

Liječenje kroničnoga zatajivanja srca s posebnim osvrtom na nove lijekove

Aleksandar Knežević

Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar
Sveučilište u Zadru

SAŽETAK Glavni su ciljevi terapije zatajivanja srca kliničko poboljšanje, odnosno smanjenje simptoma zatajivanja te produljenje života bolesnika uz nižu stopu hospitalizacija. Liječenje kroničnoga zatajivanja srca sastoji se od nefarmakoloških, farmakoloških i invazivnih postupaka, od kojih prvi uključuju korekciju čimbenika koji su doveli do zatajivanja srca, redukciju tjelesne mase u pretilih osoba, odgovarajuću tjelesnu aktivnost, korekciju valvularnih grešaka, koronarne bolesti srca, hipertenzije, aritmija, anemije i drugih komplikacija. Farmakološka terapija sastoji se od primjene lijekova koji primarno smanjuju simptome zatajivanja (digitalis, diuretici) te onih koji dovode do duljeg i kvalitetnijeg preživljenja bolesnika (β -blokatori, vazodilatatori, antagonisti aldosterona). Invazivna terapija zatajivanja srca sastoji se od primjene elektrostimulatora srca, posebno resinkronizacijskih, implantabilnih kardioverter-defibrilatora te u posljednjoj fazi, uređaja koji potpomažu rad klijetki, kao most prema transplantaciji srca kojoj se pribjegava kad su ostale terapijske mogućnosti iscrpljene. Dok je liječenje kroničnoga zatajivanja srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (EF) relativno dobro ispitano i zasnovano na kontroliranim kliničkim studijama, liječenje zatajivanja srca s održanim EF-om mnogo je slabije ispitivano i uglavnom je iskustveno. Nedavno su objavljeni rezultati kliničkog ispitivanja novoga lijeka LCZ696 u komparaciji sa standardnom dozom enalapрила, a koji upućuju na superiornost toga lijeka te otvara nove mogućnosti u liječenju kroničnoga zatajivanja srca.

KLJUČNE RIJEČI kronično zatajivanje srca, nefarmakološke mjere, farmakološko liječenje, invazivno liječenje

Zatajivanje srca čest je klinički sindrom koji je posljednji stadij brojnih bolesti srca. Ono nastaje kao posljedica strukturnih ili funkcionalnih bolesti srca koje ga ometaju u istiskivanju ili punjenju krvlju. Dva temeljna mehanizma dovode do smanjena udarnog volumena srca te posljedičnog zatajivanja, a to su sistolička i dijastolička disfunkcija.

Glavni ciljevi terapije zatajivanja srca jesu: kliničko poboljšanje, odnosno smanjenje simptoma zatajivanja te produljenje života bolesnika uz nižu stopu hospitalizacija.

Liječenje kroničnoga zatajivanja srca sastoji se od nefarmakoloških, farmakoloških i invazivnih postupaka, a uključuju sljedeće^{1,2}:

- nefarmakološki postupci – korekcija čimbenika koji su uzrokovali zatajivanje srca: regulacija funkcije štitnjače, infekcija, dijete (npr. smanjenje soli i alkohola u prehrani), redukcija tjelesne mase u pretilih osoba, odgovarajuća tjelesna aktivnost, korekcija valvularnih grešaka, koronarne bolesti srca, hipertenzije, aritmija, anemije itd.;
- farmakološka terapija – primjena lijekova koji primarno smanjuju simptome zatajivanja (digitalis, diuretici) te onih koji dovode do duljeg i kvalitetnijeg preživljenja bolesnika (β -blokatori, vazodilatatori, antagonisti aldosterona);

- invazivna terapija zatajivanja srca – primjena elektrostimulatora srca, posebno resinkronizacijskih, implantabilnih kardioverter-defibrilatora te u posljednjoj fazi, uređaja koji potpomažu rad klijetki, kao most prema transplantaciji srca kojoj se pribjegava kad su ostale terapijske mogućnosti iscrpljene.

NEFARMAKOLOŠKE MJERE I KOREKCIJA ČIMBENIKA KOJI SU UZROKOVALI ZATAJIVANJE SRCA

Bolesnici s kroničnim zatajivanjem srca imaju korist od provođenja općih mjera: redukcije unosa soli na 2–3 grama na dan, redukcije unosa tekućine na 2 litre na dan, posebno u onih s hiponatrijemijom ($\text{Na} < 130 \text{ mEq/dL}$) te onih u kojih je kontrola volumena, unatoč restrikciji soli i visokim dozama diuretika teška, uz redovitu aerobnu tjelesnu aktivnost prilagođenu mogućnostima bolesnika.

