

## Suvremena načela u dijagnostici i liječenju zatajivanja srca

### *Modern Principles of the Heart Failure: Diagnostics and Treatment*

**Davor Miličić<sup>1</sup>, Katija Čatipović-Veselića<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu  
KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

<sup>2</sup>Interna klinika, Zavod za kardiologiju KB Osijek  
31000 Osijek, Huttlerova 4

**Sažetak** Zatajivanje srca sindrom je koji može biti uzrokovao različitim čimbenicima što nepovoljno utječu na strukturu i funkciju miokarda, od arterijske hipertenzije, genskih osobitosti, valvularnih i prirodnih bolesti srca, aritmija, toksina i sl., do ishemijske bolesti srca odnosno infarkta miokarda. Riječ je o jednoj od najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti suvremenog svijeta na koje otpada znatan udio sveukupnih troškova zdravstva, najveći broj hospitalizacija i najviše bolničke smrtnosti. Narav srčanoga zatajivanja je zloćudna, tj. životna prognoza oboljelih u pravilu je nepovoljnija nego u slučaju mnogih raširenih zloćudnih tumora. Suvremeni pogled na zatajivanje srca podrazumijeva poznavanje patofiziologije, koja se temelji na patološkoj neurohormonskoj aktivaciji (sustav renin-angiotenzin-aldosteron, simpatikus i ostali mehanizmi). Remodeliranje je pojam koji objašnjava progresivnu narav disfunkcije odnosno zatajivanja srca, a riječ je o cjelovitoj degeneracijskoj preobrazbi miokarda, uz nazočnost procesa kao što su apoptoza, nekroza, fibroza srčanoga tkiva, dilatacija i deformacija miokarda, ali i aktiviranje nekih zapretenih (fetalnih) gena, uključujući i onkogene. Medikamentno upletanje u nepovoljni patofiziološki tijek zbivanja odnosno u procese patološke neurohormonske pobude otvorilo je mogućnost ne samo poboljšavanja simptoma i funkcijske sposobnosti nego i statistički mjerljivoga smanjivanja smrtnosti. Naime, dok je diureticima i digitalisom moguće tek kontrolirati višak tekućine odnosno postići kliničko poboljšanje, kombinacijom ACE-inhibitora i beta-blokatora može se ne samo poboljšati funkcijsko stanje i povoljno utjecati na pokazatelje remodeliranja nego i na preživljavanje. Davanjem ACE-inhibitora može se naime dugoročno postići relativno smanjivanje smrtnosti za 20-25%, a dodatkom beta-blokatora postiže se dodatno relativno smanjivanje smrtnosti za 30-35%. U težim i teškim kongestivnim oblicima zatajivanja srca dodatak spironolaktona, antagonista aldosterona, može dodatno poboljšati preživljavanje za relativnih 30-ak%. Strategija liječenja na temelju rezultata velikih studija doživjela je promjene, tako da je najprije potrebno uvesti ACE-inhibitor, potom pridodati beta-blokator, a diuretici i digitalis dodaju se ako je potrebno. U teškim oblicima kongestivnoga zatajivanja srca valja uključiti i spironolakton. Strategija liječenja srčanoga zatajivanja detaljnije je razrađena u tekstu članka. Potom su navedene i ukratko razmotrene i ostale, nefarmakološke metode liječenja, od ultrafiltracije krvi do transplantacije srca. Resinkronizacijsko liječenje i ugradnja kardioverterskih defibrilatora danas dobivaju također važno mjesto u liječenju zatajivanja srca, jer slično kao i neki lijekovi mogu u odabranim skupina bolesnika povoljno utjecati na klinički tijek i preživljavanje.

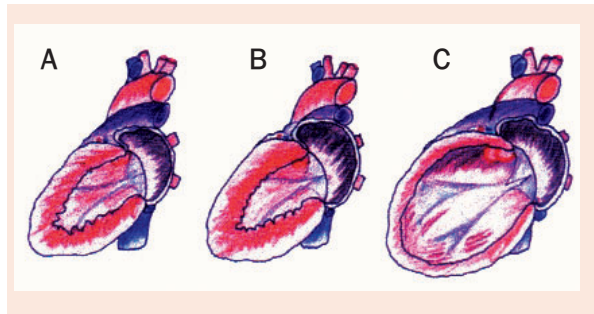
**Ključne riječi:** zatajivanje srca, dijagnostika, liječenje

**Summary** Heart failure (HF) is a syndrome which could be caused by various etiological factors unfavorably influencing myocardial structure and function, from arterial hypertension, genetic features, valvular and congenital heart diseases, arrhythmias, toxins, to ischemic heart disease or myocardial infarction. HF is one of the most common chronic non-infectious diseases in the modern world, presenting a high proportion in national health budgets, causing the highest hospitalization rates and the highest in-hospital mortality. HF is a malignant disease i.e. life prognosis is usually more unfavorable than in many widespread malignant tumors. Modern approach to HF implies the understanding of pathophysiology, which is based on abnormal neurohormonal activation (RAAS, adrenergic system and some other mechanisms). Remodeling is a term which explains the progressive character of heart dysfunction/decompensation, based on the complex degenerative transformation of the myocardium, including processes as apoptosis, necrosis and the fibrosis of myocardial tissue, furthermore dilatation and deformation of the myocardium, but also reactivation of some fetal genes, including oncogenes. Pharmacological involvement in the unfavorable pathophysiological chain of the HF, primarily in the abnormal neurohormonal activation, opens the possibility not only to reduce symptoms and functional capability but also to achieve an improvement of the remodelling parameters and statistically significant mortality reduction. While diuretics and digitalis can only reduce volume overload and improve symptoms, by using ACE-inhibitors a relative mortality reduction of 20-25% could be expected. Adding a beta blocker, further favorable influence on mortality could be achieved i.e. the relative reduction of 30-35%. Spironolactone on the top of the "standard" therapy in patients with moderately severe and severe heart failure could additionally lower the mortality for about 30%. Therefore, the strategy of HF treatment has changed. The first line therapy is an ACE-inhibitor, then the addition of a beta blocker, and furthermore diuretics and digitalis if necessary. In more advanced forms of HF, spironolactone has to be added. The article elaborates treatment strategy in more detail. Furthermore, some other, non-pharmacological approaches are briefly discussed, from hemofiltration to heart transplantation. Resynchronization and implantable cardioverter defibrillators (ICD) are getting an increasing importance in the HF treatment, as they can, similarly to the above-mentioned drugs, but only in selected groups of patients, favorably influence the clinical course and survival.

**Key words:** heart failure, diagnostics, treatment

Zatajivanje srca jedan je od glavnih uzroka pobola i smrtnosti u zemljama zapadne civilizacije te vodeći uzrok hospitalizacija i bolničke smrtnosti. Prevalencija zatajivanja srca iznosi 1-2% u općoj populaciji, a u osoba starijih od 60 godina prevalencija doseže 10 i više posto (1-4). Prevalencija zatajivanja srca neumoljivo raste, unatoč postignućima suvremene medicine. Naime, produljenje životnoga vijeka i nizak natalitet uzrokuju starenje pučanstva, što samo po sebi podrazumijeva i porast broja osoba sa sindromom zatajivanja srca, budući da prevalencija srčane dekompenzacije višestruko raste u starijoj životnoj dobi. Poboljšanja u liječenju hipertenzije i infarkta miokarda, premda odgađaju početak zatajivanja srca, mogu povećati njegovu incidenciju i prevalenciju u budućnosti. Razvijanje djelotvornoga liječenja zatajivanja srca također povećava njegovu prevalenciju produljenjem života oboljelih (3). Simptomatsko, uznapredovalo zatajivanje srca povezano je s vrlo lošom životnom prognozom, koja je lošija od prognoze u slučaju mnogih uznapredovalih karcinoma. U prosjeku, smrtnost je oko 50% unutar četiri godine od postavljanja dijagnoze zatajivanja srca, a u slučaju teškoga zatajivanja srca jednogodišnja je smrtnost oko 45% ili više (5, 6).

Zatajivanje srca klinički je sindrom koji nastaje zbog različitih uzroka. Smanjena kontraktilna sposobnost klijetki najčešće je uzrokovana koronarnom bolešću, obično infarktomi miokarda, te je najčešći uzrok zatajivanja srca među bolesnicima do 75 godina starosti (7). Nekorigirana valvularna bolest srca, kao aortna stenoza ili mitralna regurgitacija, također dovode do zatajivanja srca. Abnormalnost punjenja lijeve klijetke u diastoli, od smetnja relaksacije pa sve do uznapredovale disfunkcije u obliku tzv. restriktivnog punjenja klijetke, uzrokuje tzv. diastoličko zatajivanje srca, koje se može pojaviti izolirano ili udruženo sa slabošću miokarda kao mišićne crpke, tj. sa sistoličkom disfunkcijom. Valja napomenuti da je arterijska hipertenzija, gledano na dulji rok, najčešći čimbenik remodeliranja srca, što sve dovodi do njegova zatajivanja uslijed diastoličke ili sistoličko-diastoličke disfunkcije. Smatra se da oko 75% bolesnika sa zatajivanjem srca ima anamnezu hipertenzije (7).



