

IMPLEMENTATION OF OPTIMAL MEDICAL THERAPY IN  
PATIENTS HOSPITALIZED FOR HEART FAILUREIMPLEMENTACIJA OPTIMALNE MEDIKAMENTOZNE TERAPIJE  
KOD BOLESNIKA HOSPITALIZOVANIH ZBOG SRČANE  
SLABOSTIAndrijana Stošić<sup>1</sup>, Marija Polovina<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Univerzitetski Klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju, Beograd, Srbija**Correspondence:** andrijana.stosic21@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Heart failure is a leading cause of hospitalization and mortality worldwide. Adherence to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines can significantly reduce mortality and rehospitalization rates. However, many patients are discharged without optimal guideline-directed therapy.

**Aim:** To evaluate the implementation of the 2021 ESC guidelines (with 2023 updates) for heart failure management in clinical practice.

**Material and methods:** This prospective, observational study included 118 patients hospitalized for acute heart failure from December 1, 2024, to January 31, 2025. Prescription rates at discharge for the four recommended drug classes were assessed: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), Angiotensin receptor blockers (ARBs), or Angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNIs), Beta-blockers (BBs), Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2Is). Only patients without contraindications were considered eligible. Common clinical reasons for non-prescription were also examined.

**Results:** The ACEI/ARB/ARNI therapy was prescribed to 92.7% of eligible patients, BBs to 79.1%, MRAs to 61.7%, and SGLT2Is to 46.7%. Only 38.1% of the total population received all four drug classes at discharge. Contraindications for ACEI/ARB/ARNI included renal dysfunction, hyperkalemia, and hypotension. The MRAs were limited by renal insufficiency and hyperkalemia. Beta-blockers were often withheld due to bradycardia, asthma, or hypotension. Also, SGLT2Is were avoided in patients with significantly impaired renal function or hypotension.

**Conclusion:** Implementation of guideline-directed therapy in heart failure patients remains suboptimal. Although ACEI/ARB/ARNI therapy showed high adherence, BBs and MRAs were less frequently used, and SGLT2Is were under-prescribed. Greater efforts are needed to improve adherence to ESC recommendations at discharge.

**Keywords:**heart failure,  
ACEI/ARB/ARNI,  
BBs,  
MRAs,  
SGLT2Is

## Sažetak

**Uvod:** Srčana insuficijencija predstavlja vodeći uzrok hospitalizacije i mortaliteta širom sveta. Lečenje bolesnika u skladu sa preporukama Evropskog udruženja kardiologa može smanjiti mortalitet kod ove grupe bolesnika, kao i rizik od ponovne hospitalizacije. Dosadašnje studije, međutim, pokazuju da mnogi bolesnici nakon hospitalizacije bivaju otpušteni bez optimalne terapije.

**Cilj:** Cilj ove studije je bio da ispita stepen implementacije Preporuka Evropskog udruženja kardiologa za dijagnostiku i lečenje srčane slabosti iz 2021. godine (i dopune iz 2023. godine) u realnoj kliničkoj praksi.

**Materijal i metode:** Ova prospektivna, opservaciona studija uključila je 118 bolesnika, hospitalizovanih zbog akutne srčane insuficijencije, u periodu od 1.12.2024. do 31.1.2025. Ispitivana je proporcija primene svake od četiri preporučene grupe lekova: 1) inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (engl. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* - ACEI) ili blokator angiotenzin II receptora (engl. *Angiotensin receptor blockers* - ARB) ili blokator angiotenzin II receptora i inhibitor neprilizina (engl. *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor* - ARNI), 2) beta blokator (engl. *Beta-blocker* - BB), 3) antagonist mineralokortikoidnih receptora (engl. *Mineralocorticoid receptor antagonists* - MRA) i 4) inhibitor natrijumovih i glukoznih kanala tipa 2 (engl. *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors* - SGLT2I) kod bolesnika sa indikacijama i studijske populacije. Takođe su ispitivane i najčešće kliničke karakteristike bolesnika, povezane sa nepropisivanjem optimalne terapije.

**Rezultati:** Najviši stepen implementacije je registrovan za ACE/ARB/ARNI, koji su primenjeni kod 92,7% bolesnika bez kontraindikacija, nešto je niža implementacija BB (79,1% bolesnika bez kontraindikacija), MRA (61,7% bolesnika bez kontraindikacija) i SGLT2I (46,7% bolesnika bez kontraindikacija). U celoj studijskoj populaciji implementacija sve četiri grupe lekova ostvarena je kod 38,1% bolesnika. Najčešće objektivne kontraindikacije za primenu ACEI/ARB/ARNI bile su oslabljena bubrežna funkcija, hiperkalemija i simptomatska hipotenzija. Za primenu MRA najčešće kontraindikacije su hiperkalemija i bubrežna insuficijencija. Kontraindikacije za primenu BB su najčešće bile bradikardija, astma i simptomatska hipotenzija, a za SGLT2I značajno oslabljena bubrežna funkcija i simptomatska hipotenzija.

