

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dr Ivan M. Milinković**

**Uticaj pola i godina starosti bolesnika na kvalitet  
lečenja, morbiditet i mortalitet u srčanoj  
insuficijenciji**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2020**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**MEDICAL FACULTY**

**Ivan M. Milinković**

**Sex and age-related differences in the quality of  
treatment, morbidity and mortality in heart  
failure patients**

**Doctoral dissertation**

**Belgrade, 2020**

**Mentor:**

Akademik Prof. dr Petar M. Seferović, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi Komisije:**

1. Prof. dr Arsen D. Ristić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragan V. Simić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Goran Davidović, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

**Datum odbrane:**

Zahvalnost za izradu ove doktorske disertacije dugujem svom mentoru, prof. Petru M. Seferoviću, koji je sve ove godine podržavao moj rad i usmeravao moj napredak, a svojim savetima pružio neprocenjivu pomoć i u izradi doktorske disertacije

Za statističku obradu i tumačenje rezultata, veliku zahvatnost dugujem mojoj dragoj kolegici dr Mariji Polovini, koja je značajno vreme uložila i dala vredne savete kako bi ovaj rad imao najbolju moguću formu.

Hvala mojoj porodici koja je bila uvek uz mene i bez kojih ništa što radim ne bi imalo smisao.

# Uticaj pola i godina starosti bolesnika na kvalitet lečenja, morbiditet i mortalitet u srčanoj insuficijenciji

## Sažetak

**Cilj rada:** Procena razlika u lečenju, jednogodišnjem mortalitetu i hospitalizacijama bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom prema polu i godinama starosti.

**Metode i rezultati:** Od 16,354 bolesnika koji su uključeni u Registar bolesnika sa srčanom insuficijencijom Evropskog udruženja za srčanu slabost (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry), analizirano je 9,428 bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom srednje starosti 66 godina, od toga 28.5% žena, srednje ejskione frakcije leve komore (EFLK) oko 37%. Primena medikamentne terapije za srčanu insuficijencijum u skladu sa preporukama (eng. *guideline-directed medical therapy*-GDMT) je bila visoka (inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatora angiotenzinskih receptora kod 85.7%, beta blokatora u 88.7% i antagonista mineralokortikoidnih receptora kod 58.8% bolesnika sa srčanom insuficijencijom). Primena GDMT je bila manja kod žena u poređenju sa muškarcima ( $p \leq 0.001$  za sve lekove), a primena GDMT sa smanjivala sa godinama starost kod oba pola, kako na početku, tako i nakon jedne godine praćenja. Pol nije bio nezavisan prediktor propisivanja GDMT, ali je starost  $> 75$  godina bila značajan prediktor za manju primenu GDMT. U poređenju sa muškarcima, žene su imale manji ukupni mortalitet (žene 7.1%; muškarci 8.7%,  $p=0.015$ ) i ukupne hospitalizacije (žene 21.9%; muškarci 27.3%,  $p < 0.001$ ), ali nije bilo razlike u uzrocima mortaliteta. Ukupan mortalitet i ukupne hospitalizacije su se povećavale sa starošću bolesnika kod oba pola. Pol nije bio nezavisan prediktor jednogodišnjeg mortaliteta u populaciju sa EFLK  $\leq 45\%$ . Rizik od mortaliteta je bio značajno manji kod mlađih bolesnika u poređenju sa grupom starijom od  $> 75$  godina.

**Zaključci.** Sa starenjem se smanjuje primena GDMT kod oba pola. Pol nije nezavisan prediktor primenene GDMT ili neželjenih ishoda kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Međutim, starost  $> 75$  godina je nezavisan prediktor manje primene GDMT i većeg ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa EFLK  $\leq 45\%$ .

**Ključne reči:** godine, pol, mortalitet, hospitalizacije, registar

**Naučna oblast:** interna medicina

**Uža naučna oblast:** kardiologija

# **Sex and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure**

## **Abstract**

**Aim:** To assess sex and age-related differences in the management, and 1-year risk of all-cause mortality and hospitalization in chronic heart failure (HF) patients.

**Methods and results:** Of 16,354 patients included in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry, 9428 chronic HF patients were analyzed (median age 66 years; 28.5% women; mean left ventricular ejection fraction (LVEF), 37%). Use of guideline-directed medical therapy (GDMT) was high (angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers, beta blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists, 85.7%, 88.7% and 58.8% respectively). Crude GDMT utilization rates were lower in women compared with men ( $p$  for all  $\leq 0.001$ ), and GDMT use was lower with aging in both sexes, at baseline and 1-year follow-up. Sex was not an independent predictor of GDMT prescription; however, age  $> 75$  years was a significant predictor GDMT underutilization. Compared with men, women had lower rates of all-cause mortality (7.1% vs 8.7%,  $p=0.015$ ) and all-cause hospitalization (21.9% vs 27.3%,  $p<0.001$ ) and there were no differences in causes of death. All-cause mortality and all-cause hospitalization increased with increasing age in both sexes. Sex was not an independent predictor of 1-year all-cause mortality (restricted to LVEF  $\leq 45\%$ ). Mortality risk was significantly lower in patients of younger age, compared to patients  $>75$  years.

**Conclusions.** There was a decline in GDMT use with advanced age in both sexes. Sex was not an independent predictor of GDMT or adverse outcomes. However, age  $>75$  years independently predicted lower GDMT use and a higher all-cause mortality in patients with LVEF  $\leq 45\%$ .

**Keywords:** age, sex, mortality, hospitalization, registry

**Scientific field:** internal medicine

**Special topic:** cardiology

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>5</b>
<b>3. METODE.....</b>	<b>6</b>
3.1. Dizajn studije.....	6
3.2. Kriterijumi za uključivanje u Registar.....	7
3.3. Statistička analiza.....	8
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>9</b>
4.1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika.....	9
4.2. Lečenje srčane insuficijencije na početku praćenja.....	17
4.3. Lečenje srčane insuficijencije nakon jedne godine praćenja.....	17
4.4. Prediktori lečenja bolesnika nakon jedne godine praćenja.....	20
4.5. Ukupni mortalitet i ukupne hospitalizacije nakon jedne godine praćenja.....	23
4.6. Prediktori jednogodišnjeg ukupnog mortaliteta.....	30
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>38</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>40</b>

## 1. UVOD

Srčana insuficijencija je jedan od najvećih svetskih zdravstvenih problema, sa više od 26 miliona obolelih na svim kontinentima [1, 2]. Procenjuje se da će starenje populacije i bolje lečenje znatno povećati broj bolesnika u sledecoj deceniji. U razvijenim zemljama incidencija srčane insuficijencije je 1–4/1,000 osoba-godina [3,4], dok prevalencija iznosi 1–3%. Prevalencija raste sa starenjem na preko 10% (iznad 70 godina) i na 30% (kod osoba starijih od 85 godina) [5,6]. Zapaženo je da se prevalencija udvostručuje kod muškaraca i utrostručuje kod žena sa svakom decenijom posle 65 godina života [2]. Prevalencija asimptomatske disfunkcije leve komore (LK) iznosi u populaciji starijoj od 65 godina oko 5.5% [7]. Kada se posmatraju razlike prema polu, ukupni rizik za nastajanje srčane insuficijencije je bio 33% za muškarce i 29% za žene [8].

Uprkos napretku u lečenju, srčana insuficijencija i dalje dovodi do velikog broja hospitalizacija, smanjenja radne sposobnosti i mortaliteta [9-12]. Rehospitalizacije u toku 30 dana iznose oko 30% [13], dok je mortalitet izuzetno visok. Tridesetodnevni mortalitet je oko 6.5%, jednogodišnji do 45%, petogodišnju iznad 50%, a desetogodišnji oko 75%, tako da stopa smrtnosti iznosi 7.3% godišnje [14-17]. Srčana insuficijencija izaziva značajan invaliditet i skraćuje životnog veka, tako da ovi bolesnici žive prosečno 1.1–2.3 godine kraće od zdravih osoba [18]. Lečenje srčane insuficijencije je kompleksno i znatno opterećuje fondove zdravstvenog osiguranja, tako da čine 1–3% troškova zdravstvenih sistema globalno (oko 108 milijardi dolara godišnje) [19, 20]. Procenjuje se da će se ovi troškovi u narednim decenijama povećavati na oko 160 milijardi dolara godišnje [21], od čega će tri četvrtine iznositi bolničko lečenje [22].

Kliničke studije i registri bolesnika sa srčanom insuficijencijom ukazuju na različite rezultate lečenja i udaljene prognoze u odnosu na godine starosti i pol [23-28]. U nekim ispitivanjima žene imaju bolju prognozu nego muškarci [23-25], dok druge studije ne pokazuju razliku u ishodima u odnosu na pol, ili ukazuju na goru prognozu kod žena [26-28]. Značajnu teškoću predstavlja i činjenica da su u većini ispitivanja muškarci bili znatno više zastupljeni,

U studiji Mullens-a i saradnika, u koju je bilo uključeno 278 bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom prosečne starosti  $54 \pm 12$  godina, muškarci su bili više zastupljeni (muškarci 226;



žene 52). Nije bilo razlika u primeni medikamentne terapije među polovima, a ukupna smrtnost i rehospitalizacije su bile slične između polova. Žene sa ishemijskom srčanom insuficijencijom su imale veći ukupni mortalitet (žene 50%; muškarci 37%, HR 1.95, 95% CI :0.98 -3.90, p = 0.05), dok su žene sa neishemijskom srčanom insuficijencijom imale manji ukupni mortalitet (žene 19%; muškarci 40%, HR 0.40, 95% CI:0.17-0.96, p = 0.01) u odnosu na muškarce [23].

Studija CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District 2), je takođe imala manji broj žena (muškarci 68%; žene 32%) koje su bile u proseku 3.8 godina starije. Beta blokatori su bili ređe upotrebljavani kod žena, dok je mortalitet među polovima bio sličan (žene 52.4/1,000; muškarci 47.3/1,000 osoba-godina, p=0.225). Multivarijantna Cox-ova regresiona analiza je utrdila da su žene imale manji rizik od mortaliteta (HR, 0.791; 95% CI:0.640-0.979, p=0.031) [24].

Uticaj pola na prognozu bolesnika sa srčanom insuficijencijom je ispitivan i u studiji BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) na 2,708 bolesnika (593 žena i 2115 muškaraca), koji su imali NYHA klasu III/IV i EFLK  $\leq$  35%, i u kojoj je bucindolol poređen sa placebo. Ishemijsko oboljenje srca je bilo značajan prognostički prediktor kod žena a žene sa neishemijskom srčanom insuficijencijom su imale bolje preživljavanje u odnosu na muškarce [25].

U studiji Hsich-a i saradnika, sprovedenoj na 51,428 bolesnika sa srčanom insuficijencijom i EFLK <40% (36% žena, 64% muškaraca) i 37,699 bolesnika sa EFLK  $\geq$ 50% (65% žena, 35% muškaraca), nije bilo razlike u hospitalnom mortalitetu među polovima i prediktorima smrtnog ishoda [26].

Slični rezultati su dobijeni analizom Galvao-a i saradnika na 105,388 bolesnika sa srčanom insuficijencijom, gde su žene bile zastupljene u 52%, prosečno starije od muškaraca (žene 74.5; muškarci 70.1 godina), sa većom EFLK (žene 51%; muškarci 70.1 godina). Primena GDMT u ovoj analizi bila manja u oba pola, dok je rizik za hospitalni mortalitet bio sličan [27].

Kod žena i starijih bolesnika se ređe primenjuje GDMT, u odnosu na osobe muškog pola i mlađe bolesnike. U grupi žena sa srčanom insuficijencijom ređe su bile primenjivane optimalne doze beta blokatora i inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima u poređenju sa muškarcima [29-31].

Studija Aimo-a i saradnika na 3580 bolesnika, (39% žena), srednje starosti 73 godina je pokazala da je GDMT bila češće prepisivana kod muškaraca. Broj rehospitalizacija u toku jedne godine je bio manji kod žena, ali je proporcija hospitalizacija zbog srčane insuficijencije i jednogodišnji mortalitet (20%) bio sličan među polovima.

Stepen specijalizacije lekara (kardiolozi u odnosu na lekare opšte prakse ili interniste) je uticao na izbor lekova za srčanu insuficijenciju u odnosu na pol bolesnika [32]. Studija Scrutinio i saradnika, sprovedena na 309 bolesnika (122 žene) koji su imali bar jednu hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije i EFLK <45%, je pokazala je da su kardiolozi češće propisivali inhibitore konvertujućeg enzima muškarcima.

Lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom starijih od 70 godina komplikuju višestruki komorbiditeti, primena više lekova, depresija i loše pridržavanje saveta lekara. Kliničke studije imaju mali broj bolesnika starijih od 80 godina, pa je kod njih doziranje i efikasnost GDMT nedovoljno poznata. Navedeni faktori doprinose da ova grupa bolesnika ima više hospitalizacija, veći mortalitet, kao i lošiji kvalitet života [33-35].

U OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) registru koji je imao 48,612 bolesnika sa srčanom insuficijencijom, lečenih u 259 bolnica, rađena je analiza prema polu i godinama starosti (kod mlađih i starijih od 75 godina). Primena inhibitora konvertujućeg enzima (ACEI), blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) i beta blokatora (BB) je bila slična među polovima ( $p = 0.244$  za ACEI/ARB i  $p = 0.237$  za BB). U poređenju sa muškarcima, žene su ređe dobijale potpuna objašnjenja o primeni lekova na otpustu ( $p < 0.001$ ) i u proseku su duže vremena provele na lečenju ( $p < 0.001$ ). Sva GDMT je ređe propisivana bolesnicima starijim od 75 godina ( $p < 0.001$  za svu terapiju). Uz to, veća starost je korelirala sa većim rizikom za hospitalni i udaljeni mortalitet (76% i 62%;  $p < 0.001$  za oba) [34].

QUALIFY (Quality of Adherence to the guideline recommendation for LIFE-saving treatment in heart failure survey) je bio prospektivni internacionalni registar koji je uključio 7092 bolesnika sa srčanom insuficijencijom, u 547 centara i 36 zemalja. On je pokazao da je primena GDMT bila manja kod žena nego kod muškaraca, kao i da je manje žena dobijalo 50% od ciljne doze beta blokatora [35].

Navedne činjenice objasnjavaju zašto lečenje kod žena i starijih od 70 godina dovodi do manjeg poboljšanja funkcionalnog statusa, kvaliteta života i kraćeg preživljavanja, čak i kada se primeni GDMT [36,37].

Pol i starost bolesnika, kao nepromenljivi demografski podaci, imaju veliki značaj u razumevanju delovanja terapije srčane insuficijencije. Dosadašnje analize o uticaju pola i starosti na lečenje, morbiditet i mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom, nisu odgovorile na veliki broj pitanja. Najvažniji razlozi za to leže u malom broju ispitanih bolesnika, analizi nacionalnih registra, ili selektivnih grupa bolesnika kao i proceni efekta lečenja pre nego što su uvedene najnovije terapijske strategije. Pravilno tumačenje rezultata dobijenih iz registara ima veliki značaj u poboljšanju dijagnostike i lečenja srčane insuficijencije kao i boljem razumevanju prognoze ovih bolesnika.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Ispitivanje razlika u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom u odnosu na pol i godine starosti
2. Ispitivanje uticaja pola i godina starosti na jednogodišnji ukupni mortalitet i hospitalizacije zbog srčane insuficijencije
3. Utvrđivanje prediktora manjeg propisivanja medikamente terapije za srčanu slabost

### 3. METODE

#### 3.1 Dizajn studije

Jedan od najznačajnijih registara Evropskog opservacionog istraživačkog programa (EURObservational Research Programme - EORP) je Registar za srčanu insuficijenciju sa dugotrajnim praćenjem (ESC Heart Failure-Long-term Registry) [38]. Ovaj registar je prospektivan, multicentričan, multinacionalan i opservacioni. Registar je započeo kao pilot studija (EORP-the Heart Failure Pilot Survey) koja se odvijala od 2009-2011. godine da bi se nastavio kao Registar za srčanu insuficijenciju sa dugotrajnim praćenjem (ESC Heart Failure-Long-term Registry). On se odvijao u tri faze: prva od 2011-2013. godine, druga od oktobra 2013 do septembra 2014. godine i treća faza, koja još uvek traje, od 2015. godine do danas. Registar se sprovodi u zemljama Evropskog udruženja kardiologa i to: Austriji, Bosni i Hercegovini, Bugarskoj, Češkoj, Egiptu, Francuskoj, Grčkoj, Italiji, Izraelu, Letoniji, Litvaniji, Mađarskoj, Poljskoj, Portugaliji, Rumuniji, Srbiji, Sloveniji, Slovačkoj, Švedskoj i Turskoj. U Registru učestvuje ukupno 133 centra, od kojih je 47% univerzitetskih, 49% lokalnih ili regionalnih i 4% privatnih bolnica.

