

Osobitosti liječenja arterijske hipertenzije bolesnika sa zatajivanjem srca

Vedran Pašara¹, Maja Čikeš^{1,2}, Davor Miličić^{1,2}

¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Arterijska hipertenzija (AH) najznačajniji je promjenjivi čimbenik rizika za razvoj zatajivanja srca. Za pravilno liječenje AH-a u bolesnika sa zatajivanjem srca potrebno je utvrditi koji je tip zatajivanja prisutan. Dobro su etablirane smjernice za liječenje AH-a u bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom: antihipertenzivni bi režim tih bolesnika trebao uključivati ACE-inhibitor ili blokator receptora angiotenzina, β -blokator i antagonist mineralokortikoidnih receptora. Te lijekove koji ujedno modificiraju tijek bolesti (zatajivanja srca) važno je titrirati do maksimalnih podnošljivih doza. Ako unatoč tomu perzistiraju simptomi srčanoga zatajivanja, valjalo bi umjesto ACE-inhibitora uvesti kombinaciju blokatora receptora angiotenzina i inhibitora neprilizina. Optimalnom farmakoterapijom, odnosno intenzivnim liječenjem AH-a nastoji se smanjiti simptome i rizik za hospitalizaciju bolesnika zbog srčanoga zatajivanja, usporiti ili obrnuti proces patološkoga remodeliranja miokarda i smanjiti smrtnost.

KLJUČNE RIJEČI arterijska hipertenzija; zatajivanje srca

Arterijska hipertenzija (AH) vodeći je čimbenik kardiovaskularnoga pobola i smrtnosti, a ujedno je i najznačajniji promjenjivi čimbenik rizika za razvoj zatajivanja srca.¹ Incidencija zatajivanja srca u odrasloj populaciji razvijenih zemalja iznosi 1–2%, a u starijih od 70 godina premašuje 10%.² Tijekom trogodišnjega praćenja 2% visokorizičnih hipertoničara uključenih u istraživanje ACCOMPLISH razvilo je zatajivanje srca, odnosno njih 5,2%, uključenih u istraživanje ALLHAT tijekom devetogodišnjega praćenja.^{3,4} Podatci iz Framinghamskog istraživanja pokazali su da je nakon četrdesete godine života rizik za razvoj zatajivanja srca dvostruko veći u oboljelih od AH-a s vrijednostima arterijskoga tlaka višim od 160/100 mmHg u odnosu na normotenzivne osobe i bolesnike s dobro reguliranim AH-om.⁵ Također je poznato da u oboljelih od AH-a rizik raste čak dva do tri puta ako postoje prateća koronarna bolest, šećerna bolest, hipertrofija lijeve klijetke ili bolest zalistaka te čimbenici poput uživanja duhanskoga dima i pretilost.⁶ Ipak, u bolesnika koji razvijaju zatajivanje srca, viši arterijski tlak prije započinjanja liječenja pretkazatelj je boljega preživljenja. Drugim riječima, niži arterijski tlak kao posljedica narušene funkcije srca može upućivati na uznapredovalo zatajivanje srca.⁷

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP BOLESNIKU SA ZATAJIVANJEM SRCA

Pristup bolesniku sa zatajivanjem srca započinje iscrpnom anamnezom. U razgovoru s bolesnikom ključno je doznati o bolestima srca u članova uže obitelji, bo-

lesnikovim trenutnim tegobama, postupnom razvoju simptoma, postojanju AH-a ili koronarne bolesti, izloženosti kardiotsičnim lijekovima ili zračenju, uzimanju diuretika te ortopneji i paroksizmalnoj noćnoj dispneji. Tijekom fizikalnoga pregleda, na moguće zatajivanje srca upućuju prisutnost auskultacijskih patoloških fenomena poput krepitacija ili hropčića, srčanih šumova, obostranih perimaleolarnih edema, naznačenih jugularnih vena te pomaka mjesta udara srčanoga vrška u stranu i prema dolje. Analizom elektrokardiograma traga se za znakovima zadebljanja stijenke lijeve klijetke.