**Zaključak:** Iz sprovedenog istraživanja možemo zaključiti da postoji nepotpuna implementacija optimalne terapije za srčanu slabost nakon otpusta. Najviši stepen implementacije je postignut za ACE/ARB/ARNI, nešto je niža implementacija BB i MRA, a najlošija je implementacija SGLT2I, kod manje od polovine studijske populacije.

### Ključne reči:

srčana insuficijencija,  
ACEI/ARB/ARNI,  
BB,  
MRA,  
SGLT2I

## Uvod

Srčana insuficijencija je vodeći uzrok obolevanja i umiranja širom sveta (1). Poseban izazov je akutna srčana insuficijencija, koja je vodeći uzrok hitnih hospitalizacija, a praćena je visokim rizikom od intrahospitalnog mortaliteta i ponovnih hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti i nepovoljnom dugoročnom prognozom (2). Primena savremene medikamentozne terapije za srčanu slabost pri kraju hospitalizacije može značajno da doprinese sniženju rizika od ponovne hospitalizacije i mortaliteta, naročito ukoliko se primeni optimalna kombinacija lekova sa povoljnim uticajem na tok bolesti i ukoliko se postigne odgovarajuće doziranje tih lekova (3). U skladu s tim, obnovljene Preporuke Evropskog udruženja kardiologa iz 2023. godine za lečenje srčane insuficijencije savetuju da se kod svih bolesnika sa srčanom slabošću, nezavisno od vrednosti ejekcione frakcije leve komore, pre otpusta iz bolnice uvede terapija sa dokumentovanim pozitivnim uticajem na sniženje rizika od ponovne hospitalizacije ili mortaliteta i da se tokom narednih 6 nedelja obezbedi praćenje i titriranje do ciljnih ili maksimalnih doza koje

bolesnici tolerišu (4). Ova terapija uključuje četiri grupe lekova: 1) inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (engl. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* - ACEI) ili blokator angiotenzin II receptora (engl. *Angiotensin receptor blockers* - ARB) ili blokator angiotenzin II receptora i inhibitor neprilizina (engl. *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor* - ARNI), 2) beta blokator (engl. *Beta-blockers* - BB), 3) antagonist mineralokortikoidnih receptora (engl. *Mineralocorticoid receptor antagonists* - MRA), a, na osnovu novijih dokaza, dat je savet da se uz ove lekove uključi i 4) inhibitor natrijumovih i glukoznih kanala tipa 2 (engl. *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors* - SGLT2I) (4,5). Međutim, i pored pozitivnih ishoda po bolesnike, brojna istraživanja ukazuju na nedovoljnu implementaciju smernica datih u evropskim i drugim preporukama, odnosno da mnogi bolesnici budu otpušteni bez optimalne medikamentozne terapije (6,7).

Cilj ovog istraživanja je bio da se proceni stepen implementacije Preporuka Evropskog udruženja kardiologa za dijagnostiku i lečenje srčane slabosti iz 2021. godine (i dopune iz 2023. godine) u realnoj kliničkoj praksi, kroz procenu proporcije implementacije četiri

grupe lekova za srčanu slabost u odnosu na ukupan broj bolesnika sa indikacijama, kao i da se procene faktori povezani sa nepropisivanjem ključnih lekova pre otpusta iz bolnice.

## Materijal i metode

Ovo istraživanje je obavljeno kao prospektivna opservaciona studija, u koju su uključeni bolesnici hospitalizovani zbog akutne srčane insuficijencije u Kardiološkoj intenzivnoj nezi Urgentnog centra Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od 1.12.2024. do 31.1.2025. Uključene su osobe kod kojih je osnovni uzrok hospitalizacije bila srčana insuficijencija, nezavisno od ejskione frakcije leve komore (EF LK), bilo da se radi o *de novo* srčanoj slabosti ili dekompenzaciji ranije hronične srčane slabosti. U istraživanje su uključeni bolesnici koji su otpušteni kući kako bi bila moguća procena implementacije Evropskih preporuka u pogledu propisane terapije (4,8). Nisu uključeni bolesnici sa kardiogenim šokom (zbog sekundarne disfunkcije organa i visokog mortaliteta), uznapredovalom srčanom slabošću sa poznatom intolerancijom terapije (9), kao i bolesnici sa drugim akutnim kardiovaskularnim oboljenjima koja su komplikovana srčanom insuficijencijom. Svi bolesnici su pre uključanja u istraživanje dali dobrovoljni pisani pristanak.

