

# Farmakološke karakteristike lijekova kod zatajivanja srca

---

Charabe, Alma

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:308064>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Alma Charabe

**Farmakološke karakteristike lijekova kod  
zatajivanja srca**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky, na izdvojenom vremenu i stručnoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada te na predanom radu, pristupačnosti i razumijevanju.*

*Svoj rad posvećujem svima koji su me motivirali i bili mi podrška tijekom studiranja.*

# SADRŽAJ

1 UVOD.....	1
1.1 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA SIMPTOMA.....	1
1.2 DIJAGNOZA.....	4
1.3 FAKTORI RIZIKA ZA AKUTNU DEKOMPENZACIJU .....	6
2 OBRAZLOŽENJE TEME.....	8
3 MATERIJALI I METODE.....	9
4 REZULTATI I RASPRAVA .....	10
4.1 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE HF <sub>r</sub> EF .....	10
4.1.1 Lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav .....	11
4.1.1.1 Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) .....	13
4.1.1.2 Antagonisti receptora za angiotenzin II tip 1 (ARB) .....	15
4.1.1.3 Antagonisti receptora za aldosteron .....	17
4.1.2 Blokatori $\beta$ -adrenoreceptora .....	19
4.1.3 Inhibitor neprilizina .....	22
4.1.4 Diuretici .....	24
4.1.4.1 Diuretici Henleove petlje .....	24
4.1.4.2 Diuretici distalnog tubula.....	26
4.1.5 Regulator srčane frekvencije .....	27
4.1.6 Glikozidi digitalisa.....	29
4.1.7 Ostale mogućnosti farmakološkog liječenja - kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata .....	31
4.2 OSTALE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA .....	32
4.2.1 KIRURŠKI POSTUPCI.....	32
4.2.2 PREMOŠTENJE KORONARNIH ARTERIJA.....	33
4.3 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE HF <sub>p</sub> EF .....	34

4.4 LIJEČENJE KOMORBIDITETA .....	35
4.4.1 Dijabetes .....	35
4.4.2 Manjak željeza i anemija .....	36
4.4.3 Atrijska fibrilacija .....	36
4.4.4 Mitralna insuficijencija .....	36
5 ZAKLJUČAK.....	38
6 LITERATURA .....	40
7 SAŽETAK/SUMMARY .....	47
8 TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....	

# 1 UVOD

Iako je postignut značajan napredak u posljednja tri desetljeća, zatajivanje srca i dalje je jedan od vodećih uzroka smrti u razvijenim zemljama svijeta i značajno opterećuje suvremene zdravstvene sustave. Zbog kompleksne etiologije i patofiziologije bolesti, kliničari se suočavaju s izazovom u pružanju optimalne skrbi za svakog pojedinog pacijenta. Dosadašnji podaci sugeriraju da optimalno liječenje osnovnih medicinskih stanja kao i popratnih bolesti koje su povezane sa zatajivanjem srca može igrati sve veću ulogu u poboljšanju konačnih ishoda liječenja (Westphal i sur., 2018).

Liječenju simptomatskih bolesnika sa zatajivanjem srca (ZS) prethodi temeljita dijagnostička obrada za utvrđivanje etiologije sindroma i komorbiditeta, na temelju čega se odabire optimalna terapija za osnovno te popratna stanja, primjerice koronarnu arterijsku bolest ili atrijsku fibrilaciju. Opsežne preporuke o dijagnostičkim algoritmima su objavila mnoga kardiovaskularna društva širom svijeta (Ponikowski i sur., 2016; Ezekowitz i sur., 2017; Yancy i sur. 2017). Cilj farmakoterapijskog liječenja ZS općenito je povećanje stope preživljavanja i smanjenja morbiditeta, ponavljajućih hospitalizacija i popratnih simptoma, uz poboljšanje funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života bolesnika.

## 1.1 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA SIMPTOMA

Zatajivanje srca kompleksni je kronični klinički sindrom i konstalacija progresivnih simptoma kao posljedice oštećenja rada srca. Radi se o nemogućnosti srca da pumpa krv dovoljno brzo kako bi se zadovoljile metaboličke potrebe organizma zbog neravnoteže između ventrikularnog punjenja i izbacivanja krvi u krovotok. Simptomi ZS većinom su nespecifični i uglavnom se mogu podijeliti na asimptomatske strukturalne i funkcionalne promjene (Yancy i sur., 2013). Osnovna patofiziološka karakteristika ZS je smanjenje srčanog minutnog volumena (eng. *output*), a očituje se kao pojačan umor i dispneja. Postoje brojni uzroci oslabljenog rada srca što uvelike komplicira ovo stanje i čini liječenje složenim. U nekim slučajevima ZS se može objasniti jednostavno kao gubitak funkcionalnih stanica miokarda, primjerice uslijed infekcije miokarda ili povezati s kroničnom hipertenzijom, bolesti zalistaka, koronarnom bolesti arterija i raznim tipovima kardiomiopatija. Otprilike jedna trećina slučajeva nastaje zbog smanjenja snage srčane kontrakcije i frakcije izbacivanja (sistolčko zatajivanje), još jednu trećinu uzrokuje skrućivanje ili druge promjene klijetke koje

sprečavaju adekvatno punjenje tijekom dijastole dok izbacivačka frakcija može biti normalna (dijastoličko zatajivanje), a ostatak slučajeva može se pripisati kombinaciji sistoličke i dijastoličke disfunkcije. Bolesnike koji pate od ZS može se također klasificirati na temelju faze ili stupnja ZS i popranih simptoma, uključujući epizode akutnog pogoršanja i plućni edem. Također je uobičajeno razlikovati ZS lijeve i desne strane, iako zatajivanje jedne klijetke često vodi do zatajenja druge, tj. biventrikularnog zatajenja (Wright i Thomas, 2018).

U početku organizam može tolerirati mali pad učinkovitosti srčanog rada zbog aktivacije raznih kompenzacijskih mehanizama za uspostavu ravnoteže što dovodi do početnog poboljšanja srčanog *output*-a. S vremenom, međutim, ovi kompenzacijski mehanizmi postaju štetni za rad srca. Glavni sustavi koji se aktiviraju kao odgovor na redukciju srčanog rada su renin–angiotenzin–aldosteronski sustav (RAAS), simpatički živčani sustav te sustav natriuretskih peptida. Također, dolazi do smanjenja renalne perfuzije zbog čega dodatno dolazi do otpuštanja renina iz jukstaglomerularnih stanica bubrega i aktivacije RAAS. Sve to dovodi do pogoršanja srčanog rada, te rezultira dodatnim stresom na već slabo srce. S obzirom na mnoštvo različitih uzroka, teško je precizno definirati radi li se o zatajenju srca ili nekoj od drugih uobičajenih srčanih bolesti kao što su fibrilacija atrijska, ishemijska bolest srca ili hipertenzija bez da se provede detaljna dijagnostička obrada bolesnika (Wright i Thomas, 2018).

Smjernice iz 2013. godine Američkog kardiološkog društva definiraju dvije vrste ZS: s očuvanom frakcijom izbacivanja (eng. *heart fraction with preserved ejection fraction*, HFpEF) i sa smanjenom frakcijom izbacivanja (eng. *heart fraction with reduced ejection fraction*, HFrEF). Sačuvana frakcija izbacivanja (EF), odnosno udio (postotak) krvi koji uđe u lijevu klijetku i biva istisnut iz nje iznosi 50% - 70%, dok je smanjeni EF definiran na 40% ili manje. Pacijenti s EF-om većim od 40%, ali nižim od 50% predstavljaju intermedijarnu skupinu čija je farmakološka terapija slična HFpEF. Pored tipa ZS, često se utvrđuje stupanj ZS (Shah i sur., 2017).

Incidencija HFpEF-a raste s godinama. Većina slučajeva zatajenja srca u starijih osoba je s očuvanom EF. Za početak, pacijenti s HFpEF ne razlikuju se po stopi smrtnosti od onih s HFrEF (Ather i sur., 2012). Drugo, učestalost HFpEF, posebno u razvijenim zemljama, pokazuje kontinuirani trend rasta (Dunlay i sur., 2017). Treće, bolesnici s HFpEF-om imaju tendenciju za razvoj više ne-kardiovaskularnih komorbiditeta (Ather i sur., 2012). Naposljetku, u novije vrijeme definiran je i treći tip ZS – HFmrEF (eng. *heart failure with a*

*mid-range ejection fraction*), termin koji označava stanje zatajenja srca sa srednjom vrijednosti frakcije izbacivanja. Budući da je taj podtip oдавно uveden u dijagnostiku, nije dostupno mnogo informacija iz velikih prospektivnih randomiziranih studija koje bi uključivale bolesnike iz ove skupine. Pretpostavlja se da se oko 20% bolesnika sa ZS može svrstati u skupinu HFmrEF za koju se LVEF vrijednosti kreću između 40% i 49% (Chioncel i sur., 2017). Još uvijek nema na dokazima utemeljenog načina liječenja ovih bolesnika. Ipak, nedavne kohortne studije sugeriraju da početne karakteristike ovih bolesnika, pogotovo kada su u pitanju funkcija bubrega, dob, spol i zastupljenost bolesti koronarnih arterija, više odgovara bolesnicima s HFrEF-om nego onima s HFpEF (Vedin i sur., 2017). U prilog ovoj tvrdnji govore rezultati CHARM studije iz 2018. godine kojima je pokazano da je kandesartan (antagonist receptora za angiotenzin II) poboljšao ukupne ishode kod bolesnika preklasificiranih iz HFrEF u HFmrEF kategoriju, za razliku od onih iz HFpEF kategorije (Lund i sur., 2018). Analiza 37 biomarkera kod 847 bolesnika s akutnim ZS pokazala je da je profil pacijenata s HFmrEF negdje između profila onih sa HFrEF i HFpEF (Tromp i sur., 2017). Konačno, samo na temelju mjerenja LVEF nemoguće je odrediti tip ZS, odnosno u obzir treba uzeti druge relevantne čimbenike (Westphal i sur., 2018).

Tablica 1. Četiri tipa ZS prema definiciji New York Heart Association (NYHA)

- **Stadij I: nema fizičkih ograničenja; normalna tjelesna aktivnost; ne izaziva simptome ZS**
- **Stadij II: Nema simptoma u mirovanju, već uobičajene fizičke aktivnosti uzrokuju simptome ZS**
- **Stadij III: Nema nikakvih simptoma u mirovanju, ali manje, uobičajene tjelesne aktivnosti uzrokuju simptome ZS**
- **Stadij IV: Simptomi ZS u mirovanju**

Tablica 2. Četiri stupnja ZS prema definiciji ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association):

- **Stadij A: Visoki rizik za ZS, ali bez strukturne bolesti srca ili simptoma ZS**
- **Stadij B: Strukturna bolest srca, ali bez znakova ili simptoma ZS**
- **Stadij C: Strukturna srčana bolest s prethodnom ili trenutno prisutnim simptomima ZS**
- **Stadij D: Refraktorni ZS koji zahtijeva specijalizirane intervencije**



NYHA stadiji su usredotočeni na sposobnost vježbanja i na simptomatski status bolesti (Tablica 1), dok ACCF/AHA stadiji procjenjuju razvoj i napredovanje bolesti (Tablica 2). S druge strane, Europsko kardiološko društvo definira ZS kao klinički sindrom karakteriziran simptomima poput kratkoće daha, upornog kašlja ili piskanja, pojave oteklina u području gležnja te umor, koji mogu biti popraćeni sljedećim znakovima: povišeni jugularni venski tlak; plućne pukotine; povećani broj otkucaja srca; i periferni edem (Ponikowski i sur., 2016). Uz to, pacijenti sa ZS često imaju nekoliko patoloških stanja koja mogu pojačati progresiju ZS i simptome (Wright i Thomas, 2018).

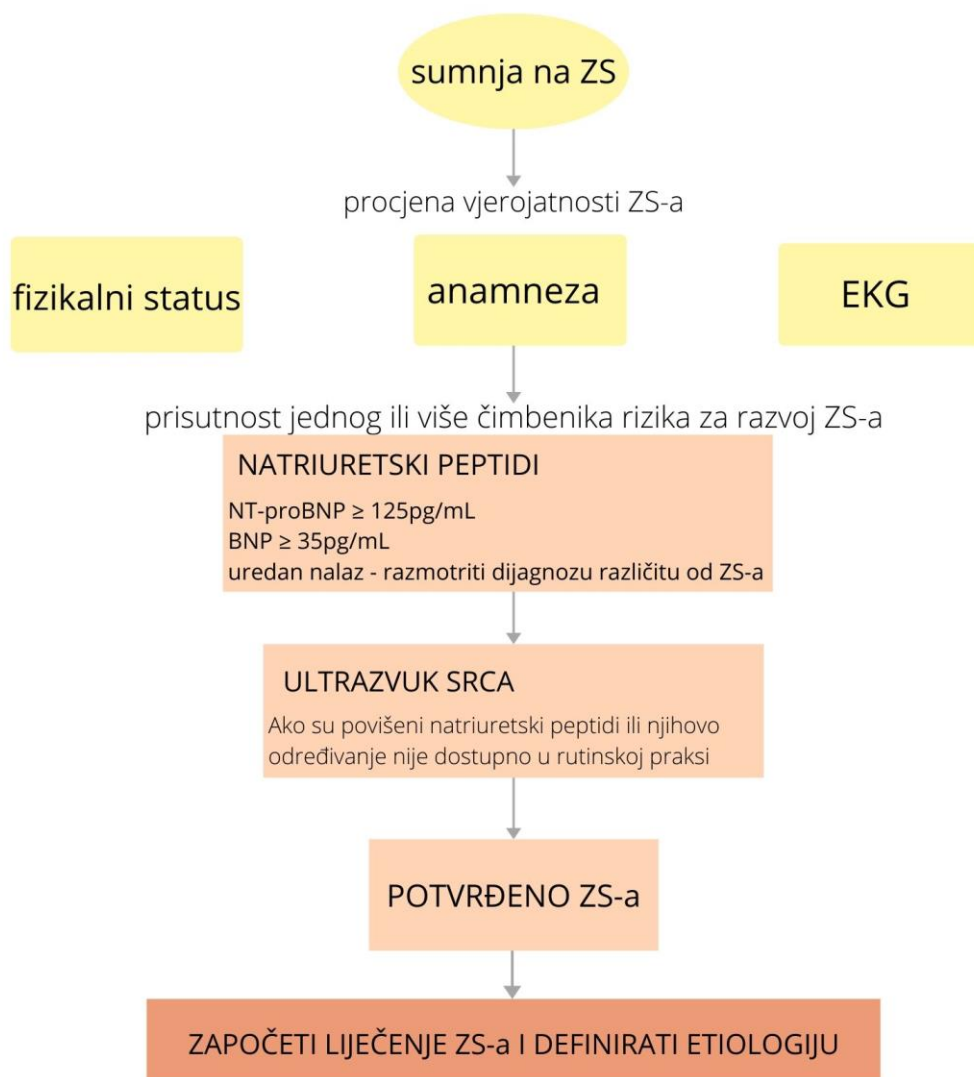
Akutno dekompenzirano zatajenje srca (ADHF) je čest i potencijalno fatalan uzrok srčane disfunkcije koji može predstavljati akutni respiratorni distres. Kod ADHF-a, plućni edem i brzo nakupljanje tekućine unutar intersticijskog i alveolarnog prostora dovode do značajne dispneje i respiratorne dekompenzacije. Mnogo je različitih uzroka plućnog edema, iako je kardiogeni plućni edem najčešće rezultat akutno povišenog pritiska punjenja srca (Cook i sur., 2014).