Po broju uključenih bolesnika, Srbija se nalazi na četvrtom mestu, sa 1883 ispitanika. U ranoj fazi planiranja Registra i odabiru parametara koji će se upotrebljavati za praćenje, srpski kardiolozi su imali odlučujuću ulogu. Da bi se osiguralo sistematizovano i ujednačeno unošenje podataka, pre početka rada Registra je organizovano više sastanaka sa nacionalnim koordinatorima i lokalnim istraživačima. Kontrolu rada Registra i validnosti unesenih podataka obavljali su monitori EORP-a. Kao rezultat aktivnog rada na prikupljanju podataka, njihovoj proverbi i završnoj korekciji, Evropsko udruženje za srčanu slabost je dozvolilo doktorantu, Dr Ivanu Milinkoviću, pristup podacima i odobrilo da izvrši njihovu obradu za potrebe svoje doktorske disertacije (dokument u prilogu).

### 3.1. Kriterijumi za uključivanje u Registar

U Registar su uključeni svi bolesnici sa novonastalom ili pogoršanjem hronične srčane insuficijencije, koji su bili hospitalizovani ili ambulatno pregledani u periodu od 2011 do 2016 godine. Za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije su bili korišćeni kriterijumi iz Preporuka Evropskog Udruženja za srčanu insuficijenciju za dijagnozu i lečenje srčane slabosti [26]. Da bi se osigurala reprezentativnost uzorka, bolesnici su u prvoj fazi Registra za srčanu insuficijenciju sa dugotrajnim praćenjem (ESC Heart Failure-Long-term Registry) uključivani jednom nedeljno u toku osam meseci (2011-2013), u drugoj fazi u toku pet uzastopnih radnih dana kvartalno (oktobar 2013 - septembar 2014), dok je u trećoj fazi (od 2015 do danas) nastavljeno uključivanje pet uzastopnih radnih dana kvartalno. Podaci o morbiditetu i mortalitetu, dobijeni su kliničkom ili telefonskom kontrolom, 12 meseci posle uključivanja. U tom periodu, bolesnici su kontrolisani i lečeni u skladu sa prihvaćenim standardima lečenja svake od zemalja u kojoj se studija sprovodila. Pre uključivanja je bio obavezan elektrokardiografski i ehokardiografski pregled.

Od ukupnog broja bolesnika uključenih u Registar (n=16,354) u periodu od 2011 – 2016, odabran je uzorak bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji su pregledani i lečeni ambulatno (n=9,428). Ambulantnim bolesnicima je dijagnoza bila postavljena na osnovu kliničke procene kardiologa iz centra koji je učestvovao u Registru [38]. Jedini isključujući kriterijum je bila starost manja od 18 godina.

Prilikom uključivanja, od svakog bolesnika su prikupljani demografski i klinički podaci, kao i podaci o lečenju pre i posle ambulantnog pregleda. Obavezan je bio pregled bolesnika ili telefonska anketa jedne godine posle uključivanja, kako bi se prikupili podaci o hospitalizacijama, mortalitetu i lečenju. Svi ovi podaci su bili dostupni za više od 95% bolesnika. U Srbiji je sprovođenje ovog registra odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije, a podaci su prikupljani posle potpisivanja informisanog pristanka bolesnika. Kako bi se osigurao kvalitet i konzistentnost podataka, bili su organizovani sastanci istraživača, a monitori EORP-a su verifikovali podatke na slučajnom uzorku od 5% uključenih bolesnika. Detaljan protokol Registra je opisan u publikaciji Maggioni-ja i saradnika [38].

### 3.2. Statistička analiza

Dobijeni rezultati su razvrstani i analizirani prema polu (muško i žensko), godinama starosti (<55, 55-64, 65-75, i >75 godina) i EFLK ( $\leq 45\%$  and  $> 45\%$ ). Kontinuirane varijable su predstavljene kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) ili, gde je to bilo potrebno, kao medijana i interkvartilni opseg (IQR). Za poređenje statističke značajnosti kontinualnih varijabli je korišćen t-test ili Mann-Whitney U-test. Kategorijalne varijable su predstavljene kao procenat, a za testiranje statističke značajnosti je korišćen  $H_i^2$  ili Fišerov test tačne verovatnoće za broj kategorija manji od 5. Za poređenje među grupama je korišćen ne-paramterski Kruskal-Valisov test. Univarijantna analiza je korišćena i za kontinuirane i kategorijalne varijable.

Nakon jedne godine praćenja, procenjivano je propisivanje GDMT, i to inhibitora konvertujućeg enzima/anagonista angiotenzinskih receptora, beta blokatora i antagonista mineralokortikoidnih receptora. Glavni završni ciljevi studije su bili ukupni mortalitet i ukupne hospitalizacije. Takođe su korišćene i Kaplan Meier-ove krive ukupnog mortaliteta i ukupnih hospitalizacija stratifikovane prema polu, godinama starosti i EFLK ( $\leq 45\%$  and  $> 45\%$ ). Distribucije preživljavanja su poređene log-rank testom. Kod bolesnika sa EFLK  $\leq 45\%$ , korišćen je model multivarijantne logističke regresije stratifikovane prema polu i godinama, a u cilju procene povezanosti pojedinih prediktora i propisivanja GDMT. Za ukupan mortalitet nakon jedne godine praćenja, korišćen je stratifikovan Cox model. U oba slučaja, primenjivana je procedura gde je p-vrednost  $< 0.05$  korišćena da se varijabla unese u model, a ista p-vrednost  $< 0.05$  i da varijabla ostane u novom modelu. Nije rađen test interakcije varijabli. Sve statistične analize su biti rađene u programu SAS verzija 9.4 (SASInstitute, Inc., Cary, NC, USA).

## 4. REZULTATI

Od ukupno 16,354 bolesnika uključenih u Registar ESC HF-LT u periodu između 2011. i 2016. godine, za potrebe doktorata je izdvojena grupa od 9428 bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji su ambulatno pregledani i lečeni (medijana 66 godina; 28.5% žena).

### 4.1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Osnovne karakteristike bolesnika prilikom uključanja u studiju, kao i poređenje ovih osobina prema polu su predstavljeni u **Tabeli 1**. U poređenju sa osobama muškog pola, žene sa hroničnom srčanom insuficijencijom su bile starije (medijana godina žene 69; muškarci 65), nižeg indeksa telesne mase (ITM), više prosečne vrednosti sistolnog pritiska (SP) i srčane frekvence (SF). Žene su, takođe, imale veću prosečnu EFLK u poređenju sa muškarcima ( $41.8 \pm 15.0\%$  vs.  $35.3 \pm 12.6\%$ ) i veću prevalencu očuvane EFLK  $>45\%$ . Uprkos većoj prosečnoj EFLK, žene su imale izraženije simptome na prvom pregledu NYHA (*eng. New York Heart Association*) klase III-IV. Ishemijsko oboljenje srca (IOS), tip 2 dijabetesa, periferna arterijska bolest (PAB), hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP), *sleep apnea*, poremećaj funkcije bubrega ( $p < 0.001$  za sve), predhodni moždani udar ( $p = 0.005$ ) i disfunkcija jetre ( $p = 0.001$ ) su bili češći komorbiditeti kod muškaraca, uz veću prevalencu predhodnih hospitalizacija zbog srčane insuficijencije. Osobe ženskog pola su češće imale aortnu stenozu i depresiju. Oba pola su imala slične kliničke znake srčane insuficijencije na prvom pregledu (**Tabela 1**).



**Tabela 1.** Poređenje demografskih parametara, kliničkih osobina i terapije bolesnika sa srčanom insuficijencijom prema polu na početku studije

	<b>Svi ispitanici (N= 9428)</b>	<b>Žene (N= 2684)</b>	<b>Muškarci (N= 6744)</b>	<b>P-vrednost</b>
<b>Demografske osobine</b>				
Godine starosti, medijana [IQR]	66.0 [57.0-75.0]	69.0 [59.0-78.0]	65.0 [56.0-74.0]	<0.001
ITM (kg/m <sup>2</sup> ), srednja vrednost (SD)	28.1 (5.1)	27.9 (5.7)	28.2 (4.9)	<0.001
<b>Kliničke osobine</b>				
SP, srednja vrednost (SD)	124.4 (21.0)	126.2 (22.2)	123.7 (20.4)	<0.001
SP≤110 mmHg, n (%)	2848/9427 (30.2%)	779/2683 (29.0%)	2069/6744 (30.7%)	0.117
SF (bpm), srednja vrednost (SD)	73.1 (15.6)	75.1 (16.6)	72.3 (15.2)	<0.001
SF≥70 bpm, n (%)	5278/9427 (56.0%)	1619/2683 (60.3%)	3659/6744 (54.3%)	<0.001
EFLK (%),srednja vrednost (SD)	37.1 (13.6)	41.8 (15.0)	35.3 (12.6)	<0.001
EFLK>45%, n (%)	1938/8415 (23.0%)	850/2318 (36.7%)	1088/6097 (17.8%)	<0.001
NYHA III-IV, n (%)	2454/9403 (26.1%)	778/2677 (29.1%)	1676/6726 (24.9%)	<0.001
Pliućna ili periferna kongestija, n (%)	2983/3982 (74.9%)	907/1194 (76.0%)	2076/2788 (74.5%)	0.317
Treći srčani ton, n (%)	548/9108 (6.0%)	137/2589 (5.3%)	411/6519 (6.3%)	0.067
Periferna hipoperfuzija, n (%)	313/9123 (3.4%)	93/2594 (3.6%)	220/6529 (3.4%)	0.610
Mitralna regurgitacija, n (%)	2419/9127 (26.5%)	714/2594 (27.5%)	1705/6533 (26.1%)	0.164
Aortna stenoza, n (%)	373/9125 (4.1%)	140/2593 (5.4%)	233/6532 (3.6%)	<0.001
Predhodna hospitalizacija zbog SI, n (%)	3963/9356 (42.4%)	1080/2670 (40.4%)	2883/6686 (43.1%)	0.018
Dijagnoza SI>12 meseci, n (%)	4837/7808 (61.9%)	1368/2178 (62.8%)	3469/5630 (61.6%)	0.330
Ishemiska etiologija, n (%)	4021/9372 (42.9%)	742/2668 (27.8%)	3279/6704 (48.9%)	<0.001
Atrijalna fibrilacija, n (%)	3537/9427 (37.5%)	1028/2683 (38.3%)	2509/6744 (37.2%)	0.314
Tip 2 dijabetesa, n (%)	2940/9428 (31.2%)	762/2684 (28.4%)	2178/6744 (32.3%)	<0.001
PAB, n (%)	1105/9129 (12.1%)	233/2594 (9.0%)	872/6535 (13.3%)	<0.001
Hipertenzija, n (%)	5534/9412 (58.8%)	1570/2675 (58.7%)	3964/6737 (58.8%)	0.896
HOBP, n (%)	1322/9409 (14.1%)	232/2677 (8.7%)	1090/6732 (16.2%)	<0.001
Sleep apnea, n (%)	459/8933 (5.1%)	61/2536 (2.4%)	398/6397 (6.2%)	<0.001
Predhodni moždani udar/TIA, n (%)	881/9419 (9.4%)	215/2679 (8.0%)	666/6740 (9.9%)	0.005
Poremećaj funkcije bubrega, n (%)	1772/9419 (18.8%)	443/2683 (16.5%)	1329/6736 (19.7%)	<0.001

**Tabela 1. (nastavak)** Poređenje demografskih parametara, kliničkih osobina i terapije bolesnika sa srčanom insuficijencijom prema polu na početku studije

	<b>Svi ispitanici (N= 9428)</b>	<b>Žene (N= 2684)</b>	<b>Muškarci (N= 6744)</b>	<b>P-vrednost</b>
<b>Kliničke osobine</b>				
Poremećaj funkcije jetre, n (%)	320/9138 (3.5%)	65/2597 (2.5%)	255/6541 (3.9%)	0.001
Depresija, n (%)	692/9387 (7.4%)	321/2675 (12.0%)	371/6712 (5.5%)	<0.001
<b>Terapija bolesnika</b>				
Ugrađen pejsmejker, n (%)	545/9399 (5.8%)	203/2676 (7.6%)	342/6723 (5.1%)	<0.001
ACEI/ARB, n (%)	6285/7337 (85.7%)	1587/1968 (80.6%)	4698/5369 (87.5%)	<0.001
Beta blokatori, n (%)	8357/9424 (88.7%)	2274/2682 (84.8%)	6083/6742 (90.2%)	<0.001
MRA, n (%)	5542/9425 (58.8%)	1508/2683 (56.2%)	4034/6742 (59.8%)	0.001
Diuretici, n (%)	7798/9424 (82.7%)	2255/2682 (84.1%)	5543/6742 (82.2%)	0.031
Digitalis, n (%)	2149/9422 (22.8%)	632/2683 (23.6%)	1517/6739 (22.5%)	0.275
Statini, n (%)	5690/9424 (60.4%)	1413/2683 (52.7%)	4277/6741 (63.4%)	<0.001
Antiagregacioni lekovi, n (%)	4616/9424 (49.0%)	1094/2683 (40.8%)	3522/6741 (52.2%)	<0.001
Oralni antikoagulantni lekovi, n (%)	4004/9423 (42.5%)	1121/2683 (41.8%)	2883/6740 (42.8%)	0.379
Amiodaron, n (%)	1282/9203 (13.9%)	290/2612 (11.1%)	992/6591 (15.1%)	<0.001
Ivabradin, n (%)	768/9147 (8.4%)	224/2598 (8.6%)	544/6549 (8.3%)	0.624
Nitrati, n (%)	1770/9146 (19.4%)	472/2598 (18.2%)	1298/6548 (19.8%)	0.071
Blokatori kalcijumskih kanala, n (%)	1043/9146 (11.4%)	314/2597 (12.1%)	729/6549 (11.1%)	0.193

**Legenda:** ACEI=inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; bpm=otkucaja u minuti; ITM=indeks telesne mase; HOBP= hronična opstruktivna bolest pluća ; EFLK= ejekciona frakcija leve komore, SI=srčana insuficijencija; SF=srčana frekvencija, IQR=interkvartilni opseg ; MRA=antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NYHA = New York Heart Association; PAB = periferna arterijska bolest; SD=standardna devijacija; SP = sistolni pritisak; TIA= tranzitorni ishemijski atak.