Podaci o demografskim i kliničkim karakteristikama, komorbiditetima, laboratorijskom i ehokardiografskom nalazu i primenjenim lekovima na kraju hospitalizacije prikupljeni su iz medicinske dokumentacije preko bolničkog informacionog sistema *Heliant*. Klinički oblik srčane insuficijencije (srčana insuficijencija sa sniženom ejskionom frakcijom, engl. *Heart failure with reduced ejection fraction* - HFrEF, sa blago sniženom ejskionom frakcijom, engl. *Heart failure with midrange ejection fraction* - HFmrEF i sa očuvanom ejskionom frakcijom, engl. *Heart failure with preserved ejection fraction* - HFpEF) definisan je na osnovu ehokardiografskog nalaza u skladu sa kriterijumima iz Preporuka Evropskog udruženja kardiologa (8). Vrednosti jačine glomerulske filtracije (engl. *Estimated glomerular filtration rate* - eGFR) izračunate su korišćenjem CKD-EPI formule (<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>). Prikupljeni su i podaci o vrednostima natriuretiskih peptida (NT-pro B-tip natriuretskog peptida, NT-proBNP) i visokosenzitivnog troponina T (hsTnT). Indikacije za primenu četiri osnovne grupe lekova za srčanu slabost definisane su u skladu sa Obnovljenim preporukama Evropskog udruženja kardiologa iz 2023. godine (4). Ova terapija uključuje: 1) ACEI (npr. ramipril, kaptopril, enalapril, lizinopril) ili ARB (npr. valsartan, losartan, irbesartan) ili ARNI (sakubitril/valsartan), 2) BB (npr. bisoprolol, karvedilol, nebivolol, metoprolol-sukcinat), 3) MRA (spironolakton, eplerenon), i 4) SGLT2I (empagliflozin i dapagliflozin) (4,5). U skladu sa Preporukama, kao potencijalne kontraindikacije za primenu ovih lekova smatraju se sledeća stanja: a) ACEI ili ARB (raniji angioedem (za ACEI),

bilateralna renalna stenoza, simptomatska hipotenzija sa vrednostima sistolnog krvnog pritiska < 90 mmHg, hiperkalemija – serumski  $K^+$  > 5 mmol/L, bubrežna insuficijencija sa vrednostima serumskog kreatinina > 221  $\mu$ mol/L, alergija), ARNI (raniji angioedem, bilateralna renalna stenoza, simptomatska hipotenzija sa vrednostima sistolnog krvnog pritiska < 90 mmHg, hiperkalemija – serumski  $K^+$  > 5 mmol/L, bubrežna insuficijencija sa vrednostima eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, alergija); b) BB (bradikardija sa srčanom frekvencijom < 50/min, AV blok II ili III stepena, klinički ispoljena ishemija donjih ekstremiteta, teža forma astme, alergija), c) MRA (hiperkalemija – serumski  $K^+$  > 5 mmol/L, bubrežna insuficijencija sa vrednostima serumskog kreatinina > 221  $\mu$ mol/L, alergija, ginekomastija za spironolakton); i d) SGLT2I (eGFR < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, simptomatska hipotenzija sa vrednostima sistolnog krvnog pritiska < 95 mmHg, tip 1 dijabetesa, ranija ketoacidoza, ponavljane infekcije urinarnog trakta, alergije) (8). Za svakog bolesnika uključenog u istraživanje je, prema dostupnim podacima iz medicinske dokumentacije, procenjeno da li postoji neka od navedenih kontraindikacija za primenu lekova iz četiri osnovne grupe 1) ACEI/ARB/ARNI, 2) BB, 3) MRA i 4) SGLT2I. Kao ishod istraživanja je procenjen srednji procenat propisivanja na otpustu iz bolnice svake od navedene četiri grupe lekova (ACEI/ARB/ARNI, BB, MRA i SGLT2I) kod bolesnika bez kontraindikacija. Procenjeni su i klinički prediktori nepropisivanja četiri osnovne grupe lekova (ACEI/ARB/ARNI, BB, MRA i SGLT2I) kod bolesnika bez kontraindikacija.

### Statistička analiza

Baza podataka je formirana korišćenjem programa *Microsoft Office Excel*. Mere centralne tendencije za kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom za varijable sa normalnom distribucijom, odnosno kao medijana sa interkvartalnim opsegom kada ovaj uslov nije zadovoljen. Kategorijske varijable su prikazane kao apsolutni brojevi i procenti.

Propisivanje optimalne medikamentozne terapije je predstavljeno proporcijom (%) bolesnika kod kojih je lek propisan u odnosu na sve bolesnike bez kontraindikacije, kao i proporcijom (%) bolesnika kod kojih je lek propisan u odnosu na ukupnu studijsku populaciju.

Povezanost demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika (prikazanih u **tabeli 1** i **tabeli 2**) sa nepropisivanjem svake od četiri najvažnije grupe lekova ispitana je primenom univarijantne logističke regresione analize, u kojoj su demografske i kliničke varijable (odabrane u skladu sa kliničkim značajem) bile nezavisna obeležja posmatranja, a nepropisivanje lekova je bilo zavisno obeležje posmatranja. Nezavisni prediktori razvoja nepropisivanja lekova su potom utvrđeni tako što su varijable koje su u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi bile značajno povezane sa nepropisivanjem lekova ( $p < 0,05$ ) uključene u multivarijantnu regresionu analizu (metodom enter), a nezavisnim prediktorima su smatrane one varijable koje su ostale statistički značajno povezane sa nepropisivanjem lekova u multivarijantnoj regresionoj analizi ( $p < 0,05$ ).