## 1.2 DIJAGNOZA

Dijagnoza se temelji na kliničkoj procjeni stanja bolesnika, na temelju kombinacije anamneze, fizičkog pregleda bolesnika te odgovarajućih biokemijskih i ostalih nalaza (Slika 1). Identifikacija uzroka ZS ključna je u dijagnostičkoj obradi jer može ponuditi specifične terapijske opcije, tj. ako je u pozadini ZS problem sa zaliscima, kao terapijsko rješenje predlaže se operacijski zahvat (Wright i Thomas, 2018).

Tehnike snimanja imaju važnu ulogu u dijagnostici ZS, a ehokardiografija je zlatni standard. Transtorakalna ehokardiografija je metoda izbora za procjenu sistoličke i dijastoličke funkcije miokarda i lijeve i desne klijetke (Ponikowski i sur., 2016). Ona omogućuje procjenu dimenzija komora, valvularne funkcije i različite procjene rada srca, uključujući procjenu frakcije izbacivanja iz srca tijekom jednog srčanog otkucaja. Vrijednost frakcije izbacivanja tipično je između 55% i 75%, a može se izračunati pomoću sljedeće formule:

*Frakcija izbacivanja = (krajnji dijastolički volumen - krajnji sistolički volumen) x 100/ krajnji dijastolički volumen (Wright i Thomas, 2018).*



Slika 1. Dijagnostički algoritam za neakutno zatajivanje srca (modificirano prema Ponikowski i sur., 2016)

U obzir treba uzeti da je HFpEF nešto teže dijagnosticirati, on je definiran na EF vrijednost iznad 50%, uključujući i druge indikatore srčanog zatajenja poput strukturalnog srčanog oboljenja te dijastoličke disfunkcije. Iako su klinički simptomi HFrEF i HFpEF slični, ipak se uočavaju određene razlike, npr. pacijenti s HFpEF češće su stariji, ženskog spola i s hipertenzijom ili nekom bolesti zalistaka u povijesti bolesti, dok je kod pacijenata s HFrEF u povijesti bolesti češće ishemijska bolest srca (McMurray i sur., 2014).

U bolesnika s HFpEF-om, iako je EF normalan, često je prisutna dijastolička disfunkcija, snižavanje krajnjeg dijastoličkog volumena (bilo zbog ventrikularne hipertrofije ili ventrikularnog ukrućenja, zbog kojeg krv ne može doprijeti u klijetku). U oba slučaja, izbačeni volumen bit će manji jer je početni volumen niži, što opet dovodi do smanjenja

udarnog volumena i smanjenja minutnog volumena srca (normalna vrijednost oko 4,9 – 5,6 L/min) (Wright i Thomas, 2018).

Natriuretski peptidi oslobađaju se iz miokarda kao odgovor na pojačani stres na stijenu klijetke, hipertrofiju stijenke i preopterećenje klijetke tekućinom. Natriuretski peptidi (NP) imaju širok spektar djelovanja na bubrege, srce i središnji živčani sustav (SŽS). NP djeluju tako da sprječavaju učinke angiotenzina II na sistemski vaskularni otpor, vaskularni tonus, lučenje aldosterona i remodeliranje srca. Aktivacija ovog sustava ima za cilj suzbijanje učinaka prevelike aktivacije simpatičkog živčanog sustava i RAAS-a. S obzirom na specifično povećanje razine NP tijekom patofizioloških procesa u pozadini ZS, određivanje njihovih koncentracija koristi se kao biokemijski dijagnostički pokazatelj ZS (Langenickel i Dole, 2012).

Natriuretski peptid tipa B (BNP) i amino-terminalni natriuretski peptid pro-B tipa (NT-proBNP) dva su glavna biomarkera koji su od kliničkog značaja. Srce kontinuirano proizvodi male količine prekursora proBNP, koji se cijepa i pritom pridonosi oslobađanju aktivnog hormona BNP i neaktivnog fragmenta NT-proBNP. Zabilježene su povećane razine BNP i NTproBNP u bolesnika sa ZS. Najnovije britanske NICE smjernice (NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*) za ZS preporučuje određivanje koncentracije NT-proBNP kod osoba sa sumnjom na ZS (referentna vrijednost je < 300 pg/mL). Budući da je prognoza za pacijente s vrlo visokim razinama NT-proBNP loša, bolesnike s NT-proBNP > 2000 pg/mL (236 pmol/L) treba hitno uputiti na specijalističku procjenu i transtorakalni ekokardiogram (TTE) u roku od dva tjedna. Bolesnici s koncentracijom 400-2000 pg/mL (47–236 pmol/L) također treba uputiti na specijalističku procjenu i TEE u roku od šest tjedana (Chaplin, 2019).

Jednom kada se potvrdi dijagnoza, cilj uvođenja terapije je poboljšati kliničku sliku, funkcionalni kapacitet i kvalitetu života bolesnika, zatim, prevenirati hospitalizaciju i reducirati smrtnost (Shah i sur., 2017).

### **1.3 FAKTORI RIZIKA ZA AKUTNU DEKOMPENZACIJU**

Akutno zatajenje srca predstavlja pogoršanje simptoma ZS koje često zahtijeva intenzivno liječenje uslijed hospitalizacije bolesnika. Akutno zatajenje srca može biti kritično i brzo u

nastajanju, poput plućnog edema ili postepenije s pogoršanjem simptoma tijekom vremena dok se ne dosegne kritična točka dekompenzacije. Potencijalni faktori rizika su aritmija, akutni koronarni sindrom, infekcije, loše kontrolirana ili nekontrolirana hipertenzija (npr. hipertenzivna kriza), akutna stenoza renalnih arterija, dijastolička disfunkcija lijevog ventrikla, opstruktivna apneja tijekom spavanja, kardiomiopatija, te ne-adherentnost bolesnika prema propisanoj terapiji (Ponikowski i sur., 2016).

## 2 OBRAZLOŽENJE TEME

Srčano zatajivanje rasteći je javnozdravstveni problem i danas je najčešći uzrok hospitalizacija u SAD-u među pacijentima starije životne dobi. Tijekom 2018. godine Ujedinjeno Kraljevstvo bilježi 550 000 novo dijagnosticiranih pacijenata, a procjenjuje se da je stvarni broj gotovo dvostruko veći ako se u obzir uzmu bolesnici bez dijagnoze. Rastuća prevalencija zatajivanja srca u populaciji, koja za sada iznosi 1-2%, odnosno 10% u osoba iznad 70 godina starosti, najvjerojatnije je posljedica starenja stanovništva, velikog broja različitih rizičnih čimbenika, ograničene dostupnosti dijagnostičkih i terapijskih zdravstvenih usluga, te smanjenja smrtnosti od drugih pratećih kroničnih stanja (Huffman i sur. 2013).

Primjećuje se da je muška populacija zahvaćenija od ženske (Huffman i sur. 2013). Procjena je da muškarci u dobi od 55 godina imaju 33% šanse za razvoj ovog stanja, dok je kod žena iste dobi rizik nešto manji te iznosi 28% (Ponikowski i sur. 2016). Unutar 5 godina od postavljene dijagnoze zabilježena je smrtnost u 50% pacijenata. Prema brojnim studijama, stopa smrtnosti kod zatajenja srca je slična onoj kod karcinoma kolona, te veća nego kod karcinoma prostate ili dojke (Shah i sur, 2017).

Ipak, uslijed mogućnosti rane dijagnostike i pravovremenog započinjanja liječenja temeljenog na znanstvenim dokazima, zatajivanje srca postaje kronična bolest s kojom oboljeli, uz pridržavanje svih terapijskih mjera – nefarmakoloških i farmakoloških, te izbjegavanjem rizičnih čimbenika za pogoršanje stanja, mogu živjeti uz zadovoljavajuću kvalitetu života (Ponikowski i sur., 2016).

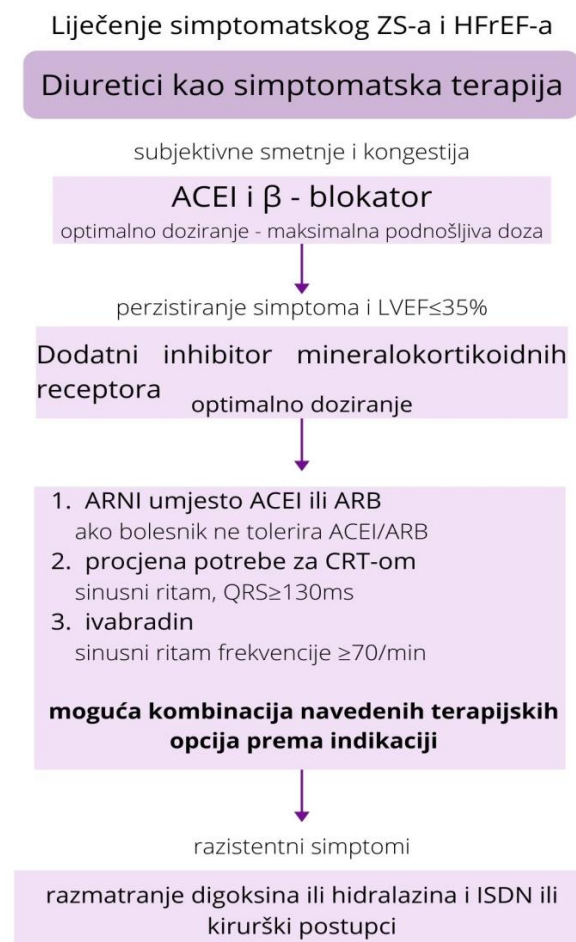
### 3 MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavane su stručne knjige te stručni i znanstveni članci na temu etiologije, patofiziologije i mogućnosti liječenja srčanog zatajenja. Pretraživane su baze podataka *PubMed Central*, *ScienceDirect*, *UpToDate*, *Cochrane*, *Durgbank* i *Mediately* baza lijekova te različite mrežne stranice s relevantnim sadržajem, i to prema ključnim riječima: *heart failure*, *LVEF*, *HFrEF*, *HFpEF*, *HFmrEF*, *HF comorbidities*, *HF pathophysiology*, *HF classification*, *HF management*, *HF prognosis*, *HF complications*, *HF drugs*, *digoxin*, *hydralazine*, *diuretics*, *ARBs*, *ACEIs*, *sacubitril*, *ivabradine*, *thiazides*, *aliskiren*, *aldosterone antagonists*, *nitrovasodilators*.

## 4 REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE HFrEF

Suvremene mogućnosti farmakološkog liječenja za pacijente s HFrEF-om općenito uključuju primjenu kombinirane terapije koja djeluje na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i simpatički sustav, i to: inhibitore enzima angiotenzin konvertaze (ACEI), blokatore receptora za angiotenzin II tipa 1 (ARB), antagoniste mineralokortikoidnih/ aldosteronskih receptora (MRA), te blokatore  $\beta$ -adrenoreceptora (BB) (Slika 2). Ovi lijekovi, djelujući na više neurohormonalnih putova, dokazano smanjuju smrtnost i poboljšavaju stopu preživljenja u višestrukim kliničkim ispitivanjima te se preporučuju svim pacijentima s HFrEF-om, bez obzira na etiologiju (Westphal i sur., 2018).



Slika 2. Algoritam za liječenje neakutnog zatajivanja srca s reduciranom sistoličkom funkcijom LV-a (HFrEF) (modificirano prema Ponikowski i sur., 2016)

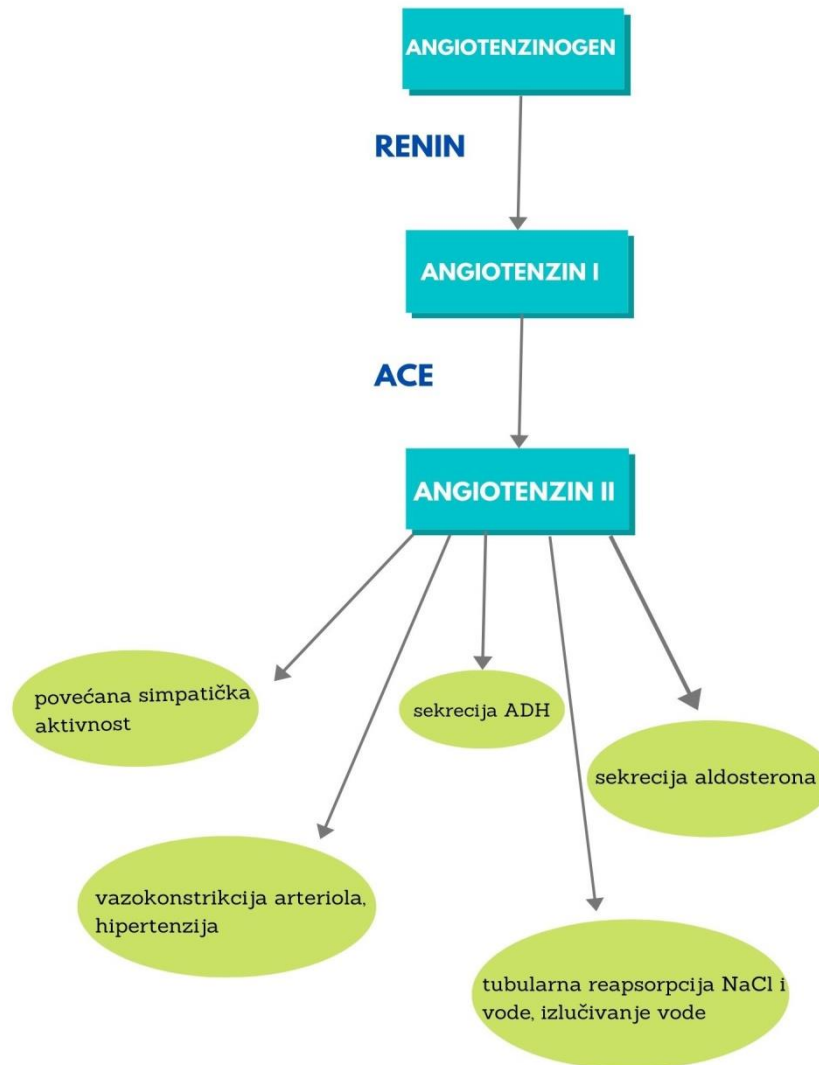
#### 4.1.1 Lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Za pokretanje kaskadne reakcije u RAA sustavu (Slika 3) prvi korak je otpuštanje renina iz bubrega, a to je kontrolirano izravnom simpatičkom aktivacijom  $\beta_1$ - receptora na jukstaglomerularnim stanicama nefrona u kojima se renin sintetizira, skladišti i otpušta, a lučenje renina potiče i pad tlaka u renalnim arterijama te smanjenje koncentracije natrija unutar nefrona. Aktivacija RAA sustava pridonosi povišenoj vrijednosti volumena cirkulirajuće krvi i pojačanom udarnom volumenu kako bi se korigirao srčani minutni volumen (Jackson i sur., 2000; Fountain i Lappin, 2020).