Slika 1. Remodeliranje klijetke u diastoličkom i sistoličkom zatajivanju srca:

- a) normalno srce
- b) hipertrofija srca - diastoličko zatajivanje srca
- c) dilatirano srce - sistoličko i diastoličko zatajivanje srca

## Sindrom zatajivanja srca

Zatajivanje srca skup je simptoma i znakova koji nastaje zbog nesposobnosti srca kao mišićne crpke da omogući dostatnu perfuziju tkiva i organa, kako bi se zadovoljile njihove metaboličke potrebe. Osim srčane dekompenzacije koja nastaje kao posljedica oslabljene kontraktilnosti miokarda, dakle sistoličke disfunkcije, postoji i diastolička disfunkcija (različiti stupnjevi poremećenog punjenja klijetki zbog niza poremećaja, od smanjene relaksacije pa sve do tzv. restriktivne diastolne hemodinamike). Smanjeno punjenje arterijske cirkulacije, putem baroreceptora u srcu, luku aorte i arteriji karotis pobuđuje simpatički živčani sustav, kao i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS), uzrokujući niz nepovoljnih posljedica, kao npr. vazokonstrikciju, tahikardiju, zadržavanje natrija i vode te promjene u kardiomiocitima koje vode u degeneraciju i nepovoljnu dilataciju klijetke.

## Remodeliranje

Remodeliranje miokarda je proces u kojem mehanički, neurohormonski i, naposljetku, genetički čimbenici mijenjaju njegovu veličinu, oblik i tkivnu strukturu te dovode do njegove disfunkcije (slika 1). Remodeliranje nastaje kao posljedica različitih primarnih patoloških događaja, uključujući infarkt miokarda, kardiomiopatije, hipertenziju, valvularnu bolest srca itd., a njihovo obilježje je hipertrofija, gubitak miocita i povećana intersticijska fibroza. Primjerice, nakon akutnog infarkta (pod pretpostavkom da nije izvršena hitna revaskularizacija) slijedi nekroza, tj. gubitak miokardnih stanica i njihovo nadomještanje ožiljkom. To pak rezultira neprimjerenim opterećenjem očuvanoga miokarda, točnije, počinje "trpjeti" ne samo rubni dio uz infarciranu zonu nego i miokard u cijelosti. Uvjeti koji dovode do abnormalnoga opterećenja potiču dilataciju, mijenjaju oblik klijetke čineći je sferičnom, hipertrofičnom ili pak stanjenom i fibrotičnom. Remodeliranje se nastavlja mjesecima poslije početnoga oštećenja, a rezultira mijenjanjem oblika, strukture i funkcije miokarda. U dilatacijskoj kardiomiopatiji (izvorno, kardiomiopatije su primarne idiopatske bolesti miokarda) proces progresivne dilatacije klijetke ili hipertrofije nastaje bez početnoga vidljiva oštećenja miokarda koje se zapaža poslije infarkta miokarda. U dugotrajnoj neliječenoj arterijskoj hipertenziji dolazi pak do kompenzacijske hipertrofije stijenki miokarda, a potom, slično kao i primjerice u slučaju teške dugotrajne aortne valvularne stenoze, do iscrpljenja kompenzacijskih mogućnosti za daljnju hipertrofiju kojom bi trebalo svladavati povećano tlačno opterećenje u arterijskome sustavu (u hipertenziji) odnosno povećan otpor u izgonskome traktu lijeve klijetke (u aortnoj valvularnoj stenozi ili u posebnoj inačici hipertrofijske kardiomiopatije - tzv. idiopatskoj hipertrofijskoj subaortnoj stenozi, IHSS). Potom slijedi degeneracija i propadanje kardiomiocita, bujanje veziva, stajanje stijenki lijeve klijetke, njezina dilatacija (često i

dilatacija ostalih srčanih šupljina) te progresivno slabljenje funkcije miokarda s posljedičnim razvojem sindroma kroničnoga zatajivanja srca. Danas je poznato da je riječ o složenome lancu zbivanja koji se temelji na patološkoj regulaciji pozitivnom povratnom spregom. U srži ovakvoga procesa jest tzv. neurohormonska aktivacija, tj. neobuzdano pobuđivanje u prvome redu RAAS i simpatikusa. Pritom je bitno naglasiti da osim niza biokemijskih i morfoloških promjena postoji i poremećaj na razini genoma srčanih mišićnih stanica, tj. dolazi do reaktivacije nekih onkogenih i drugih fetalnih, inače zapretenih gena. Razumijevanje naravi remodeliranja miokarda ujet je za spoznavanje zloćudne naravi sindroma zatajivanja srca, kao i načela suvremenoga liječenja. Naime, upravo specifičnim djelovanjem na pojedine ključne patofiziološke čimbenike remodeliranja, kao što je obuzdavanje RAAS, simpatikusa, aldosterona i sl. moguće je postići ne samo povoljan klinički odgovor nego i usporiti remodeliranje ili čak proces do određene mjere vratiti unatrag (8, 9).

Više dvostruko slijepih, randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih pokusa na ukupno nekoliko desetaka tisuća bolesnika sa srčanim zatajivanjem ishemijske i neishemijske etiologije, potvrdilo je u praksi da primjena neurohormonskih antagonista, u prvome redu ACE-inhibitora i beta-blokatora, kao i, za određene indikacije, spironolaktona (kompetitivnog antagonista aldosteronskih receptora) te antagonista AT-1-receptora za antitenzin II može pridonijeti usporavanju remodeliranja ili čak i njegovu obratu unatrag. Ovo povoljno djelovanje povezano je s reverzijom remodeliranja, gdje je liječenje omogućilo djelomični oporavak veličine, oblika i funkcije miokarda. Obrat remodeliranja unatrag može se ustvrditi npr. dokazom smanjivanja hipertrofije stijenki miokarda, smanjivanjem teledijastoličkog promjera miokarda lijeve klijetke, poboljšanjem istisne frakcije i sl.). Valja ipak naglasiti da je ovakvim novim pristupom liječenju zatajivanja srca postignut i najbitniji cilj, tj. statistički bitno smanjivanje smrtnosti od ove bolesti, koja, kao što je prethodno spomenuto, ima maligni tijek (8-11). Tablica 1. prikazuje najčešće čimbenike u patogenezi zatajivanja srca.

## Klinička slika i dijagnostika zatajivanja srca

Zamor i zaduha pri naporu a kasnije i u mirovanju te edemi udova (najprije potkoljenica) kao posljedica nakupljanja viška tekućine obično su vodeći simptomi i znakovi koji dovode bolesnika liječniku. Višak tekućine nakuplja se i u tjelesnim šuplinama - između listova plućnice (pleure), potrbušnice (peritoneja) ili osrčja (perikarda).

Klasična dijagnostika uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled bolesnika (može varirati od praktički normalnoga statusa do nalaza zastoynih hropaca nad plućima, pleuralnoga izljeva, muklih i/ili tihih srčanih tonova, galopnoga ritma, šumova nad projekcijama valvularnih ušća, kongestije jugularnih vena, hepatomegalije, otečenih udova, cijanoze itd.). EKG u pravilu je

Tablica 1. Najčešći čimbenici bitni u patogenezi zatajivanja srca

|                                                              |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Morfološke promjene srčanih struktura</b>                 | Tkivo miokarda     | - hipertrofija<br>- fibroza<br>- apoptoza<br>- upala                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                              | Lijeva klijetka    | - remodeliranje<br>- dilatacija<br>- povećana sferičnost<br>- aneurizmatska dilatacija ili stanjenje zida                                                                                                                                                            |
|                                                              | Koronarne arterije | - opstrukcija/ateroskleroza<br>- upala                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Funkcijske abnormalnosti miokarda i srčanih zalistaka</b> |                    | - mitralna regurgitacija<br>- aortna stenoza<br>- intermitentna ishemija ili hibernacija miokarda<br>- atrijske ili ventrikularne aritmije<br>- asinkronija unutar ili između klijetki<br>- hipokinezija, akinezija, diskinezija                                     |
| <b>Humoralni čimbenici u tkivima ili krvnome optoku</b>      |                    | - sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)<br>- simpatički živčani sustav<br>- endotelin, vazopresin, kaheksin (TNF- $\alpha$ ), vazoaktivne peptidaze<br>- vazodilatatori (bradikinin, dušični monoksid)<br>- natriuretski peptidi<br>- metaloproteinaze matriksa |
| <b>Nepromjenjivi čimbenici</b>                               |                    | - dob, spol, nasljeđe (npr. nasljedne kardiomiopatije)                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Okolišni čimbenici</b>                                    |                    | pušenje, alkohol, narkomanija, stres, prehrana, tjelesna aktivnost                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ostale bolesti</b>                                        |                    | arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, bolesti bubrega, anemija, pretilost, hiperlipoproteinemija, depresija, bolesti jetre, endokrine bolesti                                                                                                                  |

