

# Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. – što je novo?

## European Guidelines for Heart Failure 2016 – What is New?

**ALEN RUŽIĆ<sup>1,2</sup>, RINA DALMATIN<sup>3</sup>, LUKA ZAPUTOVIĆ<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Zavod za kardiovaskularne bolesti, KBC Rijeka

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>3</sup>Opća bolnica Pula

**SAŽETAK** Nove europske smjernice za zatajivanje srca objavljene u svibnju 2016. donose važne novosti u odnosu prema prethodnom izdanju iz 2012. Prema ejskijskoj frakciji lijevog ventrikula, bolesnici sa zatajivanjem srca sada se dijele u tri, a ne u dvije skupine. Osim već poznate kategorije zatajivanja srca s reduciranom i one s očuvanom sistoličkom funkcijom sada je uvedena nova grupa koja obuhvaća bolesnike s ejskijskom frakcijom srednjeg raspona. Prevencija razvoja simptoma i znakova zatajivanja srca, kao i prevencija smrtnog ishoda prije pojave ovih kliničkih manifestacija, novosti su kojima prijašnje smjernice nisu pridavale važnost. Uz jasan algoritam za dijagnosticiranje zatajivanja srca napretke nalazimo i u području terapije. Ključna novina je uvođenje potpuno novog lijeka: LCZ696 ili sakubitril/valsartana. U ovim smjericama promijenjen je i algoritam za resinkronizacijsku terapiju, a znatno su obogaćeni i sadržaji vezani uz akutno zatajivanje srca.

**KLJUČNE RIJEČI:** zatajivanje srca, resinkronizacijska terapija, LCZ696, sakubitril/valsartan

**SUMMARY** The new European guidelines for heart failure were published in May 2016 as an update of the previous 2012 edition. According to left ventricle ejection fraction, patients with heart failure are now divided into three, and not in two groups as before. In addition to the well-known categories of heart failure with reduced and heart failure with preserved systolic function, now there is a new group that includes patients with midrange left ventricle ejection fractions. The guidelines are now dedicated for the first time to preventing the development of heart failure signs and symptoms, and even to preventing death before the symptoms and signs of heart failure develop. In these guidelines, a clear algorithm for the diagnosis of heart failure can be found, as well as the new data and recommendation in the field of pharmacological treatment. The key novelty is the introduction of a completely new drug: LCZ696 or sacubitril/valsartan. The guidelines also include the changed algorithm on cardiac resynchronization therapy, and more detailed chapters on acute heart failure.

**KEY WORDS:** heart failure, cardiac resynchronization therapy, LCZ696, sacubitril/valsartan



### Uvod

Zatajivanje srca (ZS) ima iznimno javnozdravstveno značenje s prevalencijom od 1 do 2% u općoj populaciji i javljanjem u više od 10% osoba starijih od 70 godina. Znatno utjecaj na kvalitetu života oboljelih, učestale hospitalizacije, nepovoljan ishod te visoko ukupno opterećenje zdravstvenih sustava glavne su odrednice ovoga teškog kliničkog sindroma (1, 2). Iduće, 2017. godine obilježavamo 30 godina od objave studije CONSENSUS (3) koja je ispitivanjem utjecaja inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACE-inhibitora) u ZS-u prvi put utvrdila da se farmakološkom terapijom može značajno poboljšati ishod ovih bolesnika. Spomenuto je istraživanje otvorilo put mnogobrojnim drugim znanstvenim aktivnostima koje su nas u području ZS-a dovele do nekad neslučenih spoznaja. Brojnost i nezaobilazna vrijednost novih dokaza u području ZS-a vodeći su razlozi za nedavnu reviziju smjernica Europskoga kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology* – ESC) iz 2012. i osnova za novi dokument koji je na 85 stranica objavljen u svibnju ove godine (1 – 3).

Nove smjernice ESC-a za zatajivanje srca znače evoluciju prethodnog izdanja, podatke iznose u istom formatu i na načelima medicine zasnovane na dokazima (engl. *evidence based medicine*), jasno ističući razine dokaza i klase preporuka za svaku pojedinačnu tvrdnju. Ove su smjernice primarno usmjerene smanjenju morbiditeta i mortaliteta kao temeljnom cilju liječenja ZS-a te mnoštvom važnih novosti čine nezaobilazan temelj za rutinski klinički rad (1).

### Definicija

Prema novim ESC-smjericama, ZS je klinički sindrom obilježen tipičnim simptomima (zaduha, oticanje gležnjeva, opći zamor) i može biti praćen znakovima (povišen jugularni venski tlak, plućni zastoje, periferni edemi) strukturnih i/ili funkcionalnih abnormalnosti srca koje uzrokuju smanjen srčani udarni volumen i/ili povišen intrakardijalni tlak punjenja u mirovanju ili tijekom napora. Aktualna definicija tako ne navodi funkcionalni opis ZS-a koji smo susretali u brojnim prijašnjim ESC-dokumentima, a koji se odnosi na nemogućnost srca da tkivima osigura primjerenu

opskrbu kisikom usprkos normalnim razinama tlakova punjenja ili samo u okolnostima povišenih tlakova punjenja srca (1, 4).

