

Online tečaj za ljekarnike:
www.plivamed.net

Zatajivanje srca

Autor: **Dario Gulin, dr. med., univ. mag. med., specijalist kardiologije**

Autor prikaza slučajeva iz prakse: **Ana Galić Skoko, univ. mag. pharm.**

Recenzent prikaza slučajeva: **Dario Gulin, dr. med., univ. mag. med., specijalist
kardiologije**

Zagreb, travanj 2019.



Moja Ljekarna
je mjesto promicanja zdravlja!



HRVATSKA LJEKARNIČKA KOMORA
CROATIAN CHAMBER OF PHARMACISTS



Hrvatska ljekarnička komora napravila je u suradnji s PLIVOM online tečaj za ljekarnike: „Zatajivanje srca“ To je osamnaesti tečaj za ljekarnike koji se provodi putem interneta na portalu www.plivamed.net, specijaliziranom za zdravstvene radnike.

Ova brošura sastavni je dio online tečaja za ljekarnike te će poslužiti ljekarnicima kao priprema za rješavanje testa, odnosno provjere znanja iz tog područja. Test je dostupan samo u elektroničkom obliku i može mu se pristupiti samo jedanput. Za prolaz trebate ostvariti 60% točnih odgovora.

Zatajivanje srca

SAŽETAK

Srčano zatajivanje je stanje koje nastaje zbog abnormalnosti u srčanoj strukturi ili funkciji kada mogućnosti krvne opskrbe nisu dostatne potrebama perifernih tkiva ili se takve potrebe zadovoljavaju porastom intrakardijalnih tlakova, dominantno povišenjem dijastoličkog tlaka punjenja. Takav porast tlaka rezultira simptomima srčanog zatajivanja. Suvremene mogućnosti liječenja kroničnog srčanog zatajivanja se temelje ne samo na medikamentoznom liječenju, već i na primjeni različitih uređaja (ICD, CRT, mehaničkih potpora klijetkama), te u konačnici transplantaciji srca. Definicija srčanog zatajivanja se u posljednjih nekoliko godina promijenila te se danas uz kronično srčano zatajivanje uz reduciranu e젝cijsku frakciju lijeve klijetke definira i kronično srčano zatajivanje uz srednje vrijednosti e젝cijske frakcije te kronično srčano zatajivanje uz očuvanu e젝cijsku frakciju lijeve klijetke. Ovaj članak donosi suvremene modalitete u medikamentoznoj terapiji te drugim načinima liječenja kroničnog srčanog zatajivanja.

UVOD

Srčano zatajivanje je klinički sindrom, karakteriziran **tipičnim simptomima (nedostatak zraka, oticanje nogu ili opća slabost)** i često **pratećim znakovima (distendirane vratne vene, otok perifernih tkiva ili auskultacijski prisutan zastoj na plućima)** uzrokovan strukturnom ili funkcionalnom srčanom abnormalnosti koja dovodi do smanjenog srčanog minutnog volumena i/ili porasta intrakardijalnih tlakova u mirovanju ili opterećenju (Tablica 1) (1). U ovom tekstu pod pojmom srčano zatajivanje podrazumijevat ćemo kronično srčano zatajivanje. Prevalencija bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem u odrasloj dobi je od 1 – 2% i javljanjem u više od 10% osoba starijih od 70 godina. [2-4].

Tablica 1. Simptomi i klinički znakovi srčanog zatajivanja

TIPIČNI SIMPTOMI	MANJE TIPIČNI SIMPTOMI	KLINIČKI ZNAKOVI
Dispneja (zaduha) Ortopneja Noćna dispneja Spavanje u sjedećem položaju Intolerancija napora i umor Edem gležnjeva	Noćni kašalj Teško disanje Osjećaj nadutosti Gubitak apetita Porast težine Smetenost, mentalna konfuzija, depresija Palpitacije, sinkopa	Nabrekle vratne vene 3. srčani ton Periferni edemi Plućne krepitacije Hepatomegalija Lateralni pomak apeksa srca Hepato-jugularni refluks

Najnovije smjernice Europskog kardiološkog društva iz svibnja 2016. godine definiraju **tri oblika kroničnog srčanog zatajivanja** ovisno o sistoličkoj funkciji lijeve klijetke:

- srčano zatajivanje s reduciranom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke (HF_rEF; EFLV <40%),
- srčano zatajivanje uz srednje reduciranu e젝cijsku frakciju lijeve klijetke (HF_{mr}EF; EFLV 40-49%) te
- srčano zatajivanje uz očuvanu e젝cijsku frakciju lijeve klijetke (HF_pEF; EFLV ≥50%) [1].