patološki kod bilo kakvog znatnijeg oštećenja miokarda, a nalaz nije specifičan za zatajivanje srca i može uključivati različite poremećaje - od smetnja intrakardijalnoga provođenja (intraatrijski, atrioventrikularni ili intraventrikularni blokovi, tzv. blokovi grana), preko paroksizmalnih ili postojanih supraventrikularnih i ventrikularnih tahikardija, ekstrasistola, znakova hipertrofije, ishemijske, preboljeloga infarkta miokarda itd. Važno je pak naglasiti da normalan EKG ima 90% ili još veću negativnu predikcijsku vrijednost u dijagnostici zatajivanja srca. Rengenska snimka pluća i srca može razotkriti

povećanu sjenu srca ili specifičnu deformaciju srčane konture kao kod npr. tzv. aortnoga ili mitralnoga srca, plućnu kongestiju (venski zastoj) ili pletoru (arterijsku "prepunjenost"), hidrotoraks i sl. Ultrazvučni, ehokardiografski pregled danas je zlatni standard odnosno ključna i pouzdana dijagnostička metoda za otkrivanje i procjenu težine i opsega oštećenja miokarda i ostalih srčanih struktura, izuzev neposredni uvid u stanje koronarnih arterija. Važno je razjasniti i uzrok bolesti, za što se pak, ako je potrebno, rabe brojne druge kardiološke dijagnostičke metode - primjerice koronarna angiografija radi isključenja koronarne bolesti, biopsija miokarda (uzimanje uzorka tkiva za analizu kateterskim putem s pomoću posebnih bioptičkih klijesta) te rjeđe scintigrafske metode, magnetska rezonancija, ergometrija odnosno stresna ehokardiografija/scintigrafija, pozitronska emisijska tomografija (PET), ispitivanje plućne funkcije itd. (12, 13). Kateterizacija srca odnosno mikrokaterizacija radi dobivanja hemodinamskih pokazatelja ne ulaze u krug obvezatnih pretraga u dijagnostici zatajivanja srca. Rabe se uglavnom radi boljega praćenja i liječenja teške srčane dekompenzacije u jedinicama intenzivne skrbi, pri obradi bolesnika za transplantaciju srca (plućna vaskularna rezistencija i transpulmonalni gradijent) i slično.

Danas se nastoji pojednostavniti dijagnostika određivanjem nekih čimbenika u krvi, koji su u pravilu povišeni kod poremećaja srčane funkcije odnosno zatajivanja srca. Među njima najveću dijagnostičku uporabnu vrijednost ima tzv. moždani natriuretski peptid, BNP (engl. Brain Natriuretic Peptide) odnosno N-terminalni pro BNP (NT pro BNP) koji ima veliku negativnu prediktivnu vrijednost (to znači da se u slučaju negativnog nalaza sa sigurnošću većom od 90% može isključiti teža srčana disfunkcija i/ili dekompenzacija). BNP odnosno NT pro BNP stoga je koristan za tzv. populacijski probir te za dijagnostiku i praćenje bolesnika s poznatom srčanom disfunkcijom/zatajivanjem. Ako vrijednosti BNP-a odnosno NT pro BNP-a počinju opadati na ponavljanim kontrolama, to pak govori u prilog povoljnoga terapijskog odgovora (11, 14).

## Kliničko stupnjevanje zatajivanja srca

American College of Cardiology i American Heart Association razvili su novo kliničko stupnjevanje zatajivanja srca ističući progresivnu narav bolesti te definirali četiri stadija zatajivanja srca (10). Ova je klasifikacija odmak od već tradicionalne klasifikacije prema New York Heart Academy (NYHA) koja se temelji na procjeni stupnja funkcijske onesposobljenosti bolesnika (9). Bolesnici sa stadijem A nemaju simptome ili imaju blagu sliku zatajivanja srca, što bi odgovaralo tzv. NYHA stupnjevima I i II. Godišnja smrtnost ovih bolesnika procijenjena je na 2-5%, a hospitalizacije su rijetke (<0,25 na godinu). Stadij B označava blaže do srednje teško zatajivanje srca i odgovara NYHA stupnju II/III. Godišnji mortalitet procijenjen je na 5-15%, a hospitalizacije nisu učestale (0,25-0,75 na godinu). Stadij C označava uznapredovalo

zatajivanje srca i odgovara NYHA stupnjevima III i IV. Godišnji mortalitet iznosi 15-25%, a hospitalizacije su učestale (0,75 - 2 na godinu). Stadij D podrazumijeva teško zatajivanje srca uz postojanje simptoma koji odgovaraju NYHA razredima III ili IV, a ovi bolesnici ovisni su o čestim hospitalizacijama odnosno imaju postojane, teške, manje-više refraktorne simptome. Godišnja smrtnost iznosi više od 25%, a hospitalizacije su učestale ili dugotrajne ((2 na godinu). Bolesnici sa stadijem C imaju strukturnu abnormalnost srca te aktualne ili prethodne simptome zatajivanja srca. Bolesnici sa stadijem D imaju simptome popuštanja srca refraktorne na liječenje. Prema spomenutoj novijoj klasifikaciji, zatajivanje srca može napredovati od stadija A do stadija D, ali ne može slijediti obrnuti put. Naprotiv, stanje bolesnika u stadiju NYHA IV može se katkada brzo poboljšati na terapiju već i samim diureticima te prijeći u stadij III i sl. Ovo novo stupnjevanje trebalo bi dakle bolje opisivati stvarnu uznapredovalost odnosno točnije definirati stvarnu težinu zatajivanja srca. Europsko kardiološko društvo, u smjernicama od 2001. godine i dalje rabi podjelu u NYHA stupnjeve i razmatra terapijske mogućnosti ovisno o određenome NYHA stadiju bolesnika.

## Aritmije i smetnje provođenja

Provodni sustav miokarda osjetljiv je na ishemiju, upalu, fibrozu i starenje. Supraventrikularne aritmije, osobito fibrilacija atrija, često provociraju događaje koji su glasnici početka sistoličkog i diastoličkog zatajenja miokarda (15). Primjerice, ako postoji dugotrajna fibrilacija atrija, valja imati na umu da tada postoji bitno oštećenje diastoličke funkcije, budući da nema aktivnoga doprinosa atrijske kontrakcije punjenju klijetki u teledijastoli. Ako je moguće uspostaviti postojani normalan ritam (medikamentima ili elektrokonverzijom), vrlo je vjerojatno da će normalizacija ritma predstavljati povoljnu hemodinamsku okolnost.

Blok lijeve grane čest je nalaz u bolesnika sa zatajenjem miokarda. Njegova prisutnost dovodi do abnormalne aktivacije i kontrakcije miokarda, disinkronije klijetki, zakasnjeloga otvaranja i zatvaranja mitralnog i aortalnog zaliska te poremećaja diastoličke funkcije. Hemodinamske posljedice su redukcija udarnoga volumena, smanjenje minutnoga volumena, paradoksalno gibanje septuma i mitralna regurgitacija (16).

Bradikardije kao posljedica oštećenja provodnoga sustava mogu dodatno pogoršati hemodinamsko stanje, pa ih valja navrijeme prepoznati i razmotriti indikaciju za ugradnju srčanoga elektrostimulatora ili ukloniti njihov možebitni iatrogeni uzrok.

Bolesnici sa sindromom kroničnoga srčanog zatajenja imaju, kao što je prethodno bilo spomenuto, visoku smrtnost. Polovica kardiogenih smrti u kardiopata posljedica je refraktornoga zatajivanja srca kao mišićne crpke, a druga polovica otpada na zloćudne aritmije, dakle naglu aritmogenu smrt (12).

## Dijastoličko zatajivanje srca

Procijenjeno je da 20 do 50% bolesnika sa zatajenjem srca ima sačuvanu sistoličku funkciju ili normalnu istisnu frakciju. Prema Framinghamskoj studiji, godišnja je smrtnost u sklopu izolirane tzv. dekompenzacije srca iznosila 8,7% naspram 18,9% u sistoličkome zatajivanju srca. Bolesnici s dijastoličkim zatajenjem srca su tipično stari, često su žene, obično debele i često imaju hipertenziju i dijabetes. Dijastoličko zatajenje srca nije dovoljno proučavano u kliničkim terapijskim pokusima. Logično je da bi načela liječenja trebala uključivati kontrolu krvnoga tlaka, frekvencije srca, ishemije miokarda i volumena krvi (16). U tijeku su velike kliničke studije koje će vjerojatno dati odgovor kako optimalno liječiti dijastoličko zatajivanje srca.

U praksi je važno imati na umu da normalna sistolička funkcija u bolesnika sa simptomima zatajivanja srca ne mora isključivati dijagnozu srčane dekompenzacije. Potrebne su dodatne pretrage, u prvome redu ehokardiografska procjena dijastoličke disfunkcije. Određivanje BNP-a odnosno NT pro BNP-a također je korisno, jer je ovaj humoralni pokazatelj povišen i u slučaju izdvojene dijastoličke disfunkcije/dekompenzacije (17).