Iako se nova definicija ZS-a ograničava na simptomatske oblike bolesti, dokument ističe važnost ranog prepoznavanja i liječenja strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti (sistolicka i dijastolička disfunkcija) kao predstadija u razvoju simptomatskog ZS-a. Važnim se smatra rano otkrivanje ovih odstupanja zbog povezanosti s nepovoljnim ishodom te činjenice da njihovo rano liječenje može smanjiti smrtnost u bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom lijevog ventrikula (LV).

## Novosti

### 1. podjela:

Uz prijašnju podjelu na HF<sub>r</sub>EF (ZS s reduciranom ejection fraction) i HF<sub>p</sub>EF (ZS s očuvanom ejection fraction) i HF<sub>p</sub>EF (ZS s očuvanom ejection fraction), uvedena je nova, dodatna kategorija – ZS sa srednjim rasponom ejection fraction lijevog ventrikula, engl. *heart failure with mid-range ejection fraction* ili skraćeno HF<sub>mr</sub>EF. Tako sada ZS prema ejection fraction lijevog ventrikula (engl. *left ventricle ejection fraction* – LVEF) dijelimo u tri skupine:

- HF<sub>r</sub>EF – LVEF < 40%
- HF<sub>mr</sub>EF – LVEF 40 – 49%
- HF<sub>p</sub>EF – LVEF ≥ 50%.

### 2. dijagnostički kriteriji:

Za postavljanje dijagnoze HF<sub>r</sub>EF-a nema dodatnih kriterija osim definirane redukcije LVEF-a, dok je za HF<sub>mr</sub>EF i HF<sub>p</sub>EF potrebno uz navedene raspone LVEF-a zadovoljiti dodatne kriterije: 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.

### 3. algoritam za dijagnostiku ZS-a:

Dijagnostika neakutnog ZS-a prema novim se preporukama, temelji na sustavu vjerojatnosti postojanja ZS-a. Ona uključuje obradu bolesnika indiciranu prema procjeni rizičnih čimbenika za razvoj ZS-a, a cilj joj je unaprijediti racionalnu dijagnostiku svih, pa i supkliničkih, ranih i asimptomatskih oblika ZS-a.

### 4. prevencija ZS-a:

Novost su i preporuke za prevenciju razvoja ZS-a, odgodu pojave manifestnog ZS-a i prevenciju smrti prije pojave simptoma ZS-a.

### 5. sakubitril/valsartan:

U preporuke za liječenje ZS-a uključen je sada sakubitril/valsartan kao novi lijek i prvi predstavnik nove skupine inhibitora neprilizina i angiotenzinskih receptora – ARNI (engl. *angiotensin receptor neprilysin inhibitors* – ARNIs).

### 6. revidirane indikacije za resinkronizacijsku terapiju:

Revidirane su i ponešto promijenjene indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju (engl. *cardiac resynchronization therapy* – CRT).

### 7. koncept „vrijeme do terapije“ u akutnom ZS-u:

Po uzoru na načelo značenja vremena od kliničke prezentacije do terapijske intervencije – vrijeme do terapije (engl. *time to therapy*) koje je prihvaćeno kao osnova suvremenog koncepta liječenja akutnoga koronarnog sindroma (AKS), ove smjernice ističu važnost iste strategije i u akutnim oblicima ZS-a. Prema navedenom, kod ZS-a, baš kao i u AKS-u, optimalno liječenje treba provoditi što ranije, prije ili paralelno s izvođenjem relevantnih dijagnostičkih pretraga.

### 8. algoritam za dijagnostiku i liječenje akutnog ZS-a:

Novi dijagnostičko-terapijski algoritam za akutni ZS usmjeren je unaprijedjenju pristupa ovoj skupini životno ugroženih bolesnika, a temelji se na prisutnosti ili odsutnosti kliničkih znakova kongestije i hipoperfuzije (1, 2).

### ACE-inhibitori: 30 zlatnih godina u liječenju zatajivanja srca (1987. – 2017.)

Uskoro slavimo 30. obljetnicu jednog od najvećih otkrića u suvremenoj medicini. Objavom rezultata dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom – CONSENSUS prema kojoj dodatak enalaprilu (2,5 – 40 mg na dan) standardnoj terapiji (diuretici, vazodilatatori) u bolesnika s teškim simptomatskim srčanim zatajivanjem (NYHA IV) smanjuje smrtnost za 40% u prvih 6 mjeseci i 31% u prvoj godini, 1987. godine započela je era suvremenog liječenja ZS-a (3).

## Terminologija

Prema kriterijima vremenskih odrednica razvoja kliničke slike i izraženosti simptoma, nove ESC-ove smjernice raspravljaju i predlažu moguću terminologiju za jasnije opisivanje ZS-a u rutinskom radu. Zanimljivo je da atribuciju ZS-a kao kompenzirano – dekompenzirano dokument višekratno navodi, redovito s „navodnicima“. Ove smjernice ističu i čestu potrebu da u istog bolesnika rabimo više različitih izraza za opis ZS-a, sve u ovisnosti o kliničkom statusu i fazi bolesti:

**-ZS:** simptomatski sindrom čija se težina simptoma procjenjuje prema funkcionalnoj klasifikaciji NYHA-e (engl. *New York Heart Association*); uz primjenu terapije ovi bolesnici mogu bez obzira na perzistentnu disfunkciju LV-a ući u asimptomatsku fazu. U primjeni funkcionalne klasifikacije ZS-a treba voditi računa o činjenici da simptomi katkad slabo koreliraju sa stupnjem disfunkcije LV-a i da pokazuju dobru korelaciju s preživljenjem, iako i blagi simptomi ZS-a znače povećan rizik od hospitalizacije ili smrti u odnosu prema zdravim ispitanicima

### -asimptomatska disfunkcija lijevog ventrikula:

izraz se rabi za opis bolesnika sa znatnom disfunkcijom LV-a koji nikad nisu imali tipične simptome ili znakove ZS-a

**- kronično stabilni ili „kompenzirani“ ZS:**

simptomi i znakovi srčanog zatajivanja bez promjene su najmanje tijekom jednog mjeseca

**- kronično „dekompenzirani“ ZS:**

pogoršanje prije kroničnoga stabilnog ZS-a koje se može prezentirati u subakutnoj ili akutnoj formi; ovakve epizode obično vode hospitalizaciji i znatno utječu na ukupnu prognozu bolesti

**- novonastali ili „de novo“ ZS:**

prva manifestacija srčanog popuštanja koja može biti akutnoga (npr. u akutnom infarktu miokarda) ili subakutnoga (npr. višetjedni ili višemjesečni postupni razvoj simptoma u dilatativnoj kardiomiopatiji) kliničkog tijeka

**- ireverzibilna disfunkcija LV-a:**

stanje u kojem ne očekujemo oporavak srčane funkcije s trajnim rizikom od razvoja ponovne akutizacije – „dekompenzacije“

**- tranzitorni/reverzibilni ZS:**

može se javiti u tranzitornoj/reverzibilnoj disfunkciji LV-a (npr. u akutnome virusnom miokarditisu, takotsubo kardiomiopatiji ili tahikardnoj kardiomiopatiji)

**- „kongestivni“ ZS:**

izraz koji se rijetko rabi, ali može biti koristan u opisu akutnog ili kroničnoga srčanog zatajivanja s naglašenim znakovima volumnog opterećenja

**- uznapredovali ZS:**

engl. *advanced*, opisuje slučajeve s teškim simptomima, ponavljanim pogoršanjima („dekompenzacijama“) te teškom srčanom disfunkcijom (1)

**Dijagnostički postupak kod sumnje na ZS**

Prvi korak kod sumnje na ZS neakutne manifestacije jest **procjena vjerojatnosti njegova postojanja**. U navedenom smislu valja prvo pristupiti prikupljanju detaljnih **anamnestičkih podataka**: poznata ishemijska bolest srca ili elementi za njezino postojanje, arterijska hipertenzija, prijašnja izloženost potencijalno kardiotsičnim lijekovima i/ili radijaciji, uporaba diuretika, podaci o ortopneji i ev. paroksizmalnoj noćnoj dispneji. Slijedi detaljan **fizikalni pregled** kojim tražimo znakove plućnog zastoja, obostranog edema potkoljenica, srčanih šumova, jugularne venske dilatacije i ev. lateralnog pomaka ili proširenosti srčanog iktusa. Uz navedeno i **EKG** spada u inicijalnu procjenu rizika od postojanja ZS-a (1, 5).

Ako nijedan od navedenih elemenata nije patološki, nije vjerojatno da bolesnik ima ZS pa bi trebalo razmisliti o drugoj dijagnozi.

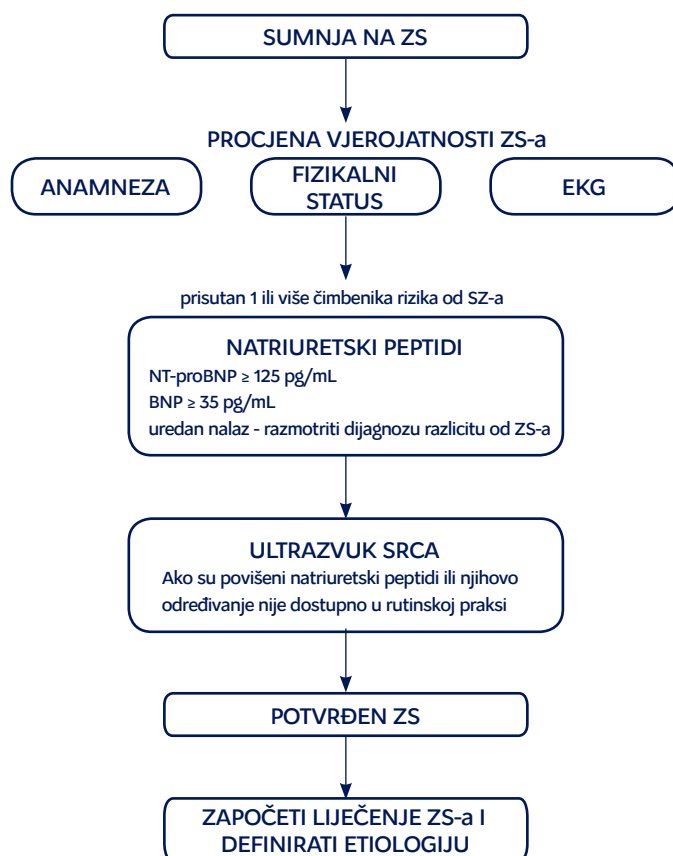
Ako u procjeni vjerojatnosti postojanja ZS-a (anamneza, fizikalni status, EKG) pronađemo jedan ili više patoloških elemenata, indicirano je odrediti razinu **natriuretskih peptida** (BNP – moždani natriuretski peptid; NT-proBNP – N-terminalni moždani natriuretski propeptid) u serumu pa ako su oni znatno povišeni, uputiti bolesnika na **ultrazvuk srca**. Direktno

upućivanje na ehokardiografiju, a bez prethodnog određivanja natriuretskih peptida dolazi u obzir samo ako ovi laboratorijski parametri nisu rutinski dostupni.