Ukoliko je prisutna jedna abnormalnost ili više od njih navedenih, potrebno je odrediti biljeg zatajivanja srca – BNP (engl. *B-type natriuretic peptide*) ili NT-proBNP (engl. *N-terminal pro BNP*), pri čijoj se interpretaciji mora uzeti u obzir bubrežna funkcija, a od ostalih laboratorijskih pretraga bitno je odrediti dušikove metabolite i elektrolitni status. Ako bolesnik ima kroničnu bubrežnu bolest, važno je doznati što je u njezinoj podlozi. U procjeni je važan i dnevnik mjerenja arterijskoga tlaka ili nalaz kontinuiranoga monitoriranja arterijskoga tlaka (KMAT). Uz normalne vrijednosti NT-proBNP-a mala je vjerojatnost zatajivanja srca, no njegove povišene vrijednosti indikacija su za ultrazvuk srca kojim se konačno postavlja dijagnoza ili isključuje zatajivanje srca.⁸

Ultrazvukom srca mogu se objektivizirati morfološke i hemodinamičke promjene uzrokovane višegodišnjim AH-om, za koje je karakteristično zadebljanje stijenke lijeve klijetke (senzitivniji je od EKG-a), dilatacija lijeve pretklijetke i povišen tlak punjenja lijeve pretklijetke s posljedičnom sekundarnom plućnom

hipertenzijom. Iako ESC/ESH-smjernice za dijagnostičko liječenje AH-a iz 2013. godine, ne preporučuju rutinski ultrazvuk srca asimptomatskim bolesnicima s AH-om, ipak ga je uputno učiniti onima u kojih postoji sumnja na disfunkciju lijeve klijetke, koronarnu bolest i onima s otprije poznatom hipertenzivnom bolešću srca.

ODREĐIVANJE TIPA SRČANOGA ZATAJIVANJA

Za pravilno liječenje AH-a u bolesnika sa zatajivanjem srca potrebno je utvrditi koji je tip zatajivanja prisutan. Vrste zatajivanja srca prikazane su u tablici 1. Za postavljanje ispravne dijagnoze ključan je nalaz ultrazvuka srca, preciznije, procjena istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom (LVEF >50%), u daljnjemu tekstu HFpEF (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*), karakterizirano je otežanim punjenjem lijeve klijetke u diastoli i povišenim tlakovima punjenja. Drugi je entitet zatajivanje srca sa smanjenom istisnom frakcijom, u daljnjemu tekstu HFrEF (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*), karakterizirano smanjenom kontraktilnošću lijeve klijetke. Dijagnostički postupnik prikazan je na slici 1.

OSOBITOSTI LIJEČENJA AH-a U BOLESNIKA S HFpEF-om

Nažalost, nema dostatno dokazana učinkovitog liječenja HFpEF-a. Zbog znatnih patofizioloških razlika, principi liječenja HFrEF-a ne utječu na smanjenje pobola i

smrtnosti u HFpEF-u te se ono svodi na simptomatsko liječenje diureticima (smanjenje stupnja kongestije) i liječenje pridruženih bolesti i stanja poput AH-a, fibilacije atrija, koronarne bolesti, šećerne bolesti, kronične bubrene bolesti, hiperlipidemije, plućnih bolesti, anemije, pretilosti te poremećaja disanja tijekom sna.