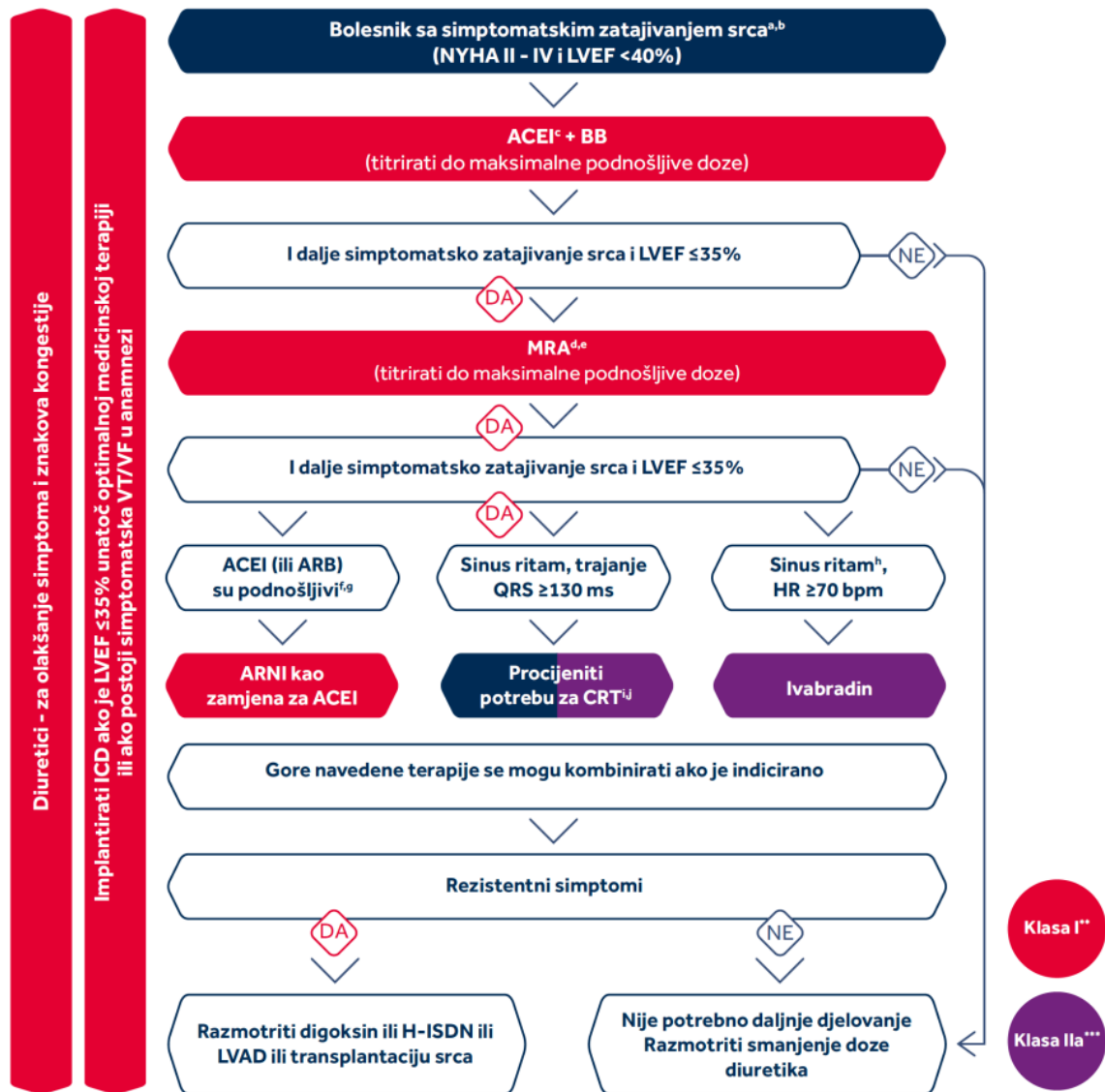
DIJAGNOZA

Osim tipičnih simptoma, ponekad su prisutni i manje tipični klinički simptomi (noćni kašalj, zviždanje u plućima, gubitak apetita, konfuznost, depresija, palpitacije, gubitak svijesti) te manje tipični klinički znakovi (dobitak na tjelesnoj težini, gubitak tjelesne težine i kaheksija u naprednim stadijima, srčani šumovi, tahikardija, uvećanje jetre, ascites, smanjeno mokrenje).

Osnovni algoritam u dijagnostici uključuje prvenstveno određivanje natriuretskih peptida (danas prvenstveno **NTproBNP**) kojima se bolesnike klasificira ukoliko trebaju dodatnu dijagnostičku obradu, a osobito ukoliko ehokardiografija nije odmah dostupna. Visoka osjetljivost biomarkera rezultira isključivanjem dijagnoze srčanog zatajivanja ako su dobivene vrijednosti unutar referentnih vrijednosti. Također, određivanje natriuretskih peptida je bitno interpretirati u ovisnosti radi li se o akutnom stanju ili ne-akutnom stanju. Dogovorne gornje referentne vrijednosti NTproBNP-a u **ne-akutnom stanju su 125 pg/mL**, dok se u **akutnom**

stanju uzima vrijednost od **300 pg/mL**. Za BNP vrijedi vrijednost od 35 pg/mL i 100 pg/mL. Elektrokardiogram (EKG) ima također visoku osjetljivost u dijagnostici srčanog zatajivanja, no nisku specifičnost. Ukoliko je EKG uredan, šansa za dijagnozu srčanog zatajivanja je malena. Određivanje natriuretskih peptida je osobito bitno u bolesnika s HFmrEF i HFpEF. U bolesnika s HFrEF dovoljno je za dijagnozu srčanog zatajivanja postojanje simptoma i znakova uz ehokardiografski nalaz ejekcijske frakcije lijeve klijetke manje od 40%, dok u HFmrEF i HFpEF osim kliničke slike i ehokardiografskog nalaza blage redukcije ili normalne ejekcijske frakcije, potrebo je imati i povišene natriuretske peptide uz barem jedan dodatan kriterij: strukturnu abnormalnost (hipertrofija lijeve klijetke ili uvećanje lijeve pretklijetke) te dijastoličku disfunkciju.