Osnovne osobine bolesnika, klasifikovane prema starosnim grupama kod oba pola, su predstavljene u **Tabelama 2a i 2b**. Kod žena je utvrđena povezanost veće starosne dobi i povećanja prevalencije nižeg ITM, višeg SP, niže SF, i veće prosečne EFLK. Starije bolesnice su češće bile NYHA klase III-IV i sa više komorbiditeta, kao što su oboljenje srčanih zalistaka, IOS, atrijska fibrilacija (AF), tip 2 dijabetesa, hipertenzija, PAB, moždani udar i poremećaj funkcije bubrega. Slična veza je primećena i kod muškaraca, uz češći zastojni nalaz na plućima i HOBP u starijoj populaciji bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

**Tabela 2a.** Poređenje demografskih parametara, kliničkih osobina i lečenja žena sa hroničnom srčanom insuficijencijom prema starosnim grupama, na početku studije

Starosne grupe (godine)	Žene (N= 2684)	<55 (N= 456)	55-64 (N= 581)	65-75 (N= 802)	>75 (N= 845)	P-vrednost
<b>Demografske osobine</b>						
Godine starosti, medijana [IQR]	69.0 [59.0-78.0]	45.0 [37.0-50.0]	60.0 [58.0-63.0]	70.0 [68.0-73.0]	81.0 [78.0-84.0]	<0.001
ITM (kg/m <sup>2</sup> ), srednja vrednost (SD)	27.9 (5.7)	27.2 (6.0)	29.0 (6.2)	28.4 (5.6)	27.0 (5.0)	<0.001
<b>Kliničke osobine</b>						
SP, srednja vrednost (SD)	126.2 (22.2)	115.4 (19.0)	125.4 (23.0)	129.0 (22.0)	129.9 (21.6)	<0.001
SP≤110 mmHg, n (%)	779/2683 (29.0%)	232/455 (51.0%)	178/581 (30.6%)	178/802 (22.2%)	191/845 (22.6%)	<0.001
SF (bpm), srednja vrednost (SD)	75.1 (16.6)	76.6 (16.8)	75.4 (17.4)	74.3 (15.8)	74.8 (16.8)	0.067
SF≥70 bpm, n (%)	1619/2683 (60.3%)	286/456 (62.7%)	348/581 (59.9%)	479/802 (59.7%)	506/844 (60.0%)	0.728
EFLK (%),srednja vrednost (SD)	41.8 (15.0)	39.0 (13.5)	38.8 (14.0)	41.9 (15.0)	45.4 (15.7)	<0.001
EFLK>45%, n (%)	850/2318 (36.7%)	104/383 (27.2%)	138/505 (27.3%)	265/711 (37.3%)	343/719 (47.7%)	<0.001
NYHA III-IV, n (%)	778/2677 (29.1%)	98/455 (21.5%)	154/580 (26.6%)	231/799 (28.9%)	295/843 (35.0%)	<0.001
Plućna ili periferna kongestija, n (%)	907/1194 (76.0%)	126/180 (70.0%)	186/253 (73.5%)	266/354 (75.1%)	329/407 (80.8%)	0.021
Treći srčani ton, n (%)	137/2589 (5.3%)	32/446 (7.2%)	40/565 (7.1%)	34/775 (4.4%)	31/803 (3.9%)	0.010
Periferna hipoperfuzija, n (%)	93/2594 (3.6%)	12/447 (2.7%)	22/566 (3.9%)	24/776 (3.1%)	35/805 (4.3%)	0.377
Mitralna regurgitacija, n (%)	714/2594 (27.5%)	107/447 (23.9%)	158/567 (27.9%)	186/776 (24.0%)	263/804 (32.7%)	<0.001

**Tabela 2a. (nastavak)** Poređenje demografskih parametara, kliničkih osobina i lečenja žena sa hroničnom srčanom insuficijencijom prema starosnim grupama, na početku studije

Starosne grupe (godine)	Žene (N= 2684)	<55 (N= 456)	55-64 (N= 581)	65-75 (N= 802)	>75 (N= 845)	P-vrednost
<b>Kliničke osobine</b>						
Aortna stenoza, n (%)	140/2593 (5.4%)	7/447 (1.6%)	10/566 (1.8%)	40/776 (5.2%)	83/804 (10.3%)	<0.001
Predhodna hospitalizacija zbog SI, n (%)	1080/2670 (40.4%)	172/454 (37.9%)	223/577 (38.6%)	328/798 (41.1%)	357/841 (42.4%)	0.314
Dijagnoza SI>12 meseci, n (%)	1368/2178 (62.8%)	202/336 (60.1%)	311/467 (66.6%)	425/668 (63.6%)	430/707 (60.8%)	0.152
Ishemiska etiologija, n (%)	742/2668 (27.8%)	62/456 (13.6%)	138/579 (23.8%)	240/797 (30.1%)	302/836 (36.1%)	<0.001
Atrialna fibrilacija, n (%)	1028/2683 (38.3%)	69/456 (15.1%)	176/580 (30.3%)	332/802 (41.4%)	451/845 (53.4%)	<0.001
Tip 2 dijabetesa, n (%)	762/2684 (28.4%)	65/456 (14.3%)	164/581 (28.2%)	267/802 (33.3%)	266/845 (31.5%)	<0.001
PAB, n (%)	233/2594 (9.0%)	14/447 (3.1%)	35/568 (6.2%)	78/776 (10.1%)	106/803 (13.2%)	<0.001
Hipertenzija, n (%)	1570/2675 (58.7%)	111/456 (24.3%)	288/577 (49.9%)	528/801 (65.9%)	643/841 (76.5%)	<0.001
HOBP, n (%)	232/2677 (8.7%)	25/456 (5.5%)	49/579 (8.5%)	76/800 (9.5%)	82/842 (9.7%)	0.050
Sleep apnea, n (%)	61/2536 (2.4%)	6/441 (1.4%)	16/559 (2.9%)	27/756 (3.6%)	12/780 (1.5%)	0.024
Predhodni moždani udar/TIA, n (%)	215/2679 (8.0%)	16/456 (3.5%)	38/579 (6.6%)	61/801 (7.6%)	100/843 (11.9%)	<0.001
Poremećaj funkcije bubrega, n (%)	443/2683 (16.5%)	20/456 (4.4%)	78/580 (13.4%)	143/802 (17.8%)	202/845 (23.9%)	<0.001
Poremećaj funkcije jetre, n (%)	65/2597 (2.5%)	13/447 (2.9%)	18/568 (3.2%)	17/776 (2.2%)	17/806 (2.1%)	0.541
Depresija, n (%)	321/2675 (12.0%)	45/456 (9.9%)	76/579 (13.1%)	101/800 (12.6%)	99/840 (11.8%)	0.393
<b>Terapija bolesnika</b>						
Ugrađen pejsmejker, n (%)	203/2676 (7.6%)	6/455 (1.3%)	17/578 (2.9%)	54/799 (6.8%)	126/844 (14.9%)	<0.001
ACEI/ARB, n (%)	1587/1968 (80.6%)	322/391 (82.4%)	350/411 (85.2%)	436/553 (78.8%)	479/613 (78.1%)	0.021
Beta blokatori, n (%)	2274/2682 (84.8%)	380/456 (83.3%)	497/581 (85.5%)	692/801 (86.4%)	705/844 (83.5%)	0.304
MRA, n (%)	1508/2683 (56.2%)	309/456 (67.8%)	383/581 (65.9%)	441/801 (55.1%)	375/845 (44.4%)	<0.001
Diuretici, n (%)	2255/2682 (84.1%)	326/456 (71.5%)	475/581 (81.8%)	688/800 (86.0%)	766/845 (90.7%)	<0.001
Digitalis, n (%)	632/2683 (23.6%)	97/456 (21.3%)	145/581 (25.0%)	178/801 (22.2%)	212/845 (25.1%)	0.278

**Tabela 2a. (nastavak)** Poređenje demografskih parametara, kliničkih osobina i lečenja žena sa hroničnom srčanom insuficijencijom prema starosnim grupama, na početku studije

Starosne grupe (godine)	Žene (N= 2684)	<55 (N= 456)	55-64 (N= 581)	65-75 (N= 802)	>75 (N= 845)	P-vrednost
<b>Terapija bolesnika</b>						
Statini, n (%)	1413/2683 (52.7%)	120/456 (26.3%)	329/581 (56.6%)	477/801 (59.6%)	487/845 (57.6%)	<0.001
Antiagregacioni lekovi, n (%)	1094/2683 (40.8%)	123/456 (27.0%)	234/581 (40.3%)	349/801 (43.6%)	388/845 (45.9%)	<0.001
Oralni antikoagulantni lekovi, n (%)	1121/2683 (41.8%)	110/456 (24.1%)	221/581 (38.0%)	356/801 (44.4%)	434/845 (51.4%)	<0.001
Amiodaron, n (%)	290/2612 (11.1%)	38/448 (8.5%)	60/569 (10.5%)	94/780 (12.1%)	98/815 (12.0%)	0.194
Ivabradin, n (%)	224/2598 (8.6%)	70/447 (15.7%)	71/569 (12.5%)	49/776 (6.3%)	34/806 (4.2%)	<0.001
Nitrati, n (%)	472/2598 (18.2%)	31/447 (6.9%)	109/569 (19.2%)	132/776 (17.0%)	200/806 (24.8%)	<0.001
Blokatori kalcijumskih kanala, n (%)	314/2597 (12.1%)	17/447 (3.8%)	55/568 (9.7%)	104/776 (13.4%)	138/806 (17.1%)	<0.001

**Legenda:** ACEI=inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; bpm=otkucaja u minuti; ITM=indeks telesne mase; HOBP= hronična opstruktivna bolest pluća ; EFLK= ejectiona frakcija leve komore, SI=srčana insuficijencija; SF=srčana frekvencija, IQR=interkvartilni opseg ; MRA=antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NYHA = New York Heart Association; PAB = periferna arterijska bolest; SD=standardna devijacija; SP = sistolni pritisak; TIA= tranzitorni ishemijski atak.

**Tabela 2b.** Poređenje demografskih parametara, kliničkih osobina i lečenja muškaraca sa hroničnom srčanom insuficijencijom prema starosnim grupama, na početku studije

Starosne grupe (godine)	Muškarci (N= 6744)	<55 (N= 1397)	55-64 (N= 1876)	65-75 (N= 2094)	>75 (N= 1377)	P-vrednost
<b>Demografske osobine</b>						
Godine starosti, medijana [IQR]	65.0 [56.0-74.0]	48.0 [41.0-51.0]	60.0 [57.0-62.0]	70.0 [67.0-72.0]	80.0 [78.0-83.0]	<0.001
ITM (kg/m <sup>2</sup> ), srednja vrednost (SD)	28.2 (4.9)	28.5 (5.9)	28.9 (4.9)	28.2 (4.5)	26.8 (3.9)	<0.001
<b>Kliničke osobine</b>						
SP, srednja vrednost (SD)	123.7 (20.4)	119.9 (19.7)	123.4 (20.7)	124.8 (20.1)	126.4 (20.6)	<0.001
SP≤110 mmHg, n (%)	2069/6744 (30.7%)	541/1397 (38.7%)	589/1876 (31.4%)	590/2094 (28.2%)	349/1377 (25.3%)	<0.001
SF (bpm), srednja vrednost (SD)	72.3 (15.2)	74.8 (16.3)	72.5 (14.8)	71.6 (15.2)	70.6 (14.0)	<0.001
SF≥70 bpm, n (%)	3659/6744 (54.3%)	843/1397 (60.3%)	1032/1876 (55.0%)	1093/2094 (52.2%)	691/1377 (50.2%)	<0.001
EFLK (%),srednja vrednost (SD)	35.3 (12.6)	34.3 (12.7)	34.1 (12.1)	35.1 (12.2)	38.5 (13.5)	<0.001
EFLK>45%, n (%)	1088/6097 (17.8%)	203/1260 (16.1%)	276/1729 (16.0%)	309/1905 (16.2%)	300/1203 (24.9%)	<0.001
NYHA III-IV, n (%)	1676/6726 (24.9%)	286/1394 (20.5%)	433/1875 (23.1%)	546/2087 (26.2%)	411/1370 (30.0%)	<0.001
Plućna ili periferna kongestija, n (%)	2076/2788 (74.5%)	366/544 (67.3%)	532/747 (71.2%)	670/886 (75.6%)	508/611 (83.1%)	<0.001
Treći srčani ton, n (%)	411/6519 (6.3%)	111/1375 (8.1%)	120/1824 (6.6%)	118/2022 (5.8%)	62/1298 (4.8%)	0.004
Periferna hipoperfuzija, n (%)	220/6529 (3.4%)	33/1375 (2.4%)	58/1827 (3.2%)	70/2027 (3.5%)	59/1300 (4.5%)	0.021
Mitralna regurgitacija, n (%)	1705/6533 (26.1%)	275/1378 (20.0%)	468/1830 (25.6%)	546/2027 (26.9%)	416/1298 (32.0%)	<0.001
Aortna stenoza, n (%)	233/6532 (3.6%)	18/1377 (1.3%)	34/1828 (1.9%)	66/2027 (3.3%)	115/1300 (8.8%)	<0.001
Predhodna hospitalizacija zbog SI, n (%)	2883/6686 (43.1%)	588/1384 (42.5%)	811/1860 (43.6%)	876/2080 (42.1%)	608/1362 (44.6%)	0.468
Dijagnoza SI>12 meseci, n (%)	3469/5630 (61.6%)	654/1132 (57.8%)	987/1592 (62.0%)	1109/1760 (63.0%)	719/1146 (62.7%)	0.026
Ishemiska etiologija, n (%)	3279/6704 (48.9%)	392/1390 (28.2%)	901/1865 (48.3%)	1219/2084 (58.5%)	767/1365 (56.2%)	<0.001
Atrialna fibrilacija, n (%)	2509/6744 (37.2%)	316/1397 (22.6%)	579/1876 (30.9%)	876/2094 (41.8%)	738/1377 (53.6%)	<0.001
Tip 2 dijabetesa, n (%)	2178/6744 (32.3%)	262/1397 (18.8%)	654/1876 (34.9%)	824/2094 (39.4%)	438/1377 (31.8%)	<0.001

**Tabela 2b. (nastavak)** Poređenje demografskih parametara, kliničkih osobina i lečenja muškaraca sa hroničnom srčanom insuficijencijom prema starosnim grupama, na početku studije