Kako je uzrok zatajivanja srca u dvije trećine bolesnika ishemijska bolest srca, to svi oni trebaju biti u tom smislu obrađeni, a koronarna bolest treba biti liječena, odnosno ako je moguće, treba biti provedena revaskularizacija bilo perkutanom intervencijom ili kardiokirurški, pogotovo u bolesnika s pectoralnom anginom.

Brojni bolesnici sa zatajivanjem srca imaju fibrilaciju atriya i ta dva stanja međusobno utječu jedno na drugo. U AFFIRM-studiji nije bilo razlike u ishodima (kardiovaskularni mortalitet, moždani udar, pogoršanje simptoma zatajivanja srca) između bolesnika koji su bili u sinusnom ritmu uz amiodaron te onih kojima je samo kontrolirana frekvencija srca, ali su svi uzimali antikoagulans.³

Novija ispitivanja u kojima je ispitivan učinak radiofrekventne ablacije fibrilacije atriya te postizanja sinusnoga ritma u bolesnika sa zatajivanjem srca, dala su kontroverzne rezultate, premda je trend ipak pozitivan u korist te metode.⁴

Valvularna bolest srca primarni je uzrok zatajivanja srca u oko 1/8 bolesnika, ali valvularna je disfunkcija također i posljedica zatajivanja srca. Tako je određeni stupanj mitralne ili trikuspidalne insuficijencije prisutan u gotovo svih bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom. Valvularna bolest mijenja hemodinamiku u klijetkama srca te pogoršava funkciju srca bez obzira na to je li primarna ili sekundarna. Kirurška korekcija (kad je indicirana i moguća) dovodi do poboljšanja rada srca i smanjenja simptoma zatajivanja.¹

Ima mnoštvo drugih bolesti i stanja koja uzrokuju zatajivanja srca, a čijom korekcijom možemo poboljšati rad srca. To uključuje: smanjenje ili prestanak uporabe alkohola, kokaina, korekcija „sleep“ apneje, korekcija nutricijskih deficita, liječenje miokarditisa, hemokromatoze, sarkoidoze, bolesti štitnjače, dijabetesa, autoimunskih bolesti.^{1,2}

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE KRONIČNOGA ZATAJIVANJA SRCA

Glavni je cilj farmakoterapije smanjenje simptoma (uključujući i rizik hospitalizacije), prevencija komplikacija, usporenje pogoršanja ili oporavljanje funkcije miokarda te smanjenje mortaliteta, odnosno produljivanje života bolesnika. Dok je početni cilj farmakoterapije smanjenje simptoma, njezina adekvatna primjena uz prilagođavanje doza lijekova do maksimalnih koje bolesnik podnosi, dovodi do maksimalne kliničke koristi, a to je produljenje života bolesnika uz minimum komplikacija.

Do poboljšanja u kliničkoj slici dovode: diuretici, β -blokatori, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) i digoksin. Produljivanje života bolesnika dokazano je pri liječenju: diureticima, β -blokatorima, ACE-inhibitorima, ARB-om, hidralazinom s nitratima i antagonistima aldosterona.

β -blokatori. To su lijekovi koji inhibicijom simpatičke aktivnosti dovode do neurohormonalne modifikacije, poboljšanja istisne frakcije lijeve klijetke, prevencije aritmija i, posljedično, iznenadne smrti te kontrole frekvencije srca.

U liječenju zatajivanja srca primjenjuju se neselektivni β -blokator i α -blokator karvedilol te selektivni β -blokatori: bisoprolol, metoprolol-sukcinat i nebivolol.

Karvedilol u ciljnoj dozi od 2×25 mg ima dokazanu redukciju mortaliteta u bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom lijeve klijetke.

Bisoprolol je visokoselektivni β_1 -blokator koji u ciljnoj dozi od 10 mg, također smanjuje mortalitet u bolesnika s reduciranom ejskijskom frakcijom (EF), a isti učinak ima i metoprolol-sukcinat u ciljnoj dozi od 200 mg koji je selektivni β_1 -blokator u manjim dozama, ali tu selektivnost gubi u većim dozama.

Nebivolol još jedan selektivni β_1 -blokator, u ciljnoj dozi od 10 mg ima dokazani učinak u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca starijih od 70 godina.

Premda i drugi β -blokatori mogu biti učinkoviti u liječenju zatajivanja srca, njihove ciljne doze nisu provjerene u kliničkim ispitivanjima pa ih ne primjenjujemo u toj indikaciji.