Bolesnici s fibrilacijom atriya, pogotovo u trajnome (permanentnome) obliku, imaju zasigurno dijastoličku disfunkciju, budući da je punjenje ventrikula krvlju iz atriya lišeno aktivnoga doprinosa atriya u punjenju klijetki tijekom teledijastole. Simptomi zatajivanja srca u bolesnika s fibrilacijom atriya, normalnom sistoličkom funkcijom i normalnim rasponom frekvencije klijetki, podrazumijevaju najvjerojatnije tzv. dijastoličku dekompenzaciju zbog spomenutoga poremećaja dijastoličkoga punjenja. Primjer teške dijastoličke disfunkcije jest restriksijska kardiomiopatija, gdje su klijetke relativno malene u odnosu na proširene atriye i gdje zbog smanjene rastegljivosti/elastičnosti klijetki njihovo dijastoličko punjenje biva bitno otežanim, izazivajući naprezanje i rastezanje pretklijetki.

## Liječenje zatajivanja srca

### Prevenција zatajivanja srca

Kao što je ranije navedeno, zatajivanje srca je krajnji rezultat niza štetnih čimbenika/događaja/bolesti koje pogađaju srčanožilni sustav odnosno izravno ili neizravno sam miokard. Patofiziološki proces postaje progresivan i vodi prema srčanoj disfunkciji i zatajivanju, kada prevladaju patološki regulacijski mehanizmi koji se svode na načelo pozitivne povratne sprege patogenetskih čimbenika srčanoga zatajivanja, kao što je bilo obrazloženo u poglavlju o remodeliranju srca.

Prepoznavanjem i liječenjem različitih bolesti i stanja koja u konačnici rezultiraju srčanom disfunkcijom ili zatajivanjem, od arterijske hipertenzije, hemodinamski bitnih valvularnih bolesti, prirodnih bolesti srca, pa sve do hitne revaskularizacijske terapije infarkta miokarda

odnosno djelotvornoga sprječavanja reinfarkta, ostvaruje se u biti primarna prevencija nastanka srčane disfunkcije odnosno zatajivanja srca. Liječenje dijabetesa, posebice visokorizičnih dijabetičara može bitno umanjiti kliničke manifestacije koronarne bolesti, poglavito infarkta miokarda, pa tako neizravno utjecati na sprječavanje remodeliranja odnosno nastanka zatajivanja srca (10-12).

### Opće mjere

Unatoč neprijepornim postignućima suvremenoga farmakološkoga pristupa i novih uređaja i metoda u liječenju zatajivanja srca (resinkronizacija, kardioverter-ski defibrilatori, uređaji za mehaničku potporu funkcije miokarda, umjetno srce itd.) nipošto se ne smiju zanemariti tzv. opće mjere, koje ponekad mogu predstavljati "jezičac na vagi" i biti presudne za trenutno stanje bolesnika. Naime, u mnogim slučajevima srčanoga zatajivanja postoji krhka ravnoteža soli i vode, tako da se kontrola volumena može drastično pogoršati nekontroliranim unosom kuhinjske soli, sve do komplikacija u obliku plućnoga edema. Hrana dakle mora biti krajnje oskudna solju, čime se može uvelike smanjiti mogućnost težih kongestivskih komplikacija. Svakodnevna kontrola tjelesne mase može biti dragocjena pomoć pri liječenju kongestivnih oblika zatajivanja srca. Postoje, međutim, i bolesnici s disfunkcijom miokarda i simptomima srčanoga zatajivanja, a u kojih je ravnoteža soli i vode stabilna, pa čak i bez davanja diuretika. To su obično bolesnici s blažim oblicima sistoličke disfunkcije ili oni s dijastoličkom disfunkcijom miokarda. Nadalje, tjelesnu aktivnost valja, ako je moguće, održavati redovito jer dokazano može povoljno utjecati na tijek bolesti, i to u onoj mjeri koja je primjerena određenom stupnju bolesti, što uključuje izbjegavanje napora koji uzrokuju jaču zaduhu, lupanje srca, slabost, teško zamaranje i sl. Alkohol, infekcije, hormonski poremećaji (npr. disfunkcija štitnjače - koja može biti i nuspojava terapije amiodaronom), anemija (zbog niza drugih razloga, ali i zbog hipoperfuzije koštane srži zbog maloga minutnoga volumena lijeve klijetke), nekontrolirani dijabetes, nesteroidni antireumatici, plućna embolija i sl. mogu bitno utjecati na tijek bolesti, pa ove čimbenike/komplikacije valja navrijeme prepoznati i liječiti, odnosno, ako je moguće, sprječavati njihov nastanak i umnažanje (12, 13).

### Načela medikamentnoga liječenja

Liječenje kroničnoga zatajivanja srca danas se temelji na razumijevanju patofiziologije, načelima medicine temeljene na dokazima (mnogi lijekovi koji su se odlično uklapali u teorijsku koncepciju racionalnoga liječenja nisu u dvostruko slijepim, randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim pokusima ispunili očekivanja), kao i na usklađivanju terapijskoga odabira ovisno o pojedinačnoj procjeni težine bolesti. Kako bismo zaustavili napredovanje remodeliranja i obuzdali *circulus vitiosus* nepovoljne neurohormonske pobude, suvremeno medikamentno

liječenje temelji se na kombinaciji inhibitora angiotenzinske konvertaze (ACE-inhibitori) i beta-blokatora. Riječ je o lijekovima kojima se može postići kliničko poboljšanje i statistički uvjerljivo bolje preživljavanje. U težim oblicima kongestivnoga zatajivanja srca (stadij C i D, NYHA III i IV) smrtnost se, povrh učinaka kombinacije ACE-inhibitora i beta-blokatora, može smanjiti dodatkom spironolaktona - antagonista aldosterona, koji se uz RAAS i SNS smatra trećim najbitnijim čimbenikom koji podupire remodeliranje miokarda.

Diuretici su u bolesnika s plućnom ili sustavnom kongestijom nezaobilazna terapija, kojom se nastoji olakšati bubrezima odstranjenje suviška vode i soli. U slučajevima teže kongestije obično je nužno peroralnu primjenu diuretika zamijeniti parenteralnom, jer kongestija sluznice probavnoga sustava priječi željenu resorpciju lijekova, pa tako i diuretika.

Inotropni lijekovi, tj. lijekovi koji jačaju kontraktilnu sposobnost miokarda pokazali su se opasnim u kroničnome liječenju srčanog zatajivanja i dolaze u obzir samo iznimno, u uvjetima intenzivnoga liječenja. Digitalis, čija je inotropna aktivnost bitno manja nego što se ranije smatralo, unatoč dvojabama (npr. djeluje proaritmijski i povećava potrebu miokarda za kisikom) i gubitku svoje negdašnje važnosti u sklopu medikamentnoga liječenja srčane dekompenzacije, zadržao je određeno mjesto u suvremenome pristupu liječenju zatajivanja srca. Općenito, digitalis ne poboljšava preživljavanje odnosno (za razliku od drugih inotropa u kroničnoj primjeni koji povećavaju smrtnost) ponaša se u tome pogledu neutralno, ali u većine bolesnika može povoljno utjecati na funkcijsku sposobnost, smanjenje simptoma srčane dekompenzacije i poboljšanje kakvoće života. Valja ga u pravilu rabiti i u bolesnika s trajnom fibrilacijom atrijske tahiaritmije u svrhu usporavanja brzine atrioventrikularnoga provođenja pa tako i željenoga usporavanja tahiaritmije klijetki (10, 11).

## Lijekovi koji obuzdavaju remodeliranje miokarda i smanjuju smrtnost

### ACE-inhibitori

ACE-inhibitori su prihvaćeni kao prvi lijek koji valja uvesti u trajnu primjenu već i u bolesnika koji nemaju simptoma, a imaju utvrđenu smanjenu kontraktilnu sposobnost miokarda (već pri EF<40-45%). O povoljnim učincima ovih lijekova na usporavanje i zaustavljanje procesa remodeliranja, o poboljšanju funkcijskoga stanja bolesnika, ali i uvjerljivom smanjivanju smrtnosti od zatajivanja srca svjedoče dobro dokumentirane prospektivne, randomizirane, placebom kontrolirane kliničke studije. Rezultate potvrđuje i metaanaliza na gotovo 13.000 ispitanika na različitim stupnjevima zatajivanja srca, s različitom etiologijom bolesti miokarda (ishemijska - poslijeiinfarktna i neishemijska) gdje je zaključeno

da su povoljni učinci ACE-inhibicije mjerljivi u svim kategorijama bolesnika. ACE-inhibitori bitno smanjuju smrtnost, potrebu za hospitalizacijama zbog zatajivanja srca ili reinfarkta neovisno o dobi, spolu, uporabi diuretika, acetilsalicilne kiseline i beta-blokatora (18). Ukratko, na temelju medicine temeljene na dokazima, svi simptomatski bolesnici sa zatajivanjem srca trebaju u načelu primati ACE-inhibitor, jer ovi lijekovi bitno smanjuju smrtnost, simptome i potrebu za hospitalizacijama. Ako nema nakupljanja viška tekućine, ovi lijekovi također se uvode kao prva terapija, a u slučaju kongestije istodobno ili nakon (nužnih) diuretika. Važno je napomenuti da spomenuti povoljni učinci ubrzo mogu nestati nakon ukidanja ACE-inhibitora (18-20).