Starosne grupe (godine)	Muškarci (N= 6744)	<55 (N= 1397)	55-64 (N= 1876)	65-75 (N= 2094)	>75 (N= 1377)	P-vrednost
<b>Kliničke osobine</b>						
PAB, n (%)	872/6535 (13.3%)	72/1378 (5.2%)	204/1832 (11.1%)	337/2026 (16.6%)	259/1299 (19.9%)	<0.001
Hipertenzija, n (%)	3964/6737 (58.8%)	535/1397 (38.3%)	1068/1873 (57.0%)	1404/2093 (67.1%)	957/1374 (69.7%)	<0.001
HOBP, n (%)	1090/6732 (16.2%)	126/1394 (9.0%)	287/1875 (15.3%)	397/2090 (19.0%)	280/1373 (20.4%)	<0.001
Sleep apnea, n (%)	398/6397 (6.2%)	80/1356 (5.9%)	125/1809 (6.9%)	134/1984 (6.8%)	59/1248 (4.7%)	0.059
Predhodni moždani udar/TIA, n (%)	666/6740 (9.9%)	92/1397 (6.6%)	161/1874 (8.6%)	236/2094 (11.3%)	177/1375 (12.9%)	<0.001
Poremećaj funkcije bubrega, n (%)	1329/6736 (19.7%)	101/1394 (7.2%)	260/1874 (13.9%)	514/2094 (24.5%)	454/1374 (33.0%)	<0.001
Poremećaj funkcije jetre, n (%)	255/6541 (3.9%)	61/1377 (4.4%)	76/1833 (4.1%)	74/2028 (3.6%)	44/1303 (3.4%)	0.454
Depresija, n (%)	371/6712 (5.5%)	80/1389 (5.8%)	92/1870 (4.9%)	116/2085 (5.6%)	83/1368 (6.1%)	0.525
<b>Terapija bolesnika</b>						
Ugrađen pejsmejker, n (%)	342/6723 (5.1%)	16/1392 (1.1%)	43/1869 (2.3%)	97/2086 (4.7%)	186/1376 (13.5%)	<0.001
ACEI/ARB, n (%)	4698/5369 (87.5%)	1050/1177 (89.2%)	1365/1499 (91.1%)	1409/1601 (88.0%)	874/1092 (80.0%)	<0.001
Beta blokatori, n (%)	6083/6742 (90.2%)	1266/1397 (90.6%)	1745/1874 (93.1%)	1894/2094 (90.4%)	1178/1377 (85.5%)	<0.001
MRA, n (%)	4034/6742 (59.8%)	947/1397 (67.8%)	1211/1874 (64.6%)	1239/2094 (59.2%)	637/1377 (46.3%)	<0.001
Diuretici, n (%)	5543/6742 (82.2%)	1027/1397 (73.5%)	1499/1874 (80.0%)	1773/2094 (84.7%)	1244/1377 (90.3%)	<0.001
Digitalis, n (%)	1517/6739 (22.5%)	311/1395 (22.3%)	443/1873 (23.7%)	454/2094 (21.7%)	309/1377 (22.4%)	0.519
Statini, n (%)	4277/6741 (63.4%)	638/1396 (45.7%)	1296/1874 (69.2%)	1481/2094 (70.7%)	862/1377 (62.6%)	<0.001
Antiagregacioni lekovi, n (%)	3522/6741 (52.2%)	542/1396 (38.8%)	1064/1874 (56.8%)	1189/2094 (56.8%)	727/1377 (52.8%)	<0.001
Oralni antikoagulantni lekovi, n (%)	2883/6740 (42.8%)	490/1396 (35.1%)	750/1873 (40.0%)	976/2094 (46.6%)	667/1377 (48.4%)	<0.001
Amiodaron, n (%)	992/6591 (15.1%)	138/1380 (10.0%)	288/1842 (15.6%)	332/2040 (16.3%)	234/1329 (17.6%)	<0.001
Ivabradin, n (%)	544/6549 (8.3%)	183/1379 (13.3%)	170/1832 (9.3%)	140/2033 (6.9%)	51/1305 (3.9%)	<0.001
Nitrati, n (%)	1298/6548 (19.8%)	149/1379 (10.8%)	322/1831 (17.6%)	490/2033 (24.1%)	337/1305 (25.8%)	<0.001
Blokatori kalcijumskih kanala, n (%)	729/6549 (11.1%)	93/1379 (6.7%)	177/1832 (9.7%)	262/2033 (12.9%)	197/1305 (15.1%)	<0.001

**Legenda:** ACEI=inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; bpm=otkucaja u minuti, ITM=indeks telesne mase; HOBP= hronična opstruktivna bolest pluća ; EFLK=ejekciona frakcija leve komore, SI=srčana insuficijencija; SF=srčana frekvenca, IQR=interkvartilni opseg ; MRA=antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NYHA = New York Heart Association; PAB = periferna arterijska bolest; SD=standardna devijacija; SP = sistolni pritisak; TIA= tranzitorni ishemijski atak.

#### **4.2. Lečenje srčane insuficijencije na početku praćenja**

Na početku praćenja bolesnika u Registru, veliki procenat bolesnika je dobijao ACEI/ARB (85.7%) i BB (88.7%). Nasuprot tome, MRA je propisan kod samo 58.8% bolesnika. Primetno manje žena je lečeno sa ACEI/ARB, BB i MRA (**Tabela 1**). Uz to, manje bolesnika oba pola je dobijalo sve navdene grupe lekova u većim starosnim grupama (**Tabele 2a i 2b**). Takođe, sa staranjem je propisivano sve više diuretika, oralnih antikoagulantnih lekova, nitrata i kalciumskih antagonista (**Tabela 2a i 2b**).

#### **4.3. Lečenje srčane insuficijencije nakon jedne godine praćenja**

Nakon jedne godine praćenja, veliki broj bolesnika je i dalje dobijao GDMT, a pojedninačna primena ACEI/ARB, BB i MRA je bila slična kao na uključenju u studiju (86.5%, 88.8% i 58.7%). Pored toga, postojala je značajna razlika u primeni ACEI/ARB, BB, i MRA kod žena u odnosu na muškarce (**Tabela 3**). Kao i prilikom prvog pregleda, sa starenjem je sve manje bolesnika dobijalo GDMT kod oba pola (**Tabele 4a and 4b**).



**Tabela 3.** Lečenje nakon jedne godine praćenja – upoređivanje prema polu

	<b>Svi ispitanici (N= 9428)</b>	<b>Žene (N= 2684)</b>	<b>Muškarci (N= 6744)</b>	<b>P-vrednost</b>
ACEI/ARB, n (%)	6493/7509 (86.5%)	1766/2107 (83.8%)	4727/5402 (87.5%)	<0.001
Beta blokatori, n (%)	6674/7515 (88.8%)	1800/2108 (85.4%)	4874/5407 (90.1%)	<0.001
MRA, n (%)	4409/7516 (58.7%)	1183/2107 (56.1%)	3226/5409 (59.6%)	0.006
Diuretici, n (%)	6080/7518 (80.9%)	1722/2109 (81.7%)	4358/5409 (80.6%)	0.284
Digitalis, n (%)	1583/7517 (21.1%)	446/2108 (21.2%)	1137/5409 (21.0%)	0.896
Statini, n (%)	4715/7517 (62.7%)	1167/2108 (55.4%)	3548/5409 (65.6%)	<0.001
Antiagregacioni lekovi, n (%)	3581/7515 (47.7%)	846/2107 (40.2%)	2735/5408 (50.6%)	<0.001
Oralni antikoagulantni lekovi, n (%)	3263/7517 (43.4%)	877/2108 (41.6%)	2386/5409 (44.1%)	0.049
Amiodaron, n (%)	1202/7517 (16.0%)	249/2108 (11.8%)	953/5409 (17.6%)	<0.001
Ivabradin, n (%)	751/7515 (10.0%)	211/2108 (10.0%)	540/5407 (10.0%)	0.977
Nitrati, n (%)	1346/7330 (18.4%)	351/2056 (17.1%)	995/5274 (18.9%)	0.075
Blokatori kalcijumskih kanala, n (%)	840/7517 (11.2%)	261/2108 (12.4%)	579/5409 (10.7%)	0.038

**Legenda:** ACEI=inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; MRA=antagonisti mineralokortikoidnih receptora;

**Table 4a.** Lečenje žena sa hroničnom srčanom insuficijencijom nakon jedne godine praćenja

Starosne grupe (godine)	Žene (N= 2684)	<55 (N= 456)	55-64 (N= 581)	65-75 (N= 802)	>75 (N= 845)	P-vrednost
ACEI/ARB, n (%)	1766/2107 (83.8%)	322/375 (85.9%)	399/458 (87.1%)	545/652 (83.6%)	500/622 (80.4%)	0.016
Beta blokatori, n (%)	1800/2108 (85.4%)	326/375 (86.9%)	407/459 (88.7%)	555/652 (85.1%)	512/622 (82.3%)	0.024
MRA, n (%)	1183/2107 (56.1%)	249/375 (66.4%)	283/459 (61.7%)	368/652 (56.4%)	283/621 (45.6%)	<0.001
Diuretici, n (%)	1722/2109 (81.7%)	252/375 (67.2%)	343/459 (74.7%)	560/653 (85.8%)	567/622 (91.2%)	<0.001
Digitalis, n (%)	446/2108 (21.2%)	62/375 (16.5%)	103/459 (22.4%)	144/652 (22.1%)	137/622 (22.0%)	0.118
Statini, n (%)	1167/2108 (55.4%)	113/375 (30.1%)	279/459 (60.8%)	407/652 (62.4%)	368/622 (59.2%)	<0.001
Antiagregacioni lekovi, n (%)	846/2107 (40.2%)	96/375 (25.6%)	186/458 (40.6%)	275/652 (42.2%)	289/622 (46.5%)	<0.001
Oralni antikoagulantni lekovi, n (%)	877/2108 (41.6%)	103/375 (27.5%)	174/459 (37.9%)	297/652 (45.6%)	303/622 (48.7%)	<0.001
Amiodaron, n (%)	249/2108 (11.8%)	38/375 (10.1%)	54/459 (11.8%)	80/652 (12.3%)	77/622 (12.4%)	0.720
Ivabradin, n (%)	211/2108 (10.0%)	70/375 (18.7%)	62/458 (13.5%)	44/653 (6.7%)	35/622 (5.6%)	<0.001
Nitrati, n (%)	351/2056 (17.1%)	20/367 (5.4%)	84/448 (18.8%)	94/638 (14.7%)	153/603 (25.4%)	<0.001
Blokatori kalcijumskih kanala, n (%)	261/2108 (12.4%)	15/375 (4.0%)	46/459 (10.0%)	90/652 (13.8%)	110/622 (17.7%)	<0.001

**Legenda:** ACEI=inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; MRA=antagonisti mineralokortikoidnih receptora

**Tabela 4b.** Lečenje muškaraca sa hroničnom srčanom insuficijencijom nakon jedne godine praćenja

Starosne grupe (godine)	Muškarci (N= 6744)	<55 (N= 1397)	55-64 (N= 1876)	65-75 (N= 2094)	>75 (N= 1377)	P-vrednost
ACE-I/ARBs, n (%)	4727/5402 (87.5%)	1023/1150 (89.0%)	1403/1530 (91.7%)	1483/1699 (87.3%)	818/1023 (80.0%)	<0.001
Beta blokatori, n (%)	4874/5407 (90.1%)	1057/1150 (91.9%)	1409/1530 (92.1%)	1544/1702 (90.7%)	864/1025 (84.3%)	<0.001
MRAs, n (%)	3226/5409 (59.6%)	771/1151 (67.0%)	988/1531 (64.5%)	1000/1702 (58.8%)	467/1025 (45.6%)	<0.001
Diuretici, n (%)	4358/5409 (80.6%)	796/1151 (69.2%)	1189/1531 (77.7%)	1442/1702 (84.7%)	931/1025 (90.8%)	<0.001
Digitalis, n (%)	1137/5409 (21.0%)	229/1151 (19.9%)	316/1531 (20.6%)	357/1702 (21.0%)	235/1025 (22.9%)	0.354
Statini, n (%)	3548/5409 (65.6%)	579/1151 (50.3%)	1081/1531 (70.6%)	1237/1702 (72.7%)	651/1025 (63.5%)	<0.001
Antiagregacioni lekovi, n (%)	2735/5408 (50.6%)	464/1150 (40.3%)	861/1531 (56.2%)	899/1702 (52.8%)	511/1025 (49.9%)	<0.001
Oralni antikoagulantni lekovi, n (%)	2386/5409 (44.1%)	390/1151 (33.9%)	629/1531 (41.1%)	842/1702 (49.5%)	525/1025 (51.2%)	<0.001
Amiodaron, n (%)	953/5409 (17.6%)	141/1151 (12.3%)	276/1531 (18.0%)	335/1702 (19.7%)	201/1025 (19.6%)	<0.001
Ivabradin, n (%)	540/5407 (10.0%)	195/1150 (17.0%)	170/1530 (11.1%)	130/1702 (7.6%)	45/1025 (4.4%)	<0.001
Nitrati, n (%)	995/5274 (18.9%)	111/1131 (9.8%)	263/1497 (17.6%)	369/1661 (22.2%)	252/985 (25.6%)	<0.001
Blokatori kalcijumskih kanala, n (%)	579/5409 (10.7%)	84/1151 (7.3%)	152/1531 (9.9%)	196/1702 (11.5%)	147/1025 (14.3%)	<0.001

**Legenda:** ACEI=inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; MRA=antagonisti mineralokortikoidnih receptora

#### 4.4 Prediktori lečenja bolesnika nakon jedne godine praćenja

Prilikom analize prediktora primene GDMT, u obzir su uzeti samo bolesnici sa EFLK  $\leq$  45%, gde postoje klinički dokazi o koristi primene ove grupe lekova na smanjenje morbiditeta i mortaliteta. U multivarijantnoj analizi, pol nije bio nezavisan prediktor primene ACEI/ARB, BB i MRA. Sa

druge strane, veća starost (> 75 godina) je bila značajan prediktor manje upotrebe GDMT u poređenju sa mladim starosnim grupama.

Verovatnoća da će se bolesnici lečiti primenom ACEI/ARB je bila veća sa višim ITM i kod onih koji nisu imali SP <110 mmHg. Sa druge strane, bolesnici viših NYHA klasa (III-IV), oni koji su ranije hospitalizovani zbog SI, kao i svi oni sa poremećajem funkcije bubrega i jetre, imali su manju verovatnoću da dobiju ACEI/ARB (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Multivarijantna analiza nezavisnih prediktora lečenja kod bolesnika sa EFLK ≤ 45%

<b>Lečenje sa ACEI/ARB</b>	<b>OR* (95%CI)</b>	<b>P-vrednost</b>
Žene	0.96 (0.77-1.21)	0.7401
Godine starosti <55	1.93 (1.42-2.61)	<.0001
Godine starosti 55-64	1.98 (1.50-2.61)	<.0001
Godine starosti 65-75	1.36 (1.07-1.73)	0.0118
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	1.06 (1.04-1.08)	<.0001
SP≤110 mmHg	0.63 (0.52-0.77)	<.0001
NYHA III-IV	0.58 (0.48-0.71)	<.0001
Predhodna hospitalizacija zbog SI	0.74 (0.62-0.90)	0.0019
Hipertenzija	1.35 (1.10-1.65)	0.0035
Poremećaj funkcije bubrega	0.32 (0.26-0.39)	<.0001
Poremećaj funkcije jetre	0.52 (0.36-0.75)	0.0006
<b>Lečenje sa BB</b>	<b>OR* (95%CI)</b>	<b>P-vrednost</b>
Žene	0.81 (0.64-1.03)	0.0827
Godine starosti <55	1.60 (1.16-2.21)	0.0038
Godine starosti 55-64	1.93 (1.43-2.61)	<.0001
Godine starosti 65-75	1.45 (1.11-1.90)	0.0062
NYHA III-IV	0.64 (0.52-0.80)	<.0001
Predhodna dijagnoza SI	1.45 (1.18-1.79)	0.0004
HOBP	0.51 (0.40-0.66)	<.0001
Depresija	0.60 (0.43-0.83)	0.0021
Ugrađen pejsmejker	0.55 (0.38-0.79)	0.0012

**Tabela 5. (nastavak)** Multivarijantna analiza nezavisnih prediktora lečenja kod bolesnika sa EFLK  $\leq 45\%$

Lečenje sa MRA	OR* (95%CI)	P-vrednost
Žene	1.09 (0.95-1.24)	0.2098
Godine starosti <55	2.03 (1.70-2.42)	<.0001
Godine starosti 55-64	1.92 (1.64-2.25)	<.0001
Godine starosti 65-75	1.57 (1.35-1.82)	<.0001
SP $\leq$ 110 mmHg	1.55 (1.37-1.74)	<.0001
NYHA III-IV	1.60 (1.41-1.83)	<.0001
Treći srčani ton	1.78 (1.39-2.28)	<.0001
Predhodna hospitalizacija zbog SI	1.55 (1.39-1.73)	<.0001
Atrialna fibrilacija	1.26 (1.12-1.42)	0.0001
Poremećaj funkcije bubrega	0.50 (0.43-0.57)	<.0001

**Legenda:** \*Referentna vrednost za pol je muški, a za godine starosti, starost>75 godina. Varijable uključene u Cox-ov model su: starosne grupe, pol, ITM na početku, SP  $\leq$ 110mmHg, SF  $\geq$ 70/min, NYHA III/IV, plućna ili periferna kongestija, treći srčani ton, periferna hipoperfuzija, mitralna regurgitacija, aortna stenoza, predhodna hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, dijagnoza srčane insuficijencije starija od 12 meseci, ishemijska etiologija, atrijalna fibrilacija, tip 2 dijabetesa, PAB, lečenje hipertenzije, HOPB, sleep apnea sindrom, predhodni moždani udar/TIA, poremećaj funkcije bubrega, poremećaj funkcije jetre, depresija, lečenje uređajima (pejsmejkerima). ACEI=inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; ITM=indeks telesne mase; HOBP= hronična opstruktivna bolest pluća; EF=ejekciona frakcija, SI=srčana insuficijencija; SF=srčana frekvenca, IQR=interkvartilni opseg ; MRA=antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NYHA = New York Heart Association; PAB = periferna arterijska bolest; CI=interval poverenja; SP = sistolni pritisak; TIA= tranzitorni ishemijski atak.