Pri uvođenju β -blokatora u liječenje bolesnici ne smiju imati znakove retencije tekućine te neposredno prije biti liječeni intravenskim inotropnim lijekovima. Počinje se s vrlo malim početnim dozama (karvedilol $2 \times 3,125$ mg, metoprolol-sukcinat 12,5 mg i bisoprolol 1,25 mg), koje se u dvotjednim razmacima povećavaju do ciljne doze, odnosno do one doze koju bolesnik može tolerirati. Također, treba znati da prvih 4 do 10 tjedana liječenja može doći do pogoršanja simptoma zatajivanja srca, a tek se nakon toga primjećuje kliničko poboljšanje.⁵

ACE-inhibitori. ACE-inhibitori sprečavaju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II (snažni vazokonstriktor), povećavaju razinu renina u plazmi, što na kraju dovodi i do manje sekrecije aldosterona. Također, smanjuju gubitak kalija u distalnim tubulima bubrega. Njihova uporaba u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca povećava preživljenje, smanjuje simptome i smanjuje broj hospitalizacija.⁶

Premda vjerojatno svi ACE-inhibitori imaju isti učinak u liječenju kroničnoga zatajivanja srca, preporuka je primjenjivati one čije su ciljne doze ispitane u velikim kliničkim ispitivanjima.

To su: kaptopril u dozi od 3×50 mg, enalapril 2×20 mg, lizinopril 40 mg, ramipril 2×5 mg, kvinapril 40 mg. Ako bolesnici ne podnose tako visoke doze, onda im se mogu primjenjivati niže doze tih lijekova koje su se također pokazale učinkovitima u kliničkim ispitivanjima (kaptopril 3×25 mg, enalapril 2×10 mg, lizinopril i kvinapril 10 mg), a mnogi autori zapravo smatraju da i nema velike razlike u učinkovitosti između velikih i malih doza ACE-inhibitora.^{1,2}

Blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blockers* - ARB). Blokatori angiotenzinskih receptora blokiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) kompetitivnom inhibicijom AT1-receptora te na taj način smanjuju tlačno opterećenje srca i sprečavaju remodeliranje lijeve klijetke. Ne povećavaju razinu bradikinina tako da manje no ACE-inhibitori izazivaju kašalj i angioedeme. Njihova primjena povećava preživljenje bolesnika i smanjuje broj hospitalizacija, ali u tome nisu bolji od ACE-inhibitora. Primjenjuju se u bolesnika koji ne toleriraju ACE-inhibitore, odnosno u onih koji su već bili na toj terapiji prije dijagnoze zatajivanja srca (npr. zbog hipertenzije).

U liječenju kroničnoga zatajivanja srca primjenjuju se: losartan (nema dokaza o povećanju preživljenja

TABLICA 1. Dokazana korist od pridržavanja smjernica pri liječenju kroničnoga zatajivanja srca			
Preporučena terapija	Relativna redukcija rizika u kliničkim ispitivanjima (%)	Broj bolesnika koji treba liječiti za redukciju mortaliteta	Relativna redukcija rizika u meta-analizama
ACE-inhibitori i ARB	17	77	20%
β-blokatori (karvedilol, bisoprolol, metoprolol-sukcinat)	34	28	31%
Anatagonisti aldosterona	30	18	25%
Hidralazin plus nitrat	43	21	nije primjenjivo
CRT	36	24	29/22%
ICD	23	70	26%

Izvor: Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. *Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality.* Am Heart J 2011;161:1024.

bolesnika), valsartan (u dozi od 2×160 mg povećava preživljenje) te kandesartan (u ciljnoj dozi od 32 mg, također povećava preživljenje).⁷

Diuretici. Retencija natrija i vode dovodi do kongestije u plućima i periferiji. Diuretici su ključni lijekovi u kontroli simptoma zatajivanja srca. Smanjenje simptoma zatajivanja nastupa u satima ili danima od početka njihove primjene, za razliku od β-blokatora ili ACE-inhibitora, kad na vidljivo poboljšanje treba čekati tjednima, pa i mjesecima.

Glavni je cilj liječenja diureticima eliminirati značeve retencije tekućine, kao što su povećani jugularni venski tlak ili periferni edemi. Njihova odgovarajuća primjena olakšava učinak drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju kroničnoga zatajivanja srca. Primjena niskih doza dovodi do retencije tekućine koja može otežati učinak ARB-a i ACE-inhibitora, dok će primjena β-blokatora dovesti do manifestne dekompenzacije. Pri primjeni neodgovarajuće visokih doza dolazi do smanjenja cirkulirajućeg volumena s posljedičnom hipotenzijom i renalnim zatajivanjem.