Ehokardiogram je konačna pretraga koja potvrđuje ili isključuje postojanje ZS-a. Ako se njome ZS isključuje, potrebno je razmotriti drugi, nekardijalni uzrok simptoma u promatranog bolesnika. Ehokardiografski potvrđeni ZS upućuje nas na potrebu da započnemo s terapijom te ujedno daje korisne podatke u **definiranju etiologije** ZS-a, a što je također obaveza kliničara u ranoj fazi nakon potvrde dijagnoze.

Prema individualnim specifičnostima, kada je potvrđena sumnja na postojanje ZS-a, zadatak je liječnika specijalista kardiologa ordinirati daljnju specifičnu dijagnostičku obradu kojom će se utvrditi uzrok ZS-a i razmotriti mogućnost etiološkog liječenja. Također, daljnja obrada koja se redovito provodi paralelno s liječenjem, procijenit će moguće **komorbiditete** koji mogu utjecati na ukupan klinički status, liječenje i prognozu bolesnika sa ZS-om. Tako se u novim smjernicama radiogram srca i pluća koji je prije bio tradicionalno prva dijagnostička metoda pri sumnji na ZS smatra indiciranim tek kod bolesnika sa sumnjom na plućnu ili drugu bolest koja uza ZS može pridonijeti razvoju dispneje, a samu pretragu pozicionira korisnom u prvom redu pri akutnim epizodama popuštanja srca (1).

SLIKA 1. Dijagnostički algoritam za neakutno zatajivanje srca



Modificirano prema referenciji 1.

ZS – zatajivanje srca; NT-proBNP – N-terminalni moždani natriuretski propeptid; BNP – moždani natriuretski peptid

## Prevenција i odgađanje razvoja simptomatskog ZS-a te prevenција smrtnog ishoda prije pojave simptoma i znakova ZS-a

Uvjerljivi dokazi upućuju na mogućnost da se primjerenom korekcijom rizičnih čimbenika odgodi ili prevenira razvoj simptomatskog ZS-a i spriječi smrtni ishod koji u nekim slučajevima može prethoditi razvoju simptoma ZS-a. Navedeno upućuje i na potrebu liječenja asimptomatske sistoličke disfunkcije LV-a (1, 6 – 8).

**Liječenje arterijske hipertenzije** jedan je od ključnih postupaka u postizanju navedenog cilja, baš kao i **primjena statina** koja je indicirana u bolesnika s visokim rizikom od razvoja koronarne bolesti bez obzira na postojanje sistoličke disfunkcije LV-a. Dokazano je da ove terapijske mjere preveniraju ili odgađaju razvoj ZS-a i produžuju preživljenje.

Iako nema podataka koji bi izravno povezali prevenciju ZS-a s **prestanom pušenja i prekomjernog unosa alkohola**, nedvojbeni učinak tih nezdravih životnih navika na bolesti koje su vodeći etiološki čimbenik za nastanak ZS-a svrstao je ove terapijske postupke na popis mjera važnih u preveniji njegova razvoja. U istu skupinu ubrajaju se postupci za suzbijanje drugih rizičnih čimbenika u ZS-u poput **pretilosti i poremećaja metabolizma glukoze** (1, 8).

Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 oralni je hipoglikemik **empagliflozin** terapijski izbor u preveniji i odgodi razvoja ZS-a, dok se **ACE-inhibitori** s istim ciljem preporučuju u bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom LV-a bez obzira na to ima li bolesnik podatak o preboljelom infarktu miokarda ili ne, a treba ih razmotriti i u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću bez disfunkcije LV-a (1, 8). Lijekovi iz skupine **beta-blokatora** preporučuju se za odgađanje razvoja manifestnog ZS-a i u njegovoj preveniji kod bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom LV-a i preboljelim infarktom miokarda.

Ugradnja **implantabilnog kardioverter-defibrilatora** (engl. *implantable cardioverter-defibrillator* – ICD) indicirana je u preveniji iznenadne srčane smrti i zbog produljenja preživljenja u dvije skupine bolesnika: kod asimptomatske disfunkcije LV-a s LVEF  $\leq$  30% ishemijske etiologije najranije 40 dana nakon akutnog infarkta miokarda te kod bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom i LVEF-om  $\leq$  30% usprkos optimalnom farmakološkom liječenju (1).

## Farmakološko liječenje neakutnog HFrEF-a

Farmakološko liječenje bolesnika sa srčanim zatajivanjem tipa HFrEF-a obuhvaća pet ključnih ciljeva: poboljšanje kliničkog statusa, unaprjeđenje funkcionalnog kapaciteta, unaprjeđenje kvalitete života, prevenciju potrebe za hospitalizacijom i – smanjenje smrtnosti (1).