Renin je aspartil proteaza te djeluje proteolitički na angiotenzinogen, cirkulirajući glikoprotein porijeklom iz jetre, koji se cijepa u inaktivni angiotenzin I, a on pak uz prisustvo angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) prelazi u angiotenzin II (Ang II) jakog vazokonstriktorskog učinka na glatko mišićje krvnih žila. Koncentracija cirkulirajućeg angiotenzinogena regulira brzinu stvaranja angiotenzina. Biološki poluživot Ang II je 1-2 minute jer ga nespecifične peptidaze prevode u Ang III (ima slabiju aktivnost od Ang II) i Ang IV (Fountain i Lappin, 2019).

ACE je dipeptidil karboksipeptidaza smještena na luminalnoj strani membrane vaskularnih endotelnih stanica u plućima i bubregu. Zbog više supstrata koje može konvertirati (angiotenzin I, bradikinin, enkefalini, supstancija P) ACE je nespecifičan enzim, iako je od najvećeg značaja konverzija angiotenzina I u angiotenzin II. Angiotenzin II djeluje na brojna tkiva i organe, primjerice na bubreg, koru nadbubrežne žlijezde, arteriole, srce i mozak (Slika 1). Učinak Ang II na srčani mišić je kompleksan i uključuje mijenjanje metaboličke aktivnosti miokarda, remodeliranje fibroblasta, nakupljanje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS), hipertrofiju srca, i upalne reakcije. Zatim utječe na migraciju, rast i hipertrofiju vaskularnih glatkih mišićnih stanica, povećava vaskularni otpor i dovodi do nastanka ROS i upale. U proksimalnom tubulu nefrona Ang II potiče reapsorpciju natrija (djelujući na  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  prijenosnik), čemu dodatno pridonosi aldosteron. Aldosteron je steroidni mineralokortikoidni hormon čije lučenje iz kore nadbubrežne žlijezde potiče Ang II.





Slika 3. Shema renin-angiotenzin-aldosteronskog puta i neki učinci angiotenzina II

Aldosteron povećava reapsorpciju natrija povećavajući broj i funkciju epitelnih natrijevih kanala na luminalnoj strani epitelnih stanica sabirnog kanala, dok s bazolateralne strane povećava broj  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aza. Pod utjecajem Ang II i aldosterona povisuje se sistemska razina natrija zbog čega dolazi do povećanja osmolarnosti krvi i pomaka tekućine u krvne žile i ekstracelularni prostor. AngII u bubregu također dovodi do stvaranja ROS, promjene renalne hemodinamike, porasta glomerularnog tlaka i upale (Fountain i Lappin, 2019).

Angiotenzin II ima izravni vazokonstriktorni učinak na sistemske arteriole zbog čega povećava sistemski periferni otpor. Učinci Ang II na mozak uključuju djelovanje na hipotalamus gdje povećavaju osjećaj žeđi i unos tekućine, iz neurohipofize potiče lučenje antidiuretskog hormona koji vodi do reapsorpcije tekućine uslijed insercije akvaporina u

membrane stanica sabirnog kanala, te smanjuje baroreceptorski refleks na povišenje krvnog tlaka (Fountain i Lappin, 2019).

Najznačajniji lijekovi koji djeluju na inhibiciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava su iz skupine inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) te antagonisti receptora za angiotenzin II tip 1 (ARB). Obje skupine inhibiraju dugoročnu progresiju zatajenja srca i prva su linija liječenja tog stanja (Katzung i sur., 2011).

#### **4.1.1.1 Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI)**

ACE inhibitori inhibiraju enzim angiotenzin konvertazu čime smanjuju nastajanje i učinke angiotenzina II. Također produljuju vrijeme poluživota i koncentraciju vazodilatatora iz skupine kinina (primjerice bradikinina), uzrokuju vazodilataciju aferentnih arteriola, smanjuju indeks glomerularne filtracije te ekskreciju natrijevih i hidrogenkarbonatnih iona, dok dolazi do retencije kalija. Smanjuju također i lučenje i serumsku koncentraciju aldosterona, sistemski i periferni vaskularni otpor te dugotrajno remodeliranje srca i krvnih žila (Hilal-Dandan, 2018).

ACE inhibitori su skupina lijekova koja vjerojatno ima najviše sakupljenih dokaza koji upućuju na smanjenje mortaliteta i morbiditeta, kao i poboljšanje kvalitete života bolesnika sa ZS. U ovu skupinu spada velik broj lijekova sa sličnim farmakološkim profilom, a najznačajniji predstavnici su kaptopril (kao prvi u skupini, danas većinom opsolentan), ramipril, lizinopril, enalapril, perindopril i drugi. Svi osim kaptoprila i lizinoprila su prolijekovi koji se moraju aktivirati esterazama u jetri (lizinopril je lijek izbora u bolesnika s jetrenom disfunkcijom). Indicirani su kao prva linija liječenja hipertenzije u pacijenata s preboljelim infarktom miokarda, moždanim udarom, dijabetesom, kroničnim srčanim zatajivanjem, kroničnom bolesti bubrega ili s visokim rizikom koronarne bolesti zbog mogućnosti smanjenja periferne rezistencije te redukcije opterećenja propadajućeg miokarda. Preporučaju se i kod dijabetičke nefropatije u pacijenata s loše kontroliranom glukozom u krvi te proteinurijom (najviše albumurijom) koju smanjuju i pritom stabiliziraju funkciju bubrega i renalnu hemodinamiku (Hilal-Dandan, 2018).

Svi se, osim enalaprilata koji se primjenjuje intravenski, primjenjuju *per os* jednom dnevno (kaptopril više puta dnevno) uz postupno titriranje doze do maksimalne podnošljive kako bi se osigurala optimalna inhibicija RAA sustava jer mnogi podaci kliničkih studija upućuju na

poddoziranost prilikom primjene. Maksimalni učinak postižu za 18 sati, u velikom postotku se vežu za proteine plazme (Tablica 3).

Tablica 3. Farmakokinetičke karakteristike ACE inhibitora (Hilal-Dandan, 2018).

Lijek	Početak/ trajanje (h)	Biodostup. (%)	Vežanje na p.p. (%)	T1/2 (h)	Eliminacija
<b>Enalapril</b>	1/24	60	50	11	Renalno
<b>Lizinopril</b>	1/24	30	10	13	Renalno
<b>Kaptopril</b>	0,25 / ovisno o dozi	75	25-30	<2	Renalno
<b>Ramipril</b>	1-2/24	50-60	73	13-17	Trifazična elim. (najviše renalno)
<b>Perindopril</b>	2-4/24	75	60	2	Bifazična elim. (najviše renalno)

ACE inhibitore moguće je koristiti u monoterapiji ili zajedno s diureticima ili blokatorima kalcijevih kanala. Smanjenje stope smrtnosti ukoliko se ACE inhibitori primjenjuju s ostalim lijekovima pozicionirala je ove lijekove kao prvu liniju liječenja HFrEF-a u pacijenata bez ikakvih kontraindikacija (Yancy i sur., 2013; Yancy i sur., 2016). Analiza randomiziranih kliničkih studija pokazala je da ACE inhibitori značajno smanjuju stopu smrtnosti i broj hospitalizacija uslijed pogoršanja stanja ZS u odnosu na placebo skupinu ( $p < 0,001$ ), bez obzira na spol, dob, etiologiju i NYHA stupanj bolesti. Najjači učinak opažen je tijekom prva tri mjeseca liječenja i pacijenata s nižom EF vrijednošću (Garg i Yusuf, 1995). S druge strane, primjena ACE inhibitora ne smanjuje smrtnost pacijenata s HFpEF-om.

Od nuspojava ACEI primjećene su hiperkalemija, koja je vjerojatnija u pacijenata s kroničnim bubrežnim zatajivanjem i dijabetičara, a posljedica je inhibicije RAA sustava, odnosno djelovanja aldosterona (Raebel, 2012), zatim početna hipotenzija (kojoj pridonosi i povećana koncentracija bradikinina), zatim sinkopa kod pacijenata s visokim koncentracijama renina što je najčešće popratno stanje uz zatajivanje srca. Suhi perzistirajući neproduktivni kašalj, češći u ženskoj populaciji, zabilježen u čak 30% bolesnika, kompleksnog je mehanizma nastanka, a povezuje se najviše s nakupljenjem bradikinina, kao i drugih supstrata ACE - supstancije P te prostaglandina u plućima, premda su farmakogenetske studije ukazale na važnost polimorfizama gena za određene proteine bitne za nastanak i djelovanje navedenih supstrata (Yilmaz, 2019). U još neke neželjene učinke spadaju glavobolja, dijareja,

ošamućenost i slabost, iako su ovi simptomi većinom prolazni i blagi. Opasna nuspojava s moguće fatalnim ishodom je angioedem, koji se također, kao i suhi kašalj, povezuje uz povećane koncentracije bradikina i ostalih medijatora te gensku predispoziciju (Kostis i sur., 2018). Oprez bi trebao postojati kod pacijenata s već postojećom hipotenzijom, onih s početnom hiperkalemijom (kalij veći od 5 mmol/L), te onih koji istovremeno primjenjuju dodatke prehrani na bazi kalija ili kalij štedeće diuretike. Režim doziranja temelji se na niskoj početnoj dozi koja se udvostručuje svakim danom u sljedeća dva tjedna, ukoliko organizam to može tolerirati, do ciljane doze (Shah i sur., 2017).

ACE inhibitori su kontraindicirani za primjenu u trudnica u drugom i trećem trimestru zbog teratogenog učinka (fetalne toksičnosti), kod prethodnog angiodema povezanog s uporabom ACEI ili nasljednog angioedema (deficijencija C1-esteraze) kod kojeg može doći do ozbiljnije vazodilatacije i smrtnog ishoda, hipersenzitivnosti, te bilateralne stenoze renalne arterije ili u starijih bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca. Budući da je moguća pojava hiperkalijemije, s oprezom treba razmotriti koristi i štetnosti istovremene uporabe s ARB, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) i kalij štedećim diureticima, posebice kod dijabetičara i pacijenata s bubrežnom insuficijencijom (Hilal-Dandan, 2018)

#### **4.1.1.2 Antagonisti receptora za angiotenzin II tip 1 (ARB)**

Antagonisti receptora za angiotenzin II (ARB – losartan kao prvi u skupini, valsartan, kandesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, azilsartan, olmesartan) onemogućuju vezanje Ang II za njegovo vezno mjesto na receptoru tipa 1 (AT1). Razlikuju se po potentnosti, brzini disocijacije s receptora i selektivnosti za AT1 u odnosu na AT2 receptor (Siragy, 2002). Losartan, valsartan i azilsartan su nekompetitivni ARB, dok losartan ispoljava dodatni učinak kao blokator tromboksanskih A2 receptora čime smanjuje nastanak prostaglandina ovisnih o ciklooksigenazi. Iz ove skupine lijek s najširim spektrom primjene je telmisartan. On, uz to što pokazuje kardioprotektivni učinak, ima najveći afinitet za receptor i najsporiju disocijaciju što doprinosi dugotrajnom antihipertenzivnom djelovanju (Hilal-Dandan, 2018).

Rezultat djelovanja ARB je hipotenzivni učinak i vazodilatacija, inhibicija lučenja aldosterona i angtidiuretskog hormona, retencija vode i elektrolita, redukcija vaskularne rezistencije, smanjenje stanične hipertrofije i hiperplazije te promjena u renalnoj funkciji. Smanjuju i učinak lučenja adrenalnih katekolamina te simpstički tonus (Hilal-Dandan, 2018).

Kako nemaju učinka na bradikinin, rijetko uzrokuju suhi kašalj. Preporučuju se osobama starije životne dobi, crne rase i kao rezervna terapija za bolesnike koji ne podnose terapiju ACE inhibitorima iako još uvijek nije potvrđena superiornost ARB nad ACEI.

Iako ARB pokazuju podjednak učinak, ali bolji profil podnošljivosti od ACEI, ipak u smjernicama iz 2016. se preporučuje oprez kod njihova propisivanja pacijentima koji u povijesti bolesti imaju zabilježenu pojavu angioedema povezanu s uporabom ACEI zbog opasnosti od nastupa križne reakcije. Nadalje, kliničke studije i meta-analize koje su uspoređivale ACE inhibitore i ARB, prednost daju inhibitorima enzima zbog boljih kliničkih ishoda, kao što je smanjenje stope mortaliteta i broja hospitalizacije u pacijenata sa ZS (Tai i sur., 2017). CHARM studija iz 2003. procjenjivala je učinak kandesartana na kardiovaskularne ishode u usporedbi s placebom tijekom 33,7 mjeseci, uključujući krajnji ishod - kardiovaskularnu smrt ili hospitalizaciju bolesnika sa simptomima SZ s EF-om od 40% ili manje koji nisu tolerirali ACE inhibitore. Pokazalo se da kandesartan značajno smanjuje stopu mortaliteta ili hospitalizacije zbog ZS u odnosu na placebo (33% bolesnika (334) na terapiji kandesartanom naspram 40% bolesnika (406) koji su primali placebo) (Granger i sur., 2003). Međutim, u studiji CHARM-Preserved (Kandesartan u zatajenju srca: Procjena smanjenja smrtnosti i morbiditeta kod očuvanog EF), kandesartan je pokazao skromne učinke u liječenju HFpEF u pacijenata s LVEF-om većim od 40%. Studija na više od 3000 pacijenata je pokazala značajno smanjenje stope hospitalizacija, ali ne i smanjenje mortaliteta (Yusuf i sur., 2003). Spomenute umjerene prednosti primjene ARB u pacijenata s HFpEF-om nije bilo moguće ponoviti s irbesartanom (Massie i sur, 2008).