Prvu liniju diuretičke terapije čine tzv. diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid i bumetanid) u najmanjoj učinkovitoj dozi, koja se onda prilagođuje ovisno o diurezi i bubrežnoj funkciji. Oni djeluju u uzlaznom dijelu Henleove petlje, gdje povećavaju izlučivanje vode smanjujući reapsorpciju natrija i klorida. Doze su im: furosemid 20–200 mg, torasemid 10–100 mg i bumetanid 0,5–5 mg.

Ako se retencija tekućine ne može kontrolirati diureticima Henleove petlje, u liječenje se uvode tiazidni diuretici, kao što su hidroklorotiazid i klortalidon. Oni inhibiraju reapsorpciju natrija i klorida u dilucijskom segmentu tubula. Također povećavaju izlučivanje kalija i bikarbonata, dok smanjuju izlučivanje kalcija i mokraćne kiseline.

U zajedničkoj primjeni s diureticima Henleove petlje povećavaju diurezu, ali pri tomu povećavaju mogućnost: hipovolemije, hipokalijemije, hipomagnezijemije i hiponatrijemije, što treba pažljivo pratiti.⁸

Antagonisti aldosterona. Antagonisti aldosterona slabi su diuretici koji smanjuju mortalitet i rizik izne-

nadne smrti u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca blokirajući učinke aldosterona, što dovodi do smanjenja miokardne i vaskularne inflamacije i produkcije kolagena. Posljedica toga je: prevencija apoptoze, smanjena stimulacija RAAS-sustava i simpatikusa te stabilizacija stanične membrane miokarda, što djeluje antiaritmično.

Preporučuju se bolesnicima s umjereno teškim i teškim zatajivanjem srca i reduciranom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, a kojima moraju biti pažljivo praćene bubrežna funkcija i razina kalija u plazmi.

Tu spadaju spironolakton i epleronon. Spironolakton blokira učinak aldosterona u distalnom tubulu, što dovodi do pojačanog izlučivanja vode uz istodobnu retenciju kalija i hidrogena. Isti učinak ima i epleronon, ali zbog selektivnog vezanja na mineralokortikoidni receptor nema endokrine nuspojave spironolaktona koji se, uz to veže i na androgenske i progesteronske receptore. U liječenju zatajivanja srca daju se u dozama od 25–50 mg.^{9,10}

Inotropna sredstva. Inotropni se lijekovi primjenjuju za povećanje kontraktilnosti miokarda. Intraveniski se primjenjuju u bolesnika s izraženim simptomima malog istisnog volumena srca (retencija tekućine uz znakove hipoperfuzije organa). Primjenjuju se isključivo u bolnici i to kratko.

Dopamin je prirodni katekolamin koji je prekursor noradrenalina. Stimulira adrenergične i dopaminergične receptore. Hemodinamički je učinak ovisan o dozi. Male doze izazivaju dilataciju bubrežne i splanhične vaskulature, što dovodi do veće diureze. Srednje doze povećavaju kontraktilnost i frekvenciju srca, dok visoke doze uzrokuju vazokonstrikciju.

Dobutamin je agonist β-receptora, povećava inotropiju i kronotropiju srca, a smanjuje tlačno opterećenje, što u konačnici dovodi do bolje perfuzije organa. Uzrokuje vazodilataciju i povećanu inotropiju srca. Pri primjeni dobutamina potrebno je pažljivo pratiti hemodinamiku bolesnika.^{1,2}

Digoksin je kardijalni glikozid s inotropnim učinkom. On izravno djeluje na srčani mišić te povećava sistoličku kontrakciju srca pa time smanjuje simptome zatajivanja. Premda ne dovodi do produžena preživljenja bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, njegova

uporaba dovodi do manje hospitalizacija. U subanalizi DIG-studije bolesnici koji su imali koncentraciju lijeka u serumu 0,5–0,9 ng/mL imali su povećano preživljenje u odnosu na placebo, dok su oni s koncentracijom >1,2 ng/mL imali veći mortalitet. Primjenjuje se i u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i atrijskom fibrilacijom za kontrolu frekvencije srca.