Slika 1. Terapijski algoritam za liječenje bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca



Prilagođeno prema: Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200.

*Terapijski algoritam za liječenje bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke. **Klasa preporuke I. ***Klasa preporuke IIa. Kratice: ACEI – ACE inhibitori; ARB – antagonisti angiotenzinskih receptora; ARNI – inhibitori angiotenzinskog receptora i neprilizina; natriuretskog peptida; CRT – srčana resinkronizacijska terapija; H-ISDN – hidralazin i izosorbid dinitrat; HR – srčana frekvencija; ICD – implantabilni kardioverter defibrilator; LBBB – blok lijeve grane; LVAD – mehanička potpora lijevoj klijetki; HFrEF - zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke; LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptora; NT-proBNP – N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida; NYHA – New York Heart Association; VF – ventrikularna fibrilacija; VT – ventrikularna tahikardija. a. Simptomatski (NYHA II-IV). b. HFrEF (LVEF <40%). c. Ako je ACEI nepodnošljiv ili kontraindiciran, koristiti ARB. d. Ako je MRA nepodnošljiv ili kontraindiciran, koristiti ARB. e. Uz hospitalizaciju zbog zatajivanja srca unutar 6 mjeseci ili uz povišene natriuretske peptide (BNP >250 pg/mL ili NTproBNP >500 pg/mL u muškaraca i 750 pg/mL u žena. f. Uz povećane razine natriuretskog peptida u plazmi (BNP ≥150 pg/mL ili NTproBNP ≥600 pg/mL, ili hospitalizacija zbog zatajivanja srca u zadnjih 12 mjeseci s BNP ≥100 pg/mL ili NTproBNP ≥400 pg/mL). g. U ekvivalentnim dozama u odnosu na enalapril 10 mg dvaput dnevno. h. Uz hospitalizaciju zbog zatajivanja srca unutar prethodne godine. i. CRT se preporučuje ako je QRS ≥ 130 ms i LBBB (u sinusnom ritmu). j. CRT treba/može biti razmotren ako je QRS ≥130 ms i bez LBBB (u sinusnom ritmu) ili za bolesnike u atrijskoj fibrilaciji sa strategijom biventrikularnog obuhvaćanja (individualna odluka).

MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA BOLESNIKA S HF_rEF

Osnovna načela u liječenju kroničnog srčanog zatajivanja uključuju pravovremeno uvođenje medikamentozne terapije, no još važnije u liječenju je titriranje terapije do maksimalno tolerantnih i prihvatljivih doza pri čemu se očekuje puni farmakološki učinak lijekova. Važno je na vrijeme prepoznati stanja, iako u toj fazi još asimptomatska, a koja mogu dovesti do srčanog zatajivanja. Pravovremenom i učinkovitom terapijom se može značajno povećati preživljenje, ali i kvaliteta života bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Osnovni stup terapije uz maksimalne razine preporuka čine tri osnovne skupine lijekova: ACE inhibitori, beta blokatori te antagonisti mineralokortikoidnih receptora (klasa preporuke I).

Brojne su strategije koje se koriste kako bi se postigla adekvatna titracija lijekova srčanog zatajivanja uključujući korištenje titracijskih protokola, uključivanje liječnika obiteljske medicine u tranziciji između akutne ustanove i primarnog zdravstvenog sustava, no svakako se dodatni napor ulažu u proširenju opsega kliničke prakse za medicinske sestre i ljekarnike (molim vidjeti primjere iz prakse u nastavku o titraciji lijekova). Velike randomizirane studije su pokazale korist postizanja ciljnih doza. ATLAS studija je iznijela za 12% manji ukupni mortalitet i udio hospitalizacija te 24% manji rizik za hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja u primjeni visoke doze lizinopрила (32,5-35 mg/dan prema 2,5-5 mg/dan). Postizanje ciljne doze se preporučuje i za beta blokatore s dokazima iz CIBIS-II studije s ukupnom redukcijom mortaliteta za 34% u bolesnika koji su uzimali 10 mg bisoprolola. I drugi beta blokatori pokazuju slične obrasce u redukciji mortaliteta (MOCHA studija za karvedilol, MERIT studija za metoprolol itd.) (5),

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora

Brojne su studije pokazale dobrobit primjene ACE inhibitora kod bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem i to kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika [5-7]. Osnovna načela polaze od uloge ACE inhibitora u blokadi renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sustava te je zbog toga potrebno titriranje maksimalno podnošljive doze lijeka za postizanje potpune blokade (9). Dokazano je da većina bolesnika u praksi dobivaju submaksimalne doze. Provedene studije koje su dokazale poželjne učinke su uključivale kaptopril (ciljna dnevna doza 50 mg), enalapril (ciljna dnevna doza 20 mg), lizinopril (ciljna dnevna doza 35 mg), ramipril (ciljna dnevna doza 10 mg) i trandolapril (ciljna dnevna doza 4 mg), dok je perindopril ispitivan samo u bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu ejakcijsku frakciju (u dozi od 4 mg). Blokatori angiotenzin receptora se preporučuju u bolesnika koji ne toleriraju ACE inhibitore zajedno s beta

blokatorima i antagonistima mineralokortikoidnih receptora. Preporučuje se primjena kandesartana (ciljna dnevna doza 32 mg), valsartana (ciljna dnevna doza 160 mg) ili losartana (ciljna dnevna doza 150 mg).