Preporučne kombinacije ACEI i ARB u prethodnim smjernicama više se ne favoriziraju u najnovijim revizijama. Iako postoje ograničeni dokazi da bi neki pacijenti mogli imati koristi od kombinirane terapije, nedavna analiza koju je provela Europska agencija za lijekove (EMA) zaključuje da rizici i štetni učinci (npr. hipotenzija, hiperkalemija i renalna disfunkcija) nadmašuju potencijalne koristi (Lakhdar i sur., 2008).

Iz perspektive farmakokinetičkog profila najzanimljiviji je telmisartan. On ima najveći afinitet za receptor s kojeg pak najsporije disocira. Antihipertenzivni učinak je dugotrajan, a dodatna aktivacija PPAR  $\alpha$  receptora povoljno djeluje na metabolizam glukoze. Najšireg je spektra primjene sa zabilježenim kardioprotektivnim učinkom za bolesnike sa i bez prisutne hipertenzije. Ostalim lijekovima ove skupine biodostupnost je između 15 i 70%, s vezanjem

za proteine plazme iznad 90%. Eliminiraju se fecesom nakon intenzivnog metabolizma u jetri (Tablica 4) (Hilal-Dandan, 2018).

Tablica 4. Farmakokinetičke karakteristike ARB

Lijek	Biodostup. (%)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vežanje za p.p. (%)	Eliminacija
<b>losartan</b>	33	6-9	99	Intenzivan metabolizam prvog prolaska (CYP2C9 i 3A4); feces (70%)
<b>valsartan</b>	25 (hrana smanjuje apsorpciju)	6-9	95	20% metaboliti (CYP2C9); feces (70%)
<b>irbesartan</b>	70	11-15	90	Glukuronidacija; feces (80%)
<b>telmisartan</b>	43	24	99	Glukuronidacija; feces (99%)
<b>kandesartan cileksetil (inaktivni ester)</b>	15	9	99,5	feces (70%)
<b>olmesartan medoksomil (inaktivni ester)</b>	26	13	95	feces (50-65%)
<b>azilsartan medoksomil (inaktivni)</b>	60	11	90	feces (55%)

Najčešća nuspojava je hiperkalijemija zbog inhibicije djelovanja aldosterona i to često zbog popratnih faktora poput politerapije te fiziološkog stanja organizma u trenutku liječenja u vidu smanjenja serumske koncentracije aldosterona. Praćenjem bitnih parametara lakše je zamijetiti potrebu za modifikacijom terapije ili promjenom prehranbenog unosa kalija.

U trudnoći je primjena ARB kontraindicirana zbog teratogenosti.

#### 4.1.1.3 Antagonisti receptora za aldosteron

Antagonisti aldosterona ili antagonisti mineralokortikoidnih receptora su spironolakton i eplerenon. Aldosteron je endogeni steroidni hormon koji na razini bubrega djelujući na

ekspresiju epitelnih natrijevih kanala i  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aze povećava retenciju natrija, a potiče gubitak magnezija i kalija. Aldosteron preko svojih receptora u stanicama miokarda u konačnici može prouzročiti fibrozu miokarda, izravno oštetiti krvožilni sustav te dovesti do disfunkcije baroreceptora što sve dovodi do razvoja i progresije HFrEF (Weber, 2001; Wang, 1994; Rocha i sur., 1998).

Spirolakton i eplerenon se nakon *per os* primjene nakupljaju u bubregu, a koncentracije im variraju ovisno o renalnom stvaranju prostaglandina. Dok je spironolakton neselektivni aldosteronski antagonist koji se veže za ostale steoidne receptore (progesteronski i androgeni na koji djeluje kao parcijalni agonist), eplerenon je selektivniji kompetitivni antagonist aldosteronskog receptora, međutim ima manji afinitet za receptor (Jackson, 2018). Ovi lijekovi usporavaju progresiju ZS te preveniraju ili poništavaju remodeliranje srca, a pokazalo se da mogu usporiti razvoj aritmija.

Indikacije za primjenu su primarni i sekundarni hiperaldosteronizam, progresija albuminurije kod dijabetičara, a eplerenon je pokazao povoljno djelovanje na smanjenje oštećenja perfuzije miokarda nakon infarkta. Preporučuju se za bolesnike sa ZS stupnja II, III i IV prema NYHA klasifikaciji s EF vrijednošću od 35% ili manje (kod pacijenata koji unatoč terapiji ACEI ili blokatorima  $\beta$ -adrenoreceptora opstaju simptomatski), kod brzine glomerularne filtracije od najmanje 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, i razinom kalija od 5,0 mmol/dL ili niže (Yancy i sur., 2013). Studije pokazuju da su antagonisti receptora aldosterona (kada se koriste zajedno sa ACE inhibitorima i blokatorima  $\beta$ -adrenoreceptora) učinkoviti u smanjuju rizika obolijevanja i smrtnosti u bolesnika s NYHA stupnjem III-IV ako je EF manji od 35% (Pitt i sur., 1999). Daljnja su istraživanja otkrila slične koristi primjene i u bolesnika sa stupnjem II bolesti prema NYHA klasifikaciji (Zannad i sur., 2011).

Primjena aldosteronskih antagonista je peroralna, s vremenom poluživota od 1 (spironolakton) do 6 sati (eplerenon). Oba se lijeka intenzivno metaboliziraju, pri čemu CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu eplerenona (klinički su značajne interakcije s jakim inhibitorima i induktorima tog enzima). Spirolakton ima aktivni metabolit kanrenon, čije je poluživot do 22 sata (Jackson, 2018). Eliminacija se odvija putem bubrega i fecesom, ali se veća frakcija izlučuje urinom, stoga je potrebno prilagoditi maksimalne početne doze u skladu s parametrima koji ukazuju na stupanj renalne funkcije.

Spirolakton, za razliku od eplerenona, zbog kemijske sličnosti s progesteronom i posljedične neselektivnosti prema steroidnim receptorima može dovesti do razvoja

hormonalnih nuspojava, uključujući ginekomastiju, impotenciju, smanjeni libido, menstrualne nepravilnosti. Najznačajnija nuspojava je hiperkalijemija, posebice ako se lijekovi primjenjuju istovremeno s ACE inhibitricima, ARB ili NSAIL. Oba lijeka (rizik veći kod spironolaktona) mogu uzrokovati gastrointestinalne nuspojave, a kontraindicirani su kod aktivnih peptičkih ulkusa (Jackson, 2018).

Dugoročna primjena spironolaktona ili eplerenona značajno smanjuje smrtnost kod kroničnog ZS. Doze lijekova se prilagođavaju ovisno o težini i stupnju bolesti. Preporučeno je redovito pratiti sljedeće parametre: elektrolite u serumu (posebno kalij, natrij, kalcij, bikarbonate), serumske vrijednosti tvari koje se normalno izlučuju urinom (kreatinin, ureu i mokraćnu kiselinu) te acido-bazni status. Razina kalija u serumu mora se odrediti prije početka liječenja eplerenonom, unutar prvog tjedna liječenja te mjesec dana nakon početka liječenja ili prilagodbe doze. Nakon toga, serumske vrijednosti kalija moraju se procijeniti povremeno, prema potrebi.

Trenutno je u trećoj fazi kliničkih ispitivanja na populaciji bolesnika s dijabetesom i kroničnim zatajivanjem bubrega potentni visokoselektivni nesteroidni antagonist aldosteronskih receptora finerenon, koji s receptorom stvara nestabilne komplekse i vodi do degradacije receptora (Sato i sur. 2016).

#### **4.1.2 Blokatori $\beta$ -adrenoreceptora**

Ova su skupina lijekovi simpatolitičkog učinka i djeluju parcijalno ili potpuno antagonistički na  $\beta$ -, a neki i na  $\alpha$ -adrenoreceptore (karvedilol i labetalol). Simpatički živčani sustav ima važnu ulogu u regulaciji funkcije kardiovaskularnog sustava. Djelujući preko  $\beta_1$ -,  $\beta_2$  te  $\alpha$ -adrenoreceptora različito distribuiranih na stanicama perifernih tkiva, endogeni kateholamini adrenalin i noradrenalin mijenjaju tonus krvnih žila, potiču aktivnost RAA sustava djelujući na lučenje renina, te reguliraju srčani rad povećavajući snagu kontrakcije i srčanu frekvenciju (Jhund i McMurray, 2016).

Blokatori  $\beta$ -adrenoreceptora (BB) djeluju na način da smanjuju kontraktilnost srca antagonizmom  $\beta_1$  receptora na stanicama miokarda (negativan inotropni učinak) te supresivno na atrioventrikularni i sinusatrijski čvor (negativno kronotropno djelovanje). Smanjujući frekvenciju rada srca umanjuju rizik od fatalnih aritmija. Lijekovi su izbora za kontrolu stabilne angine pectoris jer produljuju vrijeme dijastoličkog punjenja, smanjuju



kontraktilnost i potrebe srca za kisikom što dovodi do smanjenja frekventnosti epizoda angine pectoris i povišenje tolerancije na fizičku aktivnost. Stanje HFrEF karakterizirano aktivacijom RAAS i simpatičkog sustava kako bi se nadoknadio smanjeni EF praćeno je ubrzanom pregradnjom klijetke. Blokodom  $\beta_1$  receptora, ovi beta blokatori sprječavaju pregradnju ventrikula promoviranu stimulacijom RAAS i simpatičkog sustava. Prema smjernicama ESC-a iz 2016. godine,  $\beta$ - blokatori se trebaju primjenjivati kod svih simptomatičnih pacijenata s kroničnim ZS uz smanjenju ejekcijsku frakciju (stupanj II-IV prema NYHA), a ako ne postoje apsolutne kontraindikacije, skupa s ACE-inhibitorima i diureticima s ciljem smanjenja rizika hospitalizacije, smanjenja komorbiditeta i smrtnosti, za što postoji najveća razina kliničkih dokaza (Ponikowski i sur., 2016; Vučić i sur., 2019). Općenito, terapija započinje s nižim dozama koje se titriraju prema višim tijekom obično svaka 2 tjedna, do ciljane, odnosno maksimalno podnošljive doze.

Mogu se podijeliti u četiri skupine: neselektivni BB prve generacije,  $\beta_1$ (kardio)selektivni antagonisti, neselektivni parcijalni antagonisti s antagonističkim učinkom i na  $\alpha_1$  receptore te  $\beta_1$  selektivni antagonisti treće generacije (Tablica 5).

Tablica 5. Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora prema selektivnosti

SKUPINA	LIJEKOVI
<b>I. Generacija, neselektivni</b>	propranolol, pindolol, nadolol, penbutolol, timolol, sotalol, levobutolol
<b>II. Generacija, <math>\beta_1</math> selektivni</b>	acebutolol, atenolol, <b>metoprolol</b> , <b>bisoprolol</b> , esmolol
<b>III. Generacija, neselektivni</b>	kartelol, <b>karvedilol</b> , labetalol, bucindolol
<b>III. Generacija, <math>\beta_1</math> selektivni</b>	betaksolol, celiprolol, <b>nebivolol</b>

$\beta_1$  antagonisti pokazuju selektivnije djelovanje na stanice kardiomiocita i primarnu supresiju adrenergičke stimulacije rada srca. Indicirani su kao prva linija za koronarni sindrom i za infarkt miokarda te smanjuju stopu smrtnosti kod pravovremenog početka terapije tako što smanjuju potrebe za kisikom, produljuju vrijeme dijastoličkog punjenja te su, uz njihovu primjenu, koronarne žile prohodnije. Neselektivni  $\beta$  antagonisti druge generacije pokazuju i

$\alpha_1$  antagonističko djelovanje zbog čega imaju i izravan vazodilatatorni učinak (Packer i sur., 2001; Poole- Wilson i sur. 2003). Smanjuju mortalitet kod kroničnog zatajenja srca i poslije infarkta miokarda. Umanjuju stopu srčanog remodeliranja štiteći miokard od djelovanja cirkulirajućih kateholamina (Vučić i sur, 2019).

Sposobnost vazodilatacije posebno je zanimljiva kod nebivolola koji dolazi kao racemična smjesa D- i L-nebivolola, pri čemu D-nebivolol ima 175 puta veći afinitet za  $\beta$ -adrenoreceptora pa je taj enantiomer zaslužan za antagonistički učinak. S druge strane, L-nebivolol je odgovoran za vazodilataciju ovisnu o NO. Karvedilol uzrokuje vazodilataciju preko blokade  $\alpha_1$ -adrenoreceptora u glatkim mišićima stijenke krvnih žila pri čemu se smanjuje periferni otpor, iako postoje istraživanja koja navode i vazodilataciju ovisnu o NO (Vučić i Bach-Rojecky, 2019).

Ipak, BB za indikaciju zatajenja srca, tj. HFrEF s najviše dokaza iz velikih kliničkih studija o koristi primjene su nebivolol, karvedilol, bisoprolol i metoprolol u sukcinatnom obliku. Njihove farmakokinetičke karakteristike prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6. Usporedba farmakokinetičkih parametara odabranih  $\beta$ -blokatora (Vučić i Bach-Rojecky, 2019)

Lijek	Bioraspoloživost (%)	Vežanje za p.p.	Metabolizam	T1/2 (h)	Eliminacija
<b>bisoprolol</b>	90	30	CYP3A4 (50% doze, 50% se izluči nepromijenjeno)	10-12	renalna i hepatička
<b>karvedilol</b>	25	98-99	CYP 2D6 i CYP 1A2 - R-enantiomer, S-enantiomer – CYP 2C9	6	dominantno preko žuči i fecesa
<b>metoprolol</b>	30-40	12	CYP 2D6	3-4	renalna i hepatička
<b>nebivolol</b>	12-100	98	CYP 2D6	10-50	renalna i hepatička

Zaključci provedenih kliničkih studija, novijih meta-analiza i sustavnih pregleda ukazuju da neki BB učinkovito smanjuju rizik od hospitalizacija, kardiovaskularnu smrtnost i ukupnu

smrtnost, a u postocima to smanjenje iznosi od 34% do 39%, i u pravilu je neovisno o trajanju studije (kraće ili dulje od jedne godine) (Vučić i sur., 2019). Prema meta-analizi Zhang i sur. (2016), smanjenje smrtnosti bilo je više izraženo kod BB s vazodilatirajućim svojstvima (45% naspram 27%), prije svega kod karvedilola, zbog čega se smatra lijekom izbora. Učinak je bio izraženiji kod bolesnika bez postojećih ishemijskih bolesti srca u odnosu na one s postojećim kardiovaskularnim bolestima (62% naspram 22%).

