

Suzana Milanović Ravter<sup>1</sup>

# Optimalna obravnava bolnika s srčnim popuščanjem v ambulanti zdravnika družinske medicine

## *Optimal Treatment of Heart Failure Patients in Family Physician Practices*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno popuščanje, iztisni delež levega prekata, kompenzatorni mehanizmi, prekatni natriuretični peptid, temeljna zdravila, neprilizinski inhibitor, srčno resinhronizacijsko zdravljenje

Srčno popuščanje je klinični sindrom, katerega pogostost iz leta v leto narašča. Zaradi visoke umrljivosti in več potrebah po bolnišničnem zdravljenju, ki jih povzročajo hitrejša napredovanja bolezni, se znižuje kakovost življenja in povečujejo stroški zdravljenja. Pomembno je, da bolnike s srčnim popuščanjem pravočasno prepoznamo in jih ustrezno zdravimo, s čimer lahko bistveno vplivamo na kakovost življenja bolnikov in njihovo preživetje. Na razpolago imamo temeljna zdravila in simptomatska zdravila ter novejši neprilizinski zaviralec, ki se je izkazal za dobro prenosljivo in najučinkovitejše zdravljenje srčnega popuščanja z iztisnim deležem pod 40 % v ambulantnem zdravljenju. Za napredovale oblike srčnega popuščanja se poslužujemo invazivnih metod zdravljenja (srčno resinhronizacijsko zdravljenje, presaditev matičnih celic, mehanska podpora levega prekata in presaditev).

### ABSTRACT

KEY WORDS: heart failure, ejection fraction of left ventricle, compensatory mechanism, brain natriuretic peptide, fundamental medicines, neprylisin inhibitor, cardiac resynchronization therapy

Heart failure is a clinical syndrome and its frequency is increasing year by year. Due to high mortality rate and the increased need for hospitalizations that lead to faster disease progression, lower quality of life and increase the cost of treatment, it is important that patients with heart failure are identified and treated in a timely manner, which can significantly affect the patients' quality of life and survival. Fundamental and symptomatic medicines are available, as well as a newer neprylisin inhibitor, which has proven to be a well-tolerated and most effective therapy for heart failure with an ejection fraction of less than 40% in outpatient treatment. For advanced heart failure, invasive treatments are used (cardiac resynchronization therapy, stem cell transplantation, left ventricular mechanical support and transplantation).

<sup>1</sup> Suzana Milanović Ravter, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Ulica talcev 5, 2000 Maribor; suzana.milanovic-ravter@zd-mb.si

## UVOD

Kronično srčno popuščanje je bolezensko stanje, pri katerem okvarjeno srce ob normalnih polnilnih tlakih ni zmožno črpati dovolj krvi, da bi zadostilo presnovnim potrebam organizma brez stalne aktivacije kompenzatornih mehanizmov (1). Gre za klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih boleznih – najpogosteje nastane zaradi koronarne bolezni, arterijske hipertenzije ali bolezni srčnih zaklopk. Ostali razlogi, kot so nepravilnosti endokarda, perikarda, motenj srčnega ritma ali prevajanja, so redkejši (2).

Srčno popuščanje je prisotno pri 2–5 % splošne populacije, pri starejših od 65 let pa delež presega 10 %. Je edina bolezen srca in žilja, katere pogostost iz leta v leto narašča, saj se incidenca srčnega popuščanja vsako leto poveča za 2 %. Po nekaterih napovedih naj bi delež starostnikov s srčnim popuščanjem do leta 2040 presegel 20 % (3).

## Delitev glede na iztisni delež levega prekata

Glede na vrednost iztisnega deleža (angl. *ejection fraction*, EF) levega prekata delimo srčno popuščanje na:

- srčno popuščanje z ohranjenim EF (> 50 %),
- srčno popuščanje z mejno zmanjšanim EF (40–49 %), in
- srčno popuščanje z zmanjšanim EF (< 40 %).

## Patofiziološki mehanizem srčnega popuščanja

Patofiziološki mehanizem srčnega popuščanja temelji na okvari črpalne funkcije srca ali na okvari polnjenja srca v fazi diastole. Okvara črpalne funkcije vodi v aktivacijo kroničnih kompenzatornih mehanizmov, ki privedejo do hemodinamskih sprememb s povišanjem polnitvenih tlakov ter zaradi hipoperfuzije ledvic do nevrohormonske aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s povišanjem aldosterona in aktivacijo simpatičnega živčevja, kar kratkoročno zagotovi organizmu zadovoljivo

perfuzijo, dolgoročno pa povzroča preoblikovanje miokarda z razrastom vezivnega tkiva in razširitev prekata ter posledično poslabševanje srčnega popuščanja (4).