Bolesnici kod kojih je ranije postavljena dijagnoza srčane insuficijencije su imali su i veću vjerovatnoću da budu lečeni BB u odnosu na one sa novootkrivenom srčanom insuficijencijom (**Tabela 5**). Nasuprot tome, vjerovatnoća da se BB nalazi u terapiji je bila manja kod bolesnika NYHA klase III-IV, kao i onih koji su imali HOBP, depresiju i ugrađen pejsmejker.

Kada su u pitanju MRA, bolesnici sa nižim SP, višom NYHA klasom III-IV, predhodnom hospitalizacijom zbog SI, prisutnim trećim srčanim tonom i AF, su češće lečeni ovom grupom lekova. Sa druge strane, poremećaj bubrežne funkcije je bio povezan sa manjom upotrebom MRA (**Tabela 5**).

#### **4.5. Ukupni mortalitet i ukupne hospitalizacije nakon jedne godine praćenja**

Nakon jedne godine praćenja, mortalitet ukupne populacije uključene u studiji je bio 8.2%. Najčešći uzrok mortaliteta kod oba pola je bila kardiovaskularna (KV) smrt (52%), dok je ne-KV smrt prijavljena kod 23%, a neklasifikovana kod 25% bolesnika. Ukupne hospitalizacije su registrovane kod 25.7% bolesnika, a kod 12% razlog hospitalizacija je bila pogoršanje srčane insuficijencije (**Tabela 6**).

U poređenju sa muškarcima, kod žena je zabeležena manja stopa ukupnog mortaliteta i ukupnih hospitalizacija, kao i manja stopa hospitalizacija zbog pogoršanja srčane insuficijencije. Iako je mortalitet bio manji kod žena, nije bilo razlika u uzrocima smrti povezanih sa polom. (**Tabela 6**).

**Tabela 6.** Ishodi posle jednogodišnjeg praćenja – upoređivanje prema polu

	<b>Svi ispitanici (N= 9428)</b>	<b>Žene (N= 2684)</b>	<b>Muškarci (N= 6744)</b>	<b>P-vrednost</b>
Ukupni mortalitet, n (%)	757/9198 (8.2%)	186/2613 (7.1%)	571/6585 (8.7%)	0.015
<b>Uzroci mortaliteta</b>				
KV smrt, n (%)	394/757 (52.0%)	102/186 (54.8%)	292/571 (51.1%)	
Ne-KV smrt, n (%)	175/757 (23.1%)	38/186 (20.4%)	137/571 (24.0%)	0.565
Nepoznato, n (%)	188/757 (24.8%)	46/186 (24.7%)	142/571 (24.9%)	
Ukupne hospitalizacije, n (%)	2367/9198 (25.7%)	571/2613 (21.9%)	1796/6585 (27.3%)	<0.001
Hospitalizacije zbog SI, n (%)	1030/8357 (12.3%)	257/2364 (10.9%)	773/5993 (12.9%)	0.011

**Legenda:** KV=kardiovaskularna; SI=srčana insuficijencija

Analiza ukupnog mortaliteta i ukupnog broja hospitalizacija, kao i hospitalizacija zbog pogoršanja srčane insuficijencije su pokazale da postoji značajan porast u starijim starosnim grupama kod oba pola (**Tabele 7a i 7b**).

**Tabela 7a.** Preživljavanje i hospitalizacije nakon jedne godine praćenja za žene, prema starosnim grupama

<b>Starosne grupe (godine)</b>	<b>Žene (N= 2684)</b>	<b>&lt;55 (N= 456)</b>	<b>55-64 (N= 581)</b>	<b>65-75 (N= 802)</b>	<b>&gt;75 (N= 845)</b>	<b>P- vrednost</b>
Ukupni mortalitet, n (%)	186/2613 (7.1%)	19/446 (4.3%)	30/567 (5.3%)	47/777 (6.0%)	90/823 (10.9%)	<0.001
<b>Uzroci mortaliteta</b>						
	102/186 (54.8%)	7/19 (36.8%)	18/30 (60.0%)	25/47 (53.2%)	52/90 (57.8%)	
KV smrt, n (%)						
Ne-KV smrt, n (%)	38/186 (20.4%)	5/19 (26.3%)	7/30 (23.3%)	8/47 (17.0%)	18/90 (20.0%)	0.572
Nepoznato, n (%)	46/186 (24.7%)	7/19 (36.8%)	5/30 (16.7%)	14/47 (29.8%)	20/90 (22.2%)	
Ukupne hospitalizacije, n (%)	571/2613 (21.9%)	73/446 (16.4%)	118/567 (20.8%)	178/777 (22.9%)	202/823 (24.5%)	0.007
Hospitalizacije zbog SI, n (%)	257/2364 (10.9%)	30/409 (7.3%)	53/520 (10.2%)	75/713 (10.5%)	99/722 (13.7%)	0.009

**Legenda:** KV=kardiovaskularna; SI=srčana insuficijencija

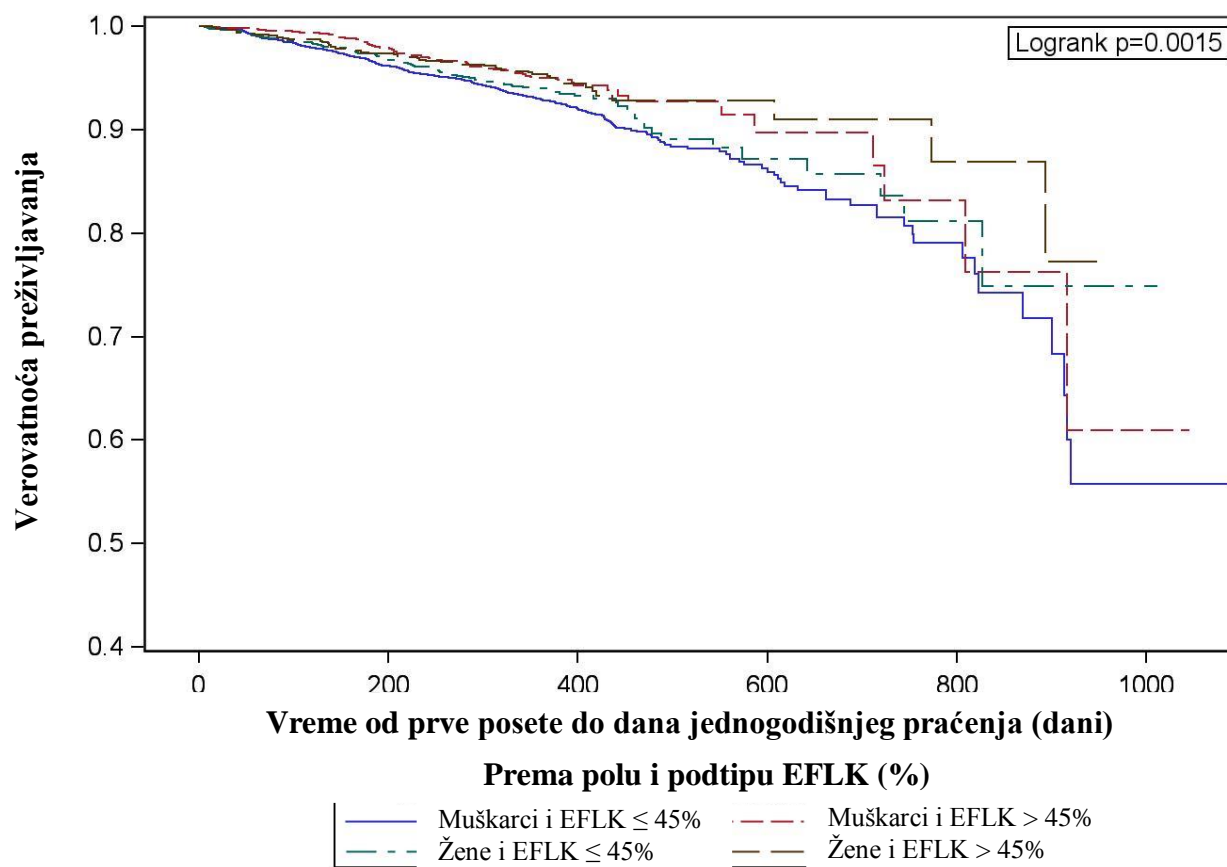
**Tabela 7b.** Preživljavanje i hospitalizacije nakon jedne godine praćenja za muškarce, prema starosnim grupama

Starosne grupe (godine)	Muškarci (N= 6744)	<55 (N= 1397)	55-64 (N= 1876)	65-75 (N= 2094)	>75 (N= 1377)	P-vrednost
Ukupni mortalitet, n (%)	571/6585 (8.7%)	59/1349 (4.4%)	121/1827 (6.6%)	183/2062 (8.9%)	208/1347 (15.4%)	<0.001
<b>Uzroci mortaliteta</b>						
KV smrt, n (%)	292/571 (51.1%)	38/59 (64.4%)	59/121 (48.8%)	97/183 (53.0%)	98/208 (47.1%)	0.107
Ne-KV smrt, n (%)	137/571 (24.0%)	6/59 (10.2%)	28/121 (23.1%)	43/183 (23.5%)	60/208 (28.8%)	
Nepoznato, n (%)	142/571 (24.9%)	15/59 (25.4%)	34/121 (28.1%)	43/183 (23.5%)	50/208 (24.0%)	
Ukupne hospitalizacije, n (%)	1796/6585 (27.3%)	341/1349 (25.3%)	459/1827 (25.1%)	611/2062 (29.6%)	385/1347 (28.6%)	0.003
Hospitalizacije zbog SI, n (%)	773/5993 (12.9%)	128/1257 (10.2%)	200/1670 (12.0%)	264/1892 (14.0%)	181/1174 (15.4%)	<0.001

**Legenda:** KV=kardiovaskularna; SI=srčana insuficijencija

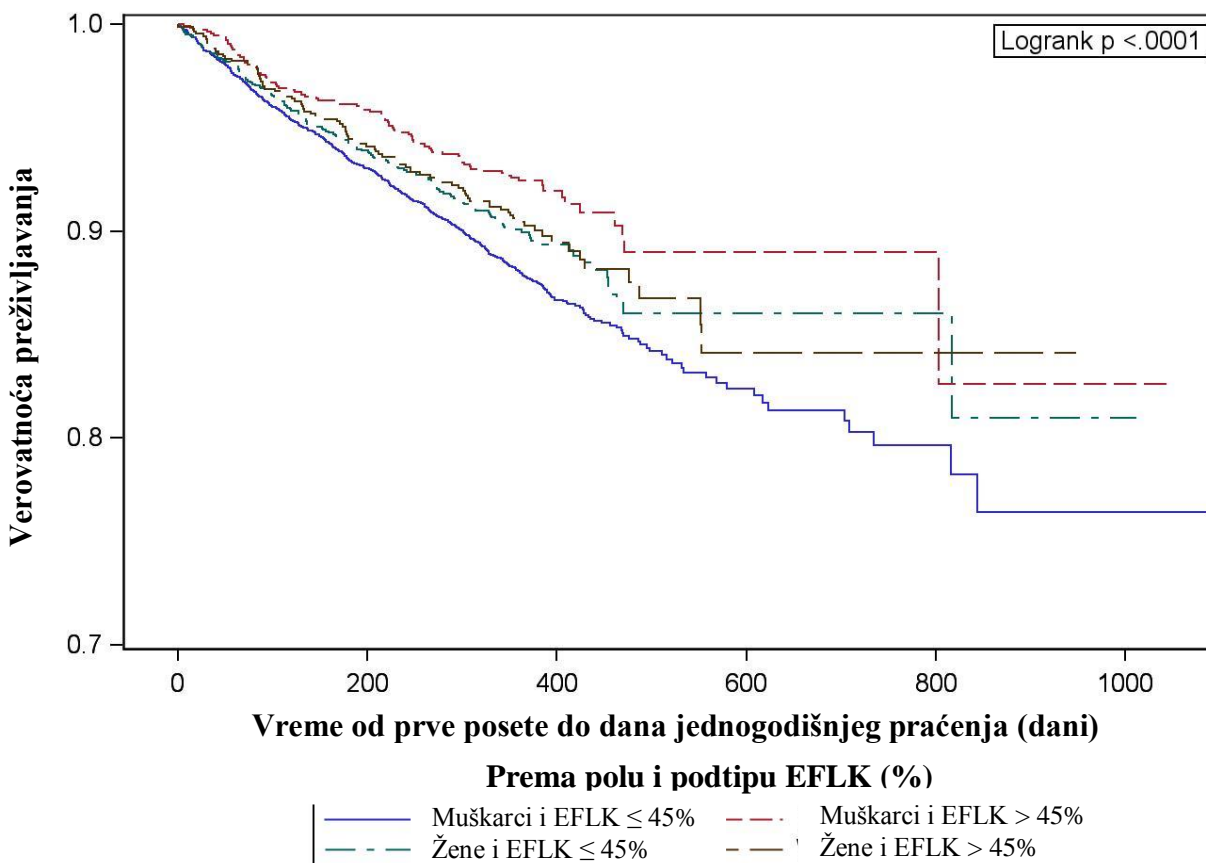


Na **Slikama 1.1-1.4.** su predstavljene Kaplan–Majerove krive preživljavanja za ukupan mortalitet i ukupne hospitalizacije, grupisane prema polu i EFLK ( $\leq 45\%$  and  $> 45\%$ ), kao i prema starosnim grupama i EFLK ( $\leq 45\%$  I  $> 45\%$ ).