Za sve analize je korišćen statistički softver *IBM SPSS Statistic* verzija 30, a statistička značajnost razlike je definisana nivoom verovatnoće  $p < 0,05$ .

## Rezultati

### Osnovne kliničke karakteristike

U istraživanje je uključeno 118 bolesnika. Kliničke karakteristike su prikazane u **tabeli 1**. Srednja starost bolesnika je bila 70,0 godina, a muškaraca je bilo 69 (58,5%). Prva epizoda (de novo) srčane slabosti registrovana je kod 21 bolesnika (17,8%), a većina bolesnika (82,2%) je i ranije imala epizode srčane slabosti. Srednja EF LK u celoj kohorti je bila  $40,5 \pm 14,1\%$ . Većinu studijske populacije su činili bolesnici sa HFrEF (52,5%), dok je bolesnika sa HFmrEF bilo 27 (22,9%) i sa HFpEF 29 (24,6%). Najčešći kardiovaskularni komorbiditeti su bili arterijska hipertenzija (74,6%), ishemijska bolest srca, bolesti srčanih zalista-ka (posebno mitralna i trikuspidna insuficijencija blagog i umerenog stepena), kao i atrijska fibrilacija, kao što je prikazano u tabeli 1. Najčešći nekardiovaskularni komorbiditeti su bili hiperlipoproteinemija (66,9%), hronična bubrežna insuficijencija (43,2%), dijabetes melitus (35,6%). Rezultati laboratorijskih analiza od značaja za ovo istraživanje prikazani su u **tabeli 2**.

### Kontraindikacije za primenu optimalne terapije za srčanu slabost

Bar jedna kontraindikacija za primenu bilo kog od četiri grupe lekova koji čine optimalnu terapiju srčane slabosti registrovana je kod ukupno 50 (42,3%) bolesnika. Neke od kontraindikacija su se preklapale (npr. povišene vrednosti kreatinina, snižena vrednost eGFR i hiperkalemija), a kod 32 (27,1%) bolesnika bilo je više od jedne kontraindikacije. Registrovane kontraindikacije u studijskoj populaciji navedene su u **tabeli 3**.

Od 118 uključenih bolesnika, kod 36 je postojala bar jedna kontraindikacija za primenu ACEI/ARB/ARNI (tabela 3). Od preostala 82 bolesnika bez kontraindikacija, kod 76 (92,7%) je primenjen jedan od lekova iz grupe ACEI/ARB/ARNI (**grafikon 1**). Čak je i kod bolesnika sa kontraindikacijama registrovana primena ovih lekova kod 10 bolesnika, tako da je u studijskoj grupi ukupno 86 (72,9% od ukupne populacije) bolesnika primalo ACEI/ARB/ARNI (**grafikon 1**).

Od 118 uključenih bolesnika, kod 27 je identifikovana bar jedna kontraindikacija za primenu BB (**tabela 3**). Od preostalih bolesnika ( $n = 91$ ), 72 je otpušteno sa propisanim BB (79,1%) (**grafikon 2**). Nijedan bolesnik sa kontraindikacijom nije otpušten sa BB, tako da je ukupan procenat onih koji primaju BB u odnosu na celu studijsku populaciju 61,0% (**grafikon 2**).

Od 118 bolesnika, 28 je imalo kontraindikaciju za MRA (**tabela 3**). Od preostalih 90 bolesnika, 73 je primalo MRA (81,1%) (**grafikon 3**). Čak i među bolesnicima sa kontraindikacijom za MRA, 8 bolesnika je otpušteno sa

**Tabela 1.** Kliničke karakteristike bolesnika u istraživanju

| Kliničke karakteristike bolesnika                                                                      | Vrednosti        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Muškarci, n (%)                                                                                        | 69 (58,5)        |
| Starost (godine)                                                                                       | 70,0 $\pm$ 12,9  |
| De novo srčana slabost, n (%)                                                                          | 21 (17,8)        |
| Dekompenzacija ranije hronične srčane slabosti, n (%)                                                  | 97 (82,2)        |
| Sistolni krvni pritisak pri kraju hospitalizacije (mm Hg)                                              | 128,6 $\pm$ 20,1 |
| Dijastolni krvni pritisak pri kraju hospitalizacije (mm Hg)                                            | 75,4 $\pm$ 10,5  |
| Srčana frekvencija pri kraju hospitalizacije (otkucaji/min)                                            | 86,5 $\pm$ 19,3  |
| EF LK (%)                                                                                              | 40,5 $\pm$ 14,1  |
| HFrEF, n (%)                                                                                           | 62 (52,5)        |
| HFmrEF, n (%)                                                                                          | 27 (22,9)        |
| HFpEF, n (%)                                                                                           | 29 (24,6)        |
| <b>Kardiovaskularni komorbiditeti</b>                                                                  |                  |
| Arterijska hipertenzija, n (%)                                                                         | 88 (74,6)        |
| Atrijska fibrilacija, n (%)                                                                            | 38 (32,2)        |
| Raniji infarkt miokarda, n (%)                                                                         | 18 (15,3)        |
| Ranija koronarna revaskularizacija (perkutana koronarna intervencija ili aortokoronarni bajpas), n (%) | 28 (23,7)        |
| Dilatativna kardiomiopatija, n (%)                                                                     | 6 (5,1)          |
| Hipertrofična kardiomiopatija, n (%)                                                                   | 0                |
| Aortna stenoza (blagog ili umerenog stepena), n (%)                                                    | 6 (5,1)          |
| Mitralna regurgitacija (blagog ili umerenog stepena), n (%)                                            | 71 (60,2)        |
| Trikuspidna regurgitacija (blagog ili umerenog stepena), n (%)                                         | 52 (44,1)        |
| Mehanička valvula, n (%)                                                                               | 8 (6,8)          |
| Raniji ICD, n (%)                                                                                      | 9 (7,6)          |
| Raniji CRT-P ili CRT-D, n (%)                                                                          | 6 (5,1)          |