Doziranje ACE-inhibitora u liječenju zatajivanja srca podliježe pravilima: lijek se uvodi postupno, od niskih doza upitna djelovanja (radi pojedinačnoga ispitivanja podnošljivosti lijeka) te se titrira do najviše podnošljive doze odnosno, ako je moguće, do ciljane doze za pojedini lijek ispitani u kliničkim studijama. Na tablici 2. prikazane su početne doze i preporučene doze održavanja ACE-inhibitora u bolesnika sa zatajivanjem srca, prema preporukama Europskoga kardiološkog društva.

Apsolutne kontraindikacije za uvođenje ACE-inhibitora jesu angioedem kao posljedica prethodnoga uzimanja ACE-inhibitora odnosno postojanje obostrane stenoze bubrežne arterije. Oprez i češće kliničko i laboratorijsko praćenje (mjerenje arterijskoga tlaka, kreatinina, elektrolita) potrebni su u bolesnika s vrijednostima sistoličkoga tlaka < 100 mmHg, serumskoga kreatinina > 150 mM/L, hiponatriemije < 135 mM/L te kaliemije koja se približava gornjoj granici normale (5,5 mM/L) - valja izbjegavati istodobno uvođenje ACE-inhibitora i diuretika koji štede kalij. Asimptomatska hipotenzija, pa čak i uz sistolički tlak < 90 mmHg nije kontraindikacija za liječenje ACE-inhibitorom (11).

Tablica 2. Početne i ciljane doze ACE-inhibitora u liječenju zatajivanja srca (11)

| Lijek        | Početna doza (mg) | Doza održavanja (mg) |
|--------------|-------------------|----------------------|
| Benazepril   | 1 x 2,5           | 2 x 5-10             |
| Kaptopril    | 3 x 6,25          | 3 x 25-50            |
| Enalapril    | 1 x 2,5           | 2 x 10               |
| Lisinopril   | 1 x 2,5           | 1 x 5-20             |
| Quinapril    | 1 x 2,5-5         | 1 x 5-10             |
| Perindopril  | 1 x 2             | 1 x 4                |
| Ramipril     | 1 x 1,25-2,5      | 2 x 2,5-5            |
| Cilazapril   | 1 x 0,5           | 1 x 1-2,5            |
| Fosinopril   | 1 x 10            | 1 x 20               |
| Trandolapril | 1 x 1             | 1 x 4                |

## Beta-blokatori

Beta-blokatori ispitani su na više od 16.000 bolesnika sa srčanim zatajivanjem u dvostruko slijepim, randomiziranim i placebom kontroliranim pokusima. Premda je riječ o lijekovima koji djeluju negativno inotropno i u nekim okolnostima sami po sebi mogu izazvati zatajivanje srca, oni su učinkoviti u obuzdavanju nepovoljne neurohormonske pobude, ometajući pojačanu funkciju simpatikusa koja je bitna sastavnica patofiziologije srčanoga zatajivanja. Pobuđeni simpatikus ubrzava srčanu frekvenciju, skraćuje trajanje dijasole, povećava potrošnju kisika u miokardu i smanjuje njegovu električku podražljivost. Obuzdavanjem simpatičke pobude beta-blokatorima, osim što će se umanjiti navedeni nepovoljni utjecaji povišene koncentracije norepinefrina, u kliničkome tijeku može se u pravilu zamijetiti mjerljiv oporavak istisne frakcije (još izrazitiji nego što se pripisuje učincima ACE-inhibitora), ublažavanje simptoma i poboljšanje funkcijske sposobnosti te kao najbitnije, mjerljivo smanjivanje smrtnosti bilo od samoga zatajivanja srca bilo od nagle smrti, i to povrh ranije opisanih učinaka terapije ACE-inhibitorima (20-25). Međutim, za razliku od ACE-inhibitora, kod beta-blokatora u liječenju srčanoga zatajivanja čini se da nema tzv. učinka klase, već bi se do daljnjega za ovu indikaciju trebao propisivati jedan od sljedeća tri lijeka: metoprolol (26, 27), bisoprolol (28) i karvedilol (29, 30, 31). Neobično je što su ovi povoljni učinci zabilježeni i uz terapiju kardioselektivnim beta-blokatorima kao što su metoprolol ili bisoprolol (bisoprolol je višestruko kardioselektivniji u odnosu na metoprolol), te istodobno i izrazito neselektivnim beta-blokatorom karvedilolom (koji pritom ima i alfa-blokatorsko djelovanje, kao i određena protuoksidacijska svojstva). Bucindolol, beta-blokator s tzv. intrinzičkom simpatikomimetskom aktivnošću pokazao se nepovoljnim odabirom u liječenju zatajivanja srca (32), pa sve smjernice danas savjetuju uporabu jednoga od spomenuta tri beta-blokatora koji su svoju uspješnost potvrdili u dobro dokumentiranim kliničkim studijama. Prvo veliko usporedno ispitivanje dvaju beta-blokatora u učinkovitosti liječenja srčane dekompenzacije, uključujući i usporedbu sveukupnoga mortaliteta u objema ispitivanim skupinama bolesnika, objelodaneno je nedavno. Riječ je o tzv. studiji COMET koja je utvrdila statističke mjerljive prednosti karvedilola u odnosu na metoprolol. U skupini od oko 1500 bolesnika liječenih karvedilolom smrtnost nakon oko 3 godine

trajanja pokusa bila je za 17% manja nego u skupini liječenoj metoprololom, što je bilo statistički značajno (34).

Zaključno, beta-blokatori su indicirani u svih bolesnika s blagim, srednjim i teškim stupnjem srčane dekompenzacije (stadiji B, C i D odnosno NYHA II-IV) neovisno o etiologiji, pod uvjetom da su bolesnici hemodinamski relativno stabilni (nema većih problema s liječenjem kongestije odnosno kontrolom viška tekućine). Prema postojećim smjernicama, beta-blokatori uvode se nakon uvođenja ACE-inhibitora. Važno je pritom naglasiti da beta-blokator valja uključiti u terapiju prije postizanja ciljane doze ACE-inhibitora, tj. obično nakon postizanja "srednje" doze. Ako je riječ o poslijeinfarctnim bolesnicima sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, čak i ako su asimptomatični, beta-blokator trebalo bi dodati ACE-inhibitoru kao trajnu terapiju (35).

Beta-blokator uvodi se povrh standardne terapije (ACE-inhibitor te eventualno diuretik i/ili digitalis), tako da se počinje s minimalnim dozama, koje se tijekom sljedećih tjedana ili čak i mjeseci postupno povišuju do najviše podnošljive odnosno ciljane doze za pojedini od tri navedena lijeka. Tablica 3. prikazuje početne doze, titracijske doze i ciljane doze za beta-blokatorske lijekove u zatajivanju srca.

Apsolutne kontraindikacije za uvođenje beta-blokatora valja poštivati, a relativne - ako je moguće - zanemariti, odnosno pomno razmotriti i odvagnuti odnos koristi i štete od uvođenja beta-blokatora. Konzultacija specijalista u ovome pogledu svakako je nužna.

## Antagonisti aldosterona

Antagonisti aldosterona odlično se teorijski uklapaju u spomenutu patofiziološku koncepciju srčanoga zatajivanja. Naime, u uznapredovaloj srčanoj dekompenzaciji razina aldosterona u optoku može biti izrazito povišena, zbog stimulacije angiotenzinom II i sniženja hepatalnoga klirensa aldosterona zbog kongestije jetre. Aldosteron potiče retenciju soli, hipertrofiju miokarda, izlučivanje kalija te pospješuje sintezu kolagena odnosno degeneracijsko fibroziranje u sklopu remodeliranja miokarda. Spironolakton djelotvorno sprječava nepovoljne učinke aldosterona (36, 37). Studija RALES je pokazala da niska doza spironolaktona (12,5 - 50 mg na dan) u kombinaciji s ACE-inhibitorima i diureticima relativno smanjuje smrtnost za čak 30% u bolesnika s uznapredovalim

Tablica 3. Beta-blokatori u liječenju srčanoga zatajivanja: početne doze, titriranje i ciljane doze (11)

| Lijek                  | Početna doza (mg) | Titriranje (mg)         | Ciljna doza | Trajanje titriranja |
|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------|---------------------|
| Bisoprolol             | 1,25              | 2,5; 3,75; 5; 7,5; 10   | 10          | tjedni - mjesec(i)  |
| Metoprolol tartarat    | 5                 | 10; 15; 30; 50; 75; 100 | 150         | tjedni - mjesec(i)  |
| Metoprolol sukcinat CR | 12,5/25           | 25; 50; 100; 200        | 200         | tjedni - mjesec(i)  |
| Karvedilol             | 3,125             | 6,25; 12,5; 25; 50      | 50          | tjedni - mjesec(i)  |

zatajnjem srca bez obzira na etiologiju (38). Naravno, aldosteron je primijenjen povrh standardne terapije, koja je u pravilu uključivala ACE-inhibitor, beta-blokator te najčešće i diuretik Henleove petlje i digitalis.