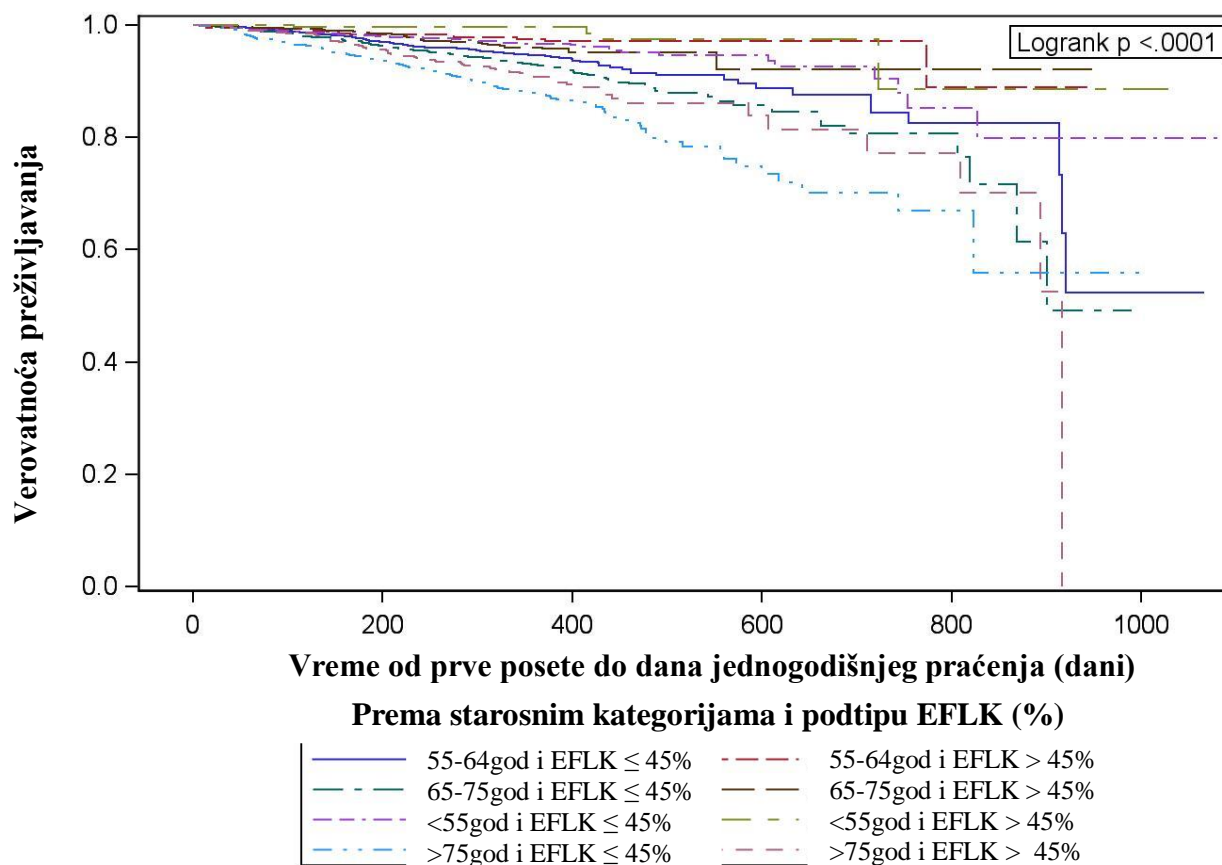
**Slika 1.1.** Kaplan-Majerove krive za ukupan mortalitet prema polu i podtipovima ejeckione frakcije leve komore -EFLK (%)

Krive preživljavanja su pokazale da osobe muškog pola imaju gore preživljavanje u odnosu na bolesnice, a nezavisno od EFLK. Sa druge strane žene sa srčanom insuficijencijom i lošijom EFLK, su više umirale u odnosu na one sa EFLK iznad 45%.



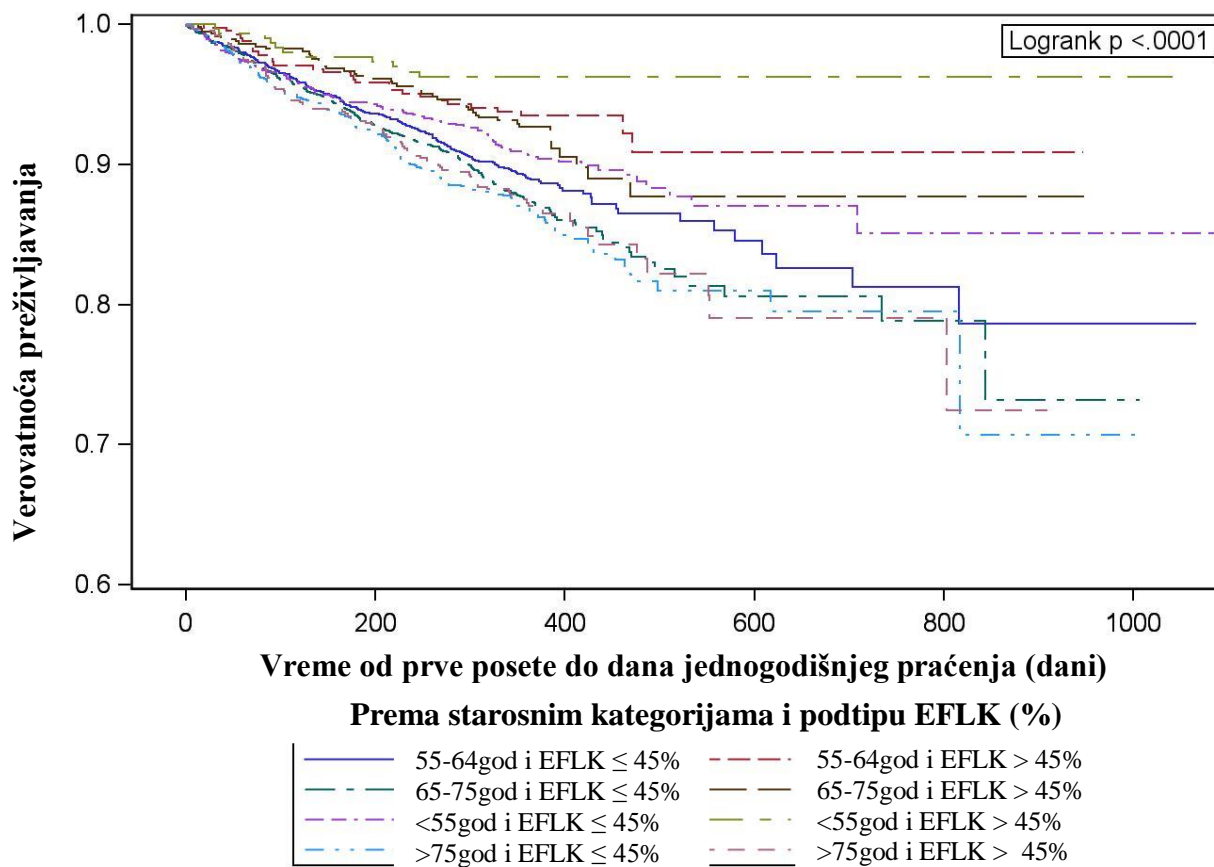
**Slika 1.2.** Kaplan-Majerove krive za ukupne hospitalizacije prema polu i podtipovima ejekcione frakcije leve komore -EFLK (%)

Kada su u pitanju hospitalizacije, bolesnici sa  $EFLK \leq 45\%$  kod oba pola su imali više rehospitalizacija u odnosu na one sa EFLK iznad 45%. Žena sa srčanom insuficijencijom sui male manje rehospitalizacija nezavisno od EFLK.



**Slika 1.3.** Kaplan-Majerove krive ukupnog mortaliteta prema starosnim grupama i različitim vrednostima ejeckione frakcije leve komore - EFLK (%)

Kada se uzmu u obzir starosne grupe bolesnika i EFLK, najbolje preživljavanje je bilo kod mlađih bolesnika sa boljom EFLK, dok se taj broj smanjivao sa starenjem i pogoršanjem EFLK i bio najmanji u grupi starijih od 75 godina i sa EFLK  $\leq$  45%.



**Slika 1.4.** Kaplan-Majerove krive ukupnih hospitalizacija prema starosnim grupama i različitim vrednostima ejekcione frakcije leve komore- EFLK (%)

Slično kao kod mortaliteta, manje rehospitalizacija je bilo kod mlađih bolesnika sa boljom EFLK, dok su nove hospitalizacije najčešće registrovane kod bolesnika starijih od 75god i sa EFLK ≤ 45%.

#### 4.6. Prediktori jednogodišnjeg ukupnog mortaliteta

Prediktori jednogodišnjeg mortaliteta su analizirani samo u grupi bolesnika sa EFLK  $\leq 45\%$ . U multivarijantnoj analizi, pol nije bio nezavisan prediktor mortaliteta. Relativni rizik (hazard ratio) od mortaliteta je bio značajno niži kod mlađih bolesnika, u poređenju sa onima starijim od 75 godina. Verovatnoća mortaliteta je bila niža sa porastom BMI. Rizik od mortaliteta se povećavao u kategorijama nižeg sistolnog pritiska, NYHA klasama III-IV, u slučaju prisustva zastojnih promena na plućima ili perifernih edema, kod onih sa aortnom stenozom, PAB i bubrežnom slabošću (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Multivarijantna analiza nezavisnih prediktora ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa EFLK  $\leq 45\%$

	Hazard Ratio* (95% CI)	P-vrednost
Žene	0.90 (0.68-1.18)	0.4333
Godine starosti <55	0.48 (0.32-0.71)	0.0003
Godine starosti 55-64	0.70 (0.52-0.96)	0.0260
Godine starosti 65-75	0.65 (0.49-0.86)	0.0025
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0.96 (0.94-0.99)	0.0025
SP $\leq 110$ mmHg	1.57 (1.25-1.98)	0.0001
NYHA III-IV	1.98 (1.56-2.51)	<.0001
Plućna ili periferna kongestija	2.15 (1.50-3.09)	<.0001
Aortna stenoza	1.58 (1.04-2.41)	0.0323
PAB	1.40 (1.06-1.84)	0.0184
Poremećaj funkcije bubrega	1.70 (1.34-2.16)	<.0001

**Legenda:** \*Referentna vrednost za pol je muški, a za godine starosti, starost>75 godina. Varijable uključene u Cox-ov model su: starosne grupe, pol, ITM na početku, SP  $\leq 110$ mmHg, SF  $\geq 70$ /min, NYHA III/IV, plućna ili periferna kongestija, treći srčani ton, periferna hipoperfuzija, mitralna regurgitacija, aortna stenoza, predhodna hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, dijagnoza srčane insuficijencije starija od 12 meseci, ishemijska etiologija, atrijska fibrilacija, tip 2 dijabetesa, PAB, lečenje hipertenzije, HOPB, sleep apnea sindrom, predhodni moždani udar/TIA, poremećaj funkcije bubrega, poremećaj funkcije jetre, depresija, lečenje uređajima (pejsmejkerima). ITM=indeks telesne mase; NYHA = New York Heart Association; PAB =: periferna arterijska bolest; CI=interval poverenja; SP = sistolni pritisak; TIA= tranzitorni ishemijski atak; HOBP= hronična obstruktivan bolest pluća; PAB= periferna arterijska bolest.

## 5. DISKUSIJA

Rezultati doktorske disertacije zasnovani na analizi multinacionalnog registra srčane insuficijencije Evropskog Udruženja Kardiologa (ESC HF-LT), pokazali su značajne razlike u kliničkim karakteristikama, lečenju, mortalitetu i riziku od hospitalizacije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom različite starosti i pola. Veoma značajan rezultat doktorske disertacije pokazuje da je starije životno doba bolesnika sa srčanom insuficijencijom nezavisni prediktor povišenog rizika od mortaliteta, kao i manje verovatnoće primene optimalne medikamentne terapije. Iako su uočene razlike među polovima u lečenju, mortalitetu i riziku od hospitalizacije, pol se nije izdvojio kao nezavisni prediktor primene optimalne medikamentne terapije ili preživljavanja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

### **Demografske i kliničke karakteristike bolesnika**

Srednja starost bolesnika u ovom istraživanju je bila 66 godina, što je niže u odnosu na ranije registre bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom, u kojima je srednja starost bila iznad 70 godina [39-42], a bliža je rezultatima novijih kliničkih istraživanja bolesnika sa srčanom insuficijencijom i redukovanom EFLK, u kojima je prosečna starost između 60-70 godina [43]. Ova razlika se može objasniti činjenicom da su podaci za ESC HF-LT registar prikupljeni u okviru kardioloških odeljenja i ambulanti (za razliku od ranijih registara koji su uključili širu populaciju bolesnika sa srčanom insuficijencijom), te da u pogledu demografske strukture, kliničkih karakteristika i pristupa lečenju, odražavaju savremenu kardiološku praksu u evropskim zemljama.

U istraživanje je uključen značajno veći broj bolesnika muškog pola (71,5%), što je zabeleženo i u većini ranijih studija i registara [39-46]. Razlog predominacije muškaraca može se tražiti u većoj prevalenciji faktora rizika za srčanu insuficijenciju kod muškaraca, razlika u lečenju komorbiditeta kod žena i muškaraca, razlika u simptomatologiji i razlika u spremnosti za učestvovanje u kliničkim istraživanjima. Ove različitosti značajno utiču na tumačenja rezultata kliničkih studija i registara.

U poređenju sa muškarcima, žene su bile u proseku 4 godine starije od muškaraca i imale su teže simptome srčane insuficijencije, odnosno višu NYHA klasu. Nasuprot tome, žene su imale višu EFLK, viši sistolni krvni pritisak i srčanu frekvenciju, bez razlika u drugim kliničkim karakteristikama. Ovi rezultati su slični nalazima metaanalize MAGGIC grupe koja je obuhvatila 41,949 bolesnika (13,897 žena) iz 31 kliničke studije. Navedena metanaliza je pokazala da su žene sa srčanom insuficijencijom u proseku 5 godina starije u odnosu na muškarce ( $70.5 \pm 12.1$  vs.  $65.6 \pm 11.6$  godina), kao i da imaju više simptoma. Ovo je protumačeno razlikom u etiologiji, sposobnosti za hemodinamsku adaptaciju i percepciji tegoba uzrokovanih srčanom insuficijencijom kod žena [47,48].

Rezultati doktorske disertacije su pokazali veću zastupljenost ishemijskog oboljenja srca, periferne arterijske bolesti i cerebrovaskularnog insulta kod muškaraca, što ukazuje da je kod muškaraca ishemijsko oboljenje srca glavni etiološki faktor u nastanku i progresiji srčane insuficijencije. Ovi rezultati su u saglasnosti sa meta-analizom MAGGIC grupe, koja je takođe pokazala značajno češću ishemijsku etiologiju srčane insuficijencije kod muškaraca [44]. Tome u prilog govori i činjenica da je u ovom istraživanju EFLK kod muškaraca bila u proseku niža nego kod žena (muškarci  $35 \pm 13\%$ ; žene  $42 \pm 15\%$ ), odnosno da je najčeći fenotip bila srčana insuficijencija sa redukovanom EFLK, što je u skladu sa nalazima ranijih istraživanja [47,48].

Nasuprot tome, kod žena je češće registrovana EFLK  $>45\%$ , kao i viši sistolni krvni pritisak, što, udruženo sa većom prosečnom starošću, ukazuje da je preovlađujući fenotip kod ženskog pola srčana insuficijencija sa očuvanom EFLK. Slične rezultate pokazuju i ranije analize, (studija u Norveškoj), u kojoj je EFLK bila viša kod žena sa srčanom insuficijencijom, a ishemijsko oboljenje srca ređe zastupljeno u poređenju sa muškarcima ( $57\%$  vs.  $63\%$ ) [39].

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da je ukupna prevalencija T2DM kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom bila oko  $30\%$ , a da je T2DM bio ređe zastupljen kod žena u odnosu na muškarce (žene  $28\%$ ; muškarci  $32\%$ ). U dosadašnjim istraživanjima registrovana je slična prevalencija T2DM ( $20-40\%$ ), ali je bila utvrđena različita raspodela po polovima. U studiji CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2), zabeležena je niža učestalost T2DM kod žena u odnosu na muškarce (žene  $31,7\%$ ; muškarci  $36,4\%$ ) [25].

Suprotno tome, u meta-analizi MAGGIC grupe, učestalost T2DM bila je viša kod žena (žene 25,4%; muškarci 22,8%) [44], dok u norveškoj grupi ispitanika nije bilo razlike u učestalosti T2DM među polovima [39]. Moguće je da su ove razlike posledica različitih demografskih i kliničkih karakteristika povezanih sa T2DM.