Beta blokatori

Konkomitantna upotreba beta blokatora zajedno s ACE inhibitorima, kao i u većini slučajeva s diureticima, te samostalna primjena beta blokatora dovode do smanjenog broja neželjenih događaja kod bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Kod bolesnika s akutnim srčanim zatajivanjem nema adekvatnih studija koje su ispitivale primjenu beta blokatora te se njihovo uvođenje preporuča s oprezom u manjim dozama uz adekvatnu titraciju lijeka do postizanja maksimalno tolerantnih doza [9-11]. Kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz fibrilaciju atriya nisu doprinijeli smanjenju mortaliteta u odnosu na druge lijekove u kontroli frekvencije (13). Preporučuju se u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda i asimptomatskoj disfunkciji lijevi klijetke gdje imaju značajnu ulogu u redukciji mortaliteta. Lijekovi dokazani u studijama uključuju: bisoprolol (ciljna dnevna doza 10 mg), karvedilol (ciljna dnevna doza 25 mg), metoprolol sukcinat (ciljna dnevna doza 200 mg) i nebivolol (ciljna dnevna doza 10 mg) (1).

Antagonisti mineralokortikoidnih (aldosteronskih) receptora

Spironolakton i eplerenon se preporučuju kod svih bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem uz reduciranu sistoličku funkciju (EFLV $\leq 35\%$) gdje su dokazano učinkoviti u smanjenju mortaliteta i hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja. Prva studija, koja je uspoređivala primjenu spironolaktona u bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz sniženu ejekcijsku frakciju $< 35\%$, je bila RALES studija iz 1999. godine. Ukupni mortalitet je bio za 30% niži u skupini koja je dobivala spironolakton u usporedbi s placebom uz ostalu medikamentoznu terapiju koja je uključivala ACE inhibitore, diuretike Henleove petlje i digoksin (14). 2003. godine studija EPHEsus pokazuje dobit primjene eplerenona u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke nakon infarkta miokarda. Dokazana je redukcija smrtnog ishoda u bolesnika u kojih je primijenjen eplerenon za 15%. Dodatno, zabilježena je i ukupna redukcija primarnog ishoda koji je uključivao smrt ili hospitalizaciju zbog kardiovaskularnog događaja (15). EMPHASIS studija proučava utjecaj eplerenona u bolesnika sa srčanim zatajivanjem u NYHA klasi II i reduciranom ejekcijskom frakcijom $< 35\%$. Ukupno je primarni ishod, koji je uključivao smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili prvu hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja, bio manji za 37% (16). Prednosti eplerenona ispred spironolaktona

uključuju dokazane studije s korištenjem u bolesnika u NYHA II klasi te ejakcijskom frakcijom manjom ili jednakom od 30%; nakon akutnog infarkta miokarda uz disfunkciju lijeve klijetke (LVEF \leq 40%) i srčano zatajivanje; veća selektivnost za mineralokortikoidne receptore; manji afinitet eplerenona za progesteronske, androgene i glukokortikoidne receptore za 100-1000x od spironolaktona; bolja podnošljivost s manjom incidencijom seksualnih neželjenih događaja i ginekomastije koji su kod spironolaktona direktno povezani s dozom i trajanjem terapije; mogući manji rizik od hiperkalemije te primarni izbor kod dijabetičara (17).

Diuretici

Diuretici smanjuju simptome srčanog zatajivanja, iako ne postoje randomizirane kliničke studije koje dokazuju smanjenje mortaliteta bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem. Cilj diuretske terapije je održati euvolemiju s najmanjom dozom održavanja. Cochrane meta analiza pokazuje smanjenje mortaliteta primjenom diuretika Henleove petlje kao i tijazidnih diuretika. Ponekad, kod rezistentnih edema preporučuje se i njihova kombinacija (11).

Angiotenzin receptor neprilizin inhibitori (ARNi)

LCZ696 (kombinacija valsartana i sakubitriila) djeluje blokirajući neprilizin čime se postiže bolja diureza, natriureza, relaksacija miokarda i blokada remodeliranja miokarda. Također, sprečava se sekrecija aldosterona i renina. Selektivna blokada angiotenzinskih receptora dovodi do smanjene vazokonstrikcije, sprečavanja retencije vode i natrija kao i hipertrofije miokarda [13-14]. PARADIGM studija je pokazala značajno smanjenje hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja, mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, kao i ukupnog mortaliteta. Potrebna je posebna titracija i uvođenje lijeka s obzirom na neželjene nuspojave (hipotenzija i angiodem) (20).

Blokatori If kanala

Ivabradin, blokirajući If kanale u sinus čvoru, smanjuje srčanu frekvenciju te se preporuča primjena samo kod bolesnika u sinus ritmu. Dokazano smanjuje mortalitet i hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja kod bolesnika sa simptomatskom HFrEF i EFLV \leq 35%, u sinus ritmu s frekvencijom $>$ 75/min (12).

Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata

Nema jasnih dokaza za preporuku fiksne kombinacije hidralazina i izosorbid dinitrata kod svih bolesnika s HF_rEF. Jedina provedena randomizirana klinička studija je bila provedena prije upotrebe beta blokatora i ACE inhibitora u liječenju kroničnog srčanog zatajivanja (21).