Uvodi se u liječenje ako unatoč optimalnom liječenju (β -bloktor, inhibitor RAAS-a, diuretik) bolesnik i dalje ima simptome zatajivanja srca, a njegova bi koncentracija u krvi trebala biti 0,5–0,8 ng/mL.^{11,12}

Ostali lijekovi koji se primjenjuju u liječenju kroničnoga zatajivanja srca. U bolesnika crne rase koji zbog niske razine renina u krvi loše reagiraju na inhibitore RAAS-a dobrom se pokazala kombinacija dvaju vazodilatora, hidralazina (pretežno učinak na arterije) i izosorbid-dinitrata (učinak na vene i arterije) u dozi od 20/37,5 mg sa smanjenjem mortaliteta od 43% i hospitalizacije za 39% uz istodobno smanjenje simptoma zatajivanja srca.¹³

Ivabradin, lijek koji inhibira ionske kanale u sinu snome čvoru te time smanjuje frekvenciju srca (ali samo u bolesnika koji su u sinusnome ritmu) ispitan je u SHIFT-studiji o kroničnome zatajivanju srca. Glavni je kriterij za uključivanje bila frekvencija srca >70 min te EF \leq 35%, uz optimalnu dozu β -blokatora (svega 26% ispitanika). Apsolutna redukcija kombiniranog ishoda liječenja (kardiovaskularni mortalitet plus hospitalizacija) bila je 4,2% uz ublažavanje simptoma, ali i znatnu bradikardiju kao nuspojavu u 3% bolesnika.¹⁴

Premda su prve studije pokazale loš učinak kalcijevih antagonista u liječenju zatajivanja srca, kasnija ispitivanja urađena s vazoselektivnim blokatorima (amlodipin, felodipin) pokazala su njihov neutralni učinak na mortalitet pa se mogu davati, ako su indicirani, u pridruženim bolestima (hipertenzija, pektoralna angina).^{1,2}

Povoljan učinak na mortalitet i smanjenje hospitalizacije ima primjena omega-3 masnih kiselina (PUFA)15, dok to nije dokazano za statine, izravne inhibitore renina i oralne antikoagulanse. Lijekovi koje bi trebalo izbjegavati u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca jesu: antidiabetici glitazoni, većina kalcijevih antagonista (osim amlodipina i felodipina), nesteroidni antireumatici kao i trojna kombinacija inhibitora RAAS-a.^{1,2}

INVAZIVNO LIJEČENJE KRONIČNOGA ZATAJIVANJA SRCA

Kada korekcija čimbenika koji su uzrokovali zatajivanje srca, nefarmakološke i farmakološke mjere liječenja više ne daju učinka, pribjegava se mjerama invazivnoga liječenja. To su: elektrofiziološke intervencije te implantacija uređaja koji potpomažu rad lijeve klijetke.

Elektrofiziološke intervencije. Elektrofiziološke intervencije jesu: ugradnja elektrostimulatora, resinkronizacijskih elektrostimulatora i kardioverter-defibrilatora.

Ako nema znakova simptomatske bradikardije ili AV-bloka, stimuliranje samo desnoga ventrikula se ne preporučuje jer pogoršava simptome zatajivanja srca.

Održavanje normalne kronotropije i AV-sinkronizacija važni su za bolesnike s kroničnim zatajivanjem srca. Implantacija resinkronizacijskih elektrostimulatora preporučuje se u bolesnika koji imaju indikaciju za stalnu elektrostimulaciju (npr. onih s već ugrađenim *pacemakerom*) i NYHA III–IV simptomima, onima s EF-om manjim od 35%, unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji te onima kojima treba stimulacija desnoga ventrikula. Također je indicirano resinkronizacijsko liječenje u bolesnika s NYHA II klasom i blokom lijeve grane većim od ili jednakim 150 ms.^{16,17}

U travnju 2014. godine. FDA je odobrila primjenu serije biventrikularnih elektrostimulatora srca (s defibrilatorom ili bez defibrilatora) za bolesnike s blažim simptomima zatajivanja srca i AV-blokom. Odobrenje je bazirano na studiji 691 bolesnika s NYHA I–III simptomima zatajivanja srca i EF-om manjim od 50%, u kojih je biventrikularna elektrostimulacija srca smanjila ukupni mortalitet za 26%, smanjila potrebu za urgentnim postupkom te poboljšala funkciju lijeve klijetke za 15%.¹⁸

Iznenadna smrt je 5–10 puta veća u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca nego u općoj populaciji. Implantacija kardioverter-defibrilatora (ICD) dovodi do znatnoga pada mortaliteta od iznenadne smrti u tih bolesnika (za 25%) tako da se implantacija ICD-a preporučuje u praktično svih bolesnika s EF-om manjim od 35% i očekivanim trajanjem života duljim od godine dana.^{19,20}

Uređaji koji pomažu klijetkama. Ti su uređaji posljednja faza liječenja kroničnoga zatajivanja srca kad su iscrpljene dotadašnje mjere, a prije transplantacije srca. Postoje uređaji koji pomažu rad lijeve klijetke, desne klijetke i obiju klijetki. Premda se najčešće primjenjuju za premoštenje do transplantacije srca, u bolesnika u kojih transplantacija nije moguća, mogu biti i trajni zahvat.