Nuspojave primjene BB uključuju zadržavanje tekućine i pogoršanje HFrEF, umor, bradikardiju ili blok srca i hipotenziju. Zadržavanje tekućine ili pogoršanje HFrEF povezano s beta blokatorima u pravilu ne podrazumijeva trajno ukidanje terapije. Bradikardija je asimptomatska i stoga ne zahtijeva nikakvu medikacijsku intervenciju; međutim, ako bradikardiju prati vrtoglavica ili sekundarni ili srčani blok trećeg stupnja, doza lijeka trebala bi biti smanjena. Pacijente treba pomno nadzirati zbog promjena vitalnih znakova i simptoma tijekom razdoblja titracije doze. Ako se ciljne doze ne podnose, liječenje treba nastaviti s najvišom podnošljivom dozom (Yancy i sur., 2013).

Sve lijekove skupine  $\beta$ -blokatora potrebno je koristiti s oprezom kod astmatičara i pacijenata s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, a u obzir se mora uzeti i mogućnost izazivanja impotencije u muškaraca.

### **4.1.3 Inhibitor neprilizina**

Kombinacija blokatora angiotenzinskih receptora valsartana i inhibitora neprilizina sakubitriila (ARNI) su nova skupina lijekova koja može imati veliku ulogu u liječenju ZS, ali u monoterapiji se nije pokazala učinkovitom. Kombinacija sakubitriila s valsartanom je terapija odobrena u srpnju 2015. radi smanjenja rizika od kardiovaskularnih smrtnih ishoda i hospitalizacija za bolesnike s HFrEF-om a koji pripadaju NYHA klasifikaciji stupnja II-IV, i to u pacijenata koji kao terapiju već primaju stabilne doze ACEI ili ARB te u kojih je LVEF 35%. Ne preporuča se primjena pacijentima sa sistoličkim krvnim tlakom manjim od 100 mmHg (Wright i Thomas, 2018).

Neprilizin je neutralna endopeptidaza koja metabolizira endogene vazoaktivne peptide, uključujući natriuretske peptide, bradikinin i supstanciju P u njihove neaktivne metabolite. Inhibicija neprilizina povećava razinu tih tvari i posljedično smanjuje vazokonstrikciju, zadržavanje natrija, abnormalni rast i remodeliranje stanica miokarda i glatkih mišićnih

stanica krvnih žila (McMurray i sur., 2012). Istovremeno, povećava se natriureza i vazodilatacija te se suzbija upala (Kuhn, 2004; Maric i sur., 2006). Budući da je i angiotenzin II supstrat neprilizina, dodavanje ARB-a inhibitoru neprilizina je potrebno kako bi se spriječilo aktiviranje RAA sustava (Shah i sur., 2017).

Nakon oralne primjene kombinacija sakubitril /valsartan disocira u valsartan i prolijek sakubitril koji se dalje metabolizira u aktivni metabolit LBQ657 pomoću karboksilesteraza1b i 1c, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 dana primjene 2 puta dnevno. Oba su lijeka i aktivni metaboli jako vezani za proteine plazme (oko 97%). Oko 52-68% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i 13% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se mokraćom, a 37-48% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana izlučuje se fecesom, s prosječnim vremenom polueliminacije od otprilike 1,4 sata, 11,5 sati, odnosno 10 sati za sakubitril, aktivni metabolit i valsartan ([www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information\\_hr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_hr.pdf)).

Rane studije, kao što je OVERTURE, istraživale su kombinaciju inhibitora neprilizina s ACE inhibitorom (Packer i sur., 2002). Iako se pokazalo da kombinacija smanjuje smrtnost i stopu hospitalizacija kod kroničnog ZS, ona nije bila učinkovitija od ACE inhibicije u monoterapiji i povezana je s većom učestalosti pojave angioedema. Nakon toga, u PARADIGM-HF studiji se istraživala kombinacija inhibitora neprilizina sakubitrila s ARB valsartanom. U ovoj studiji randomizirano je ukupno 8442 pacijenta koji su primjenjivali ili enalapril (u dozi od 10 mg dva puta dnevno) ili sakubitril /valsartan kombinaciju (200 mg dva puta dnevno). Studija je zaustavljena rano (nakon treće analize) zbog jasne statističke i kliničke prednosti kombinacije ARNI (McMurray i sur., 2014).

Tijekom PARADIGM-HF studije 12% ispitanika odustalo je zbog pojave neželjenih učinaka poput hipotenzije, hiperkalijemije, povišene razine serumskog kreatinina, angioedema, kašlja te renalnog zatajenja. Angioedem se javio kod 19 bolesnika iz skupine koja je primala sakubitril i valsartan i 10 bolesnika iz skupine s enalaprilom u terapiji (McMurray i sur., 2014).

Parametri praćenja za ARNI uključuju početnu i periodičnu vrijednost kalija u serumu, stupanj bubrežne funkcije i krvni tlak. ARNI se trebaju primjenjivati s oprezom u bolesnika s aortnom i mitralnom stenozom, stenozom bubrežne arterije ili prisutnim bubrežnim jetrenim oštećenjem. Terapiju lijekovima koji djeluju na RAA sustav (uključujući ARNI) treba prekinuti čim započne trudnoća zbog mogućeg oštećenja ili smrti fetusa (Shah i sur., 2017).

Prema ACCF/AHA/HFSA smjernicama iz 2016. godine, ARNI se preporučuju kod bolesnika s kroničnim simptomatskim HFrEF stupnja II ili III prema NYHA klasifikaciji, koji mogu podnijeti ACE inhibitor ili ARB, u svrhu smanjenja morbiditeta i smrtnosti u kombinaciji s beta blokatorima. Ove smjernice ukazuju na oprez prilikom uzimanja ARNI s ACE inhibitorima ili ukoliko je prošlo manje od 36 sati od zadnje doze ACE inhibitora zbog povećanog rizika od angioedema. ARNI se također ne smiju davati pacijentima s poviješću angioedema, Ipak, još nedostaju potpune informacije o dugoročnom učinku povezanom s uporabom ove kombinacije lijekova (Ponikowski i sur., 2016).

#### **4.1.4 Diuretici**

Diuretici se koriste za smanjenje kongestije kod svih stupnjeva ZS, bez obzira na patofiziološku pozadinu. Dok ublažavaju simptome povezane sa zatajivanjem, smatra se da ne utječu na osnovnu patofiziologiju bolesti. U kliničkoj praksi pokazalo se da praćenje volumena ekstracelularne tekućine u pacijenata liječenih s diureticima može spriječiti ili odgoditi hospitalizaciju bolesnika s akutnim dekompenziranim ZS. Ovo otkriće potkrijepljeno je u metaanalizi Farisa i suradnika (2002), sugerirajući korist uporabe diuretika u povezanosti sa smanjenom smrtnosti i smanjenjem broja hospitalizacija.

Agresivna primjena diuretika može uzrokovati značajno smanjenje volumena cirkulirajuće krvi što može dovesti do hipotenzije i oštećenja funkcije bubrega. Gubitak elektrolita uobičajen je i kod visokih doza diuretika, što može ograničiti njihovu uporabu, posebno ako je u slučaju nastanka hiponatrijemije koja se vrlo teško liječi (Wright i Thomas, 2018).

##### **4.1.4.1 Diuretici Henleove petlje**

Diuretici Henleove petlje su najučinkovitija podskupina lijekova, s relativno kratkim trajanjem diuretskog učinka kod edematoznih stanja. Iako nema podataka koji bi pokazali da se uporabom manjuje smrtnost ili ponovna hospitalizacija bolesnika, ovi diuretici jedini mogu adekvatno kontrolirati zadržavanje tekućine povezane s HFrEF. Ukoliko nisu kontraindicirani, preporučuju se svim HFrEF pacijentima sa zadržavanjem tekućine za poboljšanje simptoma. Primjena diuretika uglavnom se kombinira s umjerenom prehranom kojoj je cilj ograničiti unos natrija (Yancy i sur., 2016).

Ovdje spadaju furosemid, torasemid i bumetanid koji su derivati sulfonamida, te etakrinska kiselina. Furosemid se često primjenjuje kao lijek izbora kod sistoličkog i dijastoličkog tipa zatajenja srca. Osim toga, furosemid je od velike koristi za brzu redukciju akutnog plućnog edema, ascistesa, kod akutne hiperkacijemije i hiperkalijemije te akutnog bubrežnog zatajenja, dok je učinak vidljiv već unutar 4 sata nakon primjene prve doze (Katzung i sur., 2011)..

Razlike između pripadnika ove skupine najuočljivija je u brzini i stupnju apsorpcije te potentnosti. Primjenjuju se parenteralno ili oralno, vezanje za proteine plazme iznosi nešto više od 90%, podliježu metaboličkim reakcijama uz CYP P450 enzime, dok je eliminacija uglavnom renalna. Usporedba farmakoloških karakteristika diuretika Henleove petlje prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7. Farmakološke karakteristike diuretika Henleove petlje (Jackson, 2018)

<b>Diuretik</b>	<b>Relativna potentnost</b>	<b>Biodost. (%)</b>	<b>Metabolizam</b>	<b>Eliminacija</b>	<b>T1/2 (h)</b>
<b>furosemid</b>	1	oko 60 (inter-individualne razlike)	20% kao glukuronid	60% renalna	1,5-2,5
<b>torasemid</b>	3	79-91	80% CYP2C9	30% renalna	3-4
<b>bumetanid</b>	40	80	50% CYP	80% renalna	1-1,5

Diuretici Henleove petlje djeluju na način da inhibiraju  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  suprijenosnik u uzlaznom kraku Henleove petlje što vodi izlučivanju natrija, kalija i magnezija. U punoj dozi uzrokuju jaku diurezu, povećavajući izlučivanje natrija do 25%, a volumen krvi se značajno smanjuje. Međutim, dok god je prisutan dovoljan stupanj tkivne perfuzije, višak tekućine zbog nastanka edema bit će brzo izlučen. Osim toga, dolazi i do gubitka kalcijevih i magnezijevih iona jer je spriječen njihov paracelularni transport i reapsorpcija. Dodatni mehanizmi manifestiraju se u obliku regulacije renalne hemodinamike te indukcije sinteze prostaglandina u bubregu zbog aktivacije enzima ciklooksigenaze-2. Prostaglandini su važni za očuvanje stupnja glomerularne filtracije. Kompleksnost učinaka na renalnu, ali i sistemsku hemodinamiku ovisna je o dozi, trajanju terapije i načinu primjene, a to se odvija putem pojačane aktivacije RAA sustava, izravne dilatacije krvnih žila te stimulacije sinteze prostaglandina (Jackson, 2018).

Kod akutnog ZS prag za maksimalni natriuretski učinak je niži i postiže se uz više doze diuretika. Učinak diuretika Henleove petlje uz nesteroidne protuupalne lijekove je smanjen, dok je jače djelovanje u prisutnosti prostaglandina E2 koji inhibira transport soli u uzlaznom kraku nefrona. Nadalje, preporuča se istovremena primjena ovih diuretika sa suplementima kalija kako bi se izbjegla hipokalijemija i hipokalijemijska metabolička acidoza. Također, može doći do hiperuricemije uslijed hipovolemije te zbog natjecanja lijeka i mokraćne kiseline s transportnim proteinima za organske kiseline u proksimalnom tubulu, zbog čega je potreban oprez u bolesnika s uričkim artritismom. Dodatni neželjeni učinci su hipomagnezijemija, ototoksičnost, tinitus, hiperglikemija i, rijetko, alergijske reakcije (Jackson, 2018).

#### **4.1.4.2 Diuretici distalnog tubula**

Tiazidni, tiazidima-slični diuretici ili diuretici distalnog tubula inhibitori su  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  suprijenosnika u epitelnim stanicama distalnog zavojitog tubula u bubregu, odgovornog za otprilike 5-8% renalne reapsorpcije natrija. U ovom segmentu, reapsorbira se i kalcij, a na tu regulaciju utječe paratiroidni hormon (PTH). Hidroklorotiazid, najznačajniji predstavnik ove skupine diuretika, koristi se samo u kombiniranoj terapiji. Indapamid i klortalidon, uz hidroklorotiazid, su sulfonamidski derivati koji također spadaju u diuretike distalnog tubula. U punim dozama, tiazidi potiču umjereno izlučivanje natrija i klorida (Katzung i sur., 2011).

Akutno djeluju tako da smanjuju volumen ekstracelularne tekućine i plazme te opterećenje miokarda, a kronično reduciraju periferni vaskularni otpor. Tiazidski diuretici koriste se za sniženje povišenog krvnog tlaka, gdje je učinkovitost u dugoročnoj terapiji veća nego kod diuretika Henleove petlje, te kod kroničnih edematoznih stanja. Uslijed antihipertenzivne aktivnosti tiazidni diuretici mogu biti izbor za bolesnike s HFrEF i blagim zadržavanjem tekućine te s hipertenzijom (Yancy i sur. 2013; Paul, 2002). Neki bolesnici s HFrEF-om mogu pokazivati preopterećenost volumenom unatoč korištenja maksimalne doze diuretika Henleove petlje (Jentzer i sur., 2010). Takvu rezistenciju na diuretike Henleove petlje moguće je prevladati ili intravenskom primjenom diuretika petlje ili dodatkom tiazidnog diuretika (Jentzer i sur., 2010; Yancy i sur. 2013). Tiazidni diuretici se preporučuju u slučajevima rezistencije na diuretike Henleove petlje, što unatoč koristi zbog postignutog sinergizma, predstavlja rizik za razvoj disfunkcije bubrega i poremećaja elektrolita, pa je bolesnika na ovakvoj terapiji potrebno kontinuirano i dugoročno pratiti (Wright i Thomas, 2018).

Tiazidi su lijekovi dugog djelovanja i srednjeg intenziteta djelovanja čiji se učinak smanjuje uslijed nedostatnog stvaranja prostaglandina, primjerice uz istovremenu primjenu NSAIL.

Diuretici distalnog tubula postižu biodostupnost iznad 60% nakon oralne primjene, ne metaboliziraju se, osim indapamida, i izlučuju najviše urinom (Tablica 8). Kronična primjena diuretika distalnog tubula povezuje se sa elektrolitskim disbalansom, tj. gubitkom kalija i metaboličkom alkalozom. Kod dijabetičara je česta hipoglikemija zbog neravnoteže između povećane potrošnje glukoze i nedovoljnog lučenja inzulina. Moguće su i manifestacije alergijske reakcije, povišene razine lipida i serumske koncentracije mokraćne kiseline. Rijetka, ali opasna nuspojava je natriureza kao pokazatelj rane intoksikacije.