Studija EPHEsus ispitala je učinke eplerenona, antagonista aldosterona novije generacije (bolja podnošljivost, manje nuspojava u odnosu na spironolakton) u bolesnika nakon infarkta miokarda sa zatajivanjem srca ili u dijabetičara s asimptomatskom srčanom disfunkcijom nakon preboljelog infarkta miokarda. Naravno i u ovih je bolesnika eplerenon primjenjivan povrh standardne terapije te je utvrđeno da se dodatkom eplerenona može postići statistički znatno smanjenje sveukupne smrtnosti odnosno smrtnosti i hospitalizacija zbog kardiogenih uzroka (39). Potrebna su daljnja ispitivanja koja trebaju odgovoriti na pitanje može li eplerenon uspješnije zamijeniti spironolakton te ima li smisla uvoditi antagonist aldosterona i u blažim oblicima zatajivanja srca.

### Antagonisti AT-1-receptora

Antagonisti AT-1-receptora za angiotenzin II (AT-II-antagonisti, sartani) spadaju u noviju generaciju lijekova za obuzdavanje RAAS. Vežu se na tkivne AT-1-receptore za angiotenzin II, pa tako, za razliku od ACE-inhibitora ne sprječavaju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II, već djeluju na razini receptora, i to selektivno - usmjeruju angiotenzin II na vezanje za AT-2-receptore, putem kojih angiotenzin II ostvaruje svoje povoljne učinke - vazodilatacijski, protuproliferacijski i sl. Osim što selektivno blokiraju receptore putem kojih angiotenzin II ostvaruje svoje nepoželjne učinke, uspijeva obuzdati i učinke angiotenzina II nastalog alternativnim putovima sinteze, kao npr. putem tkivnih kinaza, tj. zaobilaženjem klasičnoga puta nastanka ovisnoga o angiotenzin konvertazi. Podnošljivost ovih lijekova je odlična odnosno praktički podjednaka placebo. Budući da se ne obuzdava aktivnost angiotenzinske konvertaze, nema ometanja pretvorbe bradikina u inaktivne odsječke, a upravo se bradikinin najčešće okrivljuje za većinu nuspojava ACE-inhibitora, npr. kašalj i angioedem. Bradikinin ima međutim i korisnih djelovanja u kontekstu patofiziologije zatajivanja srca, u smislu vazodilatacijskih i protuproliferacijskih učinaka, čime bi se mogla objasniti jedina možebitna prednost ACE-inhibitora prema sartanima, koji bi inače, teorijski gledano, trebali po ostalim svojstvima biti bolji lijekovi.

Velike kliničke studije pokazale su međutim da sartani nisu učinkovitiji, nego uglavnom podjednako uspješni u liječenju zatajivanja srca u usporedbi s ACE-inhibitorima, tako da se oni, prema sadašnjim smjernicama, trebaju rabiti jedino kao alternativa u bolesnika sa srčanom disfunkcijom i simptomima srčanoga zatajivanja (dakle ne nužno i u asimptomatskih bolesnika), u slučaju nepodnošenja ACE-inhibitora. Kombinacija ACE-inhibitora i AT-II-antagonista (sartana) teorijski je privlačna, ali se nije dokazala učinkovitijom od pojedinačne terapije glede utjecaja na preživljavanje. Donekle sporna kombinacija

AT-II-antagonista s beta-blokatorom danas je na temelju uvjerljivih dokaza dopuštena, no trojnu kombinaciju: ACE-inhibitor, beta-blokator i AT-II-antagonist valja izbjeći, jer se čini da ima lošiji rezultat od dvojne terapije koja uključuje beta-blokator i ACE-inhibitor odnosno AT-II-antagonist (40-43). Ovi zaključci ponajviše su utemeljeni na nedavno objavljenoj studiji VAL-HeFT, nakon koje je valsartan postao prvim sartanom s odobrenom registracijom za primjenu u liječenju zatajivanja srca (43).

Vrlo mali postotak bolesnika ne može podnositi ACE-inhibitore niti AT-II-antagoniste, obično zbog hiperkalemije ili zatajivanja bubrega. Ako imaju simptome zatajivanja srca usprkos ispravnomu davanju beta-blokatora i diuretika, mogu se dodati vazodilatatori - konkretno, kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata (44).

### Lijekovi za kontrolu volumena tjelesnih tekućina

#### Digitalis

Digitalis (digoksin i medigoksin) lijekovi su koji mogu djelotvorno umanjiti simptome i poboljšati funkcijsku sposobnost bolesnika te funkciju lijeve klijetke, pa tako i smanjiti učestalost hospitalizacija zbog zatajivanja srca. U najbitnijoj, tzv. DIG studiji utvrđeno je da digitalis ne utječe na sveukupnu smrtnost, odnosno neznatno smanjuje rizik od smrti zbog zatajivanja srca, a s druge strane neznatno povisuje rizik od nagle aritmogene smrti ili smrti iz drugih razloga (11, 45). Ukratko, digitalis se u zatajivanju srca smatra indiciranim ako postoji trajna fibrilacija atrijsa s tahiaritmijom klijetki (gdje se daje radi kontrole srčane frekvencije) ili pak u bolesnika sa sinusnim ritmom u kojih temeljnom terapijom (ACE-inhibitor, beta-blokator i možebitno diuretik) nije postignut željeni terapijski odgovor. Uz ove pretpostavke digitalis se može davati u NYHA stadijima II-IV.

#### Diuretici

Diuretici su nužni u mnogih bolesnika sa zatajivanjem srca, jer je ono često popraćeno simptomima i znakovima kongestije pluća te otjecanjem udova, jetara i nakupljanjem slobodne tekućine u seroznim šuplinama. U blagome kongestivske zatajivanju srca mogu biti dovoljni tiazidski diuretici, no u srednje teškim i teškim kongestivskim oblicima srčane dekompenzacije nužni su diuretici Henleove petlje, sami ili u kombinaciji s tiazidima odnosno s diureticima koji štede kalij. Tijekom pogoršanja srčane dekompenzacije obično se javlja tzv. otpornost na diuretike, što se može objasniti dodatnim pogoršavanjem bubrežne funkcije, ali i kongestijom crijevne sluznice koja priječi resorpciju peroralnih lijekova. Stoga su potrebne sve više doze diuretika odnosno

|                            | Početna<br>dnevna doza (mg) | Najviša<br>dnevna doza (mg) | Najčešće nuspojave                             |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|
| Diuretici Henleove petlje  |                             |                             |                                                |
| Furosemid                  | 20-40                       | 250-500                     | Hipokaliemija, hipomagnezemija, hiponatriemija |
| Torasemid                  | 5-10                        | 100-200                     | Poremećaj acidobaznog statusa                  |
| Tiazidi                    |                             |                             |                                                |
| Hidroklorotiazid           | 25                          | 50-75                       | Hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagnezemija |
| Indapamid                  | 2,5                         | 2,5                         | Poremećaj acidobaznog statusa                  |
| Diuretici koji štite kalij |                             |                             |                                                |
| Triamteren                 | 25-50                       | 100                         | Hiperkaliemija                                 |
| Spironolakton              | 25-50                       | 100-200                     | Hiperkaliemija, ginekomastija                  |

Tablica 4. Diuretici u zatajivanju srca; doze i najčešće nuspojave

nužno je prijeći na parenteralno davanje diuretika (Henleove petlje), po mogućnosti u trajnoj intravenskoj infuziji (46, 47). Valja imati na umu i mogući sinergijski učinak diuretika Henleove petlje i tiazida (48).

Govoreći od diureticima Henleove petlje, podrazumijeva se najčešće furosemid, a u nas alternativa nije niti dostupna. Torasemid, diuretik Henleove petlje novije generacije, ima potpuniju resorpciju od furosemida i dulji poluživot (tablica 4). Rezultati studije TORIC pokazali su bolje preživljavanje u bolesnika liječenih torasemidom u usporedbi s furosemidom ( $p < 0,05$ ) (49). Bolesnici liječeni torasemidom rjeđe se ponovno hospitaliziraju, kraće borave u bolnici i rjeđe pate od hipokaliemije (49, 50). Torasemid će uskoro biti registriran u Hrvatskoj.

Tablica 4. prikazuje diuretike koji se najčešće rabe u liječenju zatajivanja srca i njihovo doziranje.