U REMATCH-studiji (koja je rađena s jednim od prvih uređaja) stopa proživljenja bolesnika na optimalnoj medikamentnoj terapiji bila je prve godine 25%, a druge 8%, dok je u bolesnika liječenih uređajem za potporu radu lijeve klijetke ta stopa preživljenja bila 52 i 23%.²¹

Uređaji novije generacije imaju bolje rezultate, tako da je stopa jednogodišnjega preživljenja i do 74%.^{22,23} Naravno ti uređaji imaju i brojne nuspojave, kao što su: krvarenje, infekcije, moždani udar, a otvaraju se i nova moralna i etička pitanja oko njihove uporabe.

LIJEČENJE KRONIČNOGA ZATAJIVANJA SRCA S ODRŽANOM SISTOLIČKOM FUNKCIJOM LIJEVE KLIJETKE

Kliničke su studije u tom entitetu malobrojne, tako da su preporuke za liječenje uglavnom iskustvene. Kontrola krvnoga tlaka, volumena te drugih čimbenika rizika osnova je terapije. Treba reducirati unos soli, tekućine, tjelesnu masu, umjereno vježbati i svakodnevno kontrolirati tjelesnu masu.

Diuretici su bitni za regulaciju retencije tekućine, a ACE/ARB-i se primjenjuju u bolesnika s aterosklerotičnom bolešću, prethodnim infarktomiokarda, dijabetesom ili hipertenzijom.

TABLICA 2. Stupnjevi zatajivanja srca te preporučena terapija prema stupnju zatajivanja			
Rizik za obolijevanje srca		Zatajivanje srca	
Stupanj A	Stupanj B	Stupanj C	Stupanj D
<p>Visoki rizik za zatajivanje srca, ali bez strukturne bolesti srca ili znakova zatajivanja</p> <ul style="list-style-type: none"> npr. bolesnici s: <ul style="list-style-type: none"> hipertenzijom aterosklerotičnom bolešću DM-om debljinom metaboličkim sindromom koji su izloženi kardiotsksinima s obiteljskom anamnezom kardiomiopatije 	<p>Strukturna bolest srca, ali bez znakova ili simptoma zatajivanja srca</p> <p>Strukturna bolest srca</p> <ul style="list-style-type: none"> npr. bolesnici s: <ul style="list-style-type: none"> prethodnim infarktomiokarda remodeliranjem LK-a, uključujući HLK asimptomatskom valvularnom bolešću 	<p>Strukturna bolest srca sa simptomima zatajivanja srca</p> <p>Razvoj simptomatskoga zatajivanja srca</p> <ul style="list-style-type: none"> npr. bolesnici s: <ul style="list-style-type: none"> poznatom strukturnom bolešću srca i znakovima i simptomima zatajivanja srca 	<p>Refraktarno zatajivanje srca</p> <p>Refraktarno zatajivanje u mirovanju unatoč optimalnoj terapiji</p> <ul style="list-style-type: none"> npr. bolesnici s: <ul style="list-style-type: none"> izraženim simptomima zatajivanja u mirovanju ponavljanim hospitalizacijama unatoč optimalnoj terapiji
<ul style="list-style-type: none"> Ciljevi prevencije <ul style="list-style-type: none"> zdrav stil života prevencija koronarne bolesti prevencija strukturnih promjena LK-a Lijekovi <ul style="list-style-type: none"> ACEI ili ARB Statini 	<ul style="list-style-type: none"> Liječenje <ul style="list-style-type: none"> Ciljevi <ul style="list-style-type: none"> prevencija simptoma zatajivanja srca prevencija progresije remodeliranja LK-a Lijekovi <ul style="list-style-type: none"> ACEI ili ARB β-blokatori u izabranim bolesnika ICD revaskularizacija ili valvularna kirurgija 	<ul style="list-style-type: none"> Zatajivanje srca s održanim EF-om <ul style="list-style-type: none"> Liječenje <ul style="list-style-type: none"> Ciljevi <ul style="list-style-type: none"> kontrola simptoma poboljšanje kvalitete života prevencija hospitalizacije prevencija mortaliteta Strategija <ul style="list-style-type: none"> identifikacija komorbiditeta Liječenje <ul style="list-style-type: none"> diuretici za smanjenje simptoma zastoja liječenje komorbiditeta npr., hipertenzije, AF-a, koronarne bolesti, DM-a 	<ul style="list-style-type: none"> Zatajivanje srca sa smanjenim EF-om <ul style="list-style-type: none"> Liječenje <ul style="list-style-type: none"> Ciljevi <ul style="list-style-type: none"> kontrola simptoma edukacija bolesnika prevencija hospitalizacije prevencija mortaliteta Lijekovi za rutinsku primjenu <ul style="list-style-type: none"> diuretici ACEI ili ARB β-blokatori antagonisti aldosterona Lijekovi za primjenu u izabranim bolesnika <ul style="list-style-type: none"> hidralazin/izosorbid-dinitrat digitalis u izabranim bolesnika <ul style="list-style-type: none"> CRT ICD revaskularizacija ili valvularna kirurgija
<ul style="list-style-type: none"> Liječenje <ul style="list-style-type: none"> Ciljevi <ul style="list-style-type: none"> kontrola simptoma poboljšanje kvalitete života smanjenje rehospitalizacija skrb o terminalnom bolesniku Mogućnosti <ul style="list-style-type: none"> mjere pojačane skrbi transplantacija srca kronična primjena inotropa privremena ili stalna mehanička cirkulacijska potpora eksperimentalna kirurgija ili lijekovi paliativna skrb i hospiciji deaktivacija ICD-a 			