Od druge medikamentozne terapije koja pokazuje određene prednosti je upotreba digoksina, obično kod tahikardne forme fibrilacije atriya (a bez uspjeha primjenom druge terapije), iako su kontroverzni podaci o primjeni kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz sinus ritam. Manju korist pokazuje i primjena n-3 polinezasićenih masnih kiselina (1).

Lijekovi koji ne pokazuju smanjenje mortaliteta i morbiditeta su statini, antikoagulansi i antitrombotična terapija, direktni renin inhibitori, dok je upotreba ne-dihidropiridinskih kalcij-blokatora kontraindicirana (od kalcij antagonista može se primjenjivati samo amlodipin i felodipin) (1).

MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA BOLESNIKA S HF_{mr}EF i HF_pEF

Bolesnici s kroničnim srčanim zatajivanjem uz srednje vrijednosti ejijske frakcije i uz očuvanu sistoličku funkciju obično imaju niz drugih komorbiditeta uključujući razne kardiološke (fibrilacija atriya, arterijska hipertenzija, koronarna bolest, plućna hipertenzija) i nekardiološke bolesti (šećerna bolest, bubrežno zatajivanje, anemija, manjak željeza, KOPB i pretilost). Za razliku od bolesnika s reduciranom sistoličkom funkcijom većina bolesnika s HF_{mr}EF i HF_pEF umire od nekardioloških posljedica.

Do sada ne postoji specifično liječenje koje smanjuje morbiditet i mortalitet kod bolesnika s HF_{mr}EF i HF_pEF, već je liječenje primarno usmjereno na druge komorbiditete čime se simptomatologija srčanog zatajivanja reducira. Studije s ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzin receptora, beta blokatorima i antagonistima mineralokortikoidnih receptora nisu pokazale redukciju smrtnosti. Studije s nebivololom kod starijih bolesnika pokazuju poželjne učinke. Kod bolesnika u sinus ritmu određeni benefiti su dokazani primjenom nebivolola, digoksina, spironolaktona i kandesartana u redukciji hospitalizacija. Kod bolesnika s fibrilacijom atriya beta blokatori nisu se pokazali učinkovitima, dok studije s digoksinom nisu provedene za srčano zatajivanje uz očuvanu sistoličku funkciju. Trenutno je u fazi ispitivanja primjena angiotenzin receptor neprilizin inhibitora kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu sistoličku funkciju te se rezultati uskoro očekuju (1).

NEKIRURŠKI UREĐAJI ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S HFrEF

U sekundarnoj prevenciji se implantabilni kardioverter defibrilator (ICD) preporuča za smanjenje nagle srčane smrti kod bolesnika koji su preživjeli ventrikulske aritmije koje uzrokuju hemodinamsku nestabilnost i za koje je očekivano preživljenje preko godinu dana. U primarnoj prevenciji se ICD preporuča kod simptomatskog srčanog zatajivanja (NYHA II-III) i EFLV <35% unatoč primjeni optimalne medikamentozne terapije kroz tri mjeseca, s očekivanim trajanjem života iznad godinu dana, a koji imaju ishemijsku bolest srca (osim u periodu nakon infarkta miokarda od 40 dana) ili dilatativnu kardiomiopatiju. ICD se ne preporuča kod bolesnika s NYHA klasom IV sa teškim simptomima refraktornim na farmakološko liječenje osim ako nisu kandidati za resinhronizacijsku terapiju, mehaničku potporu lijevoj klijetci ili transplantaciju srca (1).

RESINHRONIZACIJSKA TERAPIJA (CRT)

Resinhronizacijska terapija se preporuča kod simptomatskih bolesnika unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji sa srčanim zatajivanjem u sinus ritmu s duljinom QRS-a >130 ms uz morfologiju bloka lijeve grane i EFLV <35%, dok se kod bolesnika s QRS-om koji nije morfološki oblika bloka lijeve grane, a veći je od 150 ms treba razmotriti, a kod >130 ms može razmotriti. Kod bolesnika koji zbog atrioventrikulskog bloka visokog stupnja zahtijevaju elektrostimulaciju desne klijetke, a imaju kronično srčano zatajivanje, bez obzira na NYHA klasu, preporuča se CRT, a ne samo elektrostimulator. Kod bolesnika s QRS-om manjim od 130 ms CRT je kontraindiciran (1).

MEHANIČKA POTPORA SRČANIM PUMPAMA (Ventricular Assisted Device - VAD)

Sve veći broj bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem uz manji broj donora organa rezultirao je povećanim listama čekanja za transplantaciju srca (prema podacima Eurotransplanta tri puta se više bolesnika stavi na listu za transplantaciju srca nego što se transplantira).