*Diuretici* (klasa preporuke – razina dokaza: I B – IIa B): U bolesnika s razvijenim simptomima ZS-a i znakovima kongestije

indicirana je primjena diuretika čija se doza treba prilagoditi kliničkom statusu bolesnika. Utjecaj tiazidskih diuretika i diuretika Henleove petlje na preživljavanje bolesnika sa ZS-om nije sustavno istraživano. Cochraneova metaanaliza pokazala je da diuretici u usporedbi s placebom smanjuju rizik od smrti i pogoršanja ZS-a te poboljšavaju funkcionalni kapacitet bolesnika s HFrEF-om (9, 10). Cilj optimalnog doziranja diuretika jest postizanje euvolemije i izostanka simptoma uz primjenu najniže moguće doze odabranog lijeka. Nove smjernice tako potiču primjereno informirane bolesnike da na temelju nadzora vlastitih simptoma i znakova ZS-a uz svakodnevne kontrole tjelesne težine samostalno doziraju diuretike (1).

*Neurohormonalni antagonisti*: lijekovi iz skupina ACE-inhibitora, beta-blokatora i MRA – antagonista mineralokortikoidnih receptora (sve tri skupine: klasa preporuke – razina dokaza: I A) dokazano produžuju preživljenje bolesnika s HFrEF-om. Zbog toga su poznati i kao **lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti**, engl. *disease-modifying drugs*, a trebali bi se prema algoritmu primjenjivati uvijek osim ako postoje individualne kontraindikacije ili intolerancija. Liječenje započinje primjenom ACE-inhibitora i beta-blokatora, a MRA se dodaju u idućem koraku, kada perzistiraju simptomi ZS-a i pod uvjetom da je LVEF  $\leq$  35%. Budući da ne postoje konzistentni dokazi da inhibitori angiotenzinskih receptora (ARB) smanjuju smrtnost u bolesnika s HFrEF-om, njihova je primjena ograničena na osobe koje ne podnose ACE-inhibitore ili one koje uz taj inhibitor ne podnose MRA.

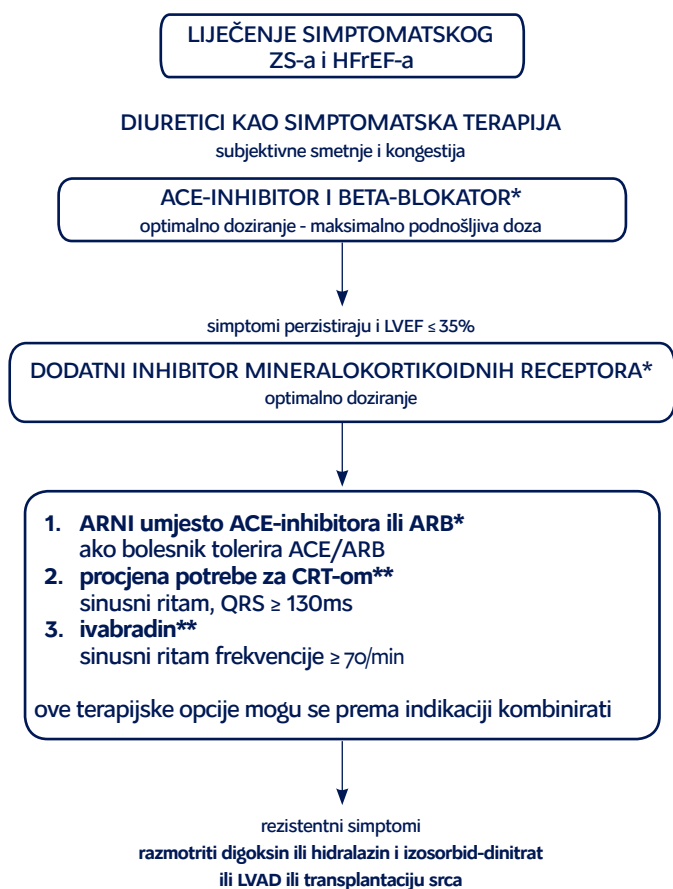
*Sakubitril/valsartan* (klasa preporuke – razina dokaza: I B): ulaskom lijeka poznatog pod nazivom **LCZ696** u europske smjernice za liječenje HFrEF-a inaugurirana je nova skupina inhibitora neprilizina i angiotenzinskih receptora – **ARNI**. Supstancija LCZ696 polimerski je kompleks dviju aktivnih komponenata, sakubitrla i valsartana, u molekularnom omjeru 1 : 1. Sakubitril je inhibitor neutralne peptidaze neprilizina, a valsartan je inhibitor angiotenzinskih (AT1) receptora. Neprilizin fiziološki razgrađuje endogene vazoaktivne tvari poput bradikina, adrenomedulina i – natriuretskih peptida. Blokada neprilizina mehanizmom nakupljanja ovih spojeva izaziva vazodilataciju i pojačanu ekskreciju natrija s pratećom redukcijom volumena ekstracelularne tekućine. Kašalj, hipotenzija, pogoršanje bubrežne funkcije i hiperkaliemija najčešće su nuspojave ove terapije s incidencijom javljanja od 12%. Nedavno objavljeni rezultati kliničke studije PARADIGM-HF sa striktnim kriterijima uključenja bolesnika (LVEF  $<$  40%, što je kasnije u protokolu ispitivanja promijenjeno na  $\leq$  35% te BNP  $\geq$  150 pg/mL ili NT-proBNP  $\geq$  600 pg/mL; ili ako su bili hospitalizirani tijekom prethodnih 12 mjeseci zbog ZS-a, BNP  $\geq$  100 pg/mL ili NT-proBNP  $\geq$  400 pg/mL; te uz glomerularnu filtraciju procijenjenu na  $\geq$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) pokazali su da je sakubitril/valsartan bolji od ACE-inhibitora (enalaprila) u smanjenju rizika od smrti i hospitalizacija zbog ZS-a zbog čega je lijek i uvršten u nove ESC-ove smjernice. Prema njima, sakubitril/valsartan propisuje se kao zamjena za ACE-inhibitore ili ARB u bolesnika