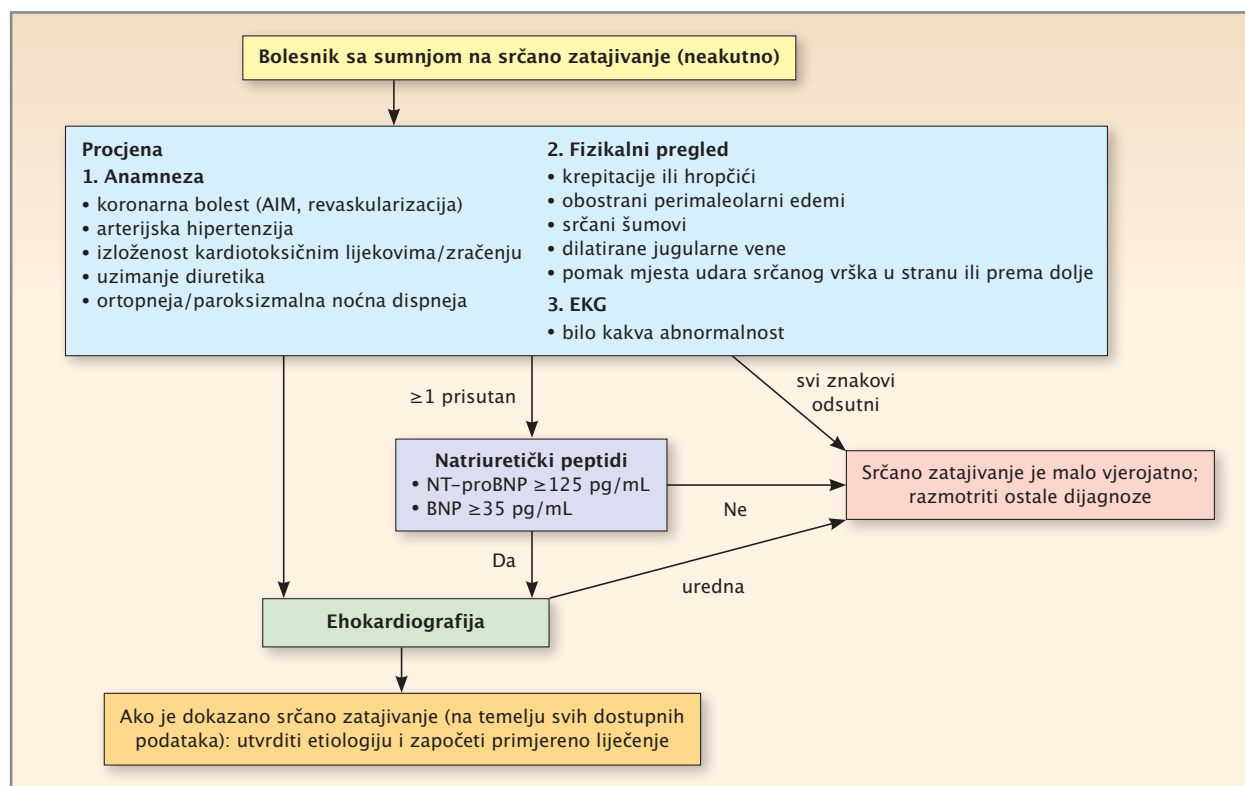
Iako su rezultati glavne analize istraživanja TOPCAT bili negativni, subanalize su potvrdile opravdanost liječenja tih bolesnika antagonistima mineralokortikoidnih receptora, uz nadzor kalija i dušikovih metabolita.⁹ Potreban je oprez pri simptomatskoj primjeni diuretika i

TABLICA 1. Vrste zatajivanja srca

Vrsta zatajivanja srca	Kriteriji
srčano popuštanje s očuvanom istisnom frakcijom (HFpEF)	<ul style="list-style-type: none"> LVEF > 50% povišen NT-proBNP strukturna bolest srca (hipertrofija lijeve klijetke ili uvećanje lijeve pretklijetke) ili dijastolička disfunkcija
srčano popuštanje s umjereno smanjenom istisnom frakcijom (HFmrEF)	<ul style="list-style-type: none"> LVEF 40–49% povišen NT-proBNP strukturna bolest srca (hipertrofija lijeve klijetke ili uvećanje lijeve pretklijetke) ili dijastolička disfunkcija
srčano popuštanje sa smanjenom istisnom frakcijom (HFrEF)	<ul style="list-style-type: none"> LVEF < 40%

Modificirano prema²

SLIKA 1. Dijagnostički postupnik za određivanje tipa srčanoga zatajivanja



Modificirano prema²

vazodilatatora poput nitrata da bi se izbjegla volumna deplecija, odnosno znatno smanjenje tlaka punjenja i udarnoga volumena s posljedičnom hipotenzijom, čemu su osobito skloni bolesnici s malom i rigidnom lijevom klijetkom.¹⁰