Ukupna učestalost hronične bubrežne insuficijencije u ovoj doktorskoj disertaciji bila je 19%, a ovaj komorbiditet je češće registrovan kod muškaraca nego kod žena (žene 16,5%; muškarci 19,7%), najverovatnije zbog veće zastupljenosti aterosklerotske bolesti i T2DM kao predisponirajućih faktora. Hronična bubrežna slabost je bila povezana sa povišenim jednogodišnjim mortalitetom. Dosadašnja istraživanja su pokazala značajne varijacije u prevalenciji i prognostičkim implikacijama hronične bubrežne slabosti u srčanoj insuficijenciji, kao i razlike u učestalosti među polovima. U studiji Olmsted, prevalencija hronične bubrežne slabosti je bila niža kod žena u odnosu na muškarce, nezavisno od EFLK [48]. Nasuprot tome u Španskom registru RICA (The National HF Registry under the Spanish Society of Internal Medicine), hronična bubrežna insuficijencija je bila češća kod žena (žene 59,1%; muškarci 53%), ali nije uticala na preživljavanje bolesnika [42].

Slično bubrežnoj insuficijenciji i hronična opstruktivna bolest pluća u ovom istraživanju je bila značajno češća kod muškaraca, najverovatnije zbog većeg broja pušača u muškoj populaciji [42,49-52]. Pored toga, muškarci su čeće bolovali od sindroma opstruktivne apneje u snu u poređenju sa ženama [52,53].

Veoma značajan nalaz ovog istraživanja je da je učestalost depresije kod žena sa srčanom insuficijencijom bila dvostruko veća u odnosu na muškarce (žene 12%; muškarci 5,5%). Ovaj nalaz treba tumačiti sa oprezom, jer je reč o postavljanju dijagnoze depresije od strane kardiologa, a ne na osnovu psihijatrijske evaluacije. Ovaj nalaz je ipak značajan, jer bi senzitivnost procene, a time i učestalost depresije verovatno bila još veća da je obavljena psihijatrijska procena. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa nekoliko istraživanja, uključujući i meta-analizu 27 studija bolesnika sa srčanom insuficijencijom, koja su pokazala relativno visoku zastupljenost i veću podložnost žena depresiji [54]. Moguće je da depresivnoj reakciji kod žena doprinosi veća težina simptoma, duže trajanje bolesti i starije životno doba, ali i brojni socijalni i kulturološki činioci. Pored toga,



prisustvo depresije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom može nepovoljno da utiče na prihvatanje terapije, a povezano je i sa negativnim ishodima osnovne bolesti [55-57].

### **Medikamentna terapija srčane insuficijencije na početku istraživanja i posle jednogodišnjeg praćenja**

Ova doktorska disertacija je pokazala da su pri uključenju u ESC HF-LT registar bolesnici u visokom procentu bili lečeni optimalnom medikamentnom terapijom. Procenat primene ACEI/ARB, BB i MRA bio je nešto niži posle jednogodišnjeg praćenja u odnosu na početak istraživanja, ali je i dalje većina bolesnika primala optimalnu medikamentnu terapiju. Međutim, iako je učestalost primene ACEI/ARB, BB i MRA u ukupnoj populaciji bila visoka, uočene su razlike u primeni medikamentne terapije u zavisnosti od pola i starosti.

Pojedinačna primena ACEI/ARB, BB i MRA je bila niža kod žena u odnosu na muškarce. Moguće je da je uzrok tome veća zastupljenost srčane insuficijencije sa očuvanom EFLK kod žena, gde primena ACEI/ARB, BB i MRA ne doprinosi poboljšanju preživljavanja. Međutim, kod žena ove lekove treba primeniti za lečenja komorbiditeta, čija je učestalost visoka u srčanoj insuficijenciji sa očuvanom ejskcionom frakcijom (hipertenzija, atrijalna fibrilacija, hronična bubrežna insuficijencija).

Pored pola, pokazana je i razlika u primeni lekova zavisno od starosti bolesnika. Rezultati istraživanja ukazuju da primena ACEI/ARB, BB i MRA opada sa starenjem kod oba pola, dok se upotreba diuretika, oralnih antikoagulantnih lekova i amiodarona povećava. Ovo se može objasniti većom učestalošću komorbiditeta i većom potrebom za diureticima, uz veći oprez u primeni ACEI/ARB, BB i MRA zbog rizika od neželjenih efekata (hipotenzija, bradikardija) u starijoj populaciji. Pored toga, broj bolesnika koji su primali oralnu antikoagulantnu terapiju je bio značajno veći od broja osoba sa atrijalnom fibrilacijom, što ukazuje da su druge indikacije (snižena EFLK i ranije tromboembolijske komplikacije), u pojedinim slučajevima bile razlog uvođenja ove grupe lekova.

Ova doktorska disertacija analizirala je povezanost pola i starosti sa primenom optimalne medikamentne terapije u toku jednogodišnjeg praćenja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i EFLK  $\leq 45\%$ . Pol nije bio nezavisan prediktor primene optimalne medikamentne terapije, odnosno medikamentno lečenje se sprovodilo u skladu sa savremenim principima kod oba pola. Međutim, utvrđeno je da je starije životno doba (starost preko 75 godina) bilo nezavisan prediktor manje primene optimalne medikamentne terapije. Ovo ukazuje da je starije životno doba važna prepreka u primeni savremenih terapijskih preporuka, što utiče nepovoljno na prognozu bolesnika. Kako su dosadašnja istraživanja ukazala da je medikamentna terapija bila efikasna i kod starijih osoba kliničke implikacija ovih rezultata su velike. Ovi rezultati su u skladu sa mnogim ranijim istraživanjima (uključujući meta-analizu MAGGIC grupe, studije CHART-2 i CHARM, kao i IMPROVE HF registar), u kojima je takođe pokazan trend manje primene optimalne medikamentne terapije sa starenjem, nezavisno od pola [25, 43, 44, 60].

Analiza primene pojedinačnih grupa lekova je pokazala da su prediktori manje primene ACEI/ARB i MRA starije životno doba, viša NYHA klasa i poremećaj bubrežne funkcije. Pored toga, manju verovatnoću primene ACEI/ARB imaju bolesnici sa nižim krvnim pritiskom, kao i oni sa poremećajem funkcije jetre. To ukazuje na potrebu veće upotrebe ovih lekova kod starijih osoba sa očuvanom i umereno sniženom bubrežnom funkcijom ( $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), kod kojih su dosadašnja istraživanja pokazala povoljan terapijski uticaj inhibitora sistema renin-angiotenzin-aldosteron [61]. Međutim, potreban je oprez pri primeni MRA kod bolesnika sa višim nivoima kalijemije, čak i kada bubrežna funkcija nije značajno snižena, što se može rešiti upotrebom lekova koji vezuju kalijum [62]. Pored toga, povišene vrednosti serumskog kalijuma, starije životno doba i krhkost često se navode kao razlog izostanka povećavanja doza ACEI/ARB i MRA do optimalnih vrednosti [63, 64, 65]. Nezavisni prediktori niže primene BB bili su starije životno doba, teži stepen srčane insuficijencije (viša NYHA klasa), kao i stanja koja više odražavaju terapijsku inerciju, nego stvarnu kontraindikaciju za primenu ovih lekova, kao što su depresija i prisustvo hronične opstruktivne bolesti pluća ili pejsmejкера.

## **Uticaj pola i godina starosti na mortalitet**

Analiza uticaja pola na ukupni jednogodišnji mortalitet osoba sa srčanom insuficijencijom je ukazao da kod žena postoji manja stopa ukupnog mortaliteta, ukupnih i hospitalizacija zbog srčane slabosti. Iako je stopa mortaliteta bila niža kod žena, nije bilo razlika u uzrocima smrti među polovima, niti se pol izdvojio kao nezavisni prediktor mortaliteta posle analize drugih karakteristika bolesnika. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima studije CHARM i meta-analize MAGGIC grupe [43,44], kao i rezultata studije bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom, koja je pokazala niži mortalitet kod žena. Kod bolesnica sa dilatacionom kardiomiopatijom ovaj podatak je objašnjen manjim stepenom disfunkcije LK i manje izraženom miokardnom fibrozom [66].

Nezavisno od pola, starenje je bilo povezano sa povećanjem ukupnog mortaliteta što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima [44, 66-69]. Starost preko 75 godina se izdvojila kao nezavisni prediktor ukupnog jednogodišnjeg mortaliteta.

## **Ograničenja istraživanja**

Postoji nekoliko ograničenja analize podataka iz ESC HF-LT registra a time i ove doktorske disertacije. Reprezentativnost uzorka je ograničena činjenicom da su populaciju bolesnika uključenih u istraživanje činile osobe izabrane i lečene od strane kardiologa, što nije uvek slučaj u kliničkoj praksi. Pored toga, generalizacija zaključaka je ograničena nedostatkom centralne validacije dijagnoze srčane insuficijencije i komorbiditeta, načina određivanja EFLK i uzroka smrti. Pojedine varijable sa prognostičkim značajem, kao što je nivo natriuretskih peptida, nisu bile dostupne za analizu. Takođe je izostalo prikupljanje podataka o razlozima zbog kojih u pojedinim slučajevima nije primenjena optimalna medikamentna terapija, uključujući kontraindikacije ili intoleranciju na lekove. Obzirom na oskudnost podataka prikupljenih u ESC HF-LT o primeni uređaja za lečenje srčane insuficijencije (uređaja za resinhronizaciju srca (CRT), implantabilnih kardioverter defibrilatora (ICD) i uređaja za resinhronizaciju srca sa defibrilatorom (CRT-D)), ovaj oblik lečenja nije uključen u analizu u doktorskoj disertaciji (rezultati multivarijantne analize se nalaze u Prilogu). Planom statističke analize stratifikacija EFLK je izvršena na vrednosti EFLK  $\leq 45\%$  i  $>45\%$ , što nije u skladu sa klasifikacijom u Preporukama za dijagnozu i lečenje srčane

slabosti [70]. Uprkos ovim ograničenjima, rezultati doktorske disertacije u značajnoj meri doprinose boljem poznavanju i razumevanju karakteristika i lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom u Evropi. Navedena ograničenja predstavljaju podstrek da se bolje definišu pravci budućih istraživanja i stekne preciznija slika o lečenju srčane insuficijencije.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Demografski podaci ukazuju da su žene bile u proseku 4 godine starije od muškaraca i da su imale teže simptome srčane insuficijencije, odnosno višu NYHA klasu. Takođe, žene su imale višu EFLK, viši sistolni krvni pritisak i srčanu frekvenciju.
2. Etiološki, kod muškaraca utvrđena je veća zastupljenost ishemijskog oboljenja srca, periferne arterijske bolesti i cerebrovaskularnog insulta, što ukazuje na ishemijsko oboljenje srca kao glavni etiološki faktor u nastanku i progresiji srčane insuficijencije.
3. Fenotipski, u ovom istraživanju EFLK kod muškaraca je bila u proseku niža nego kod žena i najčeći fenotip je bila srčana insuficijencija sa redukovanom EFLK
4. Kod žena je češće registrovana EFLK >45%, viši sistolni krvni pritisak, što, udruženo sa većom prosečnom starošću, ukazuje da je preovlađujući fenotip kod ženskog pola bio srčana insuficijencija sa očuvanom EFLK.
5. Analiza najvažnijih komorbiditeta srčane insuficijencije je pokazala da su T2DM, hronična bubrežna insuficijencija i hronična opstruktivna bolest bili značajno češći kod muškaraca, dok je učestalost depresije bila dvostruko veća kod žena.
6. Većina bolesnika je na početku i u toku ispitivanja bila lečena optimalnom medikamentnom terapijom ali su uočene razlike u zavisnosti od pola i starosti.
7. Primena ACEI/ARB, BB i MRA je bila niža kod žena u odnosu na muškarce.
8. Primena ACEI/ARB, BB i MRA opada sa starenjem kod oba pola, dok se upotreba diuretika, oralnih antikoagulantnih lekova i amiodarona povećava.
9. U toku jednogodišnjeg praćenja utvrđeno je da je starije životno doba (starost preko 75 godina) bilo nezavisan prediktor manje primene optimalne medikamentne terapije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.
10. Kod žena postoji niža stopa ukupnog mortaliteta, ukupnih i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije.
11. Starenje je bilo povezano sa povećanjem ukupnog mortaliteta.
12. Starost preko 75 godina se izdvojila kao nezavisni prediktor ukupnog jednogodišnjeg mortaliteta.
13. Ova doktorska disertacije je imala nekoliko metodoloških ograničenja od kojih su najznačajnija: reprezentativnost uzorka, nedostatak centralne validacije (dijagnoze srčane

insuficijencije, merenja EFLK, utvrđivanja uzroka smrti), nemogućnost merenja pojedinih varijabli (nivo natriuretskih peptida), i podataka o primeni uređaja za lečenje srčane insuficijencije.

## 7. LITERATURA

1. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397–1402.
4. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail* 2013;15:995–1002.
5. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:404–415.
6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137–1146.
7. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016; doi: 10.1002/ejhf.483.
8. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, 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):1614–9.

9. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1242-54.
10. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014;1:4-25.
11. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozdz J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:613-25.
12. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574-85.
13. Daubert MA, Douglas PS. Primary Prevention of Heart Failure in Women. *JACC Heart Fail.* 2019 Mar;7(3):181-191.
14. Goldgrab D, Balakumaran K, Kim MJ, Tabatabai SR. Updates in heart failure 30-day readmission prevention. *Heart Fail Rev.* 2019 Mar;24(2):177-187.
15. Blair JE, Huffman M, Shah SJ. Heart failure in North America. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 9: 128–146.
16. Donkor A, Cleland J, McDonagh T, Hardman S. National Heart Failure Audit 2016 11.07.2016.
17. Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:391–403.



18. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FD. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:176–184.
19. Salem K, El Khateeb O. Gender-adjusted and age-adjusted economic inpatient burden of congestive heart failure: cost and disability adjusted life-year analysis. *ESC Heart Failure* 2017; 4: 259–265.
20. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948–954.
21. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171(3):368–76.
22. Dunlay SM, Shah ND, Shi Q, et al. Lifetime costs of medical care after heart failure diagnosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:68–75.
23. Mullens W, Abrahams Z, Sokos G, Francis GS, Starling RC, Young JB, Taylor DO, Tang WH. Gender differences in patients admitted with advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102:454-8.
24. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the CHART-2 study. *Circ J*. 2014;78:428-35.
25. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, Khan SS, Rosenberg YD, Yancy CW, Young JB, Goldman S, Peberdy MA, Lindenfeld J. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2128-34.
26. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Bhatt DL, Fonarow GC. Sex differences in in-hospital mortality in acute decompensated heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2012;163:430-7, 7.e1-3.

27. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, Moskowitz RM. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail.* 2006;12:100-7.
28. Ogah OS, Davison BA, Sliwa K, Mayosi BM, Damasceno A, Sani MU, Mondo C, Dzudie A, Ojji DB, Kouam C, Suliman A, Schrueder N, Yonga G, Ba SA, Maru F, Alemayehu B, Edwards C, Cotter G. Gender differences in clinical characteristics and outcome of acute heart failure in sub-Saharan Africa: results of the THESUS-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:481-90.
29. Aimo A, Vergaro G, Barison A, Maffei S, Borrelli C, Morrone D, Cameli M, Palazzuoli A, Ambrosio G, Coiro S, Savino K, Cerbai E, Marcucci R, Pedrinelli R, Padeletti L, Passino C, Emdin M. Sex-related differences in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;255:145-51.
30. Scrutinio D, Guida P, Passantino A, Lagioia R, Raimondo R, Venezia M, Ammirati E, Oliva F, Stucchi M, Frigerio M. Female gender and mortality risk in decompensated heart failure. *Eur J Intern Med.* 2018;51:34-40.
31. Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M, Drexler H, Komajda M, Brutsaert D, Dickstein K, Ponikowski P, Tavazzi L, Follath F, Lopez-Sendon JL. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:140-8.
32. Harjai KJ, Nunez E, Stewart Humphrey J, Turgut T, Shah M, Newman J. Does gender bias exist in the medical management of heart failure? *Int J Cardiol.* 2000;75:65-9.
33. Rich MW. Management of heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev.* 2002;7:89-97.
34. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy C, Young JB. Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol.* 2009;104:107-15.
35. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, Tavazzi L. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:514-22.