### Antiaritmici

Ova skupina lijekova još i danas se nerijetko zlorabi i nekritički propisuje radi kontrole aritmija u bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Valja naglasiti da praktički svi antiaritmici osim beta-blokatora i amiodarona dugoročno mogu nepovoljno utjecati na preživljavanje. Ovo se objašnjava njihovim negativnim inotropnim učincima te poglavito proaritmjskim učincima u kontekstu električki odviše podražljivoga patološki promijenjenoga miokarda.

Beta-blokatori mogu umanjiti rizik od nagle (aritmogene) smrti i mogu se kombinirati s amiodaronom ili nefarmakološkim metodama liječenja aritmija radi obuzdavanja postojanih ili nepostojanih ventrikularnih tahikardija (51).

Amiodaronom se može postići farmakološka konverzija fibrilacije atrijske uz stabilizaciju sinusnoga ritma ili pak povoljno utjecati na uspješnost električne kardioverzije fibrilacije ili undulacije atrijske (52).

U prevenciji ventrikularnih aritmija učinkovitost amiodarona je mjerljiva, a učinak na sveukupnu smrtnost je neutralan, dok nuspojave amiodarona u niskim dozama održavanja (100 - 200 mg na dan) u pravilu nisu česte

ni teške. Nema međutim opravdanja za rutinsku primjenu amiodarona u kroničnome zatajivanju srca, već kod svakoga bolesnika indikaciju treba donijeti specijalist nakon pomna razmatranja (11).

## Strategija liječenja zatajivanja srca ovisno o kliničkom stadiju

### Liječenje bolesnika s asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom miokarda ili s blagim zatajivanjem srca

Danas je poznato da istisna frakcija kao mjera sistoličke funkcije miokarda pokazuje praktički Gaussovu raspodjelu u pučanstvu. Postoje dakle jedinice s bitno smanjenom istisnom frakcijom, ali bez simptoma zatajivanja srca. Međutim, ipak je utvrđeno da je mogućnost nastanka klinički zamjetne srčane dekompenzacije u izravnome odnosu s vrijednošću istisne frakcije - što niža istisna frakcija, to veća mogućnost nastanka klinički zamjetnoga zatajivanja srca. Asimptomatski pacijenti sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke trebali bi biti liječeni dugotrajno ACE-inhibitorom (studije SOLVD Prevention, SAVE i TRACE), budući da se u liječenih jedinki može opravdano očekivati smanjeni broj pacijenata u kojih će se razviti simptomi zatajivanja srca i smanjenje hospitalizacija zbog zatajivanja srca (55, 56). U bolesnika nakon infarkta miokarda s posljedičnom disfunkcijom lijeve klijetke, uz ACE-inhibitor indiciran je i beta-blokator, pa čak i u odsutnosti simptoma dekompenzacije srca (11).

Ako je riječ o blagome simptomatskom zatajivanju srca (NYHA II), općenito je prvi lijek koji valja uvesti ACE-inhibitor, a potom usporedno započeti s davanjem beta-blokatora. Ako postoji kongestija, tj. zastoj tekućine, u terapiju je nužno uključiti i diuretik. U slučaju nepodnošenja ACE-inhibitora alternativno se može uvesti blokator AT-1-receptora za angiotenzin II. Sporna je kombinacija blokatora AT-1-receptora i beta-blokatora (41),

no čini se da će u budućim smjernicama ova kombinacija biti dopuštena, posebice temeljem netom objelodanjenih rezultata studije VALIANT (rezultati su u tisku). Digitalis je indiciran samo u slučaju atrijske fibrilacije s tahiaritmijom klijetki, odnosno ako je riječ o bolesnicima u sinusnome ritmu koji su odranije uzimali digitalis i imali povoljan klinički tijek, tj. dospjeli do stupnja NYHA II nakon što su prethodno bili teže dekompenzirani (11). Ni spironolakton na ovome stupnju nije indiciran, osim ako ne postoji trajniji problem s hipokaliemijom. Od nefarmakološke terapije valja razmotriti i indikaciju za resinkronizacijsko liječenje, kao i procijeniti rizik od nagle aritmogene smrti i razmotriti pitanje ugradnje kardioverterskog defibrilatora.

### Liječenje bolesnika sa srednje teškim ili težim zatajivanjem srca

Okosnicu terapije u bolesnika u stadiju NYHA III ili III/IV čini kombinacija ACE-inhibitora i beta-blokatora, kojoj valja pridodati spironolakton u niskim dozama, dakle 12,5-50 mg na dan, jer je utvrđeno da se njime može bitno smanjiti smrtnost povrh povoljnih učinaka kombinacije ACE-inhibitora i beta-blokatora (39). Digitalis je poželjno pridodati u kombinaciju lijekova, jer je poznato da može poboljšati funkcijsku sposobnost i opće stanje bolesnika. AT-1-antagonisti i ovdje imaju mjesto, ali samo kao alternativa ACE-inhibitorima, tj. u bolesnika koji ACE-inhibitore ne podnose. Budući da se u ovih bolesnika u pravilu nalazi određen stupanj kardiogene kongestije, indicirani su i diuretici, u prvome redu Henleove petlje, ali i kombinacije, npr. s tiazidskim diureticima (48). Liječenje u ovome stadiju mora biti pod pomnim specijalističkim, dakle kardiološkim nadzorom.

### Liječenje bolesnika u završnoj fazi zatajivanja srca

Liječenje teških kardiopata spada u djelokrug mjerdavnih specijalista. Osim kombinacije gore navedenih lijekova, povremeno dolazi u obzir inotropna potpora intravenskim pripravcima kao primjerice simpatikomimeticima, dopaminergičkim agonistima i/ili inhibitorima fosfodiesteraze, međutim riječ je o kratkotrajnim rješenjima. Ovi bolesnici imaju vrlo lošu životnu prognozu odnosno smrtnost više od 50% unutar jedne godine, pa u njih valja razmotriti mogućnost transplantacije srca kao još uvijek najboljeg terapijskog odabira za terminalno zatajivanje srca. Kao tzv. most do transplantacije mogu se rabiti i metode odnosno uređaji za mehaničku potporu, od intraaortne balonske crpke do sofisticiranih uređaja za mehaničku potporu lijevoga i/ili desnoga srca (tzv. VAD prema engl. Ventricular Assist Device).

Ultrafiltracija krvi može biti korisna u plućnome edemu ili teškoj kardiogeno kongestiji refraktornoj na medikamentno liječenje. Povoljni učinci mogu biti dramatični, ali su nažalost kratka daha (11).

### Presadivanje srca i ostale nefarmakološke metode

Presadivanje srca terapija je izbora za bolesnike u krajnjoj fazi zatajivanja srca. Dijagnostička obrada uoči uvrštavanja bolesnika na transplantacijsku listu, indikacije i kontraindikacije za transplantaciju nadilaze okvire ovoga članka. Bolesnike s teškim oblicima kronične srčane dekompenzacije valja uputiti radi konzultacije i obrade u centre koji se bave transplantacijskom kardiologijom. U vrsnim transplantacijskim ustanovama, petogodišnje preživljavanje iznosi 70-80%, a nakon prve godine oko 2/3 bolesnika u pravilu je sposobno za povratak na posao (53, 54). Poslije-transplantacijsko praćenje i liječenje mora se prepustiti usko specijaliziranom, mjerodavnom kardiologu i provoditi po pomno razrađenu protokolu, koji uključuje redovite kliničke i ehokardiografske kontrole, perkutane biopsije miokarda i analizu histoloških nalaza, praćenje laboratorijskih pokazatelja, usklađivanje (obično trojne) imunosupresijske terapije, sprječavanje i liječenje komplikacija (infekcije, sklonost razvoju koronarne bolesti srca itd.).

Uređaji za dugotrajniju mehaničku potporu miokarda (LVAD prema engl. Left Ventricular Assist Device) nisu zbog visoke cijene dostupni u Hrvatskoj. Oni se rabe kao tzv. most do transplantacije, a u slučaju težeg prolaznog miokarditisa oni mogu poslužiti kao "most do oporavka" miokarda. U nekim našim jedinicama intenzivne skrbi moguća je jedino kratkotrajna mehanička potpora (najviše nekoliko dana) s pomoću tzv. intraaortne balonske crpke.

Danas se uvelike radi na usavršavanju tzv. umjetnoga srca, za koje neki pretpostavljaju da bi u budućnosti moglo zamijeniti alogeno presađivanje. S druge strane, razvoj genetike vjerojatno će u budućnosti ukloniti probleme tkivne nesnošljivosti koja se javlja u alogenim transplantacijama organa. Jedan od budućih pristupa u liječenju oštećenoga miokarda jest vjerojatno i injiciranje tzv. pluripotentnih matičnih stanica koštane srži u oštećene dijelove miokarda, koje se ondje diferenciraju u kardiomiocyte i time mogu obnoviti izgublenu kontraktilnu sposobnost.