s HFrEF-om koji ostaju simptomatični usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji od najmanje 30 dana, a koji profilom odgovaraju ključnim kriterijima provedene studije (1, 11).

*Ivabradin (klasa preporuke – razina dokaza: IIA B):* U bolesnika s HFrEF-om u sinusnom ritmu često susrećemo povišenu frekvenciju srčanog rada koja se može sniziti primjenom ivabradina. Ovu terapijsku opciju treba razmotriti kod bolesnika s LVEF-om  $\leq 35\%$  u sinusnom ritmu koji imaju frekvenciju  $\geq 70$ /min usprkos primjeni ACE-inhibitora, MRA i beta-blokatora u ciljnoj (maksimalnoj) ili nižoj, maksimalno podnošljivoj dozi. Ova terapijska intervencija iskazala je utjecaj na poboljšanje ishoda i može se razmotriti kada za to postoji indikacija.

*Hidralazin/izosorbid-dinitrat (klasa preporuke – razina dokaza: IIB):* ova se kombinacija prema spomenutim smjernicama može razmotriti u bolesnika s HFrEF-om koji ne podnose ACE ni ARB ili su ovi lijekovi kontraindicirani. Indikacija za primjenu hidralazin/izosorbid-dinitrata potječe iz rezultata kliničkog istraživanja objavljenih 1986. godine, a u kojem su bolesnici kao standardnu terapiju primali samo diuretik i digoksin (12).

SLIKA 2. Algoritam za liječenje neakutnog zatajivanja srca s reduciranom sistoličkom funkcijom LV-a (HFrEF)



Modificirano prema referenciji 1. Kratice: ACE – inhibitori angiotenzin-konvertaze; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; ARNI – inhibitori angiotenzinskih receptora i neprilizina. Modificirano prema: 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129–200.

*Digoksin (klasa preporuke – razina dokaza: IIB B):* podaci iz kliničkih istraživanja o utjecaju digoksina na bolesnike sa ZS-om ograničeni su, a lijek se, prema današnjim saznanjima, može razmotriti u bolesnika u sinusnom ritmu sa simptomatskim HFrEF-om radi smanjenja rizika od rehospitalizacija (13) te u simptomatskih bolesnika s fibrilacijom atrijske i brzom odgovorom ventrikula, a u kojih su druge terapijske opcije ograničene (14).

Algoritam za farmakološko liječenje neakutnog ZS-a s reduciranom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula prikazan je na slici 2.

Prema načelima medicine zasnovane na dokazima, jasno su definirane početne i ciljne doze ACE-inhibitora, beta-blokatora, ARB-a i MRA, sakubitri/valsartana i ivabradina te prikazane u tablici 1.

TABLICA 1. Doziranje lijekova u bolesnika s HFrEF-om (ZS s reduciranom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula)

	početna doza (mg)	ciljna doza (mg)
<b>ACE-inhibitori</b>		
enalapril	2 x 2,5	2 x 20
lizinopril	1 x 2,5 – 5	1 x 20 – 35
ramipril	1 x 2,5	1 x 10
trandolapril	1 x 0,5	1 x 4
<b>beta-blokatori</b>		
bisoprolol	1 x 1,25	1 x 10
karvedilol	2 x 3,125	2 x 25
metoprolol sukcinat	1 x 12,5 – 25	1 x 200
nebivolol	1 x 1,25	1 x 10
<b>ARB</b>		
valsartan	2 x 40	2 x 160
losartan	1 x 50	1 x 150
kandesartan	1 x 4 – 8	1 x 32
<b>MRA</b>		
eplerenon	1 x 25	1 x 50
spironolakton	1 x 25	1 x 50
<b>ARNI</b>		
sakubitril/valsartan	2 x 49/51	2 x 97/103
<b>blokatori If-receptora</b>		
ivabradin	2 x 5	2 x 7,5
<b>diuretici</b>		
furosemid	20 – 40	40 – 240
torasemid	5 – 10	10 – 20

Kratice: ACE – inhibitori angiotenzin-konvertaze; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora; ARNI – inhibitori angiotenzinskih receptora i neprilizina. Modificirano prema: 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129–200.