Izvor: Task force on practice guidelines. ACCF/AHA-guidelines for the management of heart failure: executive summary. Circulation 2013;128:1810-52.

Primjena kandesartana, ibesartana ili perindoprila nije smanjila mortalitet, ali ima trend smanjenja morbiditeta i hospitalizacija. Losartan i valsartan dovode do reverzije remodeliranja lijeve klijetke s poboljšanjem diastoličke funkcije i smanjenjem hipertrofije.

β -blokatori su indicirani za bolesnike s preboljenim infarktom miokarda ili hipertenzijom te za kontrolu frekvencije klijetke u onih s atrijskom fibrilacijom.

Antagonisti aldosterona indicirani su za liječenje hipertenzije i redukciju fibroze miokarda, premda nema kontroliranih kliničkih ispitivanja u tom entitetu. Nedi-hidropiridinski kalcijevi antagonisti primjenjuju se za kontrolu frekvencije srca u bolesnika s atrijskom fibrilacijom, a mogu poboljšati toleranciju napora svojim vazodilatatornim učinkom. Amlodipin se primjenjuje u liječenju anginoznih tegoba i hipertenzije.

Preporučuje se postizanje sinusnoga ritma ako bolesnik ima simptome unatoč navedenom liječenju, a primjena digitalisa ili drugih inotropa u tom entitetu nije indicirana.^{1,2,24,25}

NOVOSTI U LIJEČENJU KRONIČNOGA ZATAJIVANJA SRCA

Nedavno su objavljeni rezultati PARADIGM-HF-studije u kojoj je ispitivano liječenje novim lijekom LCZ696 (kombinacija inhibitora neprilizina AHU-377 sakubitrila i valsartana) u usporedbi s ciljnim dozama enalaprilom (2×10 mg) za koje je dokazan učinak u redukciji mortaliteta i povećanju preživljenja u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca. Ispitanici koji su bili NYHA razreda II–IV s EF-om manjim od 35% imali su 20% manji kardiovaskularni mortalitet i 16% manji ukupni mortalitet, ako su uzimali LCZ696 u odnosu na enalapril. Neprilizin je neutralna endopeptidaza uključena u metabolizam brojnih vazoaktivnih peptida. Inhibitor blokira djelovanje neprilizina te time dovodi do veće

razine peptida, kao što je natriuretikički peptid koji ima vazodilatatorna svojstva, povećava izlučivanje natrija i ima učinak na remodeliranje klijetke.

