио, дугорочна прогноза је била добра.

Код 23% испитаника с акутним погоршањем ХИС и 36% с новонасталом АИС дијагностикована је успорена релаксација леве коморе ( $E/A < 1$ ), што говори у прилог чињеници да је дијастолна дисфункција релативно честа код особа с АИС и да доприноси тежини клиничке слике. Ипак, овај податак треба узети с резервом будући да код особа старијих од 60 година долази до физиолошке реверзије односа  $E/A$  таласа [20].

Повезаност реналне дисфункције и лошијег исхода описана је и код акутне и код хроничне ИС [8, 21, 22, 23]. Повезаност високих вредности натриуретских пептида у крви и тежине ИС, као и повећаног укупног и кардиоваскуларног морталитета [24, 25, 26], такође је добро документована. Исти однос важи и за ниске вредности ЕФЛК [27]. Негативна корелација између (ниских) вредности ЕФЛК и (високих) вредности  $BNP$  и  $NTproBNP$  (за  $EFLK \leq 40\%$ ), која је показана у нашој студији, још је један доказ о јакој међузависности ових параметара и њиховој важној улози у процени тежине ИС.

У нашој студији, последично, испитаници с акутним погоршањем ХИС, код којих су забележене више просечне вредности натриуретских пептида и ниже вредности ЕФЛК, чешће су имали тешку клиничку слику, попут кардиогеног шока и едема плућа. Другим речима, постојала је разлика у тежини клиничке слике АИС на пријему између две посматране групе болесника. Ово је у супротности с подацима објављеним у студији *EHFS II* [17], у којој су кардиогени шок и едем плућа чешће имали испитаници с новонасталом АИС. Могуће је да је разлог овоме чињеница да је у нашој студији код болесника с акутним погоршањем ХИС узрок АИС знатно чешће био АИМ (*STEMI* и *NSTEMI*), а да је *STEMI* био најчешћи појединачни узрок акутне декомпензације.

Вредности  $hsCRP$  се нису значајно разликовале између две посматране групе болесника ни приликом пријема у болницу, ни након годину дана клиничког праћења, али је постојао јасан тренд већих вредности

овог параметра код испитаника с акутним погоршањем ХИС.  $hsCRP$  је нови прогностички маркер за ИС, мада његове повишене вредности могу одражавати и заступљеност инфекције, а не само постојање и тежину ИС [28, 29]. То се показало и у нашем истраживању, будући да је 42,1% испитаника имало неки вид инфекције при пријему или током болничког лечења.

Дигоксин, амјодарон и диуретици су лекови који су били чешће преписивани болесницима с акутним погоршањем ХИС ( $p < 0,05$ ) приликом отпуста из болнице, него испитаницима са *de novo* АИС. Овај податак не изненађује с обзиром на то да су испитаници с акутним погоршањем ХИС чешће имали атријалну фибрилацију са брзим коморским одговором и друге аритмије (углавном коморске) као компликацију током хоспитализације, али и због чињенице да код ових болесника најчешће није довољно само лечити узрок да би се елиминисали знаци и симптоми попуштања срца, као што се може чинити код болесника с новонасталом АИС.

### Ограничења студије

Ово истраживање је обухватило знатно мање испитаника него сличне европске студије [6, 7, 8]. Због тога је могуће да би се неки параметри који су анализирани и поређени између две групе болесника (као  $hsCRP$  и укупни једногодишњи морталитет) показали као статистички значајни да је број болесника укључених у студију био већи. Такође, услови у различитим установама терцијарног нивоа здравствене заштите могу да утичу на одлике примљених болесника, те стога није потпуно јасно да ли је учесталост појединих узрочника АИС иста или слична у различитим болницама, што је могло утицати на укупне резултате истраживања.