## Kako liječiti HFpEF i HFmrEF? \_\_\_\_\_

Svaki šesti bolesnik stariji od 65 godina koji se prezentira novonastalom zaduhom u naporu ima neprepoznati ZS uz veću vjerojatnost da se radi o HFpEF-u nego o HFrEF-u (15, 16). Udio HFpEF-a široko varira u rasponu od 22 do 73%, a ovisi o primijenjenim kriterijima, proučavanoj populaciji, tipu ustanove iz koje su bolesnici regrutirani, dobi, spolu te drugim varijablama. Danas znamo da HFpEF ima drukčiji epidemiološki i etiološki profil pa su u usporedbi s HFrEF-om ovi bolesnici stariji, veća je prevalencija žena, češće boluju od arterijske hipertenzije i fibrilacije atriya, a rjeđe imaju podatak o preboljelom infarktu miokarda (1, 17).

Patofiziološke odrednice HFpEF-a i HFmrEF-a heterogene su, a ovi bolesnici često imaju i različite kardiovaskularne (arterijska hipertenzija, koronarna bolest srca, fibrilacija atriya) te nekardiovaskularne (šećerna bolest tipa 2, pretilost, kronična opstruktivna plućna bolest, kronična bubrežna bolest, anemija) komorbiditete. Ne čudi stoga da je kod njih češći nekardiovaskularni od kardiovaskularnog uzroka hospitalizacije i smrti (1).

Nijedna terapijska opcija nije u HFpEF-u i HFmrEF-u do sada pokazala znatan učinak na smanjenje pobola i smrtnosti, no budući da se često radi o bolesnicima visoke dobi koji obično imaju vrlo izražene simptome i poremećenu kvalitetu života, smanjenje tegoba realan je i važan terapijski cilj. Postojeće studije pokazuju da u sadašnjoj kliničkoj praksi tek nešto manji broj bolesnika s HFpEF-om i HFmrEF-om dobiva diuretike, beta-blokatore, MRA, ACE i ARB u odnosu prema bolesnicima s HFrEF-om. Istodobno, skrb o ovim bolesnicima neminovno uključuje dijagnostiku i liječenje komorbiditeta, a zanimljivo je da su studije usmjerene liječenju arterijske hipertenzije, fibrilacije atriya i koronarne bolesti pokazale smanjenje novonastalog ZS-a (1)

### Terapija HFpEF-a i HFmrEF-a

uklanjanje simptoma

dijagnostika i liječenje komorbiditeta

Diuretici smanjuju kongestiju i poboljšavaju simptome i znakove u ZS-u bez obzira na razinu LVEF-a, odnosno u svim (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) oblicima ZS-a. Ne postoje podaci da beta-blokatori i MRA poboljšavaju simptome u bolesnika s HFpEF-om i HFmrEF-om, a dokazi o utjecaju ACE-a i ARB-a na simptome u ovih su bolesnika još dvojbeni (1, 9, 18).

## Revidirane indikacije za resinkronizacijsku terapiju u ZS-u? \_\_\_\_\_

U odnosu prema prethodnim ESC-ovim smjernicama za zatajivanje srca revidirane su i promijenjene preporuke za primjenu CRT-a (CRT – srčana resinkronizacijska terapija) (1, 2).

### CRT je preporučljiv:

- u simptomatskih bolesnika sa ZS-om u sinusnom ritmu i s trajanjem QRS-a  $\geq 150$  ms i QRS-om morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om  $\leq 35\%$  usprkos optimalnoj farmakološkoj

terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (I A)

- u simptomatskih bolesnika sa ZS-om u sinusnom ritmu i s trajanjem QRS-a od 130 do 149 ms i QRS-om morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om  $\leq 35\%$  usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (I B)
- CRT kao metoda izbora u odnosu prema elektrostimulaciji desnog ventrikula u bolesnika s HFrEF-om bez obzira na status NYHA koji imaju indikaciju za ventrikularnu elektrostimulaciju i visok stupanj AV-bloka, sve radi smanjenja mortaliteta. Navedeno uključuje i bolesnika s fibrilacijom atriya (I A).

### CRT se može razmotriti:

- u simptomatskih bolesnika sa ZS-om u sinusnom ritmu i s trajanjem QRS-a  $\geq 150$  ms i QRS-om koji nije morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om  $\leq 35\%$  usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (IIa B)
- u simptomatskih bolesnika sa ZS-om u sinusnom ritmu i s trajanjem QRS-a od 130 do 149 ms i QRS-om koji nije morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om  $\leq 35\%$  usprkos farmakološkoj terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (IIb B)
- radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta u bolesnika koji usprkos optimalnomu farmakološkom liječenju funkcionalnog statusa NYHA III i IV imaju LVEF  $\leq 35\%$  i atrijsku fibrilaciju s QRS-om  $\geq 130$  ms (IIb B)
- u bolesnika s konvencionalnim elektrostimulatorom srca ili ICD-om u kojih se razvilo pogoršanje simptoma ZS-a usprkos optimalnomu farmakološkom liječenju i koji imaju visoku zastupljenost elektrostimulacije desnog ventrikula; navedeno se ne odnosi na bolesnike sa stabilnim ZS-om (IIb B).

### CRT je kontraindiciran:

- u bolesnika koji imaju QRS  $< 130$  ms (III A).