Tablica 8. Farmakološke razlike između diuretika distalnog tubula (Jackson, 2018)

Diuretik	Relativna potentnost	Biodost. (%)	Metabolizam	Eliminacija	T1/2 (h)
<b>klortalidon</b>	1	65	ne metab. se	renalno	50-60
<b>indapamid</b>	20	93	intenzivan metabolizam	70% renalno	14
<b>hidroklorotiazid</b>	1	60-70	ne metab. se	95% renalno	9-10

Zaključno, neželjeni učinci svih diuretika uključuju hipovolemiju, hipotenziju, azotemiju, odnosno abnormalno povišenje razina spojeva s dušikom (primjeri su urea, kreatinin) i disbalans elektrolita (zbog smanjenja koncentracija natrija, kalija, magnezija, klorida te kalcija). Uobičajeni parametri koji se prate kod terapije diureticima uključuju dnevno mjerenje težine i krvnog tlaka, te periodično praćenje stupnja bubrežne funkcije. Terapija diureticima započinje s malim dozama i titrira se prema višim dozama, ako je potrebno i ako se podnosi. Racionalno liječenje nije određeno postizanjem postavljene ciljne doze, nego postizanjem željenih terapijskih učinaka koji su prilagođeni za svakog pacijenta (Shah i sur., 2017)

#### 4.1.5 Regulator srčane frekvencije

Ivabradin je regulator srčane frekvencije, odobren od strane FDA-a 2015. godine i to za liječenje pacijenata s kroničnim stabilnim simptomatskim ZS i sistoličkom EF vrijednošću lijevog ventrikla 35% ili manje i brojem otkucaja srca iznad 75 u minuti u mirovanju. U



Europi je osim za ZS odobren i u liječenju angine pectoris. Ivabradin se selektivno veže i specifično blokira hiperpolarizacijom-aktivirane HCN ionske kanale i ionsku struju predvodnika srčanog ritma (*Ifunny*) ionske kanale važne za automatizam u sinus-atrijskom čvoru. Posljedično smanjuje srčanu aktivnost i ritam, produljuje vrijeme opskrbe miokarda kisikom te povećava dotok krvi u ishemični miokard. Ivabradin nema učinaka na intraatrijska, atrioventrikulska ili intraventrikulska vremena provođenja, ni na kontraktilnost miokarda ili ventrikulsku repolarizaciju. U pacijenata sa ZS povećava podnošenje fizičke aktivnosti te sprječava progresiju bolesti (DiFrancesco, 2003). Klinički dokazi upućuju na smanjenje kardiovaskularne smrti te broja hospitalizacija povezanih sa ZS.

Odluka o početku liječenja ili titriranju doze trebala bi se donijeti temeljem mjerenja srčane frekvencije putem EKG-a ili 24-satnog ambulantnog mjerenja. Ivabradin se ne primjenjuje u pacijenata u kojih je srčana frekvencija u mirovanju prije liječenja ispod 70 otkucaja u minuti. Doziranje ivabradina potrebno je pažljivo titritati svaka dva tjedna do maksimalne doze od 7,5 mg dvaput na dan ako je srčana frekvencija u mirovanju stalno iznad 60 otkucaja u minuti ili smanjiti na 2,5 mg dvaput na dan ako je srčana frekvencija u mirovanju stalno ispod 50 otkucaja u minuti ili ako nastupe simptomi povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija (Shah i sur., 2017).

Nakon peroralne primjene brzo se i potpuno apsorbira, no intenzivno se metabolizira tijekom prvog prolaska kroz jetru zbog čega mu je oralna bioraspodivnost oko 40%. Primjenom uz hranu povećava mu se apsorpcija. Metabolizira se u jetri i crijevu putem CYP 3A4 enzima, a eliminacija je renalnim i hepatskim putem. Zbog podložnosti enzimatskom procesu preko CYP 3A4 kontraindicirana je istovremena primjena s inhibitorima tog enzima, kao i kod bolesnika s teškim oštećenjima jetre.

Neželjeni učinci su smetnja vida, tj. svjetlosni fenomeni (fosfeni), glavobolja i bradikardija. Ivabradin je kontraindiciran u osoba s akutnim infarktom miokarda, teškom hipotenzijom, nestabilnim ili akutnim zatajivanjem srca, AV blokom 3. stupnja, nestabilnom anginom i drugim srčanim bolestima ([www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/corlentor-epar-product-information\\_hr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/corlentor-epar-product-information_hr.pdf))

#### 4.1.6 Glikozidi digitalisa

Digoksin i metildigoksin su steroidni glikozidi biljnog porijekla, a koriste se već dvjestotinjak godina u simptomatskom liječenju kroničnog sistoličkog srčanog zatajenja. Ipak, već se neko vrijeme ne rabe kao prva linija liječenja ZS. Djeluju na način da inhibiraju  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-azu vezanjem na ekstracelularnoj strani membrane kardiomiocita čime je blokiran ulazak kalija u, a natrija iz kardiomiocita. To dovodi do povećanja unutarstanične koncentracije natrija te posljedične inhibicije izlaska kalcija iz kardiomiocita putem  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -protuprijenosnika. Kalcij se pak povećano pohranjuje u sarkoplazmatskom retikulu pa oslobađanjem po potrebi doprinosi povećanju kontraktilnosti srca (pozitivno inotropno djelovanje), poboljšanju sistoličke funkcije lijeve klijetke te posreduje u povećanju renalne perfuzije, što smanjuje stvaranje i djelovanje renina (Eschenhagen, 2018). Srčani glikozidi smanjuju aktivnost simpatikusa, a povećavaju parasimpatičku aktivnost te aktiviraju eferentne završetke vagusa. Također, smanjuju broj srčanih otkucaja (negativno kronotropno), usporavaju provodljivost signala (negativno dromotropno djelovanje) i deaktiviraju neurohormonale učinke (smanjenjem simpatičkih i RAAS dogovora). Iako za digoksin nema podataka o smanjenju smrtnosti, iz podataka o njegovoj višegodišnjoj uporabi proizlaze dokazi o smanjenju učestalosti hospitalizacija povezanih s HFrEF ako se koristi uz standardne lijekove. Trenutne preporuke nalažu da se glikozidi digitalisa mogu uzeti u obzir za kontrolu brzine otkucaja srca u bolesnika s fibrilacijom atriya i HFrEF ako terapija BB-om nije postigla zadovoljavajuću kontrolu brzine. Nadalje, digoksin se po preporukama smjernica iz 2016. godine može primijeniti kod bolesnika s HFrEF i stabilnim sinusnim ritmom koji ostaju simptomatski unatoč optimalnoj terapiji s ACEI, MRA i BB (Ponikowski i sur., 2016).

Uz digoksin, predstavnik srčanih glikozida u većoj uporabi je njegov metilni derivat, metildigoksin. Zajednička im je farmakodinamika, dok se razlikuju po farmakokinetičkom učinku. Oba postižu bioraspoloživost od 60 do 75% i učinak unutar 30 do 120 minuta i imaju veliki volumen raspodjele. Osim što se vršna plazmatska koncentracija nakon oralne primjene metildigoksina postiže brže nego nakon oralne primjene digoksina, postignuta je koncentracija nakon primjene metildigoksina otprilike dvostruko viša (nakon primjene istih doza). Omjer veličine doza metildigoksina i digoksina kojima se postižu iste plazmatske koncentracije iznosi 1/1,5. Metildigoksin ima veliki volumen raspodjele, oko 10 l/kg. Velike se koncentracije postižu u raznim organima i tkivima, posteljici i mlijeku, a posebice su velike u miokardu. Poluvrijeme izlučivanja metildigoksina iznosi 1,5 do 2,5 dana, a izlučuje se

renalno i u manjoj mjeri hepatički uglavnom kao metildigoksin i digoksin (Eschenhagen, 2018).

Budući da imaju dugo poluvrijeme života, njihovo značajno nakupljanje u tkivima treba uzeti u obzir kod uspostave režima doziranja, uz praćenje pacijenata i njihovog odgovora na terapiju. Liječenje se započinje većim dozama do zasićenja (takozvana digitalizacija), kada se prelazi na dozu održavanja. U većini pacijenata digitalizacija se postiže unutar 2 do 5 dana.

Bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega treba davati manje doze metildigoksina, koje su prilagođene klirensu kreatinina. Metildigoksin treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenjem jetre.

Glikozidi digitalisa imaju vrlo usku terapijsku širinu te je potrebno pratiti serumske koncentracije kako bi se izbjegli neželjeni učinci uslijed intoksikacije (koncentracije između 0,5 i 0,8 ng/mL postižu terapijske učinke, a one veće od 1,2 ng/mL mogu biti fatalne).

Najopasnije i najčešće nuspojave su aritmije. Kod intoksikacije uslijed predoziranja ili renalne insuficijencije, aritmije se javljaju u oko 90% slučajeva, gastrointestinalne nuspojave (anoreksija, mučnina i povraćanje) u oko 55%, a neurološki simptomi (glavobolja, pospanost, umor) u oko 12% slučajeva. Kardiotoksičnost se očituje kao izrazita bradikardija, atrijska fibrilacija i AV blok. Mogu se javiti i tipični vizualni efekti (10% slučajeva) poput promijenjene percepcije boja i halo efekata (Eschenhagen, 2018).

Kod primjene digoksina, posebice u pacijenata starije životne dobi, potrebno je obratiti pažnju na moguću renalnu insuficijenciju ili elektrolitsku ravnotežu (hipomagnezijemija, hipokalijemija i hiperkalcijemija) jer se povećava rizik intoksikacije (Shah i sur., 2017). Diuretici Henleove petlje i tiazidski diuretici, koji su često uključeni u terapiju ZS mogu značajno doprinjeti smanjenju serumske koncentracije natrija i kalija te tako povećavaju vjerojatnost intoksikacije. Također, digitalisom inducirano povraćanje može dodatno iscrpiti serumske zalihe magnezija što potpomaže intoksikaciji (Katzung i sur, 2011).

Intoksikaciju glikozidima digitalisa moguće je korigirati na tri načina; korekcijom deficijencije kalija ili magnezija suplementacijom; primjenom antiaritmika, te specifičnim neutralizirajućim protutijelom na digoksin (Eschenhagen, 2018).

#### **4.1.7 Ostale mogućnosti farmakološkog liječenja - kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata**

Primjena lijekova s vazodilatatornim djelovanjem trebala bi biti korisna u ZS zbog smanjenog tlačnog opterećenja i smanjenog perifernog otpora, što olakšava srcu izbacivanje krvi. Iako rezultati brojnih kliničkih studija nisu pokazali korist njihove primjene, jedina kombinacija za koju postoje dokazi o učinkovitosti kod ZS, i to samo u populaciji afro-amerikanaca, sastoji se od hidralazina i izosorbid dinitrata. Klinička studija iz 1986. godine pokazala je da je stopa smrtnosti unutar prve godine za skupinu pacijenata koji su primjenjivali kombinaciju hidralazin (37,5 mg)-izosorbid dinitrat (20 mg) bila 38% niža u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo. Nadalje, studija koja je analizirala istu terapiju u afro-amerikanaca pokazala je smanjenje relativnog rizika smrtnosti za 43% i smanjenje broja hospitalizacija za 33% u usporedbi s placebo (Taylor i sur. 2004). Iako ove studije daju naslutiti prednost istovremenog korištenja hidralazina i izosorbid dinitrata u redukciji mortaliteta i broja hospitalizacija u bolesnika s trenutnim ili prethodnim simptomatskim HFrEF-om, rezultate je teško primjeniti na bolesnike druge rasne ili etničke pripadnosti. Ipak, mehanizam smanjenja smrtnosti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.

Uporabu nevedene kombinacije direktno treba nadzirati specijalist za ZS, a odobrena je samo u simptomatskih pacijenata koji su na terapiji maksimalnim podnošljivim dozama drugih lijekova (Wright i Thomas, 2018). I hidralazin i izosorbid dinitrat imaju vazodilatatorne učinke. Izosorbid dinitrat iz skupine nitrovazodilatatora opušta vaskularne glatke mišiće preko dušik(II)oksida (NO), djelujući istovremeno na arterije i kapacitetne vene. Time značajno smanjuje volumno opterećenje srca, bez učinka na sistemski periferni otpor. Hidralazin, s druge strane, selektivno opušta glatke mišiće arterija i može spriječiti razvoj tolerancije na nitrate zbog smanjenja ROS-om posredovane inaktivacije NO (Shah i sur., 2017).

Hidralazin je otkriven 1950. godine i isprva se koristio kao antimalarik. To je stariji oralni vazodilatator bez jasnog mehanizma djelovanja, a pretpostavlja se da potiče lučenje endogenog NO iz endotelnih stanica. Stanja u kojima je preporučeno koristiti hidralazin su eklampsija, u sastavu je trojne terapije (uz labetalol i nifedipin), rezistentna hipertenzija i zatajivanje srca, ali samo kao adjuvantna terapija.

Nuspojave hidralazina su ovisne o dozi a najčešće se javlja hipotenzija, palpitacije, glavobolja i vrtoglavica. U dozama višim od 200 mg može dovesti do sindroma sličnog lupus erythematosus-u (Eschenhagen, 2018),

Neki pacijenti imaju mali kapacitet acetilacije hidralazina, takozvani spori acetilatori, pa se u njih može javiti intoksikacija i u normalnim dozama hidralazina. Gen za enzim koji sudjeluje u acetilaciji se nasljeđuje autosomalno i oko 50% Afroamerikanaca i 20% Azijata su spori acetilatori.

Izosorbid dinitrat (ISDN) se nakon primjene denitrira u jetri i glatkim mišićima te pritom prelazi u mononitratni oblik. Novonastala molekula NO aktivira topljivu gvanilat ciklazu i nastaje drugi glasnik gvanozin monofosfat (cGMP). Molekule cGMP-a aktiviraju protein kinazu G čime započinje fosforilacija ciljnih proteina. Konačno, dolazi do defosforilacije lakih lanaca miozina i smanjenja koncentracije kalcija u glatkim mišićnim stanicama što rezultira vazodilatacijom. Ostali terapijski učinci su smanjen venski priljev srcu i volumno opterećenje lijeve klijetke; smanjenje minutnog volumena te tlakova u plućnim žilama (Eschenhagen, 2018)..

U monoterapiji se ISDN koristi za prevenciju napadaja angine pectoris. Postoji u sublingvalnom obliku, kao tableta ili sprej koji učinak održava do 60 minuta nakon primjene, te u oralnom obliku. Izlučuje se u obliku glukuronida, putem urina. Glavne neželjene učinke primjene izosorbid dinitrata čine ortostatska hipotenzija, sinkopa, glavobolja te tahikardija. Također, razvoj tolerancije je česta pojava, a u izravnoj je korelaciji s dozom i frekvencijom uporabe ovog lijeka (Eschenhagen, 2018).

Početna doza hidralazina 37,5 mg/izosorbid dinitrata 20 mg (dostupno kao kombinirana tableta) se preporučuje uzimati tri puta dnevno. Kod primjene hidralazina i izosorbid dinitrata odvojeno, preporuka je započeti s hidralazinom u dozi od 25 mg do 50 mg tri ili četiri puta dnevno i izosorbid dinitratom u dozi od 20 mg do 30 mg tri ili četiri puta dnevno. Ako se lijek podnosi bez većih nuspojava u razdoblju od dva tjedna, doze se mogu udvostručiti (Shah i sur., 2017).