TABLICA 2. Antihipertenzivni lijekovi koji modificiraju tijek bolesti u bolesnika s HFrEF-om		
Lijek	Početna doza	Ciljna doza
ACE-inhibitori		
kaptopril	6,25 t.i.d.	50 t.i.d.
enalapril	2,5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
lizinopril	2,5-5 o.d.	20-30 o.d.
ramipril	2,5 o.d.	10 o.d.
trandolapril	0,5 o.d.	4 o.d.
β-blokatori		
bisoprolol	1,25 o.d.	10 o.d.
karvedilol	3,125 b.i.d.	25 b.i.d.
metoprolol-sukcinat	12,5 - 25 o.d.	200 o.d.
nebivolol	1,25 o.d.	10 o.d.
antagonisti receptora angiotenzina		
kandesartan	4-8 o.d.	32 o.d.
valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
losartan	50 o.d.	150 o.d.
antagonisti mineralokortikoidnih receptora		
eplerenon	25 o.d.	50 o.d.
spironolakton	25 o.d.	50 o.d.
ARNi		
sakubitril/valsartan	49/51 b.i.d.	97/103 b.i.d.

Modificirano prema²

TABLICA 3. Diuretici u liječenju srčanoga zatajivanja				
Lijek	Početna doza (mg)		Dnevna doza (mg)	
diuretici Henleove petlje				
furosemid	20-40		40-240	
torasemid	5-10		10-20	
tiazidni diuretici				
hidroklorotiazid	25		12,5-100	
indapamid	2,5		2,5-5	
diuretici koji štede kalij				
	+ ACEI/ ARB	- ACEI/ ARB	+ ACEI/ ARB	- ACEI/ ARB
spironolakton/ eplerenon	12,5-25	50	50	100-200

Modificirano prema²

Za liječenje AH-a u tih bolesnika primjenjuju se ACE-inhibitori, blokatori receptora angiotenzina i blokatori kalcijevih kanala sukladno aktualnim smjernicama, no nema dokaza da utječu na ishod liječenja HFpEF-a. Ipak, jedna je metaanaliza pokazala da navedene skupine lijekova utječu na proces patološkoga remodeliranja miokarda, odnosno dovode do smanjenja hipertrofije lijeve klijetke, što u konačnici može poboljšati dijasoličku funkciju.^{11,12} Ne preporučuje se primjena β-blokatora, ako nema druge indikacije poput npr. koronarne bolesti, budući da recentna istraživanja nisu dokazala njihov učinak na smanjenje ukupne i kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s HFpEF-om.¹³ Također se ne preporučuje primjena nitrata, sildenafili i digoksina.

OSOBITOSTI LIJEČENJA AH-a U BOLESNIKA S HFREF-om

S druge strane, postoje dobro etabrirane smjernice za liječenje AH-a u HFrEF-u. Opći princip liječenja AH-a u tih bolesnika podrazumijeva smanjenje volumnoga opterećenja („preload“), tlaka u lijevoj klijetci na kraju dijasole, i tlačnog opterećenja („afterload“), sustavnoga vaskularnog otpora koji srce svladava ne bi li otvorilo aortni zalistak i istisnulo krv u periferni optok. Prvo se postiže diureticima, a potomje antagonistima renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava.

Antagonisti renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava i β-blokatori k tome koče neurohormonske sustave aktivirane u bolesnika sa zatajivanjem srca. Antihipertenzivni lijekovi koji modificiraju tijek bolesti u bolesnika s HFrEF-om, s njihovim početnim i ciljnim dozama navedeni su u tablici 2.

Diuretici koji se primjenjuju za liječenje srčanoga zatajivanja, s njihovim početnim i dnevnim dozama navedeni su u tablici 3. Antihipertenzivni bi režim u tih bolesnika trebao uključivati ACE-inhibitor ili blokator receptora angiotenzina, β-blokator i antagonist mineralokortikoidnih receptora.² Spironolakton i eplerenon u punoj dozi povoljno utječu na preživljenje bolesnika s uznapredovalim HFrEF-om, povećavanjem serumske koncentracije kalija i sprječavanjem toksičnoga djelovanja aldosterona na srce.¹⁴ Ako uz navedenu trojnu terapiju perzistiraju povišene vrijednosti arterijskoga tlaka, u terapiju se još može uvesti tiazidni diuretik, a potom i vazoselektivni blokator kalcijevih kanala poput amlodipina i felodipina.^{2,15}