ICD- implantabilni kardioverter defibrilator  
 CRT-P- kardijalna resinhronizaciona terapija - pejsmejker (resinhronizacioni pejsmejker)  
 CRT-D- kardijalna resinhronizaciona terapija - defibrilator (resinhronizacioni defibrilator)

**Tabela 2.** Rezultati laboratorijskih analiza

| <b>Laboratorijski nalazi pri kraju hospitalizacije</b> |                  |
|--------------------------------------------------------|------------------|
| Na (mmol/L)                                            | 138,8 $\pm$ 2,7  |
| Hiponatremija* (<135mmol/L)                            | 0                |
| K (mmol/L)                                             | 4,3 $\pm$ 0,6    |
| Urea (mmol/L)                                          | 8,0 $\pm$ 3,9    |
| Serumski kreatinin $\mu$ mol/L                         | 125,2 $\pm$ 44,8 |
| Serumski kreatinin > 221 $\mu$ mol/L                   | 17 (14,4)        |
| eGFR (ml/L/1,73 m <sup>2</sup> )                       | 53,2 $\pm$ 17,2  |
| eGFR < 30 ml/L/1,73 m <sup>2</sup>                     | 21 (17,8)        |
| eGFR < 20 ml/L/1,73 m <sup>2</sup>                     | 5 (4,2)          |

ovom terapijom, tako da je u studijskoj grupi ukupno 81 (68,6% od ukupne populacije) bolesnika primalo MRA (**grafikon 3**).

Od 118 bolesnika, 15 je imalo kontraindikaciju za primenu SGLT2I (**tabela 3**). Od preostala 103 bolesnika, 48 (46,7%) je otpušeno sa SGLT2I (**grafikon 4**). Ukupno, u studijskoj populaciji SGLT2I je primenjen kod 40,7% osoba (**grafikon 4**).

Sve četiri grupe lekova su primenjene kod 45 osoba (38,1% ukupne studijske populacije), tri grupe lekova kod 68 osoba (57,6%), dve grupe lekova kod 73 osobe (61,7%), a bar jedan lek kod 82 osobe (69,5%).

Klinički prediktori nepropisivanja optimalne medikamentozne terapije za srčanu slabost

Logističkom regresionom analizom su identifikovane kliničke karakteristike povezane sa neprimenjivanjem pojedinih grupa lekova koji čine optimalnu medikamentoznu terapiju srčane slabosti kod bolesnika bez

**Tabela 3.** Kontraindikacije za primenu optimalne medikamentozne terapije za srčanu slabost

| ACEI/ARB/ARNI ili MRA                                         | n (%)     |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| Hiperkalemija ( $K > 5,0$ mmol/L)                             | 11 (9,3)  |
| Serumski kreatinin $> 221$ $\mu$ mol/L                        | 17 (14,4) |
| eGFR $< 30$ mmol/L/1,73 m <sup>2</sup>                        | 21 (17,8) |
| Simptomatska hipotenzija                                      | 10 (8,5)  |
| Angioedem                                                     | 0         |
| Bilateralna renalna stenoza                                   | 0         |
| <b>Ukupno bolesnika sa kontraindikacijom za ACEi/ARB/ARNI</b> | <b>36</b> |
| <b>BB</b>                                                     |           |
| Bradikardija $< 50$ otkucaja/min                              | 7 (5,9)   |
| AV blok II stepena (tip 1)                                    | 1 (0,8)   |
| Astma                                                         | 10 (8,5)  |
| Simptomatska hipotenzija                                      | 10 (8,5)  |
| Kritična ishemija donjih ekstremiteta                         | 0         |
| Alergija                                                      | 0         |
| <b>Ukupno bolesnika sa kontraindikacijom za BB</b>            | <b>27</b> |
| <b>MRA</b>                                                    |           |
| Hiperkalemija ( $K > 5,0$ mmol/L)                             | 11 (9,3)  |
| Kreatinin $> 221$ $\mu$ mol/L                                 | 17 (14,4) |
| Ginekomastija                                                 | 0         |
| <b>Ukupno bolesnika sa kontraindikacijom za MRA</b>           | <b>28</b> |
| <b>SGLT2I</b>                                                 |           |
| eGFR $< 20$ mmol/L/1,73 m <sup>2</sup>                        | 5 (4,2)   |
| Simptomatska hipotenzija                                      | 10 (8,5)  |
| Tip 1 dijabetesa                                              | 0         |
| Ranija ketoacidoza                                            | 0         |
| Teške/ponavljane genitourinarne infekcije                     | 0         |
| <b>Ukupno bolesnika sa kontraindikacijom za SGLT2I</b>        | <b>15</b> |