### ЗАКЉУЧАК

Ово је прва студија која је показала да постоји разлика у тежини клиничке слике на пријему, ехокардиографском налазу и вредностима натриуретских пептида у крви на пријему и после годину дана клиничког праћења између болесника с новонасталом АИС и болесника с акутним погоршањем ХИС. Узимајући у обзир ове чињенице, као и стопу интрахоспиталног и једногодишњег морталитета, може се сматрати да су *de novo* АИС и акутно погоршање ХИС две различите подгрупе истог синдрома. При том треба имати у виду да је код болесника с акутним погоршањем ХИС већи ризик за лош и интрахоспитални и дугорочни (једногодишњи) исход лечења.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *New Eng J Med*. 2003; 348:2007-18.
- Gheorghade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina I, Konstam M, et al. Acute heart failure syndromes. *Circulation*. 2005; 112:3958-68.
- Zannad F. Acute heart failure syndromes: The "Cinderella" of heart failure research. *Eur Heart J*. 2005; 7(Suppl B):B8-B12.
- Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985-95. *Am Heart J*. 1999; 137:352-60.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 1999; 20:421-8.
- Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola V-P, for the FINN-AKVA Study Group. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27(24):3011-7.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al, on behalf of the Italian survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006; 27:1207-15.
- Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Salla P, Nieminen MS, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(4):662-70.
- Nieminen MS. Key issues of European Society of Cardiology guidelines on acute heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 8(Suppl E):E6-E11.
- Mosterd A, Hoes WA. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93:1137-46.
- Krishnaswamy P, Lubein E, Clapton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner M, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001; 111:274-9.
- Maisel SA, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al, the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347(3):161-7.
- Nieminen M, Böhm M, Cowie M, Drexler H, Filippatos G, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26:384-416.
- Shiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendation for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standard Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Echocardiogr*. 1989; 63:358-67.
- Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, Van Eenige MJ, Wissner CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:1618-24.
- Braunwald E, Colucci WS. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.509-538.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al, on behalf of the EuroHeart Survey Investigators. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006; 27(22):2725-36.
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Seldon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes. Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004; 109:494-9.
- Mladenović Z, Angelkov-Ristić A, Kalimanovska-Oštrić D, Obradović S, Baškot B, Jovelić A. Early predictors of left ventricular function improvement late after myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*. 2008; 65(1):9-14.
- Otto CM. Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling and function. In: Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p.132-153.
- McClellan WM, Feandlers WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Nephrol*. 2002; 13:1928-36.
- McAlister FA, Ezekovitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure. Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004; 109:1004-9.
- Metra M, Nodari S, Parinello G, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(2):188-95.
- Bettencourt PM. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. *Heart*. 2005; 91:1489-94.
- Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, Rosano T, Hager D, Bailly K, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J*. 2002; 144(5):834-9.
- Jourdain P. Beside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5(2):155-60.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27:65-75.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342(12):836-43.
- Anand SI, Latini R, Florea GV, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. VAL HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure. *Circulation*. 2005; 112:1428-34.

## Are *De Novo* Acute Heart Failure and Acutely Worsened Chronic Heart Failure Two Subgroups of the Same Syndrome?

Marko Banović<sup>1</sup>, Zorana Vasiljević-Pokrajčić<sup>1</sup>, Bosiljka Vujisić-Tešić<sup>1</sup>, Sanja Stanković<sup>2</sup>, Ivana Nedeljković<sup>1</sup>, Olga Petrović<sup>1</sup>, Petar Otašević<sup>2</sup>, Marija Boričić-Kostić<sup>1</sup>, Milan Petrović<sup>1</sup>, Danijela Trifunović<sup>1</sup>, Miodrag Ostojić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Clinical Laboratory, Emergency Room, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Acute heart failure (AHF) is one of the most common diseases in emergency medicine, associated with poor prognosis and high in-hospital and long-term mortality.

**Objective** To investigate clinical presentation of patients with *de novo* AHF and acute worsening of chronic heart failure (CHF) and to identify differences in blood levels of biomarkers and echocardiography findings.

**Methods** This prospective study comprised 64 consecutive patients being grouped according to the onset of the disease into patients with the *de novo* AHF (45.3%), and patients with acute worsening of CHF (54.7%).

**Results** Acute congestion (60%) was the most common manifestation of *de novo* AHF, whereas pulmonary oedema (43.1%) was the most common manifestation of acutely decompensated CHF. Patients with acutely decompensated CHF had significantly higher blood values of creatinine (147.10 vs

113.16  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.05$ ), urea (12.63 vs 7.82  $\text{mmol/l}$ ;  $p < 0.05$ ), BNP (1440.11 vs 712.24  $\text{pg/ml}$ ;  $p < 0.001$ ) and NTproBNP (9097.00 vs 2827.70  $\text{pg/ml}$ ;  $p < 0.01$ ) on admission, and lower values of M-mode left ventricular ejection fraction (LVEF) during hospitalization (49.44% vs 42.94%;  $p < 0.05$ ). The follow-up after one year revealed still significantly higher BNP (365.49 vs 164.02  $\text{pg/ml}$ ;  $p < 0.05$ ) and lower average values of both LVEF in patients with acutely worsened CHF (46.62% vs 54.41% and 39.52% vs 47.88%;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion** Considering differences in clinical severity on admission, echocardiography and natriuretic peptide values during hospitalization and after one year follow-up, *de novo* AHF and acutely worsened CHF are two different subgroups of the same syndrome.

**Keywords:** acute heart failure; echocardiography; natriuretic peptides