## Akutni ZS u novim smjernicama \_\_\_\_\_

Uz aktualiziranje koncepta što ranijega terapijskog djelovanja u akutnom ZS-u utemeljenom na usporedbi s načelima liječenja AKS-a, a koji smo istaknuli na početku ovog prikaza, nove ESC-ove smjernice za ZS detaljnije od prethodnog izdanja razrađuju područje akutnog popuštanja srca. Osim razmatranja samih kliničkih oblika pojavnosti (*de novo* ZS ili akutizacija kroničnog ZS-a), one detaljno razrađuju etiologiju i prognostičko značenje kliničke prezentacije s posebnim naglaskom na očekivan loš ishod bolesnika s hipotenzijom i znakovima hipoperfuzije, donose razrađeni algoritam hitne dijagnostike te farmakološkog i nefarmakološkog liječenja, obrade i dugoročne skrbi nakon stabilizacije kliničkog stanja. Opsegom, razinom dokaza i uključenim podacima smjernice u dijelu o akutnom ZS-u nadilaze svrhu ovog prikaza (1).

## ZAKLJUČAK

Nove ESC-ove smjernice za ZS sadržajno i metodološki donose jasan kontinuitet u odnosu prema prethodnom izdanju iz 2012. godine. Glavne kritike koje su neki eksperti javno uputili već na njihovu predstavljanju u svibnju ove godine odnose se na znatno proširenje dijelova teksta posvećenih akutnom ZS-u činjenicama utemeljenim na nižim razinama dokaza (pretežno konsenzusom stručnjaka) te na istaknute stroge uvjete za propisivanje novog lijeka, sakubitriila/valsartana o čemu su nove američke smjernice zauzele liberalnije stajalište (1, 19).

Bez obzira na navedeno, nove ESC-ove smjernice za ZS nedvojbeno su sveobuhvatne i iscrpne, uspješno implementiraju nove znanstvene spoznaje u obrađenom području te na najbolji način promoviraju načela suvremene medicine zasnovane na dokazima. Podjednako korisne u edukaciji i rutinskom radu, one će u godinama pred nama bez dvojbe biti koristan pratilac ne samo specijalista kardiologa već i svih kliničara koji djeluju u širem području kardiovaskularnih bolesti.

Ako nijedan od navedenih elemenata nije patološki, nije vjerojatno da bolesnik ima ZS pa bi trebalo razmisliti o drugoj dijagnozi.

Ako u procjeni vjerojatnosti postojanja ZS-a (anamneza, fizikalni status, EKG) pronađemo jedan ili više patoloških elemenata, indicirano je odrediti razinu natriuretskih peptida

(BNP – moždani natriuretski peptid; NT-proBNP – N-terminalni moždani natriuretski propeptid) u serumu pa ako su oni znatno povišeni, uputiti bolesnika na ultrazvuk srca. Direktno upućivanje na ehokardiografiju, a bez prethodnog određivanja natriuretskih peptida dolazi u obzir samo ako ovi laboratorijski parametri nisu rutinski dostupni.

Ehokardiogram je konačna pretraga koja potvrđuje ili isključuje postojanje ZS-a. Ako se njome ZS isključi, potrebno je razmotriti drugi, nekardijalni uzrok simptoma u promatranog bolesnika. Ehokardiografski potvrđeni ZS upućuje nas na potrebu da započnemo s terapijom te ujedno daje korisne podatke u definiranju etiologije ZS-a, a što je također obaveza kliničara u ranoj fazi nakon potvrde dijagnoze.

Prema individualnim specifičnostima, kada je potvrđena sumnja na postojanje ZS-a, zadatak je liječnika specijalista kardiologa ordinirati daljnju specifičnu dijagnostičku obradu kojom će se utvrditi uzrok ZS-a i razmotriti mogućnost etiološkog liječenja. Također, daljnja obrada koja se redovito provodi paralelno s liječenjem, procijenit će moguće komorbiditete koji mogu utjecati na ukupan klinički status, liječenje i prognozu bolesnika sa ZS-om. Tako se u novim smjernicama radiogram srca i pluća koji je prije bio tradicionalno prva dijagnostička metoda pri sumnji na ZS smatra indiciranim tek kod bolesnika sa sumnjom na plućnu ili drugu bolest koja uza ZS može pridonijeti razvoju dispneje, a samu pretragu pozicionira korisnom u prvom redu pri akutnim epizodama popuštanja srca (1).

## LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
2. McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847.
3. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
4. McMurray JV. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015;36:3467–70.
5. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107.
6. Kostis JB, Davis BR, Cutler J i sur. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212–6.
7. Sciarretta S, Palano F, Tocci G i sur. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. *Arch Intern Med* 2011;171:384–94.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM i sur. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
9. Faris RF, Flather M, Purcell H i sur. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
10. Faris R, Flather M, Purcell H i sur. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;376:875–85.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS i sur. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

12. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S i sur. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
13. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
14. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM i sur. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
15. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A i sur. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772-7.
16. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* 2011;13:467-71.
17. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM i sur. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-9.
18. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ i sur. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
19. 2016 ACC/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. *J Card Fail* 2016;22:659-69.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Izv. prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.  
Odjel za kardiomiopatije, upalne  
i valvularne bolesti srca  
Zavod za kardiovaskularne bolesti,  
Klinika za internu medicinu  
KBC Rijeka  
T. Strižića 3  
51000 Rijeka  
e-mail: alen.ruzic1@ri.t-com.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

3. 10. 2016. / October 3, 2016

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

7. 10. 2016. / October 7, 2016