U novije vrijeme broj implantiranih mehaničkih pumpi kao potpora lijevoj/desnoj/objema klijetkama je u porastu (Ventricular Asssited Device - VAD). U prošlosti

su se pumpe koristile većinom kao potpora do transplantacije (BTT – „*bridge to transplant*“), dok se danas upotrebljavaju sve više kao konačna terapija terminalne faze kroničnog srčanog zatajivanja (DT – „*destination therapy*“). Kod takvih bolesnika jednogodišnje preživljenje se kreće oko 80%, dok je dvogodišnje preživljenje oko 70%, što je slično preživljenju bolesnika nakon transplantacije srca. Najčešće komplikacije unatoč razvoju najnovijih generacija pumpi su krvarenje, tromboembolizacije, tromboza pumpe, infekcije ulazne kanile i zatajivanje pumpe. U procjeni bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem posebnu pažnju je potrebno posvetiti funkciji desne klijetke. Kod bolesnika kod kojih se može očekivati oporavak funkcije desne klijetke može se uz potporu lijevoj klijetci (LVAD – „*Left Ventricular Assisted Device*“) primijeniti i potpora desnoj klijetci (RVAD – „*Right Ventricular Assisted Device*“). Ako postoji kronično zatajivanje obje klijetke ili visok rizik za zatajivanjem desne klijetke potrebno je implantirati mehaničku potporu za obje klijetke (BiVAD – „*Biventricular Assisted Device*“). Takvi bolesnici moraju biti kandidati za transplantaciju srca jer se BiVAD ne može koristiti kao destinacijska terapija. Upotreba totalnog umjetnog srca se treba ograničiti samo za bolesnike koji se ne mogu liječiti LVAD-om (1).

TRANSPLANTACIJA SRCA

Transplantacija srca kod bolesnika s terminalnom fazom kroničnog srčanog zatajivanja značajno povećava stopu preživljenja, funkcionalnu sposobnost, kvalitetu života i radnu sposobnost. Najčešće komplikacije kod takvih bolesnika su većinom vezane uz specifičnosti imunološkog sustava i imunosupresivne terapije (odbacivanje organa, infekcije, zatajivanje bubrega, novonastala maligna bolest, vaskulopatija koronarnih arterija) (22).

LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 May 20 [cited 2016 May 23];ehw128-. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/06/08/eurheartj.ehw128.long>
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet]. 2007 Sep [cited 2016 Jun 26];93(9):1137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699180>
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* [Internet]. 2003 Jan 8 [cited 2016 Jun 26];289(2):194–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517230>
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* [Internet]. 2004 Sep [cited 2016 Jun 26];25(18):1614–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351160>
5. Atherton JJ, Hickey A. Expert Comment: Is Medication Titration in Heart Failure too Complex? *Card Fail Rev* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Mar 12];3(1):25–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28785472>
6. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* [Internet]. 1995 May 10 [cited 2016 Jun 26];273(18):1450–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654275>
7. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 11 [cited 2016 Jun 26];371(11):993–1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>
8. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Sep 3 [cited 2016 Jun 26];327(10):685–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463530>
9. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 Oct [cited 2016 Jun 26];15(10):1173–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978433>
10. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* [Internet]. 2005 Oct 18 [cited 2016 Jun 26];112(16):2426–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143696>
11. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. WITHDRAWN: Diuretics for heart failure. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 26];4:CD003838. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040884>
12. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure:

- is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 May 29 [cited 2016 Jun 26];59(22):1938–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617188>
13. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014 Dec 20 [cited 2016 Jun 26];384(9961):2235–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>
 14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Sep 2 [cited 2019 Feb 27];341(10):709–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199909023411001>
 15. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 3 [cited 2019 Feb 27];348(14):1309–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa030207>
 16. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jan 6 [cited 2019 Feb 27];364(1):11–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1009492>
 17. Struthers A, Krum H, Williams GH. A Comparison of the Aldosterone-blocking Agents Eplerenone and Spironolactone. *Clin Cardiol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Feb 27];31(4):153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404673>
 18. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2015 Sep [cited 2016 Jun 26];35(9):823–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406774>
 19. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Mar [cited 2016 Jun 26];34(12):886–893c. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22942338>
 20. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* [Internet]. 1998;19 Suppl P:P9-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886707>
 21. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Jun 12 [cited 2016 Jun 27];314(24):1547–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3520315>
 22. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Jun 27];35(1):1–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776864>

Uloga ljekarnika u zbrinjavanju bolesnika sa zatajivanjem srca

Ana Galić Skoko, univ. mag. pharm.

SLUČAJ 1.

Sedamdesetjednogodišnja gospođa dolazi u ljekarnu nakon hospitalizacije zbog zatajivanja srca (HFrEF) preuzeti novo propisanu terapiju. U anamnezi ima: arterijsku hipertenziju (AH), šećernu bolest tip 2 (ŠBT2) i hiperkolesterolemiju. Žali se na veliki broj lijekova koje mora primjenjivati te na iznos njihove doplate. Pita se da li su svi ti lijekovi potrebni.

Propisana terapija:

sitagliptin + metformin 50/1000 mg; 1,0,1, uz obrok

rosuvastatin 10 mg; 0,0,1

furosemid 40 mg; 1,0,0, na prazan želudac

nebivolol 5 mg; 1,0,0

lisinopril 5 mg; 1,0,1

eplerenon 25 mg; 1,0,0

Terapijski problemi:

Povećan rizik od pomanjkanja adherencije.