Unatoč impresivnim rezultatima PARADIGM-HF-studije, ipak je mortalitet u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca koji su primali LCZ696 u dvogodišnjem praćenju bio 20%, što i dalje ostavlja prostor za unapređivanje liječenja toga kliničkog entiteta.²⁶

ZAKLJUČAK

Premda je kronično zatajivanje teška i neizlječiva bolest koja znatno narušava kvalitetu života bolesnika i očekivano trajanje života, ipak postoji stalni napredak u njezinu liječenju. Kombinacijom farmakoloških i nefarmakoloških mjera liječenja stalno se produljuje preživljenje bolesnika uz veću kvalitetu života.

Prije trideset godina, dva su lijeka bez dokazanog učinka na smanjenje mortaliteta (digoksin i diuretik) činila osnovu liječenja zatajivanja srca. Kroz proteklo vremensko razdoblje uvođenjem ACE-inhibitora, β -blokatora, antagonista aldosterona i implantabilnih uređaja dolazi do dokazana smanjenja mortaliteta. Najnovija PARADIGM-HF-studija u kojoj novi lijek LCZ696 (kombinacija valsartana i inhibitora neprilizina) u usporedbi s enalaprilom ima isto smanjenje mortaliteta kao i enalapril u usporedbi s placebom u CONSENSUS-studiji, označuje novi napredak u liječenju te bolesti, premda i u njoj mortalitet i dalje ostaje visok jer je u skupini bolesnika koje je primala LCZ696 on i dalje bio 20% u dvogodišnjem praćenju.

Zato i dalje ima prostora za unapređenje liječenja te bolesti, kako pronalaženjem novih lijekova i metoda liječenja, tako i (što je mnogo jednostavnije) pridržavanjem smjernica koje su zasnovane na čvrstim dokazima o koristi preporučenih metoda, a što se još uvijek u potpunosti ne radi.

Treatment of chronic heart failure with a special emphasis on new medications

Aleksandar Knežević

Department of Internal Medicine, General Hospital Zadar, Zadar, Croatia
University of Zadar, Department of Health Studies, Zadar, Croatia

SUMMARY The main goals of treating heart failure are clinical improvement or reducing symptoms of heart failure, and prolonging life of patients with a lower rate of hospitalization. The treatment for chronic heart failure consists of non-pharmacologic, pharmacologic and invasive procedures, the first of which includes fixing the factors that led to heart failure, weight reduction in obese individuals, adequate physical activity, correction of valvular defects, coronary heart disease, hypertension, arrhythmia, anemia, etc. Pharmacological therapy consists of the administration of medications that primarily reduce the symptoms of heart failure (digitalis, diuretics) and medications that contribute to a longer and better survival rate of patients (beta blockers, vasodilators, aldosterone antagonists). Invasive therapy for heart failure consists of administering pacemakers, particularly resynchronization, implantable cardioverter-defibrillators, and in the final phase the devices that support the work of the ventricles, as a bridge toward heart transplantation, which is resorted to when other therapeutic options have been exhausted. While the treatment of chronic heart failure with a reduced ejection fraction (EF) is relatively well-tested and based on controlled clinical trials, the treatment of heart failure with a preserved EF is much less studied and is largely based on experience. Recently, the results of a clinical trial have been published, of a new medicine LCZ696 in comparison with standard doses of enalapril, which indicate superiority of this medicine and open up new possibilities in the treatment of chronic heart failure.

KEY WORDS heart failure – chronic; invasive procedures; non-pharmacological process; therapeutics

LITERATURA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):1810–52.
3. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667–77.
4. Wilton SB, Fundytus A, Ghali WA, et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1284–91.
5. Opie LH, Horowitz JD. Beta-blocking agents. In: Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart: An Expert Consult*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009:1–37.
6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–35.
7. Patterson JH. Angiotensin II receptor blockers in heart failure. *Pharmacotherapy*. 2003;23(2):173–82.
8. Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003838.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
11. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33.
12. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871–8.
13. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049–57.
14. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85.
15. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223–30.
16. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845–53.
17. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585–93.
18. FDA news release. FDA approves expanded indication for certain pacemakers and defibrillators used to treat heart failure. US Food and Drug Administration. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm392861.htm>. Accessed April 14, 2014.
19. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation*. 2009;120(10):835–42.
20. Ruwald MH, Ruwald AC, Jons C, et al. Effect of metoprolol versus carvedilol on outcomes in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1518–26.
21. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435–43.
22. Timms D. A review of clinical ventricular assist devices. *Med Eng Phys*. 2011;33(9):1041–7.
23. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(2):115–23.
24. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
25. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):317–27.
26. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

doc. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.
 Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar
 Bože Peričića 5, 23000 Zadar
 E-mail: aleksandar.knezevic@zd.ht.hr
 Telefon: +385 23 505 166