U bolesnika u kojih, unatoč maksimalnim podnošljivim dozama osnovnih lijekova, perzistiraju simptomi srčanoga zatajivanja, može se umjesto ACE-inhibitora uvesti kombinacija blokatora receptora angiotenzina i inhibitora neprilizina, koja dokazano smanjuje kardiovaskularnu smrtnost i broj hospitalizacija zbog srčanoga zatajivanja.^{2,16}

Lijekove koji modificiraju tijek bolesti važno je titrirati do maksimalnih podnošljivih doza. Intenziviranim liječenjem AH-a smanjuje se broj akutizacija srčanoga zatajivanja i broj hospitalizacija – prema recentnom istraživanju SPRINT, i do 38%.¹⁷ Ne preporučuje se kombinacija ACE-inhibitora i antagonista receptora angiotenzina

zbog mogućega pogoršanja bubrežne funkcije i hiperkalijemije; također se ne preporučuju moksonidin zbog povećane smrtnosti; α -antagonisti zbog neurohormonske aktivacije, retencije tekućine te pogoršanja srčanoga zatajivanja i, na kraju, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (verapamil i diltiazem) zbog negativnog inotropnog učinka i mogućega pogoršanja srčanoga zatajivanja.²

Od ostalih skupina lijekova koji tim bolesnicima mogu štetiti, valja istaknuti tiazolidindione, nesteroidne protuupalne lijekove i COX-2 inhibitore.²

ZAKLJUČAK

Arterijska hipertenzija (AH) najvažniji je promjenjivi čimbenik rizika za razvoj zatajivanja srca. Tek nakon određivanja tipa zatajivanja srca, može se započeti s pr-

vilnim liječenjem AH-a. Sukladno dobro etabliranim smjernicama, bolesnicima s HFrEF-om uvodi se trojna terapija (ACE-inhibitor ili blokator receptora angiotenzina, β -blokator i antagonist mineralokortikoidnih receptora), kojoj se, ako perzistiraju povišene vrijednosti arterijskoga tlaka, mogu dodati još i tiazidni diuretik te vazoselektivni blokator kalcijevih kanala. Lijekove koji modificiraju tijek bolesti, važno je titrirati do maksimalnih podnošljivih doza. Cilj je optimalnom farmakoterapijom, odnosno intenzivnim liječenjem arterijske hipertenzije smanjiti simptome i rizik za hospitalizaciju bolesnika zbog srčanoga zatajivanja, usporiti ili obrnuti proces patološkoga remodeliranja miokarda i smanjiti smrtnost, a bolesnike treba redovito evaluirati da bi se procijenio odgovor na propisano liječenje i razmotrila moguća optimizacija.

Characteristics of management of arterial hypertension in patients with heart failure

Vedran Pašara¹, Maja Čikeš^{1,2}, Davor Miličić^{1,2}

¹Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

²School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

SUMMARY Arterial hypertension (AH) is the most significant modifiable risk factor for the development of heart failure. In order to properly treat AH in patients with heart failure, the type of heart failure should be determined. There are well-established guidelines for treating AH in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the antihypertensive regimen of these patients should include an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, beta blocker and mineralocorticoid receptor antagonist. These disease-modifying medications should be up-titrated to maximum tolerable doses. If heart failure symptoms still persist, an angiotensin receptor blocker and neprilysin inhibitor combination should be introduced instead of ACE inhibitors. The goal of optimal pharmacotherapy and intensive AH treatment is to reduce the symptoms and risk of hospitalization of patients due to the heart failure, slow down or reverse cardiac remodelling and reduce mortality.

KEY WORDS arterial hypertension; heart failure

LITERATURA

- Dunay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009;122:1023.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2417–28.
- Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation*. 2011 Oct 25;124(17):1811–8.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al.; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3068–72.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May;275(20):1557–62.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al.

- Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1439–44.
- 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 Oct 15;128(16):1810–52.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383–92.
- Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31;59(5):442–51.
- Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1071–6.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003 Jul;115(1):41–6.
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and

- preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Jan;39(1):26–35.
- 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 Sep 2;341(10):709–17.
- Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997 Aug 5;96(3):856–63.
- Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997 Aug 5;96(3):856–63.
- 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 Sep 11;371(11):993–1004.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Akademik Davor Miličić, dr. med.

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: d.milicic@mail.inet.hr; Telefon: +385 1 2367 501