Sitagliptin + metformin i eplerenon su lijekovi koje pacijentica prvi put primjenjuje

lisinopril - eplerenon – interakcija stupnja značajnosti C

lisinopril - furosemid – interakcija stupnja značajnosti C

sitagliptin + metformin - furosemid – interakcija stupnja značajnosti C

metformin - lisinopril – interakcija stupnja značajnosti C

lisinopril - interval doziranja

nebivolol - titracija doze

Ljekarničke intervencije:

Kako bi poboljšali adherenciju bolesnicu je potrebno poučiti o bolestima. Zajednički je također potrebno utvrditi cilj liječenja te mogućnosti praćenja uspjeha liječenja koji su dostupni bolesniku (mjerenje arterijskog tlaka (AT) i glukoze u krvi (GUK) te praćenje simptoma bolesti). Bolesnicu je potrebno upoznati i s načinom primjene lijekova te s njihovim osobitostima (prednostima), mogućim nuspojavama i potencijalnim interakcijama (1).

U liječenju kroničnog srčanog zatajivanja (HFrEF) važno je sporo titriranje ACE inhibitora, beta blokatora i antagonista mineralokortikoidnih receptora do maksimalno tolerantnih i prihvatljivih doza. Kod bolesnika s eplerenonom u terapiji razina kalija u serumu mora se odrediti prije početka liječenja eplerenonom, unutar prvog tjedna te mjesec dana nakon početka liječenja ili podešavanja doze. Nakon toga, preporučuje se povremeno praćenje, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od hiperkalijemije, kao što su stariji bolesnici, bolesnici s bubrežnom insuficijencijom i bolesnici sa šećernom bolesti. Također je potrebno praćenje bubrežne funkcije (2).

Bolesnicu valja uputiti na dogovorenu kontrolu kod liječnika obiteljske medicine (LOM) za 7 dana. Dnevni samokontrolni mjerenja AT-a i GUK-a mogu pomoći LOM u donošenju odluke o titraciji terapije.

- lisinopril – eplerenon – interakcija stupnja značajnosti C (3)

Rizik od hiperkalijemije može se povećati tijekom istodobne primjene eplerenona u kombinaciji s ACE inhibitorima.

- lisinopril - furosemid – interakcija stupnja značajnosti C (3)

Istodobna primjena ACE inhibitora i furosemda povećava rizik od hipotenzije. Furosemid može povisiti rizik od oštećenja funkcije bubrega uslijed primjena ACE inhibitora.

- sitagliptin + metformin - furosemid – interakcija stupnja značajnosti C (3)

Furosemid može umanjiti terapijski učinak sitagliptina + metformina.

- metformin - lisinopril – interakcija stupnja značajnosti C (3)

Konkomitantna primjena ACE inhibitora i metformina može povisiti rizik od nuspojava metformina (laktacidoza - vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija).

- lisinopril - interval doziranja - Lizinopril se primjenjuje u jednokratnoj dnevnoj dozi. Ciljna dnevna doza kod HFrEF je 35 mg. Povećanje dnevne doze lizinoprila ne smije biti veće od 10 mg, a provodi se u intervalima ne kraćim od 2 tjedna te je pri tomu potrebno pratiti AT, funkciju bubrega i kalij u serumu (4). Preporučuje se dnevnu dozu uzeti odjednom navečer.
- nebivolol - titracija doze – Uvodi se u niskoj dozi i sporo titrira povećanjem doze svakih 1-2 tjedna za 1,25 mg do maksimalnih 10 mg nebivolola ovisno o tome kako bolesnik tolerira postojeću terapiju, prateći puls, AT i kliničku sliku (5).

Plan ljekarničke skrbi:

Za liječenje AH, ŠBT2, hiperkolesterolemije i zatajivanja srca važna je promjena životnih navika. Bolesnicu je potrebno podučiti o nefarmakološkim mjerama.

Potrebno je poticati redovitu samokontrolu i primjenu lijekova te redovitu komunikaciju s liječnikom obiteljske medicine kako bi se terapijske doze mogle uspješno prilagođavati.

Savjetuje se primjena dozatora za lijekove kako bi se osigurala redovita primjena terapije.

SLUČAJ 2.

Gospodin, u dobi od 67 godina, dolazi u ljekarnu preuzeti svoju kroničnu terapiju. Prije devet mjeseci prebolio je akutni infarkt miokarda s kasnom prezentacijom u nadležnu ustanovu, nakon čega se višekratno prezentirao sa simptomima i znakovima srčanog zatajivanja (HFrEF). Osim srčanog zatajivanja, od drugih bolesti i stanja ima: arterijsku hipertenziju, hiperkolesterolemiju i anksioznost. Bolesnik redovito preuzima lijekove u našoj ljekarni. Iz razgovora saznajemo da je unatoč posjetama hitnim službama postojeća terapijska shema nepromijenjena unatrag devet mjeseci. Navedeno je u skladu s elektronskim zapisom realizacije recepta.

Medikacijska povijest:

diazepam 5 mg; pp

atorvastatin 80 mg; 0,0,1

furosemid 40 mg; 1,0,0

kalijev citrat; 1 šumeća tableta uz furosemid 1 X tjedno

ramipril 2,5 mg; 1,0,1

bisoprolol 2,5 mg; 1,0,1

eplerenon 25 mg; 1,0,0

tikagrelor 90 mg; 1,0,1

acetilsalicilna kiselina 75 mg; 0,1,0

Bolesnik navodi kako ga supruga svakodnevno podsjeća da ne zaboravi uzeti lijekove, postavila mu je alarme na mobitelu.