## Simptomi in znaki srčnega popuščanja

Simptomi in znaki srčnega popuščanja so posledica zmanjšane minutnega srčnega iztisa in s tem zmanjšane perfuzije organov ter pljučne in/ali sistemske kongestije. Najpomembnejši simptomi so dispneja ob naporu, paroksizmalna nočna dispneja, ortopneja, utrujenost, zmanjšana telesna zmogljivost, otekanje in nikturija. Preden postane klinična slika jasna, imajo bolniki lahko že asimptomatske nepravilnosti srca (sistolčno ali diastolično disfunkcijo srca), ki so predhodnik srčnega popuščanja, zato je pomembno zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje (3).

## Opredelitev simptomov

Opredelitev simptomov določamo po lestvici NYHA (New York Heart Association):

- NYHA I – brez simptomov in omejitve pri običajni telesni aktivnosti,
- NYHA II – blagi simptomi z blago dispnejo in utrujenostjo ter manjše omejitve pri običajnih telesnih aktivnostih, pri čemer v mirovanju ni težav,
- NYHA III – pomembna omejitve telesne zmogljivosti, že minimalni napori povzročajo hitro utrujenost in prekomerno zadihanost, brez simptomov so le v mirovanju, in
- NYHA IV – velike omejitve pri vsakdanjih aktivnostih, simptomatski so že v mirovanju in so praktično priklenjeni na posteljo.

Najpomembnejši znaki srčnega popuščanja so obojestranski bazalni poki nad pljuči, prekomerno polnjene vratne vene, tretji ton, tahikardija, vtisljivi edemi nog, hladne okončine s periferno cianozo, povečana jetra in ascites. Kazalci slabe perfuzije so še hipo-

tenzija ob zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin I-converting enzyme*, ACE), hiponatriemija ter poslabšanje ledvične funkcije s posledično hiperkaliemijo.

### **Dodatne preiskave poleg osnovne diagnostike**

K osnovni diagnostiki srčnega popuščanja sodijo laboratorijske preiskave, EKG, RTG p/c in UZ srca kot temeljna preiskava.

Laboratorijske preiskave naj obsegajo hemogram, elektrolite, dušične retente, jetrne teste, teste koagulacije in po možnosti določitev natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP), ki se sprošča iz prekatov ob povečanju polnilnih tlakov in je njegova zvišana koncentracija visoko občutljiva za srčno popuščanje. Ima ravno nasproten učinek kot RAAS (3).

EKG nima specifičnih sprememb, značilnih za srčno popuščanje, pomaga pa pri opredelitvi etiologije in napovedi izida bolezn srčnega popuščanja, pri čemer je slabša napoved pri širšem QRS-kompleksu in podaljšanju dobe QTc (5).

RTG p/c lahko pri srčnem popuščanju pokaže prerazporeditev pretoka, poudarjen intersticij, edem, povečano srčno senco in plevralni izliv.

UZ srca je ključna preiskava za postavitev diagnoze, ustrezno zdravljenje in spremljanje uspeha zdravljenja (2, 3).

Med diferencialno diagnostiko moramo biti pozorni predvsem na bolezn pljuč, na kronično vensko popuščanje, limfedeme in neželene učinke zdravil.

### **Zdravljenje srčnega popuščanja**

Načini zdravljenja so neposredno povezani s stopnjo bolezn. Pri blažji obliki zadoščajo nefarmakološki ukrepi (omejitev soli na 2–3 g dnevno, omejitev vnosa tekočine, znižanje telesne teže (TT) na indeks telesne mase (ITM) pod 30, prenehanje kajenja in uživanja alkohola, redno vsakodnevno tehtanje in ob porastu TT ustrezno ukrepanje)

in zdravljenje z zdravili (6, 7). Pri napredovalem srčnem popuščanju pa so potrebne invazivne metode zdravljenja (srčno resin-hronizacijsko zdravljenje, presaditev matičnih celic, mehanska podpora levega prekata ali presaditev srca).

Cilj zdravljenja srčnega popuščanja z znižanim EF levega prekata je zmanjšanje simptomov, izboljšanje splošne zmogljivosti in kakovosti življenja ter zmanjšanje števila sprejemov v bolnišnico in poslabšanj (3, 8).

Temelj zdravljenja predstavljajo nevrohormonalni antagonisti (zaviralci ACE, antagonisti aldosterona in zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$ ). K temeljnemu zdravljenju se po potrebi dodajo diuretiki. Novejše zdravilo, ki združuje sartan (valsartan) in neprilizinski zaviralec (sakubitril), ki preprečuje razgradnjo BNP in s tem podaljša njegove ugodne učinke, se je v raziskavah pokazalo učinkovitejše od zaviralcev ACE glede na umrljivost in potrebe po sprejemu v bolnišnico. Kombinacija valsartan/sakubitril se priporoča za ambulantno zdravljenje bolnikov, ki so kljub optimalnemu zdravljenju s temeljnimi zdravili še simptomatski in ustrezajo merilom (8, 9).