Različite kirurške metode koje uključuju plastiku ili "prekranje" proširena i oštećena miokarda nisu postale dijelom prihvaćene rutinske prakse, zbog odviše komplikacija i prevelike smrtnosti. Međutim, kirurško liječenje teže mitralne insuficijencije bilo plastikom bilo ugradnjom umjetnoga zaliska može rezultirati bitnim hemodinamskim poboljšanjem i poboljšati životnu prognozu bolesnika (11).

Perkutane koronarne ili pak kardiokirurške revaskularizacije mogu biti učinkovita terapija u slučajevima nekih oblika ishemijske bolesti srca. Postoje naime stanja kronične teške ishemije određenih dijelova miokarda, koji su izgubili svoju funkciju odnosno kontraktilnu sposobnost, ali nisu nepovratno degenerativno promijenjeni odnosno fibrozirani, već se sastoje pretežito od živih kardiomiocita u stanju tzv. zaleđenosti ili hibernacije.

Koronarografijom se dokaže prekid perfuzije, a meto-  
dama procjene vijabilnosti miokarda (npr. stresna  
ehokardiografija ili stresna scintigrafija miokarda, ili pak  
pozitronska emisijska tomografija - PET) utvrdi se ponaj-  
prije odsutnost perfuzije i funkcije, a potom sposobnost  
oporavka funkcije u uvjetima pojačane stimulacije - bilo  
tijekom tjelesnoga opterećenja bilo tzv. farmakološkim  
stresom (npr. dobutaminska stresna ehokardiografija).  
Nalazi koji govore u prilog reverzibilnosti, tj. oporavku  
oštećene funkcije miokarda, nalažu u pravilu revaskula-  
rizacijski pristup, s ciljem povratka funkcije.

## Resinkronizacija i kardioverterski defibrilatori

Resinkronizacija i kardioverterski defibrilatori na temelju  
povoljnih studija o njihovu učinku na funkcijsku sposob-  
nost i preživljavanje odabranih skupina bolesnika, ulaze

na velika vrata u arenu rutinskih terapijskih mogućnosti  
za određene kategorije bolesnika sa zatajivanjem srca -  
onih s izrazitom asinkronijom pojedinih dijelova miokar-  
da, odnosno onih s visokim rizikom od nagle aritmogene  
smrti. Za odabrane bolesnike sa zatajivanjem srca ovo  
liječenje prerasta od simptomatske terapije u liječenje s  
povoljnim utjecajem na preživljavanje, zajedno s far-  
makološkim liječenjem (ACE-inhibitori, beta-blokatori te  
ako je indicirano, i spironolakton). O indikacijama i  
načelima ugradnje ovih uređaja bit će riječi u članku  
"Elektrostimulacija srca u svjetlu novih smjernica".

## Literatura

1. COWIE MR, MOSTERD A, WOOD DA et al. The epidemi-  
ology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-23.
2. STEWART S, MACINTYRE K, HOLE DJ. More 'malignant'  
than cancer? 5-year survival following first admission  
with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-22.
3. CLELAND JGF, KHAND A, CLARK AC. The heart failure  
epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;  
22(8):623-6.
4. CLELAND JGF, GEMMEL I, KHAND A et al. Is the prog-  
nosis of heart failure improving? *The Eur J Heart Fail*  
1999; 1: 229-41.
5. KONSTAM MA. Progress in heart failure management?  
Lesson from the real world. *Circulation* 2000; 102:  
1076-8.
6. KHAND A, GEMMEL I, CLARK AL, CLELAND JG. Is the  
prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol*  
2000; 36:2284-6.
7. SUTTON GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am  
Heart J* 1990; 120: 1538-40.
8. PACKER M. How should physicians view heart failure?  
The philosophical and physiological evolution of three  
conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993,  
71:3.
9. SWEDBERG K. Importance of neuroendocrine activation  
in chronic heart failure. Impact on treatment strategies.  
Review. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 229-33.
10. HUNT SA, BAKER DW, CHIN MH et al. ACC/AHA guide-  
lines for the evaluation and management of chronic  
heart failure in the adult: executive summary: a report of  
the American College of Cardiology/American Heart  
Association Task Forces on Practice Guidelines. *J Am  
Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
11. REMME WJ, SWEDBERG K. Guidelines for the diagnosis  
and treatment of chronic heart failure. Taks Force for  
the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure,  
European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:  
1527-60.
12. BRISTOW MR. Management of Heart Failure. In: Braun-  
wald E, Zipes DB, Libby P, eds. *Heart Disease*, 6th edi-  
tion. WB Saunders Company 2001: 635-58.
13. NIKOLIĆ HEITZLER V, PLANINC D. Zatajivanje (insufici-  
jencija) srca. U: B. Vrhovac, I. Francetić, B. Jakšić, B.  
Labar i B. Vucelić, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Medi-  
cinska biblioteka, Naklada Ljevak, 2003: 470-82.
14. TROUGHTON RW, FRAMPTON CM, YANDLE TG, ESPINER  
EA, NICHOLLS MG et al. Treatment of heart failure guid-  
ed by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-  
BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
15. BENJAMIN EJ, WOLF PA, D'AGOSTINO RB, SILBERSHATZ  
H, KANNEL WB, LEVY D. Impact of atrial fibrillation on  
the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circula-  
tion* 1998; 98: 946-52.
16. VASAN RS, LARSON MG, BENJAMIN EJ et al. Congestive  
heart failure in subjects with normal versus reduced left  
ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in  
a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;  
33(7): 1948-55.
17. RAMACHANDRAN S V, LEVY D. Heart failure due to dias-  
tolic dysfunction: Definition, diagnosis, and treatment.  
In: McMurray JJV, Pfeffer MA, eds. *Heart Failure  
Updates*. Martin Dunitz 2003: 1-13.
18. GARG R, YUSUF S. Overview of randomized trials of  
angiotenzin-converting Enzyme inhibitors on mortality  
and morbidity in patients with heart failure. *J Am Med  
Assoc* 1995; 273: 1450-6.
19. FLATHER M, YUSUF S, KOBER L et al. Long-term ACE-  
inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ven-  
tricular dysfunction: a systemic overview of data from  
individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction  
Collaborative Group. *Lancet* 2000; 335: 1575-81.
20. KHALI ME, BASHER AW, BROWN EJ, ALHADDAD IA. A  
remarkable medical story: benefits of angiotensin-con-  
verting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll  
Cardiol* 2001; 371: 1757-64.

21. FOODY JM, FARREL MH, KRUMHOLZ HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 883-9.
22. FARREL MH, FOODY JM, KRUMHOLZ HM. Beta-blockers in heart failure: clinical applications. *JAMA* 2002; 287: 890-7.
23. BRISTOW M. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
24. GROENING BA, NILSSON JC, SONDEGARD L, ERITZHANSEN T, LARSSON HB, HILDEBRANDT PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2072-80.
25. STEVENSON LW. Beta-blockers for stable heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 134-7.
26. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999, 353: 2001-7.
27. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 378-84.
28. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
29. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 334: 1349-55.
30. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, Placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure do to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
31. PACKER M, COATS AJS, FOWLER MB et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
32. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1977; 29: 1060-6.
33. BRISTOW MR, GILBERT EM, ABRAHAM WT et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
34. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland J et al. Comparison of carvedilol and Metoprolol in clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Results of carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Lancet* 2003; 362: 7-13.
35. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial Infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
36. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
37. WEBER KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-97.
38. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
39. PITT B, WILLIAMS G, REMME W et al. The EPHEsus Trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79-87.
40. HAVRANEK EP, THOMAS I, SMITH WB et al. Dose-related beneficial long-term hemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart failure. *JACC* 1999; 33: 1174-81.
41. PITT B, POOL-WILSON PA et al. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
42. PITT B, SEGAL R, MARTINEZ FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747-52.
43. COHN JN, TOGNONI G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1667-75.
44. COHN JN, JOHNSON G, ZIESCHE S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
45. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
46. VARGO DL, KRAMER WG, BLACK PK, SMITH WB, SERPAS T, BRATER DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601-9.
47. BRATER DC. Loop diuretics translating pharmacokinetic properties into improved clinical outcomes. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl): G19-G24.
48. CHANNER KS, MC LEAN KA, LAWSON-MATTHEW P, RICHARDSON M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-50.
49. COSIN J, DIEZ J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507-13.
50. MURRAY MD, PHARM D, DEER MM, FERGUSON JA, DEXTER PR, BENNETT SJ, PERKINS SM et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513-20.
51. STEINBECK G, ANDERSEN D, BACH P et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1992; 327: 987-92.
52. LEVY S, BREITHARD G, CAMPBELL RW et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19:1294-320.
53. HOSENPUD JD, BENNET LE, KECK BM, FIOL B, BOUCEK MM, NOVICK RJ. The Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report 1999; 18: 611-26.
54. PARIS W, WOODBURY A, THOMPSON S et al. Returning to work after heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12(PT 1): 46-53.