Terapijski problemi:

eplerenon - kalijev citrat - interakcija stupnja značajnosti D

atorvastatin – tikagrelor - interakcija stupnja značajnosti C

eplerenon - ramipril - interakcija stupnja značajnosti C

ramipril - furosemid - interakcija stupnja značajnosti C

ramipril - kalijev citrat - interakcija stupnja značajnosti C

bisoprolol - interval doziranja

Bisoprolol, ramipril i eplerenon se ne primjenjuju u ciljnim dnevnim dozama preporučenim kod HFrEF. Navedeno može biti rezultat praćenja razine kalija, bubrežne funkcije, AT-a i pulsa te ostalih simptoma i znakova bolesti od strane liječnika obiteljske medicine temeljem kojih se donose odluke o eventualnoj izmjeni terapije, a koji nisu dostupni javnom ljekarniku (uvid u e-karton).

Ljekarničke intervencije i plan ljekarničke skrbi:

- eplerenon - kalijev citrat - stupanj značajnosti D (3)

Pri primjeni samog eplerenona i pri istodobnoj primjeni eplerenona i kalijeva citrata može doći do hiperkalijemije. U svih bolesnika moraju se pratiti serumske vrijednosti kalija na početku liječenja i pri promjeni doze eplerenona, a nakon toga, preporučuje se povremeno praćenje, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od hiperkalijemije. Primjena nadomjestaka kalija kod bolesnika liječenih eplerenonom zbog srčanog zatajivanja može biti opravdana kod onih koji primjenjuju visoke doze diuretika Henleove petlje što u ovog bolesnika nije slučaj. S hiperkalijemijom vezuju se potencijalno opasne i ponekad fatalne aritmije (2,3).

Gospodina treba savjetovati o pravilnoj hidraciji budući da je kod stanja dehidracije potreban dodatni oprez od razvoja hiperkalijemije. Potrebno je provesti i edukaciju o simptomima hiperkalijemije: mučnina, povraćanje, slabost, trnjenje ekstremiteta te usporeni ili nepravilni otkucaji srca. Bolesnika valja uputiti da se javi liječniku u slučaju pojave navedenih simptoma. S druge strane nikako se ne smije naglašavati pretjerana peroralna hidracija koja uz dijetetske navike naše populacije u vidu povećanog unosa soli, dovodi vrlo brzo do ekscesivne kongestije i pogoršanja simptoma srčanog zatajivanja pa i brzom razvoju najtežeg oblika akutizacije srčanog zatajivanja, plućnog edema.

- atorvastatin - tikagrelor - stupanj značajnosti C (3)

Konkomitantna primjena atorvastatina i tikagrelora može povisiti serumske koncentracije atorvastatina. Potrebno je praćenje bolesnika zbog mogućih toksičnih učinaka atorvastatina. Gospodinu je potrebno ukazati da prijavi moguće bolove, grčeve u mišićima ili slabost, pogotovo ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom (3, 6).

- eplerenon - ramipril - stupanj značajnosti C (3)

Rizik od hiperkalijemije može se povećati tijekom istovremene primjene eplerenona u kombinaciji s ACE inhibitorima.

- ramipril - kalijev citrat - stupanj značajnosti C (3)

Riziku od razvoja hiperkalijemije izloženi su i bolesnici koji uz ACE inhibitore primjenjuju kalijeve soli.

- ramipril - furosemid - stupanj značajnosti C (3)

Istodobna primjena ACE inhibitora i furosemida povećava rizik od hipotenzije. Bolesnika valja informirati o pravilnom i redovitom mjerenju arterijskog tlaka kod kuće. Furosemid može povisiti rizik od oštećenja funkcije bubrega uslijed primjena ACE inhibitora. Potrebno je praćenje funkcije bubrega.

- bisoprolol - interval doziranja - Prema sažetku opisa svojstva lijeka, čitava doza lijeka uzima se jedanput na dan, ujutro, neovisno o obroku (7).

Preporučuje se dnevnu dozu uzeti odjednom ujutro.

ZAKLJUČAK

Titriranje medikamentozne terapije bolesnika s HFrEF, kako bi se ostvario puni farmakoterapijski učinak lijekova, može biti zbunjujuće za oboljele. Liječenje se započinje s niskim dozama lijekova koji se polako titriraju ovisno o tome kako propisnu dozu lijeka bolesnik tolerira. Ljekarničke intervencije koje uključuju skrb nad pridržavanjem terapijskih protokola (doza lijeka, način primjene, interval doziranja i trajanje liječenja) od strane bolesnika te izbjegavanje nuspojava i potencijalnih interakcija mogu pridonijeti postizanju boljih terapijskih ishoda.

LITERATURA

1. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. II. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2014, str. 137-140.
2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Diuron. Available at: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Diuron-25-mg-filmom-oblozene-tablete/14976/>, datum pristupa: 06.03.2019.
3. UpToDate. Lexicomp®Drug Interactions. Available at: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist, datum pristupa: 07.03.2019.
4. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Optimon. Available at: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Optimon-5-mg-tablete/13331/>, datum pristupa: 06.03.2019.
5. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Nebivolol. Available at: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nebivolol-Pliva-5-mg-tablete/14695/>, datum pristupa: 06.03.2019.
6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Atorvox. Available at: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Atorvox-80-mg-filmom-oblozene-tablete/14667/>, datum pristupa: 07.03.2019.
7. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Kordobis. Available at: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kordobis-25-mg-tablete/10186/>, datu pristupa: 07.03.2019.