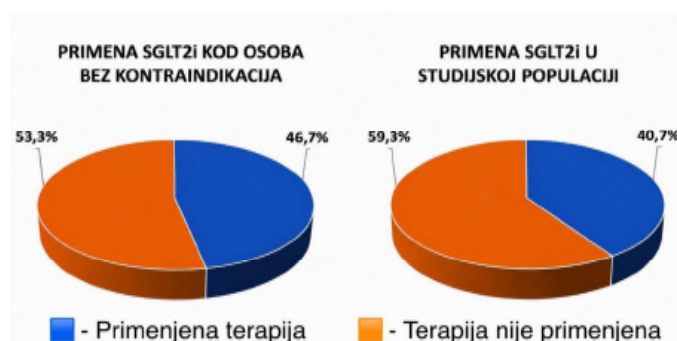
**Grafikon 1.** Procenat primene ACEi/ARB/ARNI kod bolesnika bez kontraindikacija i u celoj studijskoj populaciji



**Grafikon 2.** Procenat primene BB kod bolesnika bez kontraindikacija i u celoj studijskoj populaciji



**Grafikon 3.** Procenat primene MRA kod bolesnika bez kontraindikacija i u celoj studijskoj populaciji



**Grafikon 4.** Procenat primene SGLT2I kod bolesnika bez kontraindikacija i u celoj studijskoj populaciji

kontraindikacija (**tabela 4**). U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi su se, kao nezavisni prediktori nepropisivanja ACEI/ARB/ARNI, izdvojili de novo srčana slabost, niže vrednosti krvnog pritiska i hronična bubrežna slabost. Kao nezavisni prediktori nepropisivanja BB izdvojili su se starije životno doba, de novo srčana slabost i HFmrEF/HFpEF klinički tip srčane slabosti. Kao nezavisni prediktori nepropisivanja MRA izdvojili su se starije životno doba, HFmrEF/HFpEF i hronična bubrežna insuficijencija, a kao nezavisni prediktor nepropisivanja SGLT2I izdvojila se samo hronična bubrežna insuficijencija (**tabela 4**).

## Diskusija

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je implementacija optimalne terapije za srčanu slabost nakon hospitalizacije bolesnika nepotpuna. Najviši stepen implementacije je registrovan za ACE/ARB/ARNI, koji su primenjeni kod 92,7% bolesnika bez kontraindikacija, nešto je niža implementacija BB (kod 79,1% bolesnika bez kontraindikacija) i MRA (61,7% bolesnika bez kontraindikacija). Najniži stepen implementacije je registrovan za SGLT2I – svega 46,7% bolesnika bez kontraindikacija. U celoj studijskoj populaciji, implementacija sve četiri grupe lekova koji su savetovani u Evropskim preporukama ostvarena je kod 38,1% bolesnika (4).

Dosadašnja istraživanja su pretežno bila posvećena

primeni optimalne medikamentozne terapije kod bolesnika sa HFrEF, dok je optimalni pristup lečenju HFmrEF i HFpEF doskora bio nepoznat. Međutim, 2022. godine je objavljena studija STRONG-HF, koja je pokazala da kod svih bolesnika koji su hospitalno lečeni od srčane insuficijencije (HFrEF; HFmrEF i HFpEF) može da se ostvari značajno sniženje rizika od rehospitalizacije i mortaliteta nakon 6 meseci ukoliko se tokom bolničkog lečenja započne sa primenom ACEI/ARB/ARNI, BB i MRA i nastavi sa brzom titracijom ove terapije u narednih 6 nedelja (3). Rezultati ovog istraživanja, kao i pozitivni rezultati kliničkih studija u kojima je primena SGLT2I ispitana kod osoba sa akutnom srčanom insuficijencijom HFmrEF i HFpEF kliničkog tipa (5,10), daju osnov da se sve četiri grupe lekova smatraju značajnim za poboljšanje ishoda lečenja bolesnika nakon hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (4). Međutim, za sada podaci o optimalnom pristupu lečenju bolesnika sa svim kliničkim oblicima srčane slabosti, uključujući HFpEF i HFmrEF nedostaju u kliničkoj praksi (11) i naše istraživanje pruža novi uvid u realni pristup lečenju.