### **Zaviralci angiotenzinske konvertaze**

Zaviralci ACE so temeljno zdravilo za srčno popuščanje, ki delujejo vazodilatatorno in tako zmanjšujejo preobremenitev levega prekata. Treba jih je titrirati do najvišjega odmerka, ki ga bolniki še prenašajo, da se zagotovi zadostna zavora RAAS. Priporočljivi so tudi pri asimptomatskih bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata. Pomembnih kliničnih razlik med posameznimi zaviralci ACE ni. Absolutna kontraindikacija za zdravljenje je obojestranska stenoza renalnih arterij in angioedem. Relativne kontraindikacije so arterijska hipertenzija, ledvično popuščanje (kreatinin > 150 mmol/l), hiperkaliemija ( $K^+$  > 5,4 mmol/l), mitralna in aortna stenoza ter hipertrofična kardiomiopatija z obstrukcijo v iztočnem

delu levega prekata. Stranski učinki so lahko hipotenzija, kašelj, hiperkaliemija in ledvično popuščanje, zato so potrebne redne kontrole elektrolitov in dušičnih retentov (2, 3). Ob neprenašanju zaviralcev ACE se jih zamenja s sartani, zlasti kandesartan in valsartan sta pokazala učinkovitost za zmanjšanje sprejemov v bolnišnico in podaljšanje življenja (3, 8).

### **Zaviralci adrenergičnih receptorjev $\beta$**

Zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$  se uporabljajo kot temeljno zdravilo pri stabilnih bolnikih s srčnim popuščanjem, delujejo antiaritmično in izboljšujejo krčljivost miokarda. Sprva uvedemo majhne odmerke, ki jih postopoma (več tednov ali več mesecev) zvišujemo do tarčnih odmerkov. Kontraindikacije so bronhialna astma, atrioventrikularni (AV) blok II. ali III. stopnje, bolezen sinusnega vozla in hipotenzija. Pri uvajanju in povečevanju odmerkov redko pride do hipotenzije, bradikardije, AV-blokov ali poslabšanja srčnega popuščanja, zaradi česar zdravljenje običajno prekinemo (3, 8).

### **Antagonisti aldosterona**

Antagonista aldosterona (spironolakton in eplerenon) imata blažji diuretčni učinek in močan zaviralni učinek nevrohormonalnega sistema. Uporabljata se pri napredovalem srčnem popuščanju. Spironolakton je priporočljiv za simptomatske bolnike z EF  $\leq 35\%$ , eplerenon pa za bolnike s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu. Skupaj z zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, zato so potrebne redne kontrole serumskega kalija (10, 11).

### **Neprilizinski zaviralec angiotenzinskega receptorja**

Neprilizinski zaviralec angiotenzinskega receptorja (angl. *angiotensin receptor neprylisin*

*inhibitor*, ARNI) je nova terapevtska skupina, ki deluje na RAAS in na endopeptidazni sistem. Prvo tovrstno zdravilo združuje valsartan in sakubitril in preprečuje razgradnjo natriuretičnih peptidov (ANP in BNP), s čimer se povečujejo njihovi fiziološki učinki (povečana diureza, natriureza in relaksacija miokarda). To zdravilo hkrati preprečuje preoblikovanje miokarda in deluje na simptome srčnega popuščanja. Raziskave so pokazale, da tako zmanjšuje število sprejema bolnikov v bolnišnice, nenadno srčno-žilno smrt za 20 % ter podaljša življenje za eno do dve leti. Učinkovitost zdravljenja lahko spremljamo z določitvijo koncentracije N-terminalnega prohormona možganskega natriuretskega peptida (NT-proBNP) v krvi. Ta je znižana, saj je delovanje BNP podaljšano. Zdravilo se je izkazalo za dobro prenosljivo (8, 9, 12, 13).

Namenjeno je bolnikom s srčnim popuščanjem z EF  $< 40\%$  in sodijo v razred NYHA II–IV. Kontraindicirano je pri hiperkaliemiji, končni ledvični ali jetrni odpovedi ter znanem angioedemu po zaviralcu ACE ali sartanu. Pred uvedbo je treba za vsaj 36 ur prekiniti zaviralec ACE. Začnemo z najnižjim odmerkom in ga postopoma na 2–4 tedne titriramo do najvišjega še prenosljivega odmerka. Pri tem pazimo na simptomatsko hipotenzijo in raven serumskega kalija (9, 12).

### **Ivabradin**

Ivabradin upočasni utrip in se uporablja kot alternativa ali nadgradnja zaviralcev adrenergičnih receptorjev  $\beta$  pri bolnikih z EF  $\leq 35\%$  in frekvenco srca  $\geq 70$  na min. Še dodatno izboljšuje simptome in znake srčnega popuščanja ter zmanjšuje smrtnost (3).