36. Chin MH, Goldman L. Gender differences in 1-year survival and quality of life among patients admitted with congestive heart failure. *Med Care*. 1998;36:1033-46.
37. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Le Pen C. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26:1653-9.
38. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. 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.
39. Brandsaeter B, Atar D, Agewall S. Gender differences among Norwegian patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;146:354-8.
40. Lawson CA, Solis-Trapala I, Dahlstrom U, Mamas M, Jaarsma T, Kadam UT, Stromberg A. Comorbidity health pathways in heart failure patients: A sequences-of-regressions analysis using cross-sectional data from 10,575 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *PLoS Med*. 2018;15:e1002540.
41. Kanchaiah S, Vasan RS. Heart Failure in Women--Insights from the Framingham Heart Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29:377-90.
42. Conde-Martel A, Arkuch ME, Formiga F, Manzano-Espinosa L, Aramburu-Bodas O, Gonzalez-Franco A, Davila-Ramos MF, Suarez-Pedreira I, Herrero-Domingo A, Montero-Perez-Barquero M. Gender related differences in clinical profile and outcome of patients with heart failure. Results of the RICA Registry. *Rev Clin Esp*. 2015;215:363-70.
43. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Pina IL, Granger CB, Ostergren J, Michelson EL, Solomon SD, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;115:3111-20.
44. Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, McMurray JJ, Swedberg K, Kober L, Berry C, Squire I. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:473-9.

45. Eisenberg E, Di Palo KE, Pina IL. Sex differences in heart failure. *Clin Cardiol.* 2018;41:211-6.
46. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Rasmussen LH, Larsen TB. Female sex is associated with a lower risk of stroke in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2015;169:396-403.e2.
47. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Wessel TR, Arant CB, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S4-s20.
48. Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, Manemann SM, Boyd CM, Dunlay SM, Rocca WA, Finney Rutten LJ, Jiang R, Weston SA, Roger VL. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med.* 2015;128:38-45.
49. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10:24.
50. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Transl Res.* 2013;162:208-18.
51. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res.* 2013;162:237-51.
52. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, Teschler H, Wegscheider K. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail.* 2016;4:116-25.
53. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101-6.
54. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1527-37.

55. Meyer S, van der Meer P, Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Cleland JG, Givertz MM, Bloomfield DM, Fiuzat M, Dittrich HC, Hillege HL, Voors AA. Sex-specific acute heart failure phenotypes and outcomes from PROTECT. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1374-81.
56. Farrell K, Shen BJ, Mallon S, Penedo FJ, Antoni MH. Utility of the Millon Behavioral Medicine Diagnostic to predict medication adherence in patients diagnosed with heart failure. *J Clin Psychol Med Settings.* 2011;18:1-12.
57. Faller H, Stork S, Schowalter M, Steinbuechel T, Wollner V, Ertl G, Angermann CE. Depression and survival in chronic heart failure: does gender play a role? *Eur J Heart Fail.* 2007;9:1018-23.
58. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasani RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2013;6:279-86.
59. Ho JE, Gona P, Pencina MJ, Tu JV, Austin PC, Vasani RS, Kannel WB, D'Agostino RB, Lee DS, Levy D. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. *Eur Heart J.* 2012;33:1734-41.
60. Yancy CW, Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN. Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2009;157:754-62.e2.
61. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlström U, Lund LH. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018 Sep;20(9):1326-1334.
62. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2018 Aug;20(8):1217-1226.

63. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillege HL, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Rossignol P, Zannad F, Voors AA, van der Meer P. Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2018 May;20(5):923-930.
64. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, Zullo AR, Anderson TS, Birtcher KK, Goodlin SJ, Maurer MS, Alexander KP, Rich MW, Tjia J; Geriatric Cardiology Section Leadership Council, American College of Cardiology. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 28;73(20):2584-2595.
65. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, Desai AS, Sweitzer NK, Solomon SD, Fang JC. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1570-1577.
66. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, Vassiliou VS, Arzanauskaite M, Izgi C, Krishnathasan K, Singhal A, Chiew K, Gregson J, Frenneaux MP, Cook SA, Pennell DJ, Collins P, Cleland JGF, Prasad SK. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018 Oct;20(10):1392-1400.
67. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:744-58.
68. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghide M, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;105:1140-6.
69. Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, Tavazzi L, Böhm M, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, Cowie MR; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jul;21(7):921-929

70. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200

## **Skraćenice**

**ACEI** - inhibitori angiotensin konvertujućeg enzima

**ARB** - blokatori angionenzinskih receptora

**AF** - atrijalna fibrilacija

**BB** - beta blokatori

**Bpm** - otkucaja u minuti

**CI** - interval poverenja

**EFLK** - ejekcione frakcija leve komore

**ESC HF-LT**- Registar za srčanu insuficijenciju sa dugoročnim praćenjem

**eGRF** – procenjena jačina glomerulane filtracije

**GDMT** - medikamentna terapija srčane slabosti u skladu sa preporukama

**HOBP** - hronična obstruktivna bolest pluća

**HR** - relativni rizik

**HFrEF** - srčanom insuficijencijom sa redukovanom EFLK

**IOS** - ishemijsko oboljenje srca

**ITM** - indeks telesne mase

**IQR** - interkvartilni opseg

**KV** -.kardiovaskularna

**Kg** - kilogram

**MRA** - antagonisti mineralokortikoidnih receptora



**m<sup>2</sup>** -kvadratni metar

**mL** - mililitri

**min** - minuti

**NYHA** - New York Heart Association

**OR** - odnos verovatnoće

**PAB** - periferna arterijska bolest

**SI** - Srčana insuficijencija

**SP** - sistolni pritisak

**SF**- srčana frekvenca

**SD**- standardna devijacija

**T2DM** – tip 2 dijabetes melitusa

**TIA** - tranzitorni ishemijski atak

## Prilog 1.

Multivarijantna analiza nezavisnih prediktora lečenja uređajima kod bolesnika sa EFLK  $\leq$  45%

Lečenje sa ICD	Odds Ratio* (95% CI)	P-vrednost
Žene	0.73 (0.64-0.83)	<.0001
Godine starosti <55	1.70 (1.40-2.05)	<.0001
Godine starosti 55-64	1.59 (1.34-1.89)	<.0001
Godine starosti 65-75	1.70 (1.44-2.00)	<.0001
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0.99 (0.97-1.00)	0.0113
SP $\leq$ 100 mmHg	1.59 (1.41-1.79)	<.0001
SF $\geq$ 70 bpm	0.83 (0.74-0.93)	0.0013
NYHA III-IV	1.40 (1.23-1.59)	<.0001
Treći srčani tom	1.38 (1.10-1.72)	0.0048
Periferna hipoperfuzija	0.54 (0.40-0.73)	<.0001
Predhona hospitalizacija zbog SI	1.42 (1.25-1.60)	<.0001
Predhodna dijagnoza SI	1.39 (1.23-1.58)	<.0001
Ishemijska etiologija	0.63 (0.57-0.71)	<.0001
Poremećaj funkcije bubrega	1.46 (1.26-1.68)	<.0001

---

**Prilog 1. (nastavak)**

Multivarijantna analiza nezavisnih prediktora lečenja uređajima kod bolesnika sa EFLK  $\leq 45\%$

---

<b>Lečenje sa CRT-P</b>	<b>OR* (95%CI)</b>	<b>P-value</b>
Žene	0.83 (0.72-0.96)	0.0136
Godine starosti <55	0.58 (0.47-0.72)	<.0001
Godine starosti 55-64	0.86 (0.72-1.03)	0.0986
Godine starosti 65-75	1.24 (1.05-1.46)	0.0105
SP $\leq$ 110 mmHg	1.21 (1.07-1.37)	0.0022
NYHA III-IV	1.48 (1.30-1.68)	<.0001
Periferna hipoperfuzija	1.42 (1.07-1.89)	0.0164
Predhodna hospitalizacija zbog SI	1.15 (1.02-1.29)	0.0194
Ishemijska etiologija	1.37 (1.21-1.54)	<.0001
Atrijalna fibrilacija	1.25 (1.11-1.42)	0.0004
Poremećaj funkcije bubrega	1.52 (1.32-1.76)	<.0001

---

---

**Prilog 1. (nastavak)**

Multivarijantna analiza nezavisnih prediktora lečenja uređajima kod bolesnika sa EFLK  $\leq 45\%$

---

Lečenje sa CRT-d	OR* (95%CI)	P-vrednost
Žene	0.74 (0.62-0.88)	0.0006
Godine starosti <55	0.83 (0.65-1.06)	0.1424
Godine starosti 55-64	1.11 (0.90-1.39)	0.3324
Godine starosti 65-75	1.59 (1.30-1.94)	<.0001
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0.98 (0.97-1.00)	0.0127
SP $\leq$ 110 mmHg	1.50 (1.28-1.74)	<.0001
NYHA III-IV	1.53 (1.31-1.80)	<.0001
Predhodna hospitalizacija zbog SI	1.30 (1.13-1.50)	0.0003
Atrijalna fibrilacija	1.33 (1.15-1.55)	0.0002
Poremećaj funkcije bubrega	1.72 (1.44-2.05)	<.0001

---

**Legenda:** \*Referentna vrednost za pol je muški, a za godine starosti, starost>75 godina. Varijable uključene u Cox-ov model su: starosne grupe, pol, ITM na početku, SP  $\leq$ 110mmHg, SF $\geq$ 70/min, NYHA III/IV, plućna ili periferna kongestija, treći srčani ton, periferna hipoperfuzija, mitralna regurgitacija, aortna stenoza, predhodna hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, dijagnoza srčane insuficijencije starija od 12 meseci, ishemijska etiologija, atrijalna fibrilacija, tip 2 dijabetesa, PAB, lečenje hipertenzije, HOPB, sleep apnea sindrom, predhodni moždani udar/TIA, poremećaj funkcije bubrega, poremećaj funkcije jetre, depresija, lečenje uređajima (pejsmejkerima). CRT-P= uređaj za resinhronizaciju srca sa pejsmejkerom; CRT-D= uređaj za resinhronizaciju srca sa defibrilatorom; ICD= implantabilni kardioverter defibrilator; ACEI=inhibitori angiotensin-konvertujućeg enzima; ARB = blokatori angiotensinskih receptora; ITM=indeks telesne mase; HOBP= hronična opstruktivna bolest pluća ; EF= ejekciona frakcija, SI=srčana insuficijencija; SF=srčana frekvenca; NYHA = New York Heart Association; PAB = periferna arterijska bolest; CI=interval poverenja; OR - odnos verovatnoće; SP = sistolni pritisak; TIA= tranzitorni ishemijski atak

## Prilog 2.

### Biografija

Dr Ivan Milinković je rođen 2. jula 1981.godine u Beogradu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisao školske 2000/01 godine, a diplomirao jula 2007. godine, sa prosečnom ocenom 9.71. Tokom studija je bio student demonstrator na predmetu Medicinska histologija, a nagrađen je i stipendijom Eurobanke za najbolje studente završnih godina.

Od marta 2009.godine je zaposlen na odeljenju Kardiologije 2, Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, a od 2017.godine je specijalista interne medicine i radi na odeljenju za srčanu insuficijenciju Klinike za kardiologiju KCS. Nakon dve godine studija, 2019. godine je stekao i dilomu posle diplomskog kursa za srčanu insuficijenciju Univerziteta u Cirihu. Tokom svog profesionalnog života, pohađao je i kurs dijagnoze i lečenja plućne hipertenzije (AKH, Beč, 2010), kurs desne kateterizacije srva (Kerckhof klinika, Ban Neuheim, 2010), kurs lečenja terminalne srčane slabosti (Bern, Švajcarska, 2012), trening za reanimaciju (European Resuscitation Council Advanced life support provider course training 2015, Certificate No 381-15-110784-03-22) i školu za kliničke istraživače (Heart failure Association of the ESC Clinical Trialist Summer Scholl ,Cape Sounio, Greece, 2017).

Član je nukleusa Heart failure specialists of tomorrow i Komiteta za kardiomiopatije Evropskog Udruženja za srčanu slabost (od 2015), Radne grupe za miokardne i perikardne bolesti Evropskog Udruženja kardiologa (od 2011), Udruženja za srčanu slabost Evropskog Udruženja kardiologa (od 2011), Udruženja kardiologa Srbije (od 2010), Sekretar je Udruženja za srčanu slabost Srbije (od 2011) i Naučni sekretar Međunarodnog kongresa CardioS (International congress of Clinical cardiology and heart failure-CardioS) (od 2013).

Bio je podistraživač u šest studija kongestivne srčana insufucijencije, četiri studije akutnog koronarnog sindroma, jedne studije u atrijalnoj fibrilaciji i jedne u hiperlipidemiji i koronarnoj bolesti. Od 2012.godine Aktivno učestvuje na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja br 175080 po nazivom "Dijastolna srčana insuficijencija u kardiomiopatijama, dijabetesu, bolestima perikarda i plućnoj hipertenziji: dijagnostički kriterijumu, stratifikacija rizika i terapijski modaliteti "

Završni rad iz specijalističkih akademskih studija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu: "Procena rizika za nastanak komplikacija kod bolesnika sa primarnom dilatativnom kardiomiopatijom", odbranio je 2011god. Autor je ili koautor 21 rada u međunarodnim časopisima (H index 6), a iz aktuelnog materijala doktorske disertacije je objavio rad u EJHF koji pripada M21 kategoriji sa IF 12.129.

Prilog 3.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Иван Милинковић

Број индекса КА-01/11

**Изјављујем**

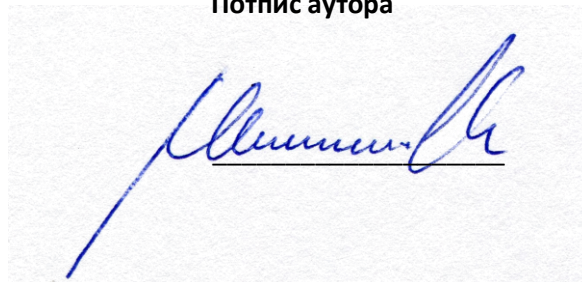
да је завршни рад под насловом

**Утицај пола и година старости болесника на квалитет лечења, морбидитет и морталитет  
у срчаној инсуфицијенцији**

- резултат сопственог стручног и истраживачког рада;
- да рад у целини ни у деловима није био предложен за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица;

У Београду, 25.5.2020.

Потпис аутора

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink. The signature is cursive and appears to read 'Ivan Milinkovic'. Below the signature, there is a horizontal line.

Prilog 4.

# Изјава о истоветности штампане и електронске верзије

Име и презиме аутора Иван Милинковић

Број индекса КА-01/11

Наслов рада:

**Утицај пола и година старости болесника на квалитет лечења, морбидитет и морталитет у срчаној инсуфицијенцији**

Ментор: проф. Петар. М.Сеферовић

## Изјављујем

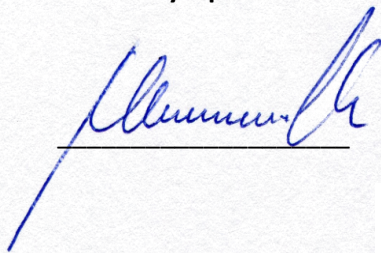
да је штампана верзија мог завршног рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 25.5.2020.

Потпис аутора



Prilog 5.

## Изјава о коришћењу

Име и презиме аутора Иван Милинковић

Број индекса КА-01/11

### Изјављујем

да овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе мој завршни рад који је моје ауторско дело под насловом:

### **Утицај пола и година старости болесника на квалитет лечења, морбидитет и морталитет у срчаној инсуфицијенцији**

Рад са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Мој завршни рад, похрањен у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступан у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 25.5.2020.

Потпис аутора