## **4.2 OSTALE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA**

### **4.2.1 KIRURŠKI POSTUPCI**

Različiti kirurški postupci za uklanjanje nefunkcionalnih regija oštećenog miokarda pokazuju neujednačene rezultate. Resinkronizacija kontrakcije desne i lijeve klijetke pomoću elektrostimulatora bila su korisna u bolesnika s dugim QRS segmentom. Pacijenti s

koronarnom bolesti arterija i zatajivanjem srca mogu poboljšati sistoličku funkciju nakon koronarne revaskularizacije (Katzung i sur., 2011).

Općenito, govoreći o povijesti liječenja pacijenata s bilo kojom od srčanih bolesti, uspjeh su pokazale resinkronizacijska terapija i ugradnja kardioverter defibrilatora. Rezultati provedenih velikih randomiziranih studija pokazuju korist liječenja pacijenata s funkcijom LVEF ispod 35% bez obzira na etiologiju (Bardy i sur. 2005; Cleland i sur., 2005; Moss i sur. 2009; Tang i sur., 2010). Stoga smjernica ESC 2016 kao primarnu prevenciju preporučuje ugradnju defibrilatora i kod ishemijske i kod ne-ishemijske kardiomiopatije kao i resinkronizacijsku terapiju za simptomatske bolesnike sa sistoličkom funkcijom lijeve klijetke ispod 35% ili za izbjegavanje trajne stimulacije desnog ventrikla (Ponikowski i sur., 2016). Nedavni podaci iz DANISH studije problematiziraju je li ugradnja defibrilatora indicirana za baš svakog pacijenta s jako sniženim LVEF-om unatoč optimalnoj farmakoterapiji. U randomiziranu studiju uključeno je 1116 simptomatskih bolesnika s ne-ishemijskom kardiomiopatijom, LVEF vrijednošću manjom od 35%, NYHA stupnjem II, III i IV, s povišenom koncentracijom moždanog natriuretskog peptida, te se uspoređivao utjecaj farmakoterapije u odnosu na ugradnju defibrilatora. Srednje vrijeme praćenja iznosilo je 5,5 godina, međutim nije bilo razlike u stopi smrtnosti od svih uzroka, iako je stopa iznenadne srčane smrti bila niža u grupi pacijenata koji su podvrgnuti ugradnji defibrilatora kao i stopa smrtnosti od svih uzroka u podskupini mlađih bolesnika (Køber i sur., 2016). Ovi rezultati naglašavaju potrebu za daljnjim ispitivanjima i individualnijim pristupom u odabiru terapije prilagođene za svakog pacijenta. Dodatno, nekoliko velikih metaanaliza ukazuju na veću korist ugradnje kardioverter defibrilatora za mlađe muške pacijente (Chen i sur., 2015; Woods i sur., 2015).

#### **4.2.2 PREMOŠTENJE KORONARNIH ARTERIJA**

Ugradnja premosnica je način liječenja bolesnika s aterosklerotskom bolesti koronarnih arterija i onesposobljavajućim simptomima angine pectoris. Rezultati desetogodišnje studije STICHES na 1212 pacijenata sa zatajivanjem srca i s LVEF vrijednošću ispod 35% koji su ili primjenjivali standardnu terapiju (prva skupina) ili su podvrgnuti ugradnji premosnice (druga skupina) pokazali su smanjenu ukupnu smrtnost zbog bilo kojeg uzroka u drugoj skupini, odnosno u pacijenata mlađih od 60 godina s premoštenjem koronarnih arterija (Velazquez i sur., 2016).

### 4.3 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE HFpEF

HFpEF, još poznati pod nazivom dijastoličko zatajivanje srca česti je poremećaj s očuvanom frakcijom izbacivanja (HFpEF – LVEF  $\geq$  50%). Epidemiološke studije navode da danas gotovo 50% pacijenata sa ZS ima normalnu frakciju izbacivanja, kao i da takvi pacijenti imaju nešto veće izgleda za bolju kvalitetu života. Ovi pacijenti često uz ZS imaju različite kardiološke i ne-kardiološke komorbiditete koji dodatno otežavaju liječenje i postizanje željenih terapijskih ishoda. Stoga je liječenje kompleksno te osim terapije komorbiditeta, podrazumijeva i smanjenje simptoma ZS. Pravovremeno i točno postavljanje dijagnoze osim mjerenja EF podrazumijeva i povišene razine natriuretskih peptida kao obavezni te bar jedan od dva dodatna kriterija: postojanje relevantnih strukturnih promjena srca (hipertrofija lijevog ventrikula i/ili dilatacija lijevog atrija) i/ili postojanje dijastoličke disfunkcije LV-a (Piotrowski i sur., 2019).

Bolje razumijevanje pozadine patofizioloških procesa i razlika između ZS sa smanjenom i očuvanom EF ključne su za razvoj novih i specifičnih terapijskih pristupa za HFpEF (<https://www.thecardiologyadvisor.com>). Za razliku od zatajenja srca sa smanjenom frakcijom izbacivanja, za liječenje HFpEF postoji ograničen broj kliničkih ispitivanja. Trenutno nijedna specifična terapija nije demonstrirala smanjenu stopu smrtnosti u bolesnika s HFpEF-om. Blokatori kalcijevih kanala, BB, ARB i ACEI često se koriste u bolesnika s HFpEF i zbog pratećih kardiovaskularnih bolesti. (Ponikowski i sur., 2016).

Diuretici su prva linija liječenja bolesnika s HFpEF i kongestijom. Iako diuretici nisu izravno proučeni u kontroliranim pokusima na bolesnicima s HFpEF, antagonisti aldosteronskih receptora (pr. spironolakton) pokazali su se učinkovitima (Abraham i sur., 2011). TOPCOAT studija nasumično je uključila 3445 simptomatskih bolesnika s HFpEF koji su primali spironolakton ili placebo. U nešto više od 3 godine praćenja stopa smrtnosti se nije znatno razlikovala između dvije skupine, međutim, zabilježen je manji broj hospitalizacija pacijenata koji su primali spironolakton naspram onih s placebom. Ipak, naknadna analiza utvrdila je da su bolesnici s nižim razinama natriuretskih peptida, paradoksalno, povoljnije reagirale na spironolakton nego oni s višim koncentracijama (Pitt i sur., 2014.).

Klinička ispitivanja također pokazuju učinkovitost kombinacije sakubitrla s valsartanom. Ispitivanje PARAGON iz 2019. godine uspoređivalo je sakubitril i valsartan kao jedan oblik terapije, te valsartan u monoterapiji kod pacijenata s HFpEF. U studiju su bila uključena 4822

pacijenta, a jedina značajna razlika bila je u smanjenju hospitalizacija pacijenata koji su primjenjivali dualnu terapiju (Solomon i sur., 2019.).

## **4.4 LIJEČENJE KOMORBIDITETA**

Budući da je ZS vrlo heterogeni sindrom s mnogim pratećim bolestima, optimalno i agresivno liječenje istih od iznimne je važnosti (Braunstein i sur., 2003). To se osobito ističe kod bolesnika s HFpEF, koje je često povezano s mnoštvom različitih bolesti uključujući kardiovaskularne bolesti poput fibrilacije atrijske, arterijske te plućne hipertenzije kao i ne-kardiovaskularne bolesti poput dijabetesa, kronične bubrežne bolesti, anemije, nedostatka željeza, kronične opstruktivne bolesti plućna i pretilosti. Činjenica da je vjerojatnije da će pacijenti s HFpEF-om biti hospitalizirani zbog kardiovaskularnih uzroka u usporedbi s bolesnicima s HFrEF-om ističe potrebu za trijažom i pravovremenom dijagnostikom te individualiziranom intervencijom koja uključuje interdisciplinarni pristup (Ather i sur., 2012). Nadalje, zbog primjene različitih lijekova za osnovno stanje i komorbiditete, odnosno politerapije, potrebno je poznavati farmakološke karakteristike lijekova kako bi se izbjegle interakcije i moguće negativne posljedice njihove istovremene primjene (Westphal i sur., 2018).

### **4.4.1 Dijabetes**

Pojedinačni kardiovaskularni faktori rizika poput dijabetesa i disglukemije česta su pojava u bolesnika sa srčanim zatajivanjem i trebaju se pratiti. Krajem 2015. godine objavljeni su rezultati kliničke studije koja je pratila učinak empagliflozina (inhibitor natrij/glukoza transportera 2) na kardiovaskularni sustav kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon srednjeg vremena praćenja od 3,1 godine i 7020 uključenih pacijenata, skupina koja je liječena empagliflozinom imala je smanjenja relativnog kardiovaskularnog rizika za 38% u usporedbi s placebo (Bell, 2003). Rezultati ove i sličnih studija koje govore u prilog smanjenja kardiovaskularnog rizika dovela je do pokretanja nekoliko novih studija u kojima se istražuje utjecaj empagliflozinom u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i smanjenom frakcijom izbacivanja, a studija bi trebala biti gotova tijekom 2020. godine (Westphal i sur., 2018). Postoje navodi koji potvrđuju da optimizacija glikemije smanjuje mikrovaskularne, ali ne i makrovaskularne komplikacije povezane sa šećernom bolesti tipa 2 (Wright i Thomas, 2018).



#### **4.4.2 Manjak željeza i anemija**

Manjak željeza je čest u bolesnika sa ZS te se povezuje s lošijim ishodom liječenja (Anand i sur., 2005). Osobito kod bolesnika s HFrEF, anemija je povezana s aktivnim procesima remodeliranja ventrikula, upalom, bubrežnom disfunkcijom i preopterećenjem volumena (Naito i sur., 2009). Meta-analiza objavljena 2017. godine pokazala je korist nadomjesne terapije željezom u bolesnika s HFrEF-om i nedostatkom željeza, odnosno smanjenu stopu ponavljajućih hospitalizacija (Anker i sur., 2018). Iako bi oralna primjena željeza u nadomjesnoj terapiji bila jednostavnija za same pacijente, dostupni podaci iz nekoliko velikih ispitivanja sugeriraju da pozitivan učinak može biti postignut samo intravenskom supstitucijom željeza, po mogućnosti u obliku željezo karboksimaltoze (Westphal i sur., 2018).

#### **4.4.3 Atrijska fibrilacija**

Atrijska fibrilacija (AF) je često prisutna u bolesnika sa ZS. Nedavni podaci govore da je to možda čak i češće nego što se ranije smatralo, čak do stope od 63% u bolesnika s HFpEF-om i do 53% u bolesnika s HFrEF (Sartipy i sur., 2017). Nadalje, meta-analiza objavljena 2014. godine izvijestila je da smrtnost kod pacijenata s AF i ZS uz primjenu blokatora  $\beta$ -adrenergičkih receptora u usporedbi s placebo, smanjena. Također, navodi se prednost primjene BB nad drugim lijekovima za kontrolu srčanog ritma zbog povećane mogućnosti individualnog pristupa liječenju bez negativnog utjecaja na smrtnost (Westphal i sur., 2018). Prevalencija AF je značajno viša u pacijenata dobi iznad 70 godina (Wright & Thomas, 2018).

#### **4.4.4 Mitralna insuficijencija**

Teška sekundarna mitralna insuficijencija (MI) javlja se kod jedne četvrtine bolesnika s HFrEF-om. Nadalje, neovisno je povezana s lošom prognozom bez obzira na etiologiju i stopu smrtnosti do 50% u 3 godine. Dokazalo se da je popravak mitralnog zaliska od ruba do ruba alternativa kirurškom popravljaju zalistaka i objavljena ispitivanja dokazuju poboljšanja simptoma, funkcionalne sposobnosti pacijenata, i smanjenje učestalosti hospitalizacija (Franzen i sur., 2011; Glower i sur., 2014). Unatoč značajnom smanjenju učestalosti MI, niti jedan pristup u liječenju, bilo da uključuje popravak ili zamjenu zaliska, nije dokazao smanjenje smrtnosti ili bolje prognoze. Trenutno je primarni cilj kod pacijenata s MI ublažavanje simptoma, uz optimalni terapijski pristup nakon balansiranja mogućih rizika i koristi (Lavall i sur., 2018). Konačno, potrebna su odgovarajuća, randomizirana ispitivanja

koja bi usmjerila liječnike na odabir optimalne intervencije prilagođene potrebama samog pacijenta s teškom sekundarnom MI, a koja bi imala najbolji utjecaj na ukupne terapijske ishode (Westphal i sur., 2018).

## 5 ZAKLJUČAK

- Srčano zatajivanje je često medicinsko stanje, čija učestalost značajno raste posljednjih godina pa je postalo najčešći razlog bolničkog liječenja među osobama starijim od 65 godina, što ga čini velikim javnozdravstvenim problemom.
- Patofiziologija srčanog zatajivanja je kompleksnog karaktera, a može uključivati funkcionalne i strukturalne promjene srca, te može biti povezana s različitim i brojnim faktorima rizika i kardiovaskularnim (ishemijska bolest srca, aritmijska fibrilacija) i ne-kardiovaskularnim bolestima (šećerna bolest tipa 2, anemija, pretilost) u pozadini, kao i lošim životnim stilom (pušenje, nedovoljna klinička aktivnost).
- Kronično zatajivanje srca osim srčane, oštećuje i skeletnu muskulaturu i bubrežnu funkciju, a karakterizirano je povećanom aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i sustava natriuretskih peptida.
- Dijagnoza se postavlja temeljem anamneze i kliničkog pregleda, utvrđivanja frakcije izbacivanja lijeve klijetke, korištenjem tehnika snimanja i oslikavanja srca, te biokemijskih nalaza, pri čemu su bitan dijagnostički i prognostički kriterij plazmatske koncentracije natriuretskih peptida.
- Ciljevi liječenja srčanog zatajivanja i pratećih bolesti su smanjiti simptome, usporiti progresiju bolesti, umanjiti broj hospitalizacija uslijed akutne dekompenzacije, te povećati kvalitetu života bolesnika.
- Farmakoterapija je temelj liječenja, a primjenjuju se lijekovi sa simptomatskim djelovanjem (diuretici), te skupine lijekova koje djeluju na tijek bolesti kao što su inhibitori RAAsustava, blokatori  $\beta$ -adrenoreceptora, te nova kombinacija inhibitora neprilizina i valsartana; u nekih se pacijenata uspješnim pokazalo i invazivno liječenje kao što je ugradnja kardioverter-defibrilatora.
- Racionalna (učinkovita i sigurna) farmakoterapija zatajivanja srca podrazumijeva poznavanje farmakoloških karakteristika lijekova, pažljivo titriranje doza s obzirom na bolesnikovu funkciju jetre, bubrega i druge čimbenike koji mogu utjecati na sigurnost primjene, te izbjegavanje interakcija među lijekovima.