U ovom istraživanju posebno su analizirane objektivne kontraindikacije za primenu savremene terapije (8) i utvrđeno je da su najčešće kontraindikacije za primenu ACEI/ARB/ARNI oslabljena bubrežna funkcija, hiperkalemija i simptomatska hipotenzija. Za primenu MRA najčešće kontraindikacije su hiperkalemija i

**Tabela 4.** Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza povezanosti kliničkih karakteristika i izostanka primene optimalne medikamentozne terapije srčane slabosti

| Prediktor                                                 | Univarijantna regresiona analiza |            | Multivarijantna regresiona analiza |                   |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|------------|------------------------------------|-------------------|
|                                                           | OR (95% CI)                      | P-vrednost | OR (95% CI)                        | P-vrednost        |
| <b>ACEI/ARB/ARNI</b>                                      |                                  |            |                                    |                   |
| De novo srčana slabost n (%)                              | 2,11 (1,11-4,86)                 | 0,001      | 2,08 (1,22-3,88)                   | <b>0,011</b>      |
| Sistolni krvni pritisak pri kraju hospitalizacije (mm Hg) | 0,67 (0,38-0,97)                 | < 0,001    | 0,68 (0,39-0,95)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Aortna stenoza                                            | 1,24 (1,12-3,21)                 | 0,036      | 1,21 (0,93-2,99)                   | 0,115             |
| Dijabetes melitus                                         | 1,12 (1,09-3,31)                 | 0,044      | 1,10 (0,86-1,89)                   | 0,223             |
| Hronična bubrežna insuficijencija                         | 2,38 (2,01-3,87)                 | < 0,001    | 2,40 (2,10-3,77)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>BB</b>                                                 |                                  |            |                                    |                   |
| Starost (godine)                                          | 1,09 (1,03-1,21)                 | < 0,001    | 1,10 (1,04-1,18)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Srčana frekvencija                                        | 0,89 (0,76-0,97)                 | 0,048      | 0,93 (0,78-1,23)                   | 0,665             |
| De novo srčana slabost n (%)                              | 1,56 (1,21-3,21)                 | 0,008      | 1,48 (1,15-2,89)                   | <b>0,008</b>      |
| HFmrEF/HFpEF                                              | 2,28 (1,45-4,21)                 | < 0,001    | 2,25 (1,55-4,00)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Dijabetes melitus                                         | 1,13 (1,04-2,81)                 | 0,039      | 1,13 (0,99-2,76)                   | 0,119             |
| <b>MRA</b>                                                |                                  |            |                                    |                   |
| Starost                                                   | 1,11 (1,04-1,19)                 | < 0,001    | 1,11 (1,03-1,16)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| HFmrEF/HFpEF                                              | 3,46 (2,49-6,32)                 | < 0,001    | 3,45 (2,51-5,67)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Hronična bubrežna insuficijencija                         | 2,56 (2,34-3,17)                 | < 0,001    | 2,58 (2,36-3,08)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>SGLT2I</b>                                             |                                  |            |                                    |                   |
| Starost                                                   | 1,08 (1,01-1,20)                 | 0,021      | 1,08 (0,96-1,17)                   | 0,068             |
| HFmrEF/HFpEF                                              | 1,31 (1,14-3,19)                 | 0,031      | 1,29 (0,98-3,44)                   | 0,138             |
| Hronična bubrežna insuficijencija                         | 1,56 (1,14-3,07)                 | < 0,001    | 1,56 (1,16-3,00)                   | <b>0,007</b>      |

bubrežna insuficijencija, dok ginekomastija nije registrovana. Kontraindikacije za primenu BB najčešće su bile bradikardija, astma i simptomatska hipotenzija, a za SGLT2I su kao kontraindikacije identifikovane značajno oslabljena bubrežna funkcija i simptomatska hipotenzija.

Pored toga, ispitani su i klinički faktori koji su kod osoba bez kontraindikacija povezani sa nepropisivanjem ključnih grupa lekova za srčanu slabost. Pokazano je da je primena lekova manje verovatna kod osoba starijeg životnog doba, posebno kada su u pitanju BB i MRA, a za SGLT2I je uočena tendencija ka manjem propisivanju kod starijih. Kod osoba sa de novo srčanom slabošću primena ACEI/ARB/ARNI i BB bila je manje verovatna nego kod osoba sa dekompenzacijom hronične srčane slabosti. Slični rezultati su pokazani i u ranijim istraživanjima, a razlozi za nepropisivanje terapije kod bolesnika sa novootkrivenom srčanom insuficijencijom nisu do kraja razjašnjeni i dovode se u vezu sa kliničkom inercijom ili poimanjem višeg rizika kod osoba koje prethodno nisu bile lečene od srčane slabosti (12). Za primenu BB i MRA je pokazano da je verovatnoća primene niža kod osoba koje imaju HFmrEF ili HFpEF, što može da se tumači stavom iz ranijih preporuka da ove grupe lekova nisu indikovane kod bolesnika sa blago sniženom ili očuvanom ejekcionom frakcijom. Hronična bubrežna insuficijencija se izdvojila kao najčešći i najvažniji faktor povezan sa manjom verovatnoćom propisivanja ACEI/ARB/ARNI, MRA i SGLT2I. Ovo istraživanje je pokazalo da je najniži stepen implementacije ostvaren za SGLT2I i pored toga što imaju široko indikaciono područje u srčanoj i bubrežnoj insuficijenciji i tipu 2 dijabetesa. Moguće je da tome doprinosi činjenica da ovi lekovi nisu pokriveni naknadom troškova iz Fonda zdravstvenog osiguranja, osim kod određenih bolesnika sa tipom 2 dijabetesa. Rezultati našeg istraživanja su konzistentni sa rezultatima ranijih studija (13-17). U više studija je pokazano da su starije životno doba, teži stepen srčane slabosti i različiti komorbiditeti, a posebno niži krvni pritisak, dijabetes i bubrežna insuficijencija, takođe potvrđeni kao važni prediktori nepropisivanja optimalne terapije za srčanu slabost (7, 16, 18). Posebno je značajno da je nepropisivanje optimalne terapije za srčanu slabost u brojnim studijama povezano sa značajno višim rizikom od ponovne hospitalizacije i mortaliteta (14, 16, 17).