### **Antagonisti kalcijevih kanalov**

Za zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem se ne priporoča uporaba antagonistov kalcijevih kanalov, saj so za njih potencialno nevarni. Varen je le amlodipin (3).

## Invazivno zdravljenje

Srčno resinhronizacijsko zdravljenje (angl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT) je indicirano pri bolnikih v razredih NYHA III ali IV, pri katerih se v šestih mesecih ne doseže želenega uspeha z optimalnim zdravljenjem z zdravili. Bolniki morajo biti v sinusnem ritmu z  $EF \leq 35\%$  in  $QRS \geq 150$  ms. Z vstavitvijo CRT in dvoprekatnim spodbujanjem se zmanjša nesinhronost krčenja levega prekata, ki nastane zaradi motene povezave med električno in mehansko aktivnostjo prekatov in se s tem izboljša črpalna funkcija srca (14).

## ZAKLJUČEK

Preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem se je v zadnjih letih bistveno izboljšalo, vendar smrtnost še vedno ostaja zelo visoka: prvih pet let preživi manj kot polovica bolnikov. Umrljivost v razredu NYHA III je 15–20 % letno, v NYHA IV pa več kot 50 % letno (3). Zaradi slabe napovedi izida bolezni in rasti incidence za 2 % letno, je pomembno, da bolnike prepoznamo pravočasno in jih začnemo zdraviti še, ko so ali se zdijo asimptomatski in je sistolična disfunkcija vidna le na UZ srca. Lahko jih prepoz-

namo ob bežni kontroli v ambulanti družinskega zdravnika, čeprav sami ne navajajo nobenih težav, ker so se morebiti nanje že navadili. Pomembno je tudi, da jih zdravimo z vsemi razpoložljivimi zdravili s titracijo do najvišjih še prenosljivih odmerkov ter po potrebi še s CRT. Obravnava bolnika je sicer interdisciplinarna, vendar njegovo vodenje sodi v ambulanto družinskega zdravnika, ki lahko s sprotnimi kontrolami uravnava zdravljenje in prepreči akutna poslabšanja, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico, kajti to lahko namreč poslabša bolnikovo stanje in večja potrebo po ponovnem sprejemu ter za šestkrat poveča smrtnost bolnikov (9, 12). Ob vsaki kontroli je posebej pomembno opomniti bolnike na pomen nefarmakoloških ukrepov, rednega tehtanja in prilagoditve odmerka diuretika, pri čemer jim lahko za domov ponudimo dnevnik, v katere si bodo zapisovali domače meritve tlaka in telesne teže. Poslanstvo družinskega zdravnika je celostno vodenje bolnika, kamor sodi tudi psihološka podpora pogosto anksioznih in depresivnih bolnikov ob slabi kakovosti življenja in skrb za cepljenje proti gripi in pnevmokoku (15–18).

**LITERATURA**

1. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J.* 1998; 135: S204–15.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (15): e1–90
3. Vrtovec B, Poglajen G. Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja. *Zdrav Vestn.* 2011; 80: 302–15.
4. Mansur SJ, Hage FG, Oparil S. Have the renin-angiotensin-aldosterone system perturbations in cardiovascular disease been exhausted? *Curr Cardiol Rep.* 2010; 12 (6): 450–63.
5. Monzo L, Schiariti M, Calvisi PF, et al. Association of patient-reported outcomes and heart rate trends in heart failure: A report from the Chiron project. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 576.
6. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: An observational study. *Lancet.* 2003; 361: 1077–83.
7. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 192–200.
8. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Innovations in pharmacological treatment of heart failure. *Vnitr Lek.* 2019; 65 (10): 611–9.
9. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016; 102: 1342–7.
10. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309–21.
11. Enzan N, Matsushima S, Ide T, et al. Spironolactone use is associated with improved outcomes in heart failure with mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020.
12. Okumura N, Jhund PS, Gong J. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail.* 2016; 9 (9): e003212.
13. Nandal S, Chow CL, Hannah V. Tolerability and efficacy of sacubitril/valsartan in clinical practice. *Intern Med J.* 2020; 10.1111/imj.14749.
14. Rørth R, Dewan P, Kristensen SL. Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2020.
15. Scherer M, Himmel W, Stanske B, et al. Psychological distress in primary care patients with heart failure: A longitudinal study. *Br J Gen Pract.* 2007; 57 (543): 801–7.
16. Kadoglou NPE, Bracke F, Simmers T et al. Influenza infection and heart failure—vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev.* 2017; 22: 329–36.
17. Vardeny O, Claggett B, Udell JA. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (2): 152–8.
18. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF. Can vaccinations improve heart failure outcomes? *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (3): 194–203.