- Za postizanje željenih terapijskih ishoda važna je suradnja svih članova zdravstvenog sustava u pružanju adekvatne zdravstvene skrbi sa svrhom ranog otkrivanja, liječenja, ali i prevencije zatajivanja srca, kao što je promoviranje i savjetovanje o provođenju nefarmakoloških mjera poput prestanka pušenja, umjerene konzumacije alkohola, pravilne prehrane i dovoljne fizičke aktivnosti.
- Još je dug put do postizanja idealnih rezultata liječenja pacijenata sa ZS, unatoč relativno velikom izboru lijekova. Postoji velik prostor za još precizniju titraciju i određivanje optimalnih doza lijekova te proširivanje i nadograđivanje postojećih smjernica koje bi uzimale u obzir različitosti među bolesnicima.

## 6 LITERATURA

Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC i sur. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 377, 658–666.

Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C, Latini R, Cohn JN. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*, 2005, 112, 1121–1127.

Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Lüscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20, 125–133.

Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59, 998–1005.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005, 352, 225–237.

Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26, 2433–2441.

Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42, 1226–1233.

Chen CY, Stevenson LW, Stewart GC, Bhatt DL, Desai M, Seeger JD, Williams L, Jalbert JJ, Setoguchi S. Real world effectiveness of primary implantable cardioverter defibrillators implanted during hospital admissions for exacerbation of heart failure or other acute comorbidities: cohort study of older patients with heart failure. *BMJ*, 2015, 351, 3529.

Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the esc heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19, 1574–1585.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005, 352, 1539–1549.

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, 1429–1435.

Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*, 2014, 171, 368–376.

Corlantor. Sažetak opisa svojstava lijeka,  
Dostupno na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/corlantor-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/corlantor-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 14.5.2020.

DiFrancesco D. I(f) inhibition: a novel mechanism of action. *Eur Heart J*, 2003, 5:G19–G25.

Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017, 14, 591–602.

Entresto. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 22.5.2020.

Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 comprehensive update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017, 33, 1342–1433.

Eschenhagen T. Therapy of Heart Failure. U: Goodman&Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 13. izdanje. (ur. Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann), McGrawHill Education, 2018, str. 527-545.

Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*, 2002, 82(2), 149–158.

Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. [Updated 2019 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>, pristupljeno 10.4.2020.

Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, Hoffmann R, Corti R, Pedrazzini G, Swaans MJ, Neuss M, Rudolph V, Sürder D, Grünenfelder J, Eulenburg C, Reichenspurner H, Meinertz T, Auricchio A. MitraClipVR therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13, 569–576.

Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 2014, 64, 172–181.

Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*, 1995, 273, 1450–1456.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, 362(9386), 772–776.

Hilal-Dandan. Renin and Angiotensin. U: Goodman&Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 13. izdanje. (ur. Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann), McGrawHill Education, str, 471-488.

Huffman MD, Berry JD, Ning H, Dyer AR, Garside DB, Cai X, Daviglus ML, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk for heart failure among white and black Americans: cardiovascular lifetime risk pooling project. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(14), 1510–1517.

Jackson EK. Drugs Affecting Renal Excretory Function. U: Goodman&Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 13. izdanje. (ur. Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann), McGrawHill Education, 2018, str, 445-461.

Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. *BMJ*, 2000, 320, 167–170.

Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56, 1527–1534.

Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*, 2016, 102(17), 1342–1347.

Katzung BG, Trevor AJ, Masters SB. Pharmacology Examination & Board Review. 8. izdanje McGraw-Hill Education, SAD, 2011, str. 99-143

Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2016, 375, 1221–1230.

Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Curr Hypertens Rep.*, 2018, 20(7), 55.

Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol*, 2004, 99, 76–82.

Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*, 2008, 14, 181–188.

Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg*, 2012, 9(4), e131–139.

Lanoxin (digoxin) prescribing information, Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020405s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020405s006lbl.pdf), pristupljeno 2.4.2020.

Lavall D, Hagendorff A, Schirmer SH, Bohm M, Borger MA, Laufs U. Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4), 552-561.

Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20, 1230-1239.

Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase. *Nephron Physiol* 2006, 103, 149–156.

Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008, 359, 2456–24.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014 371(11), 993–1004.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009, 361, 1329–1338.

Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296, H585–593.

Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group.. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 344, 1651–1658.

Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002, 106, 920–926.

Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists. *Congest Heart Fail*, 2002, 8(6), 307–312.



Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. 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, 709–717.

Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.*, 2014, 370(15), 1383-1392.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, i sur., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, 37(27), 2129–2200

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ i sur., ESC Scientific Document Group.. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18, 891–975.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362, 7–13.

Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovasc Ther.*, 2012, 30(3), e156-66.

Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension*, 1998, 31, 451–458.

Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2017, 5, 565–574.

Sato N, Ajioka M, Yamada T, Kato M, Myoishi M, Yamada T, Kim SY, Nowack C, Kolkhof P, Shiga T; ARTS-HF Japan study group. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*, 2016, 37, 2105–2114.

Shah A, Gandhi D, Srivastava S, Shah KJ, Mansukhani R; Heart Failure: A Class Review of Pharmacotherapy. *P&T*, 2017, 464-471.

Siragy HM. Angiotensin receptor blockers: how important is selectivity? *Am J Hypert*, 2002, 15(11), 1006–1014.

Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR,

Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.*, 2019, 381(17), 1609-1620.

Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W, Li J, Zhang J, Xu Y, Lu H, Xu D. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.*, 2017, 17(1), 257.

Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 2010, 363, 2385–2395.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*, 2004, 351(20), 2049–2057.

The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991, 325, 293–302.

Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JGF, Givertz MM, Bloomfield DM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2017, 5, 507–517.

Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OÖ, Savarese G, Dahlström U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*, 2017, 10, e003875.

Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2016, 374, 1511–1520.

Vučić M, Bach-Rojecky L. Farmakološka svojstva odabranih blokatora  $\beta$ -adrenoreceptora. *Farm Glas*, 2019, 75(4), 283-296.

Vučić M, Ortner Hadžiabdić M, Bach-Rojecky L. Primjena odabranih blokatora  $\beta$ -adrenoreceptora u terapiji kroničnog zatajenja srca. *Farm Glas*, 2019, 75(5), 357-370.

Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension*, 1994, 24, 571–575.

Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 345, 1689–1697.

Westphal JG, Bekfani T, Schulze PC. What's new in heart failure therapy 2018? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 27(6), 921-930.

Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*, 2015, 101, 1800–1806.

Wright P, Thomas M. Pathophysiology and management of heart failure *Clin Pharmacist*, 2018, 10(12), 1-15.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2013, 128(16), e240–e327.

WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos G, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2016 ACCF/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 2016, 134(13), e282–e293.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70, 776–803.

Yilmaz İ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. *Turk Thorac J*, 2019, 20(1), 36–42.

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet*, 2003, 362, 777–781.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011, 364, 11–21.

## 7 SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

U ovom diplomskom radu dan je pregled terapijskih opcija kod srčanog zatajivanja, s naglaskom na farmakološke mogućnosti liječenja. Srčano zatajivanje rastući je javnozdravstveni problem i danas je najčešći uzrok hospitalizacija među pacijentima starije životne dobi. Zatajivanje srca je multiorganski sindrom karakteriziran oštećenjem srca, skeletne muskulature i bubrežne funkcije uz stimulaciju simpatičkog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i sustava natriuretskih peptida. Pravovremena dijagnostika, prepoznavanje i liječenje komorbiditeta, te promjena životnog stila preduvjet su za rano započinjanje terapije i postizanje željenih terapijskih ishoda. Farmakološko liječenje simptoma te uvođenje terapije koja mijenja (usporava) tijek patofizioloških promjena kod zatajivanja srca, kao i optimalno liječenje komorbiditeta mogu značajno pozitivno utjecati na prognozu bolesti i kvalitetu života bolesnika. Od lijekova najučinkovitijima su se pokazali blokatori  $\beta$ -adrenoreceptora, inhibitori angiotenzin konvertaze, blokatori receptora za angiotenzin II, te antagonisti aldosteronskih receptora, a u novije vrijeme u terapiju se uvodi inhibitor neprilizina. Poznavanje farmakoloških karakteristika lijekova omogućuje pažljivo titriranje doza i kombiniranje lijekova kako bi terapija bila optimalna (učinkovita i sigurna) i individualizirana za svakog bolesnika. Invazivne metode elektrostimulacije srca također su se u dijela bolesnika pokazale učinkovitim pristupom. Za postizanje željenih terapijskih ishoda važna je suradnja svih članova zdravstvenog sustava, gdje magistri farmacije kao najdostupniji zdravstveni djelatnici imaju značajnu ulogu u pružanju optimalne zdravstvene skrbi i to u cilju ranog otkrivanja, liječenja, ali i prevencije zatajivanja srca, kao što je promoviranje i savjetovanje o provođenju nefarmakoloških mjera poput prestanka pušenja, umjerene konzumacije alkohola, pravilne prehrane i dovoljne fizičke aktivnosti.

## SUMMARY

This dissertation provides an overview of therapeutic options in heart failure, with an emphasis on pharmacological treatment options. Heart failure is a growing public health problem and today is the most common cause of hospitalizations among elderly patients. Heart failure is a multiorgan syndrome characterized by damage to the heart, skeletal muscle, and renal function accompanied with stimulation of the sympathetic system, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the natriuretic peptide system. Timely diagnosis, recognition and treatment of comorbidities, and lifestyle modifications are prerequisites for early initiation of therapy. Pharmacological treatment of symptoms and the introduction of therapy that changes (slows down) the course of pathophysiological changes in heart failure, as well as the optimal treatment of comorbidities can have a significant positive effect on the prognosis and quality of life of patients. Of the drugs,  $\beta$ -adrenoreceptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone receptor antagonists have been shown to be the most effective, and a neprilysin inhibitor has recently been introduced into therapy. Knowledge of the pharmacological characteristics of drugs allows careful titration of doses and combination of drugs to make therapy optimal (effective and safe) and individualized for each patient. Invasive methods of cardiac pacing have also been shown to be an effective approach for some patients. To achieve the target therapeutic outcomes, there is an importance in cooperation of all health system members, where pharmacists as the most available health care providers have significant role providing an adequate health care for early detection, treatment and prevention of heart failure, such as promoting and advising on non-pharmacological measures such as smoking cessation, moderate alcohol consumption, proper nutrition and sufficient physical activity.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Farmakološke karakteristike lijekova kod zatajivanja srca

Alma Charabe

#### SAŽETAK

U ovom diplomskom radu dan je pregled terapijskih opcija kod srčanog zatajivanja, s naglaskom na farmakološke mogućnosti liječenja. Srčano zatajivanje rastući je javnozdravstveni problem i danas je najčešći uzrok hospitalizacija među pacijentima starije životne dobi. Zatajivanje srca je multiorganski sindrom karakteriziran oštećenjem srca, skeletne muskulature i bubrežne funkcije uz stimulaciju simpatičkog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i sustava natriuretskih peptida. Pravovremena dijagnostika, prepoznavanje i liječenje komorbiditeta, te promjena životnog stila preduvjet su za rano započinjanje terapije i postizanje željenih terapijskih ishoda. Farmakološko liječenje simptoma te uvođenje terapije koja mijenja (usporava) tijek patofizioloških promjena kod zatajivanja srca, kao i optimalno liječenje komorbiditeta mogu značajno pozitivno utjecati na prognozu bolesti i kvalitetu života bolesnika. Od lijekova najučinkovitijima su se pokazali blokatori  $\beta$ -adrenoreceptora, inhibitori angiotenzin konvertaze, blokatori receptora za angiotenzin II, te antagonisti aldosteronskih receptora, a u novije vrijeme u terapiju se uvodi inhibitor neprilizina. Poznavanje farmakoloških karakteristika lijekova omogućuje pažljivo titriranje doza i kombiniranje lijekova kako bi terapija bila optimalna (učinkovita i sigurna) i individualizirana za svakog bolesnika. Invazivne metode elektrostimulacije srca također su se u dijela bolesnika pokazale učinkovitim pristupom. Za postizanje željenih terapijskih ishoda važna je suradnja svih članova zdravstvenog sustava, gdje magistri farmacije kao najdostupniji zdravstveni djelatnici imaju značajnu ulogu u pružanju optimalne zdravstvene skrbi i to u cilju ranog otkrivanja, liječenja, ali i prevencije zatajivanja srca, kao što je promoviranje i savjetovanje o provođenju nefarmakoloških mjera poput prestanka pušenja, umjerene konzumacije alkohola, pravilne prehrane i dovoljne fizičke aktivnosti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 48 stranica, 3 grafička prikaza, 8 tablica i 79 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: kronično zatajivanje srca, farmakoterapija, ACE inhibitori, AT1 blokatori, antagonisti mineralokortikoidnih receptora, inhibitor neprilizina, beta-blokatori, diuretici, srčani glikozidi

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Prof. dr. sc. Mario Jug**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2020.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Pharmacological characteristics of drugs in heart failure

Alma Charabe

#### SUMMARY

This dissertation provides an overview of therapeutic options in heart failure, with an emphasis on pharmacological treatment options. Heart failure is a growing public health problem and today is the most common cause of hospitalizations among elderly patients. Heart failure is a multiorgan syndrome characterized by damage to the heart, skeletal muscle, and renal function accompanied with stimulation of the sympathetic system, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the natriuretic peptide system. Timely diagnosis, recognition and treatment of comorbidities, and lifestyle modifications are prerequisites for early initiation of therapy. Pharmacological treatment of symptoms and the introduction of therapy that changes (slows down) the course of pathophysiological changes in heart failure, as well as the optimal treatment of comorbidities can have a significant positive effect on the prognosis and quality of life of patients. Of the drugs,  $\beta$ -adrenoreceptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone receptor antagonists have been shown to be the most effective, and a neprilysin inhibitor has recently been introduced into therapy. Knowledge of the pharmacological characteristics of drugs allows careful titration of doses and combination of drugs to make therapy optimal (effective and safe) and individualized for each patient. Invasive methods of cardiac pacing have also been shown to be an effective approach for some patients. To achieve the target therapeutic outcomes, there is an importance in cooperation of all health system members, where pharmacists as the most available health care providers have significant role providing an adequate health care for early detection, treatment and prevention of heart failure, such as promoting and advising on non-pharmacological measures such as smoking cessation, moderate alcohol consumption, proper nutrition and sufficient physical activity.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 48 pages, 3 figures, 8 tables and 79 references. Original is in Croatian language.

Keywords: chronic heart failure, pharmacotherapy, ACE inhibitors, AT1 blockers, antagonists of mineralocorticoid receptor, neprilysin inhibitor, beta-blockers, diuretics, cardiac glycosides

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Mario Jug, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2020.