### Ograničenja studije

Najvažnija ograničenja ove studije se odnose na mali broj uključenih bolesnika, unicentrični karakter istraživanja i to što nisu zasebno analizirani parametri za svaki fenotip srčane slabosti u odnosu na EF leve komore (HFrEF, HFmrEF, HFpEF). Pored toga, kontraindikacije za primenu lekova su definisane na osnovu postojeće medicinske dokumentacije i moguće je da nisu sagledani svi razlozi za neprimenjivanje određenih grupa lekova. Ovo istraživanje, takođe, nije specifično ispitivalo druge razloge za neprimenjivanje lekova (npr. socioekonomski razlozi, intolerancija, nedostatak finansijskih mogućnosti za kupovinu lekova, npr SGLT2I i dr.) koji bi mogli biti značajni za implementaciju terapije.

## Zaključak

Ovo istraživanje je pokazalo da je kod osoba koje su otpuštene nakon bolničkog lečenja zbog srčane slabosti implementacija optimalne terapije nepotpuna. Najviši stepen implementacije je postignut za ACEI/ARB/ARNI, nešto je niža implementacija BB i MRA, a najlošija je implementacija SGLT2I, koji su primenjeni kod manje od polovine studijske populacije. Potrebne su dalje mere institucionalnog poboljšanja primene Preporuka i edukacije zdravstvenih radnika kako bi se postigla potpunija primena najvažnijih grupa lekova za srčanu slabost.

## Literatura

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1):7-11.
2. Koh HB, Quah WJ, Raja Shariff REF, Beh TY, Ong SH, Tey YS, et al. Predictors of in-hospital mortality due to heart failure hospitalisation and trends of guideline-directed medical therapy usage. *Eur Heart J.* 2022; 43(2):ehac544.1074.
3. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022; 400(10367):1938-52.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2023; 44(37):3627-39.
5. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28(3):568-74.
6. Metra M, Adamo M, Tomasoni D, Mebazaa A, Bayes-Genis A, Abdelhamid M, et al. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25(7):1115-31.
7. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(4):351-66.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36):3599-726.
9. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(8):1315-41.
10. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80(14):1302-10.
11. Inciardi RM, Vaduganathan M, Lombardi CM, Gussago C, Agostoni P, Ameri P, et al. OPTImal PHARMacological therapy for patients with heart failure: Rationale and design of the OPTIPHARM-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2024; 26(8):1707-14.
12. Khatib M, Parwani P, Abbas M, Ali H, Lozano PM, Thadani U, et al. Utilization of guideline-directed medical therapy in patients with de novo heart failure with reduced ejection fraction: A Veterans Affairs study. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9(6):3065-9.

13. Zhang Z, Wang C, Tu T, Lin Q, Zhou J, Huang Y, et al. Advancing Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure: Overcoming Challenges and Maximizing Benefits. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2024; 24(3):329-42.
14. Margolin E, Huynh T, Brann A, Greenberg B. Determinants of Guideline-Directed Medical Therapy Implementation During Heart Failure Hospitalization. *JACC Adv*. 2024; 3(7):100818.
15. Swat SA, Xu H, Allen LA, Greene SJ, DeVore AD, Matsouaka RA, et al. Opportunities and Achievement of Medication Initiation Among Inpatients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023; 11(8 Pt 1):918-29.
16. Tomasoni D, Pagnesi M, Colombo G, Chiarito M, Stolfo D, Baldetti L, et al. Guideline-directed medical therapy in severe heart failure with reduced ejection fraction: An analysis from the HELP-HF registry. *Eur J Heart Fail*. 2024; 26(2):327-37.
17. Greene SJ, Tan X, Yeh YC, Bernauer M, Zaidi O, Yang M, et al. Factors associated with non-use and sub-target dosing of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2022; 27(3):741-53.
18. Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, DeVore AD, Kavati A, Sikirica S, et al. Contemporary Treatment Patterns and Clinical Outcomes of Comorbid Diabetes Mellitus and HFrEF: The CHAMP-HF Registry. *JACC: Heart Fail*. 2020; 8(6):469-80.